

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Maio de 2021

Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.



Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: SUGESTÃO DE UM ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DA DOR NEUROPÁTICA, PROPOSTO PELO NPS (2017) (14).....	18
Figura 2: ALGORITMO DE MANEJO DA FIBROMIALGIA PROPOSTO PELA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM.	19
Figura 3: ALGORITMO DE TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA NEUROPÁTICA.	20
Figura 4: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.	26
Figura 5: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE REDUÇÃO DE DOR PELA ESCALA NRS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.....	29
Figura 6: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	29
Figura 7: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	30
Figura 8: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	31
Figura 9: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.	31
Figura 10: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	32
Figura 11: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE REDUÇÃO DE DOR PELA ESCALA NRS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	34
Figura 12: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	34
Figura 13: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	35
Figura 14: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	38
Figura 15: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	38
Figura 16: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.	39
Figura 17: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA ESCALA NRS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA POR LESÃO.	41
Figura 18: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA POR LESÃO NO MODELO FREQUENTISTA.	41
Figura 19: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR COM PACIENTES COM DND.	42
Figura 20: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	43
Figura 21: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA POR LESÃO.	44
Figura 22: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	79
Figura 23: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	79
Figura 24: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	80
Figura 25: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	80
Figura 26: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	80
Figura 27: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	81
Figura 28: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	81
Figura 29: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	82
Figura 30: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	82

Figura 31: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	83
Figura 32: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	83
Figura 33: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	83
Figura 34: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	84
Figura 35: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	84
Figura 36: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.	85
Figura 37: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	85
Figura 38: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	86
Figura 39: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	86
Figura 40: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	87
Figura 41: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	87
Figura 42: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	88
Figura 43: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	88
Figura 44: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	89
Figura 45: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: ANTIDEPRESSIVOS E ANTIÉPILÉPTICOS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA (4).....	20
Quadro 2: Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	21
Quadro 3: VALOR UNITÁRIO DO DULOXETINA 30 MG E 60 MG DE ACORDO COM AS BASES PAINEL DE PREÇOS DO MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO E CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED).	23
Quadro 4: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).	24
Quadro 5: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.	24
Quadro 6: RELAÇÃO DOS ECR INCLUÍDOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E NA PRESENTE SELEÇÃO POR TIPO DE PARTICIPANTES E INTERVENÇÕES COMPARADAS.	27
Quadro 7: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.	30
Quadro 8: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO NO MODELO FREQUENTISTA.	32
Quadro 9: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.	35
Quadro 10: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.	39
Quadro 11 : AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	45
Quadro 12: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.....	47

Quadro 13: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.....	50
Quadro 14: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.....	51
Quadro 15: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA PÓS-LESÃO.....	52
Quadro 16: Características da análise de custo-MINIMIZAÇÃO.....	53
Quadro 17: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.....	54
Quadro 18: POSOLOGIAS MÍNIMA E MÁXIMA DOS MEDICAMENTOS CONSIDERADAS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA.....	54
Quadro 19: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS USUAIS DOS MEDICAMENTOS.....	55
Quadro 20: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA AO LONGO DOS ANOS.....	56
Quadro 21: CUSTOS ESTIMADOS DO CENÁRIO BASE ATUAL, NO QUAL TODOS OS PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA UTILIZAM IGUALMENTE OS MEDICAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO SUS (AMITRIPTILINA, CLOMIPRAMINA, FLUOXETINA E NORTRIPTILINA), COM AS POSOLOGIAS USUAIS DE TODOS OS MEDICAMENTOS.....	56
Quadro 22: <i>MARKET SHARE</i> DOS MEDICAMENTOS AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.....	57
Quadro 23: <i>MARKET SHARE</i> DOS MEDICAMENTOS AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.....	57
Quadro 24: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM O <i>MARKET SHARE</i> INICIAL DE 4%.....	57
Quadro 25: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM O <i>MARKET SHARE</i> INICIAL DE 2%.....	57
Quadro 26: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.....	58
Quadro 27: Custo incremental com a incorporação da duloxetina em diferentes cenários.....	59
Quadro 28: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO AS PREVALÊNCIAS MÍNIMA E MÁXIMA.....	59
Quadro 29: <i>MARKET SHARE</i> DA DULOXETINA AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.....	60
Quadro 30: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA COM A POSOLOGIA MÍNIMA ou usual (DULOXETINA 60 MG/DIA).....	60
Quadro 31: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA COM A POSOLOGIA MÁXIMA (DULOXETINA 120 MG/DIA).....	60
Quadro 32: Medicamentos potenciais para dor neuropática e para fibromialgia.....	63
Quadro 33: RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3 E SEUS RESPECTIVOS MOTIVOS DE EXCLUSÃO.....	71
Quadro 34: CARACTERÍSTICAS DOS ECR INCLUÍDOS.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: TABELA EVIDENCE TO DECISION (ETD) PARA JULGAMENTO SOBRE A INCORPORAÇÃO PARA PACIENTES COM DOR CRÔNICA.....	61
--	----



1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	CONFLITO DE INTERESSE.....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO	11
4.	EXECUTIVE SUMMARY.....	14
5.	CONDIÇÃO CLÍNICA	17
5.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	17
5.2	TRATAMENTO RECOMENDADO	19
6.	A TECNOLOGIA	21
6.1	FARMACODINÂMICA.....	21
6.2	PREÇO DAS TECNOLOGIAS	23
7.	MÉTODO	24
7.1	OBJETIVO DO RELATÓRIO	24
7.2	PERGUNTA	24
7.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA	24
7.4	RISCO DE VIÉS, AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO RELATO E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS DESFECHOS.....	25
7.5	ELEGIBILIDADE E TRIAGEM	25
7.6	ANÁLISE DE DADOS	25
7.7	RESULTADOS	26
8.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	53
9.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	55
10.	DA EVIDÊNCIA À DECISÃO	61
11.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	63
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	63
13.	IMPLEMENTAÇÃO	64
14.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	65
	REFERÊNCIAS.....	67
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3.	71
	MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ECR.....	73
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3: AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DOS DOMÍNIOS DO CINEMA POR DESFECHO E POPULAÇÃO. ..	79



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da duloxetina para o tratamento da dor crônica neuropática e da fibromialgia pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor. O relatório foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio da parceria com o Ministério da Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS. O objetivo do presente trabalho é de avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário da duloxetina, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Duloxetina (ABRETIA®, CYMBALTA®, CYMBI®, DEPRASIL®, DUAL®, DUATLO®, DULORGRAN®, MYDULO®, NEULOX®, VELIJA®)

Indicação: Dor neuropática e fibromialgia.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em saúde (SCTIE/MS).

Introdução: A dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial, caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo. Por outro lado, a fibromialgia é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e ansiedade, sem uma etiologia conhecida. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da dor crônica é direcionado, atualmente, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Dada a complexidade do tratamento da dor crônica neuropática e a ausência de tratamento medicamentoso para tratar a fibromialgia, o presente relatório foi elaborado com o objetivo de compreender a viabilidade do uso de duloxetina no manejo dessas condições clínicas, visando sua possível incorporação no SUS.

Pergunta: O uso de duloxetina é mais eficaz, seguro e custo-efetivo que os antidepressivos já incorporados ao SUS (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina e clomipramina) para o tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia?

Evidências científicas: A busca pelas evidências retornou um total de 2.279 referências, das quais 19 foram incluídos, sendo 17 revisões sistemáticas e dois ensaios clínicos randomizados (ECR). Os ECR incluídos avaliaram pacientes com dor neuropática diabética, sendo a duloxetina comparada à amitriptilina e nortriptilina. No total, 26 diferentes ECR foram incluídos pelas 17 revisões e pela presente seleção, sendo que 16 avaliaram pacientes com fibromialgia, oito com dor neuropática diabética e dois com dor neuropática por lesão. Nas meta-análises diretas, para o desfecho de dor, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre tratamentos ativos e placebo. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre placebo e duloxetina 120 mg (*Odds Ratio*, OR=3,60; Intervalo de Confiança, IC 95%: 1,97 a 6,59); duloxetina 60 a 120 mg (OR= 3,99; IC 95%: 1,27 a 12,56); duloxetina 60 mg (OR = 2,24; IC 95%: 1,40 a 3,56); e nortriptilina 75 mg (OR=3,99; IC 95%: 1,24 a 1,87) para descontinuação por eventos adversos em pacientes com dor neuropática. Para pacientes com fibromialgia, os tratamentos ativos também não foram superiores ao placebo nas comparações diretas no que diz respeito à redução da dor. Descontinuação por eventos adversos foi estatisticamente significativa apenas para a comparação direta entre duloxetina 120 mg e placebo (OR = 2,18; IC 95%: 1,47 a 3,25). Nas meta-análises em rede conduzidas, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes ($p>0,05$) entre as intervenções (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina e duloxetina), independentemente da condição clínica (fibromialgia, dor neuropática diabética e dor neuropática por lesão) e das doses de todos os medicamentos, nem para o desfecho de redução da dor por escalas validadas, nem para os de descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Os ECR apresentaram alto risco de viés ou risco incerto pela ferramenta de risco de viés da Cochrane. A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises indiretas foi avaliada pelo *Confidence in Network Meta-Analysis* (CiNeMa) e apresentaram qualidade global muito baixa para a maioria das comparações, principalmente devido ao risco de viés dos estudos incluídos, inconsistência e incoerência.

Avaliação econômica: Como as evidências demonstraram não haver diferenças estatisticamente significantes entre a eficácia e segurança da duloxetina e amitriptilina, fluoxetina e nortriptilina, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização, em um horizonte temporal de 12 meses. A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde e os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando o menor valor registrado para compras públicas administrativas, modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 a 14/01/2021. Ademais, foram consideradas apenas as apresentações que se adequam exatamente às posologias usuais relatadas pelas bulas. Assim, para uma mesma efetividade, foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 687,46, R\$ 618,48, R\$ 687,38 e R\$ 663,12 em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina, respectivamente. Na análise de sensibilidade, em todos os cenários houve o custo incremental da duloxetina em relação

aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, sendo que esse custo incremental por paciente variou de R\$ 664,56 a R\$ 1.374,3360, sendo o menor e o maior custos incrementais em relação aos medicamentos clomipramina no cenário das posologias mínimas e a fluoxetina no cenário das posologias máximas. Destaca-se que a principal limitação na avaliação econômica apresentada decorre das incertezas das evidências que embasaram a escolha da análise de custo minimização, uma vez que essas evidências apresentaram em sua maioria alto risco ou risco incerto de viés e qualidade da evidência dos desfechos considerada muito baixa. Ademais, existe ainda incertezas acerca das posologias dos medicamentos utilizadas na vida real.

Avaliação de impacto orçamentário: Para estimar o custo do tratamento medicamentoso foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA para tratamento da dor crônica e a dose assumida foi aquela prevista na bula dos medicamentos e majoritariamente utilizada nos ECR incluídos. Foram considerados na análise os menores preços registrados para compras públicas administrativas na base BPS, modalidade pregão. Foi considerado o custo médio anual desses medicamentos, nas posologias usuais, de R\$ 23,49. Para cálculo do cenário base, ou seja, a população com dor neuropática elegível ao tratamento com duloxetina foram considerados os dados de demanda aferida obtidos na Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR), considerando todos os usuários de amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina no âmbito do SUS em 2019, aplicadas as prevalências de 9,7% para a depressão e 7% para a dor neuropática. As análises foram realizadas em um horizonte temporal de 5 anos. Foi considerado que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina) dividem igualmente o mercado. Dessa forma, no cenário base atual, o gasto total acumulado em cinco anos com os pacientes com dor neuropática, no cenário base seria de R\$ R\$ 100.669.388,38. Assumindo-se dois cenários alternativos de gasto com a incorporação da duloxetina, um cenário com um *market share* inicial de 4% para a duloxetina e um segundo cenário, esperando que devido ao maior custo da duloxetina, haveria algum tipo de restrição ao seu uso e por isso ela apresentaria uma menor difusão no mercado, com um *market share* inicial de 2%. Nesses cenários alternativos de incorporação da duloxetina para pacientes com dor neuropática, o custo total em cinco anos, seria de R\$201.361.544,04 a R\$379.073.503,46. Dessa forma, com a incorporação da duloxetina para dor neuropática haveria um aumento de gastos estimados, em cinco anos, de R\$100.692.155,65 a R\$278.404.115,07. Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada, na qual foram variadas as posologias dos medicamentos e conseqüentemente o custo anual dos tratamentos, revelando que em todos os cenários haveria um aumento dos gastos com a incorporação da duloxetina, estimado em cinco anos de R\$138.464.319,95 a R\$536.387.653,82, a depender a posologias dos medicamentos e do *market share*. Para a fibromialgia, não foi possível estimar a população aferida, uma vez que atualmente não existe tratamento medicamentoso disponível no SUS para fibromialgia. Assim, foi considerada uma de prevalência de 2% da população em geral para estimar a demanda epidemiológica, com taxa de acesso de 30%. Considerou-se um *market share* inicial de 4%. Para os cenários alternativos, foram considerados os custos médios anuais das posologias usuais e máxima da duloxetina, de R\$ 687,60 e R\$ 1.375,20, respectivamente. Dessa forma, a incorporação da duloxetina resultaria em um gasto total acumulado em cinco anos com pacientes com fibromialgia de R\$378.696.096,44 a R\$757.392.192,89. Destaca-se que há limitações na análise de impacto orçamentário, uma vez que existem incertezas em relação aos dados estimados de prevalência da fibromialgia, da depressão e da dor neuropática e de demanda aferida para a dor neuropática, além de incertezas acerca das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão.

Experiência internacional: As agências *National Institute for Health and Care Excellence*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* e *Scottish Medicines Consortium* recomendam o uso da duloxetina para pacientes com dor neuropática, enquanto o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* não avaliou a tecnologia para esta indicação.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Os medicamentos galcanezumabe, mirogabalin e TNX-102 (ciclobenzaprina) foram detectados no MHT para pacientes com dor neuropática e para fibromialgia.

Considerações finais: As evidências sugerem haver equivalência terapêutica entre amitriptilina, clomipramina, fluoxetina, nortriptilina e duloxetina para o tratamento fibromialgia, dor neuropática diabética e dor neuropática por lesão. Ressalta-se que a maioria dos ECR incluídos apresentou alto risco de viés e qualidade da evidência dos desfechos foi considerada muito baixa. Com relação aos aspectos econômicos, a análise de custo-minimização, identificou um custo incremental anual por paciente no cenário de incorporação da duloxetina em relação a todos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, sendo que esse custo incremental por paciente variou de R\$ 664,56 a R\$ 1.374,336090, sendo o menor e o maior

custos incrementais em relação aos medicamentos clomipramina no cenário das posologias mínimas e a fluoxetina no cenário das posologias máximas. Para as análises de impacto orçamentário foram feitos diferentes cálculos dos gastos da incorporação da duloxetina com dados de demanda aferida para pacientes com dor neuropática e com dados epidemiológicos para pacientes com fibromialgia. Com aumentos de gastos estimados, em cinco anos, com a incorporação da duloxetina para dor neuropática de R\$100.692.155,65 a R\$278.404.115,0. Já para os pacientes com fibromialgia, o gasto total, em cinco anos, estaria entre R\$378.696.096,44 a R\$757.392.192,89, a depender da posologia da duloxetina. Ressalta-se também importantes limitações nas análises econômicas, das evidências que embasaram a escolha da análise de custo minimização, uma vez que essas evidências apresentaram em sua maioria alto risco ou risco incerto de viés e qualidade da evidência dos desfechos considerada muito baixa. Ademais, existe ainda incertezas em relação a qual a real prevalência dessas condições, sobre as posologias dos medicamentos a serem utilizadas e suas divisões de mercado no cenário brasileiro, contudo, visando mitigar essas incertezas, vários cenários foram propostos, sendo que em todos a incorporação da duloxetina ocasionou aumento dos gastos.

Recomendação Preliminar da Conitec: Na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, em 06 de maio de 2021, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da duloxetina para o tratamento da dor neuropática ou fibromialgia. A deliberação considerou o fato das tecnologias avaliadas apresentarem eficácia e perfil de segurança semelhantes aos tratamentos já disponibilizados no SUS, a qualidade da evidência muito baixa para a maioria dos desfechos, além de resultarem em maior impacto orçamentário.

4. EXECUTIVE SUMMARY

Technologies: Duloxetine (ABRETIA®, CYMBALTA®, CYMBI®, DEPRASIL®, DUAL®, DUATLO®, DULORGRAN®, MYDULO®, NEULOX®, VELIJA®).

Context: Neuropathic pain is caused by injuries or diseases that affect the somatosensory system, characterized by spontaneous or abnormal pain evoked by stimulus. On the other hand, fibromyalgia is a chronic condition characterized by generalized musculoskeletal pain, fatigue, sleep disorders, cognitive impairment, and anxiety, without a known etiology. In Brazil, under the Unified Health System (SUS), the treatment of chronic pain is currently directed by the Chronic Pain National Guideline. Given the complexity of the treatment of chronic neuropathic pain and the absence of drug treatment to treat fibromyalgia, this report was prepared with the aim of understanding the feasibility of using duloxetine in the management of these clinical conditions, with a view to its possible incorporation into SUS.

PICO question: Is the use of duloxetine more effective, safe and cost-effective than the antidepressants already incorporated into SUS (amitriptyline, nortriptyline, fluoxetine and clomipramine) for the treatment of patients with neuropathic pain and fibromyalgia?

Scientific evidence: By systematically searching the literature, a total of 2,279 references were retrieved, of which 290 were excluded because they were duplicated. 40 references had their full texts evaluated and, of these, 19 studies were included, being 17 systematic reviews and 2 RCTs. The RCTs evaluated duloxetine in patients with diabetic neuropathic pain, compared to amitriptyline and nortriptyline. In total, 26 different RCTs were included by the 17 reviews and by this selection, 16 of which evaluated patients with fibromyalgia, 8 with diabetic neuropathic pain and 2 with neuropathic pain due to injury. In the pairwise meta-analyses, for the outcome of pain reduction, no statistically significant differences were observed between active treatments and placebo. There were statistically significant differences between placebo and duloxetine 120 mg (Odds Ratio, OR = 3.60; Confidence Interval, 95% CI: 1.97 to 6.59); duloxetine 60 to 120 mg (OR = 3.99; 95% CI: 1.27 to 12.56); duloxetine 60 mg (OR = 2.24; 95% CI: 1.40 to 3.56); and nortriptyline 75 mg (OR = 3.99; 95% CI: 1.24 to 1.87) for discontinuation due to adverse events in patients with neuropathic pain. For patients with fibromyalgia, active treatments were not superior to placebo in direct comparisons regarding pain reduction. Discontinuation due to adverse events was statistically significant only for the direct comparison between duloxetine 120 mg and placebo (OR = 2.18; 95% CI: 1.47 to 3.25). No differences were identified between duloxetine and the other drugs, both for pain reduction and treatment discontinuation, in any clinical condition evaluated ($p > 0.05$). RCTs presented a high risk of bias or uncertain risk, using the Cochrane risk of bias tool. The quality of evidence of the outcomes evaluated in the indirect meta-analyses was assessed by CiNeMa and showed very-low overall quality for most of the comparisons, mainly due to the risk of bias of included studies, incoherence, and inconsistency.

Economic Evaluation (EA): As the evidence demonstrated that there are no statistically significant differences between the effectiveness and safety of duloxetine and amitriptyline, fluoxetine or nortriptyline, cost-minimization analyses were conducted. The perspective adopted was that of the health system and the costs were restricted to those for the purchase of medicines. Furthermore, the only presentations considered were those that exactly fit the usual dosages recommended on the package inserts. Thus, for the same effectiveness, annual incremental costs per patient of BRL 687.46, BRL 618.48, BRL 687.38 and BRL 663.12 were identified in relation to the medicines currently available in SUS, amitriptyline, clomipramine, fluoxetine, and nortriptyline, respectively. In the sensitivity analysis, in all scenarios there was an incremental cost of duloxetine in relation to the drugs currently available in SUS, and this incremental cost per patient ranged from BRL 664.56 to BRL 1,374.3360, the lowest and the higher incremental costs compared to clomipramine drugs in the minimum dosage scenario and fluoxetine in the maximum dosage scenario. It is noteworthy that the main limitation in the economic evaluation presented arises from the uncertainties of the evidence that underpinned the choice of the cost minimization analysis, since these evidences mostly presented high risk or uncertain risk of bias and the quality of the evidence of the outcomes considered very low. In addition, there are still uncertainties about the dosages of medicines used in real life.

Budgetary Impact Assessment (BIA): To estimate the cost of drug treatment, pharmaceutical presentations registered with ANVISA for the treatment of chronic pain were considered, and the dose assumed was that prescribed in the package leaflet for medicines and mostly used in the included RCTs. The lowest prices recorded for administrative public purchases

on the BPS basis, trading session, were considered in the analysis. The average annual cost of these drugs, in the usual dosages, was BRL 23.49. To calculate the base scenario, that is, the population with neuropathic pain eligible for treatment with duloxetine, the measured demand data obtained from the National Database of Actions and Services of Pharmaceutical Assistance in SUS (BNAFAR). Were considered, considering all users of amitriptyline, clomipramine, fluoxetine and nortriptyline under the SUS in 2019, with a prevalence of 9.7% for depression and 7% for neuropathic pain. The analyses were carried out over a 5-year time horizon. It was considered that the drugs currently available in SUS (amitriptyline, clomipramine, fluoxetine and nortriptyline) divide the market equally. Thus, in the current base scenario, the total expense accumulated over five years with patients with neuropathic pain; in the base scenario would be BRL 100,669,388.38. Assuming two alternative spending scenarios with the incorporation of duloxetine, a scenario with an initial market share of 4% for duloxetine. A second scenario, hoping that due to the higher cost of duloxetine, there would be some kind of restriction on its use and therefore, it would present less diffusion in the market, with an initial market share of 2%. In these alternative scenarios for incorporating duloxetine for patients with neuropathic pain, the total cost over five years would range from BRL 201,361,544.04 to BRL 379,073,503.46. Thus, with the incorporation of duloxetine for neuropathic pain, there would be an increase in estimated expenses, in five years, from BRL 100,692,155.65 to BRL 278,404,115.07. A univariate deterministic sensitivity analysis was carried out, in which the dosages of the medications were varied and, consequently, the annual cost of treatments, revealing that in all scenarios there would be an increase in expenses with the incorporation of duloxetine, estimated in five years of BRL 138,464.319.95 to BRL 536,387,653.82. For fibromyalgia, it was not possible to estimate the measured population, since there is currently no drug treatment available in SUS for fibromyalgia. Thus, a prevalence of 2% of the general population was considered to estimate the epidemiological demand, with a healthcare access rate of 30%. An initial market share of 4% was considered. For the alternative scenarios, the average annual costs of the usual and maximum duloxetine dosages, of BRL 687.60 and BRL 1,375.20, respectively, were considered. Thus, the incorporation of duloxetine would result in a total accumulated expense in five years with patients with fibromyalgia from BRL 378,696,096.44 to BRL 757,392,192.89. It is noteworthy that there are limitations in the analysis of budgetary impact, since there are uncertainties in relation to the estimated data on the prevalence of fibromyalgia, depression and neuropathic pain and the measured demand for neuropathic pain, in addition to uncertainties about the dosages of medications to be used and the diffusion rate data.

International Experience: The international agencies NICE, CADTH and SMC recommend the use of duloxetine for patients with neuropathic pain, while the PBAC has not evaluated the technology for this indication.

Horizon scanning (HS): The medicines galcanezumab, mirogabalin and TNX-102 (cyclobenzaprine) were detected in HS for patients with neuropathic pain and for fibromyalgia.

Final considerations: The evidence suggests that there is therapeutic equivalence between amitriptyline, clomipramine, fluoxetine, nortriptyline and duloxetine for the treatment of fibromyalgia, diabetic neuropathic pain and neuropathic pain due to injury. It should be noted that most of the RCTs included presented a high risk of bias and the quality of the evidence of the outcomes was considered very low. With regard to economic aspects, the cost-minimization analysis identified an annual incremental cost per patient in the scenario of incorporation of duloxetine in relation to the drugs currently available in SUS, amitriptyline, clomipramine, fluoxetine and nortriptyline. This incremental cost per patient ranged from BRL 664.56 to BRL 1,374.336090, being the lowest and the highest incremental costs in relation to to clomipramine drugs in the minimum dosage scenario and fluoxetine in the maximum dosage scenario. For budgetary impact analyzes, different calculations of the costs of incorporating duloxetine were made with measured demand data for patients with neuropathic pain and with epidemiological data for patients with fibromyalgia. With estimated spending increases over five years with the incorporation of duloxetine for neuropathic pain from BRL 378,696,096.44 to BRL 757,392,192.89. For patients with fibromyalgia, the total expenditure, in five years, would be between BRL 1,262,320,321.48 to BRL 2,524,640,642.95, depending on the dosage of duloxetine. Important limitations in the economic analyzes are also highlighted, of the evidence that supported the choice of the cost minimization analysis, since these evidences mostly presented high risk or uncertain risk of bias and the quality of the evidence of the outcomes considered very low. In addition, there are still uncertainties as to which the real prevalence of these conditions, on the posologies of the drugs to be used and their market divisions in the Brazilian scenario, however, aiming to mitigate these uncertainties, several scenarios have been proposed, and in all of them the incorporation duloxetine caused an increase in spending.

Preliminary Recommendation: At the 97th Ordinary Meeting, on May 6, 2021, the Plenary decided that the matter should be made available for public consultation with a preliminary recommendation unfavorable to the coverage of duloxetine for the treatment of neuropathic pain or fibromyalgia. The deliberation considered that the available evidence suggest duloxetine has similar efficacy and safety compared to the treatments already available in SUS, and that the quality of evidence is very low for the majority of outcomes. In addition, its incorporation would result in greater budgetary impact.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês *International Association for the Study of Pain*) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial. A dor pode ser aguda ou crônica e o que as diferencia é a persistência da dor por período igual ou maior a três meses em indivíduos com dor crônica (1,2). Atualmente, a dor crônica não é mais considerada apenas um sintoma, e foi classificada na 11ª edição da Classificação Internacional das Doenças como uma condição clínica por si própria (2).

Aspectos clínicos e epidemiológico da dor neuropática

A dor crônica pode ter diferentes origens, sendo as principais a origem nociceptiva e a neuropática. A dor de origem nociceptiva se refere a condições dolorosas decorrentes de danos ao tecido não-neural que incorrem na ativação de nociceptores; enquanto a dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial propriamente dito (1). A dor de predomínio nociceptivo ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares (3) e geralmente responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES) (4). Já as dores neuropáticas são causadas por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial propriamente dito (1), e caracterizadas por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo, com distribuição neuroanatômica, e por experiências sensoriais como alodinia e disestesia na área dolorosa (5). Sensações dolorosas comumente relatadas pelos pacientes são queimação, dor intensa, formigamento, aperto ou sensações elétricas, bem como a perda de percepção nociva, mecânica ou térmica (6). Estima-se que a prevalência de dor neuropática esteja entre 7% e 8% da população geral (7,8), sendo particularmente alta entre indivíduos com diabetes (16%-26%) (9), câncer (10,8%) (10), e após infecção por herpes zoster (8%-19%) (9). Este tipo de dor apresenta incidência anual estimada em aproximadamente 1% (11). A dor neuropática apresenta uma carga econômica considerável, com custo médico superior ao de dores não neuropáticas e taxas de absenteísmo também mais elevadas (39,8% e 21,5%, respectivamente) (12).

A dor neuropática pode ser originada por lesões no sistema nervoso central (por exemplo, após acidente vascular encefálico, lesão na medula espinhal ou em pacientes com esclerose múltipla); ou no sistema nervoso periférico (em pacientes com neuralgia pós-herpética, lesão de nervos periféricos e neuropatia diabética) (13). A suspeita de dor neuropática deve ser investigada e confirmada por testes físicos (toque, vibração, calor/frio, pressão), pelo histórico médico do paciente e pela distribuição anatômica da dor. Testes diagnósticos para confirmar a lesão ou doença que expliquem a dor também podem ser realizados. Ferramentas para determinar a intensidade e tipo de dor também são utilizadas no diagnóstico, como por exemplo a Escala Visual Analógica (EVA), que avalia quantitativamente a dor; e a *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign* (LANSS), que distingue com boa confiabilidade os diferentes tipos de dor

(13). Uma sugestão de algoritmo de diagnóstico foi proposta pelo *National Prescribing Service* (NPS) da Austrália (14), e está apresentada na **Figura 1**.

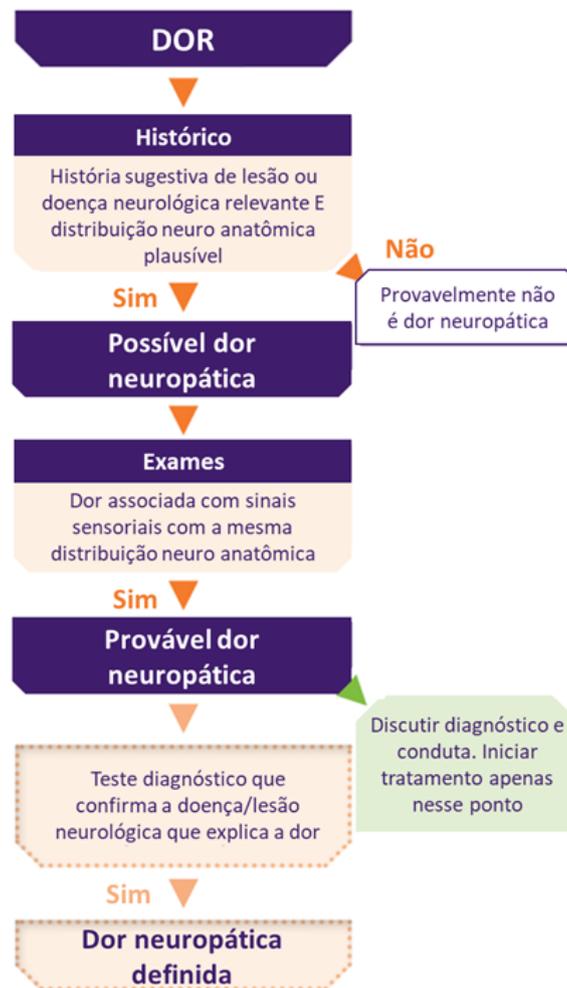


FIGURA 1: SUGESTÃO DE UM ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DA DOR NEUROPÁTICA, PROPOSTO PELO NPS (2017) (14). Adaptado de NPS, 2017 (14).

Por último, além das dores neuropática e nociceptiva, deve-se citar a fibromialgia (ou Síndrome de Fibromialgia - SFM), uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e ansiedade, sem uma etiologia conhecida (15). Potenciais causas para a SFM incluem fatores genéticos, neurológicos, psicológicos/psiquiátricos e imunológicos (16). A dor é o sintoma predominante na SFM, e incorre em incapacidade e menor qualidade de vida (17,18), gerando altos custos médicos diretos e indiretos (19–22). A SFM é uma frequente e estudos estimam que 2% da população em geral apresenta o diagnóstico da doença (21–23). O diagnóstico da SFM, por sua vez, é apenas clínico; e baseia-se principalmente no diagnóstico diferencial e na exclusão de outras doenças que poderiam explicar o quadro clínico do paciente (24,25). As recomendações da *European League Against Rheumatism* (EULAR) foram revisadas em 2016, e propõem um algoritmo de diagnóstico e tratamento (farmacológico e não-farmacológico) para a SFM (25). O algoritmo adaptado está representado na **Figura 2**.

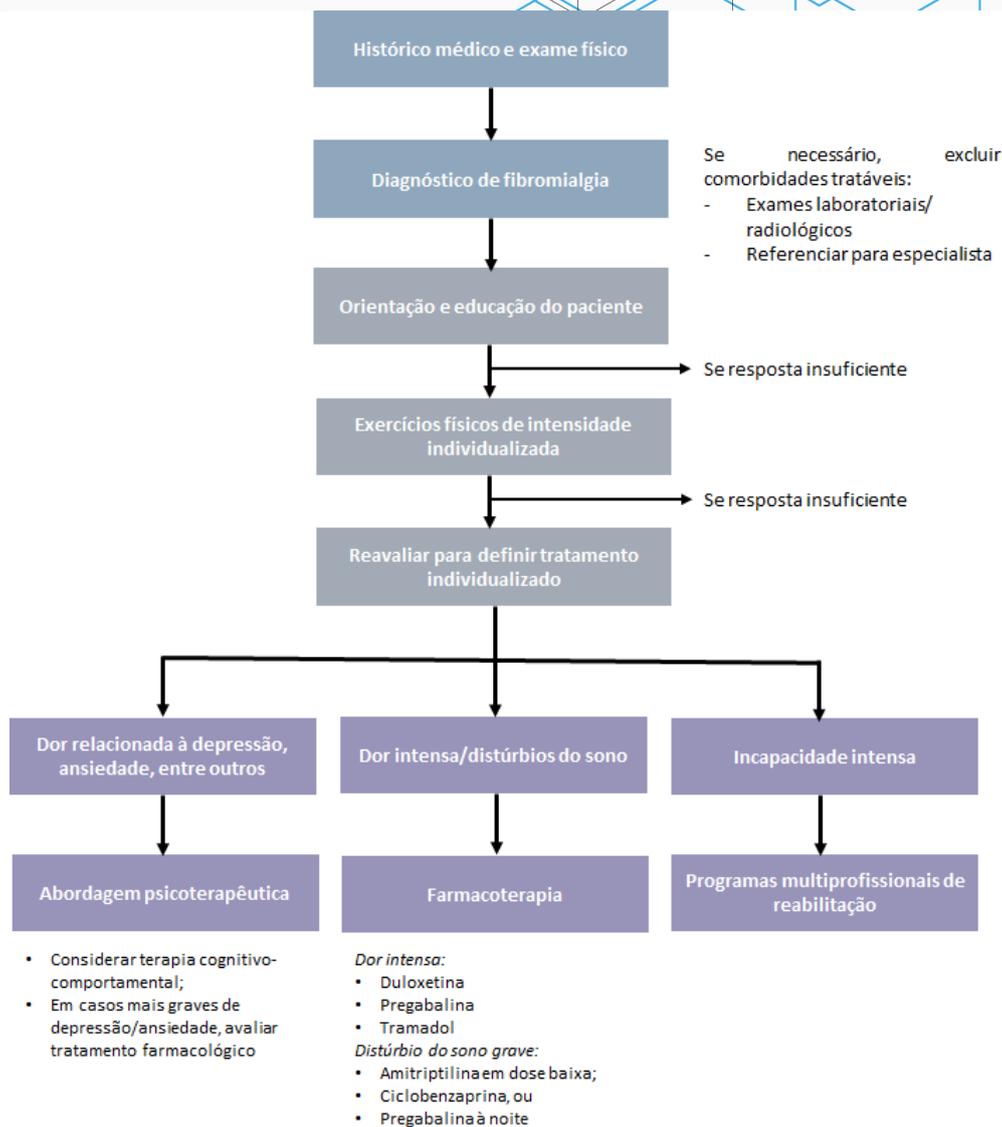


FIGURA 2: ALGORITMO DE MANEJO DA FIBROMIALGIA PROPOSTO PELA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM.
Adaptado de Macfarlane et al, 2016 (25).

5.2 Tratamento recomendado

No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da dor crônica é direcionado, atualmente, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica (4). Para tratar a dor neuropática, o PCDT recomenda o uso de antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos como opções iniciais (Quadro 1), reservando os opioides apenas para pacientes refratários às outras alternativas farmacológicas. Essa recomendação também é observada em outras diretrizes, como a do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (26), da *Canadian Pain Society* (CPS) (27) e da *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) (28). Com relação ao tempo de tratamento, o PCDT define que a duração é variável, de acordo com a necessidade do paciente. A ausência de efetividade dos medicamentos nas doses máximas toleradas ou a presença de efeitos adversos incontroláveis são critérios para interrupção do tratamento (4). A **figura 3** apresenta o algoritmo de tratamento proposto por Bates e colaboradores em 2019 (29).

QUADRO 1: ANTIDEPRESSIVOS E ANTIEPILEPTICOS DISPONÍVEIS NO SUS E RECOMENDADOS PARA TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA (4).

Medicamento	Apresentação	Posologia
Amitriptilina	comprimidos de 25 e 75 mg	25 – 100 mg/dia
Nortriptilina	cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg	10 – 150 mg/dia
Clomipramina	comprimidos de 10 e 25 mg	25 – 250 mg/dia
Fenitoína	comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/mL	100 – 600 mg/dia
Carbamazepina	comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/mL	400 – 1.200 mg/dia
Ácido valpróico	cápsulas ou comprimidos de 250 mg; comprimidos de 500 mg; solução oral ou xarope de 50 mg/mL	250 – 750 mg/dia
Gabapentina	cápsulas de 300 e 400 mg	300 – 1.800 mg/dia

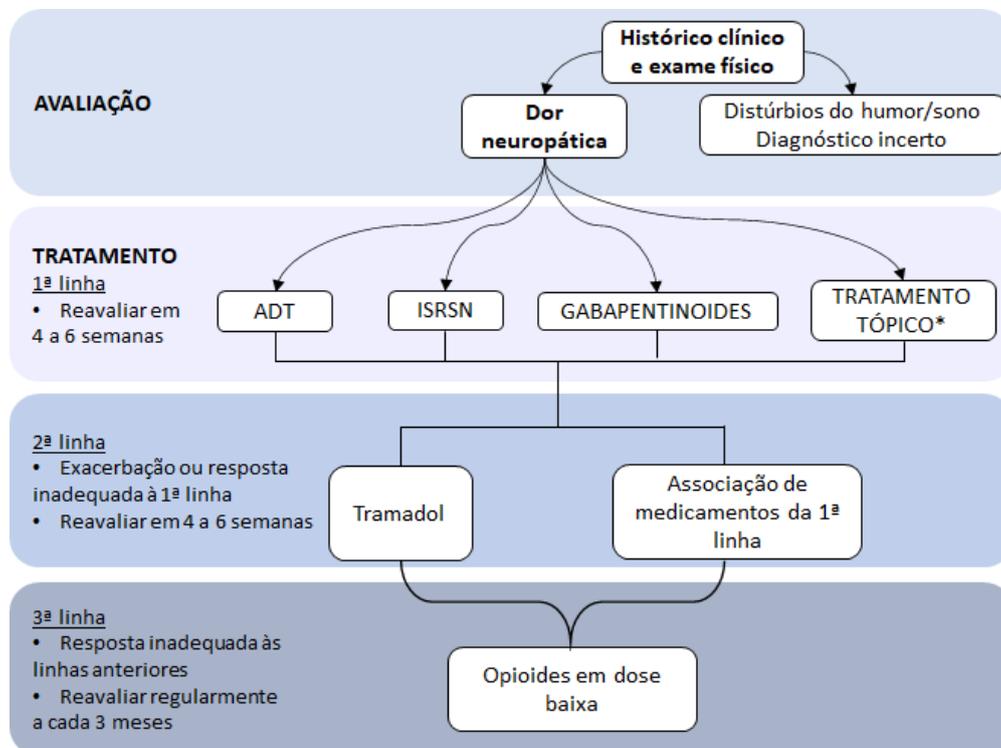


FIGURA 3: ALGORITMO DE TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA NEUROPÁTICA.

Adaptado de Bates et al, 2019 (29). ADT: antidepressivo tricíclico; ISRSN: inibidor seletivo dos receptores de serotonina e noradrenalina. *O tratamento tópico é reservado exclusivamente para a dor neuropática localizada.

Por fim, para o tratamento da fibromialgia, o PCDT da dor crônica não recomenda nenhum tratamento medicamentoso. A única orientação específica para o manejo da SFM é a prática de exercícios físicos regulares, também observada em outras diretrizes clínicas (25,30,31). De maneira geral, as alternativas terapêuticas não medicamentosas têm sido amplamente incentivadas, sendo o tratamento farmacológico reservado para pacientes com dor ou distúrbio do sono intenso (15,25,31) (Figura 2).

6. A TECNOLOGIA

6.1 Farmacodinâmica

A duloxetine inibe a recaptção neuronal de serotonina e de noradrenalina, resultando em um aumento na neurotransmissão destas substâncias no sistema nervoso central. Acredita-se que a ação de inibição da dor proporcionada pela duloxetine seja resultado da potenciação das vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central (32).

QUADRO 2: FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	cloridrato de duloxetine
Nome comercial	ABRETIA®, CYMBALTA®, CYMBI®, DEPRASIL®, DUAL®, DUATLO®, DULORGRAN®, MYDULO®, NEULOX®, VELIJA®
Apresentação	30 MG CAPSULA DURA COM MICROGRÂNULO DE LIBERAÇÃO RETARDADA, 30 MG CAPSULA DURA LIBERAÇÃO RETARDADA, 60 MG CAPSULA DURA COM MICROGRÂNULO DE LIBERAÇÃO RETARDADA, 60 MG CAP DURA LIBERAÇÃO RETARDADA.
Fabricante	ACHÉ S FARMACÊUTICOS S.A, DR. REDDYS DO BRASIL, ELI LILLY DO BRASIL, EMS SIGMA PHARMA, EMS, EUROFARMA S, FARMOQUÍMICA, GERMED, LEGRAND PHARMA, LIBBS, NOVA QUÍMICA, RANBAX, SANDOZ DO BRASIL, SUPERA FARMA S S.A
Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária	Tratamento da depressão, 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 (32).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com dor neuropática periférica diabética e fibromialgia.
Posologia e Forma de Administração	<p>Para dor neuropática periférica diabética: o tratamento com duloxetine deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia. Não há evidência de que doses acima de 60 mg confirmam benefícios adicionais significativos e a dose mais alta é claramente menos bem tolerada. Para pacientes cuja tolerabilidade seja uma preocupação, uma dose inicial mais baixa pode ser considerada. A eficácia de duloxetine não foi avaliada sistematicamente em estudos clínicos por períodos superiores a 12 semanas (32).</p> <p>Para fibromialgia: o tratamento com duloxetine deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia. Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes se adaptem à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia. A eficácia de duloxetine não foi demonstrada em estudos mais longos; entretanto, o tratamento contínuo deve ser baseado na resposta individual do paciente (32).</p>
Patente	Esse medicamento não se encontra sob patente. Já existem genéricos disponíveis.

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): Com relação à proteção patentária da duloxetine, foi depositado INPI o pedido de patente PI9913671, em 10/09/1999. A patente foi indeferida em maio de 2009².

² Página Inicial do INPI - Instituto Nacional de Propriedade Intelectual [Internet]. <https://www.gov.br/inpi> Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/pagina-inicial>.

Contraindicações: É contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetina ou a qualquer um dos seus excipientes. Não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase, devendo ser administrado, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com o mesmo. Com base na meia-vida da duloxetina, deve-se aguardar, no mínimo, 5 dias após a interrupção do tratamento com duloxetina, antes de se iniciar o tratamento com um inibidor da monoaminoxidase (32).

Precauções e advertências: A possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente ao transtorno depressivo maior e a outros transtornos psiquiátricos e pode persistir até que ocorra uma remissão significativa dos sintomas depressivos. A duloxetina deve ser usada com cuidado em pacientes com histórico de mania ou convulsão. Foi relatada midríase com o uso de duloxetina, assim, deve-se tomar cuidado ao se prescrever duloxetina para pacientes com aumento da pressão intraocular ou para aqueles com risco de glaucoma de ângulo fechado. Elevações graves das enzimas hepáticas (acima de dez vezes o limite superior do normal) ou dano hepático com um padrão colestático ou misto foram raramente relatadas, em alguns casos associadas com uso excessivo de álcool ou doença hepática preexistente. Portanto, duloxetina deve ser usada com cautela em pacientes que façam uso considerável de álcool ou que tenham evidência de doença hepática preexistente. A duloxetina está associada ao aumento da pressão sanguínea em alguns pacientes, assim, em pacientes com hipertensão conhecida e/ou outra doença cardíaca, recomenda-se o monitoramento da pressão arterial como apropriado. Casos de hiponatremia (índice sérico de sódio menor que 110 mmol/L) foram relatados muito raramente, tendo a maioria dos casos ocorrido em pacientes idosos, especialmente quando houve histórico recente de alterações no balanço hídrico, ou pré-disposição a elas. A duloxetina pode aumentar o risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais e hemorragia pós-parto. Por isso, deve-se ter cuidado ao se administrar duloxetina em pacientes que façam uso de anticoagulantes e/ou substâncias que afetem a coagulação e em pacientes que tenham tendência a sangramentos. Não houve estudos bem controlados e adequados em mulheres grávidas, assim, este medicamento deve ser usado em gestantes somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Sintomas de descontinuação (por exemplo: hipotonia, tremor, nervosismo, dificuldade de alimentação, desconforto respiratório e convulsões) podem ocorrer no recém-nascido caso a mãe use duloxetina próximo ao parto, sendo que a maioria dos casos ocorreu no nascimento ou poucos dias após. A duloxetina é excretada no leite materno, não sendo recomendável amamentar durante o tratamento. O efeito de duloxetina sobre o trabalho de parto e no parto em humanos é desconhecido. Embora estudos clínicos controlados com duloxetina não tenham demonstrado qualquer prejuízo do desempenho psicomotor, memória ou função cognitiva, seu uso pode estar associado à sedação e tontura. Portanto, pacientes que estiverem sob tratamento com duloxetina devem ter cuidado ao operar máquinas perigosas, incluindo automóveis. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas (32).

Eventos adversos: Durante os estudos para o tratamento da dor neuropática periférica diabética, os seguintes eventos adversos mais comuns com o uso de duloxetina foram: náusea, fadiga, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça e sonolência, palpitações, vertigem, visão borrada, constipação, boca seca, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, quedas, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, achados laboratoriais relacionados às alterações de enzimas hepáticas, dor musculoesquelética, espasmo muscular, letargia, tremor, disgeusia, parestesia, insônia, agitação, disúria, alteração da frequência urinária, distúrbios da ejaculação, disfunção erétil, dor orofaríngea, hiperidrose, prurido e rubor (32).

6.2 Preço das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os valores fornecidos na tabela CMED de 2021 dos diferentes fabricantes da duloxetina.

QUADRO 3: VALOR UNITÁRIO DO DULOXETINA 30 MG E 60 MG DE ACORDO COM AS BASES PAINEL DE PREÇOS DO MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO E CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED).

APRESENTAÇÃO	Preço unitário na base SIASG (compras públicas) *	Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Duloxetina 30 mg cápsula dura liberação retardada	R\$ 0,67	R\$ 3,32
Duloxetina 60 mg cápsula dura liberação retardada	R\$ 1,91	R\$ 6,47

* Menor preço registrado para compras públicas administrativas de acordo com dados extraídos via Banco de Preços em Saúde (BPS), modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 e 14/01/2021. ** média dos Preço Máximo de Venda ao Governo para cada dose, 30 e 60 mg, publicada em aprovado pela na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (ICMS 18%, Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação), na tabela atualizada em 08/02/2021.

7. MÉTODO

7.1 Objetivo do relatório

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da duloxetina para tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia, visando avaliar a sua incorporação ao SUS.

7.2 Pergunta

Foi construída a seguinte **pergunta de pesquisa**: o uso de duloxetina é mais eficaz, seguro e custo-efetivo que os antidepressivos já incorporados ao SUS (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina) para o tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia? A pergunta de pesquisa foi estabelecida de acordo com o acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]), cuja estruturação encontra-se no Quadro 4 abaixo.

QUADRO 4: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).

População	Pacientes com dor neuropática (diabética e por lesão) e fibromialgia
Intervenção (tecnologia)	Duloxetina
Comparação	Antidepressivos já incorporados ao SUS (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina)
Desfechos (Outcomes)	Desfechos primários: Redução da dor por escalas validadas, qualidade de vida, frequência de eventos adversos graves e descontinuação de tratamento devido a eventos adversos. Desfechos secundários: Frequência de eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

7.3 Estratégia de busca

Uma estratégia de busca estratégica foi construída para avaliar a eficácia e a segurança da duloxetina para o tratamento de pacientes com dor crônica (Quadro 5).

QUADRO 5: ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NO MEDLINE E EMBASE PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Base	Estratégia	Artigos recuperados
Pubmed via Medline	(((((("Chronic Pain"[Mesh] OR Chronic pain OR "Nociceptive Pain"[Mesh] OR Nociceptive pain OR "Neuralgia"[Mesh] OR Neuralgia OR Neuropathic Pain OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR Fibromyalgia))) OR (((("Osteoarthritis"[Mesh] OR Osteoarthritis)) OR ("Low back pain" [Mesh] OR "Chronic low back pain")))) AND (((("Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR Duloxetine Hydrochloride OR duloxetine))))))	818

Embase	('duloxetine'/exp OR 'duloxetine') AND [embase]/lim AND ('nociceptive pain'/exp OR 'nociceptive pain' OR 'neuropathic pain'/exp OR 'neuropathic pain' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'chronic pain syndrome'/exp OR 'chronic pain syndrome' OR 'fibromyalgia'/exp OR 'fibromyalgia') AND [embase]/lim AND ('fluoxetine'/exp OR 'fluoxetine' OR 'amitriptyline'/exp OR 'amitriptyline' OR 'nortriptyline'/exp OR 'nortriptyline' OR 'clomipramine'/exp OR 'clomipramine') AND [embase]/lim	1.461
--------	---	-------

7.4 Risco de viés, avaliação da qualidade do relato e qualidade da evidência dos desfechos

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Caso estivessem presentes, ensaios clínicos randomizados seriam avaliados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB (33) e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* - AMSTAR 2 (34). A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises diretas foi avaliada por meio do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) e a qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises em rede foi avaliada através do método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*).

7.5 Elegibilidade e triagem

Como critério de inclusão, foram priorizados estudos do tipo revisões sistemáticas (RS) de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), com meta-análises de comparações diretas ou indiretas, e ECR que avaliassem a duloxetina em monoterapia. Foram considerados como desfechos primários de eficácia a redução da dor e qualidade de vida. Já para os desfechos de segurança foram extraídos os principais eventos adversos relatados nos estudos e a descontinuação de tratamento devido aos mesmos. Adicionalmente, foram selecionados estudos que compararam a duloxetina ao placebo ou aos antidepressivos já incorporados ao SUS (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina). Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores independentes. O processo de seleção foi realizado utilizando o Rayyan QCRI, um aplicativo da Web desenvolvido para estas etapas da revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

7.6 Análise de dados

As meta-análises em rede foram conduzidas pelo método frequentista, realizadas no software MetaInsight versão 1.1, com efeitos randômicos, usando as métricas Odds Ratio (OR) e Diferença Média (DM) para desfechos dicotômicos e contínuos, respectivamente, com intervalos de confiança de 95%. A análise das inconsistências estatísticas entre as estimativas de efeito das evidências diretas e indiretas foram realizadas usando o *netmeta package* do MetaInsight.

7.7 Resultados

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline via Pubmed e Embase, foi recuperado um total de 2.279 referências (818 no Medline via PubMed e 1.461 no Embase) (Quadro 6). Dessas, 290 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 1.989 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais 40 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 21 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão. As justificativas detalhadas para exclusão dos estudos após leitura completa podem ser vistas no **Apêndice 1**. Dezenove estudos foram incluídos, sendo seis revisões sistemáticas e dois ECR (Figura 4).

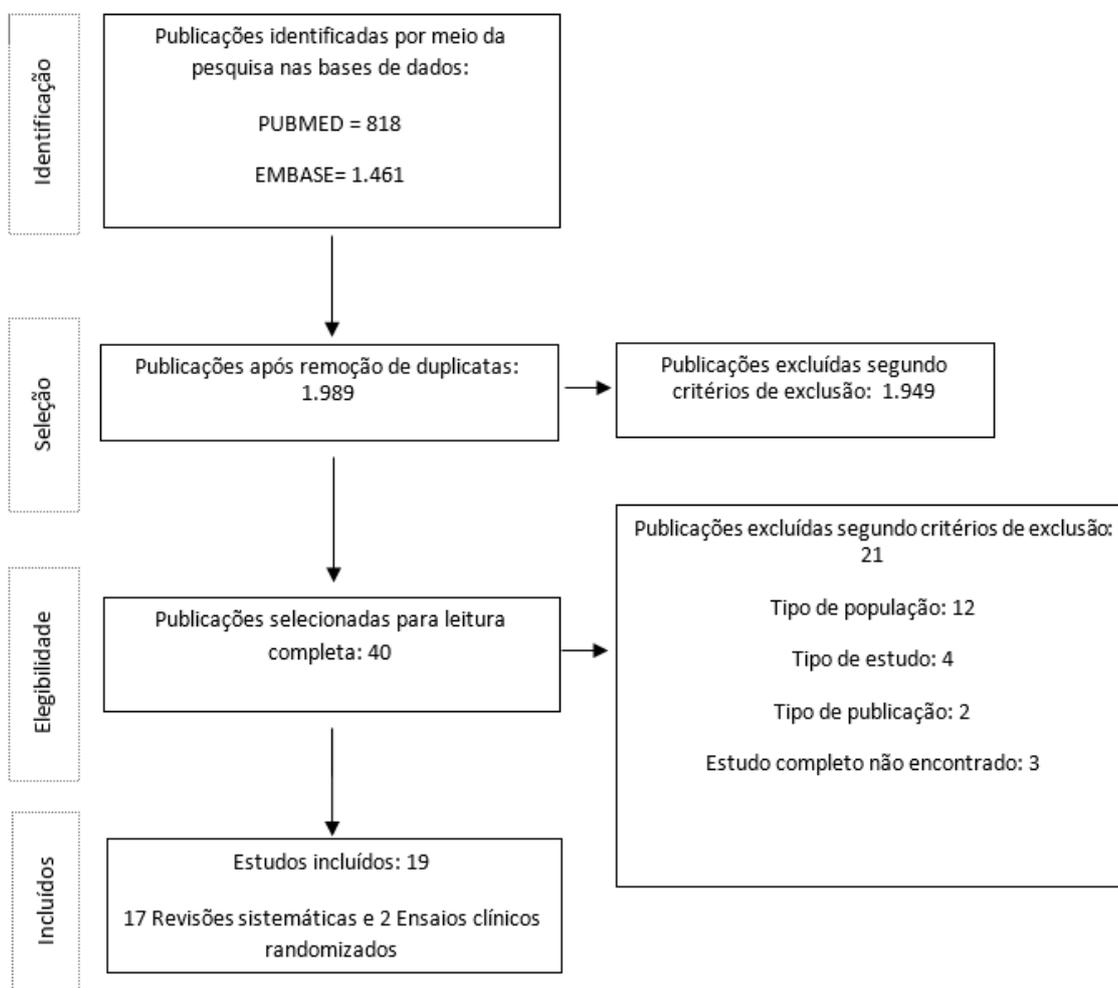


FIGURA 4: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.

7.5.1 Descrição dos Estudos

Dois ECR incluídos avaliaram pacientes com dor neuropática diabética, sendo a duloxetina comparada à amitriptilina e à nortriptilina nos estudos de Boyle et al., 2012 (35) e Zakerkish et al., 2017 (36), respectivamente.

Das 17 revisões sistemáticas incluídas, quatro eram com pacientes com dor neuropática diabética, três eram de pacientes com dor neuropática por lesão, duas apresentavam pacientes com fibromialgia, três apresentavam estudos com pacientes com vários tipos de dor crônica. Como na seleção do presente relatório o critério de elegibilidade se restringia aos estudos que comparassem a duloxetina com a amitriptilina, fluoxetina, nortriptilina ou clomipramina, os ECR incluídos nas revisões não foram recuperados por essa seleção, uma vez que avaliavam essas intervenções em comparação ao placebo. De acordo com planejamento inicial, como nenhuma das revisões apresentavam simultaneamente todos os ECR incluídos por todas as revisões e pela presente seleção, para cada uma das condições clínicas, novas meta-análises a partir dos ECR incluídos na busca e nas RS foi conduzida. No total, 25 diferentes ECR foram incluídos pelas revisões e pela presente seleção, sendo que 15 avaliaram pacientes com fibromialgia, oito com dor neuropática diabética e dois com dor neuropática por lesão (Quadro 6) (Apêndice 2).

QUADRO 6: RELAÇÃO DOS ECR INCLUÍDOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E NA PRESENTE SELEÇÃO POR TIPO DE PARTICIPANTES E INTERVENÇÕES COMPARADAS.

Condição clínica	Autor e ano dos ECR	Comparações
Dor neuropática diabética	Boyle et al., 2012 (35)	Duloxetina vs. amitriptilina
	Gao et al., 2010 (37)	Duloxetina vs. placebo
	Gao et al., 2015 (38)	Duloxetina vs. placebo
	Kaur et al., 2011 (39)	Duloxetina vs. amitriptilina
	Raskin et al., 2005 (40)	Duloxetina vs. placebo
	Zakerkish et al., 2017 (36)	Duloxetina vs. placebo
	Wernicke et al., 2006 (41)	Duloxetina vs. placebo
	Yasuda et al., 2011 (42)	Duloxetina vs. placebo
Fibromialgia	Arnold et al, 2002 (43)	Fluoxetina vs. placebo
	Arnold et al, 2004 (44)	Duloxetina vs. placebo
	Arnold et al, 2005 (45)	Duloxetina vs. placebo
	Carette et al., 1986 (46)	Amitriptilina vs. placebo
	Carette et al., 1994 (47)	Amitriptilina vs. placebo
	Carette et al., 1995 (48)	Amitriptilina vs. placebo
	Chappell et al., 2008 (49)	Duloxetina vs. placebo
	Goldenberg et al., 1986 (50)	Fluoxetina vs. placebo

Condição clínica	Autor e ano dos ECR	Comparações
	Goldenberg et al., 1996 (51)	Amitriptilina vs. placebo
	Hannonen et al., 1998 (52)	Amitriptilina vs. placebo
	Heymann et al., 2001 (53)	Nortriptilina e amitriptilina vs. placebo
	Kempenaers et al., 1994 (54)	Amitriptilina vs. placebo
	Russell et al., 2008 (55)	Duloxetina vs. placebo
	Scudds et al., 1989 (56)	Amitriptilina vs. placebo
	Wolfe et al., 1994 (57)	Fluoxetina vs. placebo
Dor neuropática por lesão	Cardenas et al., 2001 (58)	Amitriptilina vs. placebo
	Vranken et al., 2011 (59)	Duloxetina vs. placebo

Dor neuropática diabética

Foram conduzidas meta-análises em rede dos oito ECR (Boyle, 2012; Gao, 2010; Gao, 2015; Kaur, 2011; Raskin, 2005; Wernicke, 2006; Yasuda, 2011 e Zakerkish et al., 2017) (35–42) que avaliaram uma dessas intervenções (amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, clomipramina ou duloxetina) em comparação com o placebo ou em relação às demais intervenções para os desfechos de redução da dor.

Redução da dor pela escala numérica (NRS)

Na meta-análise em rede para o desfecho de redução da dor pela escala NRS, foram incluídos sete (35–38,40–42) dos oito ECR, uma vez que Kaur et al, 2011 (39) não avaliou esse desfecho. Os estudos incluídos apresentavam seis intervenções (duloxetina 120 mg/dia, duloxetina 60 a 120 mg/dia, duloxetina 60 mg/dia, amitriptilina 50 mg/dia, nortriptilina 75 mg/dia e placebo), tendo assim, quinze possíveis comparações: duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* nortriptilina 75 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* nortriptilina 75 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* nortriptilina 75 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* placebo; nortriptilina 75 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; nortriptilina 75 mg/dia *versus* placebo e amitriptilina 50 mg/dia *versus* placebo (Figura 5).

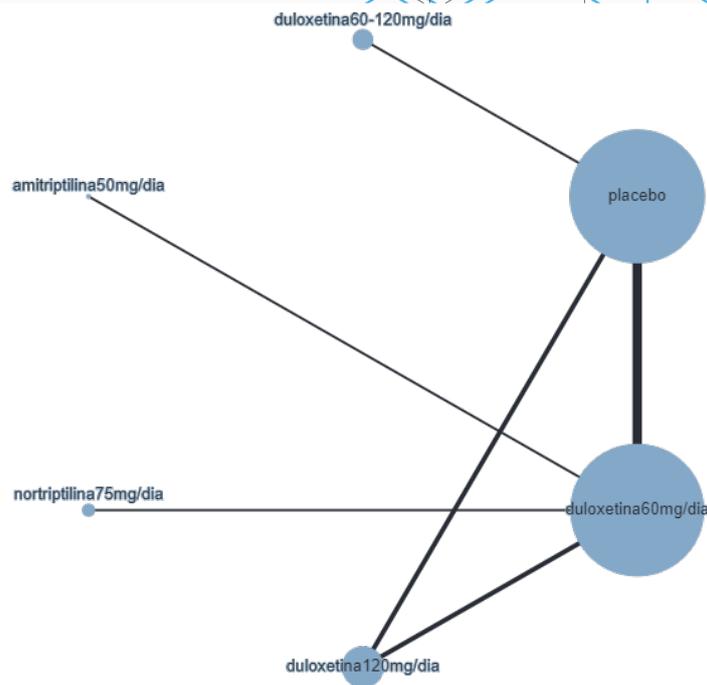


FIGURA 5: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE REDUÇÃO DE DOR PELA ESCALA NRS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

As meta-análises diretas revelaram não haver diferença estatisticamente significativa entre as intervenções e o placebo. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significativa entre elas para o desfecho de redução da dor (Figura 6).

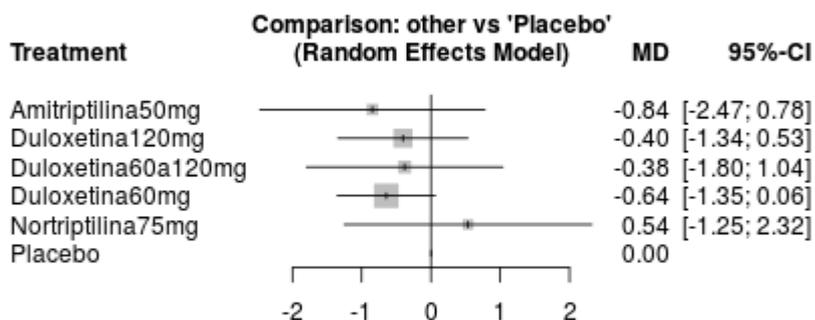


FIGURA 6: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

Legenda: Comparison, comparação; MD: Mean Difference, Diferença média; Other: outros; Random Effects Model, Modelo de efeitos randômicos; Treatment: tratamento; 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Na meta-análise indireta, as diferenças entre as seis intervenções não foram estatisticamente significantes, uma vez que todos os intervalos de confiança cruzaram a linha de não efeito (Figura 7).

Amitriptilina50mg	-0,20 [-1,66; 1,26]	-	-	-	-
-0,20 [-1,66; 1,26]	Duloxetina60mg	-0,21 [-1,21; 0,80]	-	-0,64 [-1,35; 0,06]	-1,18 [-2,82; 0,46]
-0,44 [-2,18; 1,30]	-0,24 [-1,18; 0,70]	Duloxetina120mg	-	-0,37 [-1,37; 0,63]	-
-0,46 [-2,62; 1,69]	-0,26 [-1,85; 1,32]	-0,02 [-1,72; 1,68]	Duloxetina60a120mg	-0,38 [-1,80; 1,04]	-
-0,84 [-2,47; 0,78]	-0,64 [-1,35; 0,06]	-0,40 [-1,34; 0,53]	-0,38 [-1,80; 1,04]	Placebo	-
-1,38 [-3,58; 0,82]	-1,18 [-2,82; 0,46]	-0,94 [-2,83; 0,95]	-0,92 [-3,20; 1,37]	-0,54 [-2,32; 1,25]	Nortriptilina75mg

FIGURA 7: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que os valores de p não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$) (Quadro 7).

QUADRO 7: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 50 mg/dia versus Duloxetina 120 mg/dia	0	-0.44	NA	-0.44	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus Duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	-0.46	NA	-0.46	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus Duloxetina 60 mg/dia	1	-0.20	-0.20	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus Nortriptilina 75 mg/dia	0	-1.38	NA	-1.38	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg/dia versus Placebo	0	-0.84	NA	-0.84	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus Duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	-0.02	NA	-0.02	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus Duloxetina 60 mg/dia	2	0.24	0.21	0.49	-0.28	-0.31	0.26	0.85
Duloxetina 120 mg/dia versus Nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.94	NA	-0.94	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus Placebo	2	-0.40	-0.37	-0.65	0.28	-0.26	0.31	0.85
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus Duloxetina 60 mg/dia	0	0.26	NA	0.26	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus Nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.92	NA	-0.92	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus Placebo	1	-0.38	-0.38	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus Nortriptilina 75 mg/dia	1	-1.18	-1.18	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus Placebo	4	-0.64	-0.64	NA	NA	NA	NA	NA
Nortriptilina 75 mg/dia versus Placebo	0	0.54	NA	0.54	NA	NA	NA	NA

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

A meta-análise em rede do desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos incluiu todos os oito estudos (35–42) e seis intervenções, gerando um total de 15 comparações possíveis: amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* duloxetina 120 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* nortriptilina 75mg; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* nortriptilina 75 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 60 a 120 mg *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* nortriptilina 75 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 60 mg/dia *versus* nortriptilina 75 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* placebo; nortriptilina 75 mg/dia *versus* placebo (Figura 8).

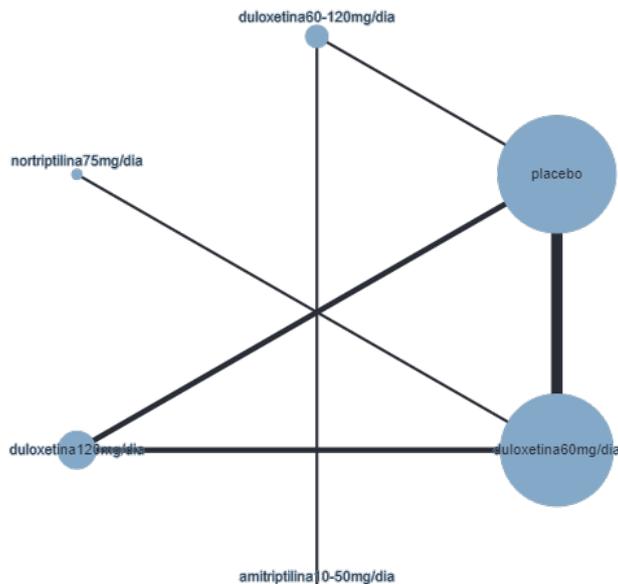


FIGURA 8: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

As meta-análises diretas revelaram que a duloxetina 120 mg/dia, duloxetina 60 a 120 mg/dia, duloxetina 60 mg/dia e nortriptilina 75 mg/dia foram estatisticamente melhores que o placebo, enquanto a amitriptilina 10 a 50 mg/dia não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções, sugerindo a não existência de diferença estatisticamente significativa entre as mesmas para o desfecho descontinuação por evento adverso (Figura 9).

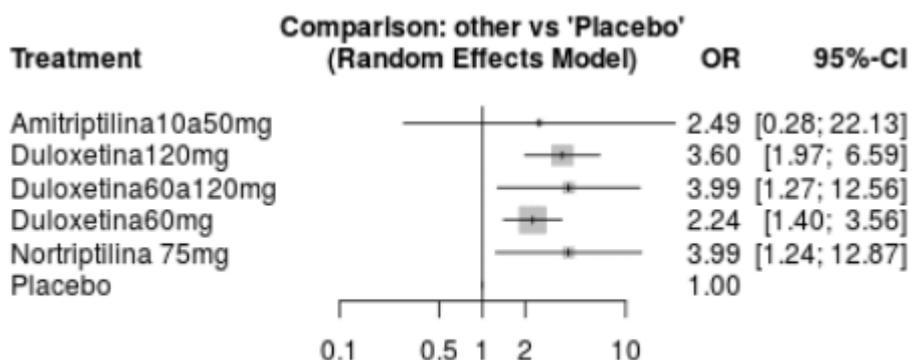


FIGURA 9: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA NO MODELO FREQUENTISTA.

Legenda: Comparison: comparação, MD: Mean Difference: Diferença média, Other: outros, Random Effects Model: Modelo de efeitos randômicos, Treatment: tratamento, 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Conforme esperado, o placebo apresentou menor risco de descontinuação por eventos adversos. Contudo, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as demais intervenções, dado que todos os intervalos de confiança das comparações cruzaram a linha de não efeito (Figura 10).

Placebo	0,45 [0,28; 0,72]	-	0,30 [0,15; 0,62]	-	0,25 [0,08; 0,79]
0,45 [0,28; 0,71]	Duloxetina60mg	-	0,61 [0,34; 1,10]	0,56 [0,19; 1,64]	-
0,40 [0,05; 3,57]	0,90 [0,10; 8,38]	Amitriptilina10a50mg	-	-	0,62 [0,10; 4,00]
0,28 [0,15; 0,51]	0,62 [0,36; 1,07]	0,69 [0,07; 6,66]	Duloxetina120mg	-	-
0,25 [0,08; 0,81]	0,56 [0,19; 1,64]	0,62 [0,05; 7,44]	0,90 [0,27; 3,02]	Nortriptilina 75mg	.
0,25 [0,08; 0,79]	0,56 [0,16; 1,93]	0,62 [0,10; 4,00]	0,90 [0,25; 3,29]	1,00 [0,19; 5,14]	Duloxetina60a120mg

FIGURA 10: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que os valores de p não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$) (Quadro 8).

QUADRO 8: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	-0.37	NA	-0.37	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	1	-0.47	-0.47	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	0.11	NA	0.11	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.47	NA	-0.47	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus placebo	0	0.91	NA	0.91	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	-0.10	NA	-0.10	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	0.48	0.49	0.37	0.12	-1.49	1.73	0.88
Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	-0.10	NA	-0.10	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg/dia versus placebo	2	1.28	1.20	1.47	-0.27	-1.59	1.05	0.69
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	0.58	NA	0.58	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	0.00	NA	0.00	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus placebo	1	1.38	1.38	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	-0.58	-0.58	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg/dia versus placebo	4	0.81	0.80	NA	NA	NA	NA	NA
Nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	1.38	NA	1.38	NA	NA	NA	NA

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; NA: Não se Aplica.

Fibromialgia

Foram conduzidas meta-análises em rede dos quinze ECR (Arnold et al, 2002; Arnold et al, 2004; Arnold et al, 2005; Carette et al, 1986; Carette et al, 1994; Carette et al., 1995; Chappell, 2008; Goldenberg et al, 1986; Goldenberg et al, 1996; Hannonen et al, 1998; Heymann et al, 2001; Kempnaers et al, 1994; Russell et al, 2008; Scudds, 1989; Wolfe et al, 1994) (43–57) que avaliaram uma das intervenções em comparação com o placebo ou em relação às demais intervenções para os desfechos de redução da dor pela escala NRS e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

Redução da dor pela escala NRS

Na meta-análise em rede para o desfecho de redução da dor pela escala NRS, foram incluídos onze (43–46,48,49,51,52,54,55,57) dos quinze ECR, uma vez que Carette et al., 1994 (47); Goldenberg et al, 1986 (50); Heymann et al, 2001 (53) e Scudds, 1989 (56) não avaliaram esse desfecho. Esses 11 ECR apresentavam doze intervenções, tendo

assim 45 possíveis comparações: amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* amitriptilina 25 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* duloxetina 120 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* duloxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* placebo; amitriptilina 25 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 120 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* placebo; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 120 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 20 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 120mg *versus* duloxetina 20 mg/dia; duloxetina 120 mg *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 120 mg *versus* placebo; duloxetina 20 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 60 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* placebo; fluoxetina 10 a 80 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; fluoxetina 10 a 80 mg/dia *versus* placebo; fluoxetina 20 mg/dia *versus* placebo (Figura 11).

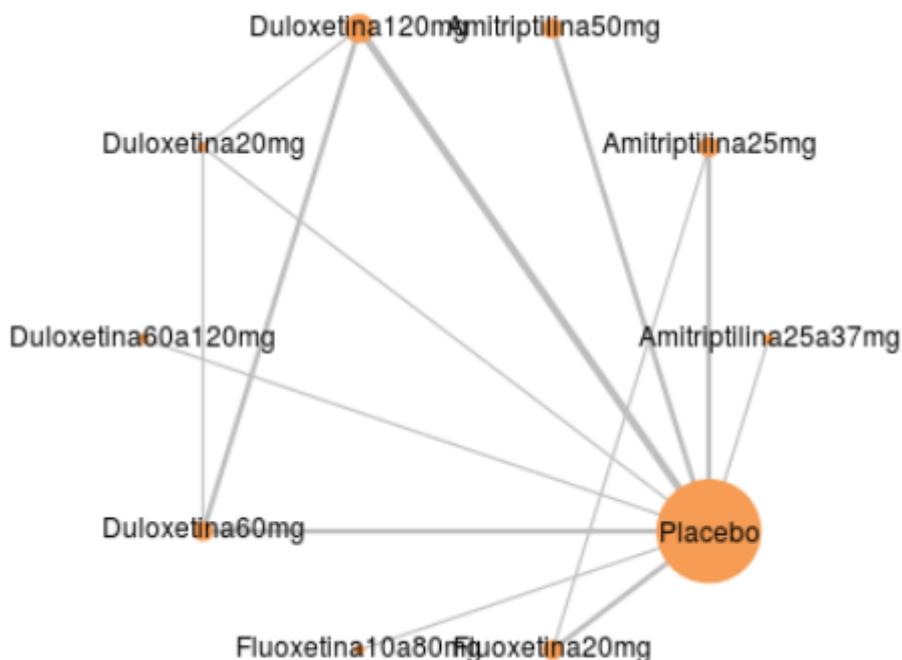


FIGURA 11: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE REDUÇÃO DE DOR PELA ESCALA NRS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

As meta-análises diretas revelaram nenhuma intervenção apresentou diferenças estatisticamente significantes em relação ao placebo. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções (Figura 12).

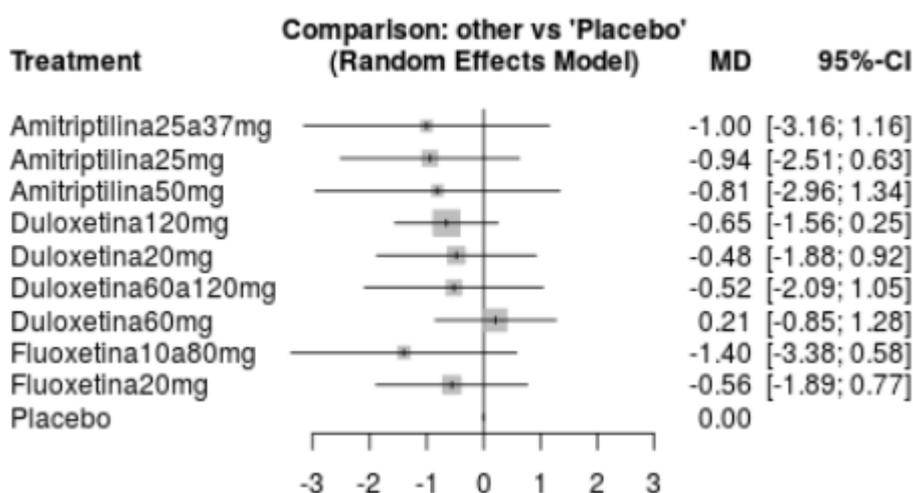


FIGURA 12: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

Legenda: Comparison: comparação, MD: Mean Difference: Diferença média, Other: outros, Random Effects Model: Modelo de efeitos randômicos, Treatment: tratamento, 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Na meta-análise em rede para o desfecho de redução da dor na fibromialgia, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre as intervenções, dado que todos os intervalos de confiança das comparações cruzaram a linha de não efeito (Figura 13).

Fluoxetina10a80 mg	-	-	-	-	-	-	-	-	-1,40 [-3,38; 0,58]	-
-0,46 [-2,99; 2,07]	Amitriptilina25mg g	-	-	-	0,47 [-1,68; 2,62]	-	-	-	-1,20 [-2,84; 0,44]	-
-0,40 [-3,33; 2,53]	0,06 [-2,61; 2,73]	Amitriptilina25a3 7mg	-	-	-	-	-	-	-1,00 [-3,16; 1,16]	-
-0,59 [-3,52; 2,33]	-0,13 [-2,80; 2,53]	-0,19 [-3,24; 2,85]	Amitriptilina50mg	-	-	-	-	-	-0,81 [-2,96; 1,34]	-
-0,75 [-2,93; 1,43]	-0,29 [-2,10; 1,53]	-0,35 [-2,69; 1,99]	-0,15 [-2,49; 2,18]	Duloxetina120mg	-	-	-	-0,04 [-1,61; 1,53]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,76 [-1,88; 0,35]
-0,84 [-3,23; 1,54]	-0,38 [-2,15; 1,38]	-0,44 [-2,98; 2,09]	-0,25 [-2,78; 2,28]	-0,10 [-1,71; 1,51]	Fluoxetina20mg	-	-	-	-0,41 [-1,77; 0,95]	-
-0,88 [-3,41; 1,65]	-0,42 [-2,64; 1,80]	-0,48 [-3,15; 2,19]	-0,29 [-2,95; 2,37]	-0,13 [-1,95; 1,68]	-0,04 [-2,10; 2,02]	Duloxetina60a120mg g	-	-	-0,52 [-2,09; 1,05]	-
-0,92 [-3,35; 1,50]	-0,46 [-2,57; 1,64]	-0,52 [-3,10; 2,05]	-0,33 [-2,90; 2,23]	-0,18 [-1,58; 1,22]	-0,08 [-2,01; 1,85]	-0,04 [-2,15; 2,06]	Duloxetina20mg	-0,79 [-2,36; 0,78]	-0,24 [-1,81; 1,33]	
-1,40 [-3,38; 0,58]	-0,94 [-2,51; 0,63]	-1,00 [-3,16; 1,16]	-0,81 [-2,96; 1,34]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,56 [-1,89; 0,77]	-0,52 [-2,09; 1,05]	-0,48 [-1,88; 0,92]	Placebo	-0,31 [-1,43; 0,80]	
-1,61 [-3,86; 0,64]	-1,15 [-3,05; 0,74]	-1,21 [-3,62; 1,19]	-1,02 [-3,42; 1,38]	-0,87 [-1,93; 0,20]	-0,77 [-2,47; 0,93]	-0,73 [-2,63; 1,16]	-0,69 [-2,13; 0,75]	-0,21 [-1,28; 0,85]	Duloxetina60mg	

FIGURA 13: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que os valores de p não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$) (Quadro 9).

QUADRO 9: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparação	Nº Estudos	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 25 a 37mg versus Amitriptilina25mg	0	-0.06	NA	-0.06	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Amitriptilina50mg	0	-0.19	NA	-0.19	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Duloxetina120mg	0	-0.35	NA	-0.35	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Duloxetina20mg	0	-0.52	NA	-0.52	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Duloxetina60a120mg	0	-0.48	NA	-0.48	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Duloxetina60mg	0	-1.21	NA	-1.21	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Fluoxetina10a80mg	0	0.4	NA	0.4	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Fluoxetina20mg	0	-0.44	NA	-0.44	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37mg versus Placebo	1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25mg versus Amitriptilina50mg	0	-0.13	NA	-0.13	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25mg versus Duloxetina120mg	0	-0.29	NA	-0.29	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25mg versus Duloxetina20mg	0	-0.46	NA	-0.46	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25mg versus Duloxetina60a120mg	0	-0.42	NA	-0.42	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25mg versus Duloxetina60mg	0	-1.15	NA	-1.15	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25mg versus Fluoxetina10a80mg	0	0.46	NA	0.46	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25mg versus Fluoxetina20mg	1	-0.38	0.47	-2.14	2.61	-1.15	6.37	0.17
Amitriptilina 25mg versus Placebo	2	-0.94	-1.2	1.92	-3.12	-8.84	2.59	0.28
Amitriptilina 50mg versus Duloxetina120mg	0	-0.15	NA	-0.15	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50mg versus Duloxetina20mg	0	-0.33	NA	-0.33	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50mg versus Duloxetina60a120mg	0	-0.29	NA	-0.29	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50mg versus Duloxetina60mg	0	-1.02	NA	-1.02	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50mg versus Fluoxetina10a80mg	0	0.59	NA	0.59	NA	NA	NA	NA

Amitriptilina 50mg versus Fluoxetina20mg	0	-0.25	NA	-0.25	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50mg versus Placebo	2	-0.81	-0.81	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120mg versus Duloxetina20mg	1	-0.18	-0.04	-0.7	0.66	-2.79	4.11	0.71
Duloxetina 120mg versus Duloxetina60a120mg	0	-0.13	NA	-0.13	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120mg versus Duloxetina60mg	2	-0.87	-0.76	-1.99	1.22	-2.63	5.07	0.53
Duloxetina 120mg versus Fluoxetina10a80mg	0	0.75	NA	0.75	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120mg versus Fluoxetina20mg	0	-0.1	NA	-0.1	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120mg versus Placebo	3	-0.65	-0.65	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20mg versus Duloxetina60a120mg	0	0.04	NA	0.04	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20mg versus Duloxetina60mg	1	-0.69	-0.24	-2.95	2.71	-1.15	6.57	0.17
Duloxetina 20mg versus Fluoxetina10a80mg	0	0.92	NA	0.92	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20mg versus Fluoxetina20mg	0	0.08	NA	0.08	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20mg versus Placebo	1	-0.48	-0.79	0.72	-1.51	-4.96	1.94	0.39
Duloxetina 60 a 120mg versus Duloxetina60mg	0	-0.73	NA	-0.73	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120mg versus Fluoxetina10a80mg	0	0.88	NA	0.88	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120mg versus Fluoxetina20mg	0	0.04	NA	0.04	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120mg versus Placebo	1	-0.52	-0.52	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60mg versus Fluoxetina10a80mg	0	1.61	NA	1.61	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60mg versus Fluoxetina20mg	0	0.77	NA	0.77	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60mg versus Placebo	2	0.21	0.31	-0.91	1.22	-2.63	5.08	0.53
Fluoxetina 10 a 80mg versus Fluoxetina20mg	0	-0.84	NA	-0.84	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 10 a 80mg versus Placebo	1	-1.4	-1.4	NA	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 20mg versus Placebo	2	-0.56	-0.41	-4.05	3.65	-3.06	1.04	0.29

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; NA: Não se Aplica.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

Na meta-análise em rede para o desfecho de descontinuação devido a eventos adversos, foram incluídos quatorze (43–46,48–57) dos quinze ECR, uma vez que Carette et al., 1994 (47) não avaliou esse desfecho. Esses 14 ECR apresentavam 12 intervenções (amitriptilina 10 a 50 mg/dia, amitriptilina 25 a 37 mg/dia, amitriptilina 25 mg/dia, amitriptilina 50 mg/dia, duloxetina 20 mg/dia, duloxetina 60 mg/dia, duloxetina 120 mg/dia, duloxetina 60 a 120 mg/dia, nortriptilina 25 mg/dia, fluoxetina 10 a 80 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia e placebo), tendo assim 66 possíveis comparações: Amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* amitriptilina 25 a 37 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* amitriptilina 25 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* duloxetina120 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* duloxetina 20 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; amitriptilina 10 a 50 mg/dia *versus* placebo; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* amitriptilina 25 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* duloxetina 120 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg *versus* duloxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80



mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; amitriptilina 25 a 37 mg/dia *versus* placebo; amitriptilina 25 mg/dia *versus* amitriptilina 50 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 120 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; amitriptilina 25 mg/dia *versus* placebo; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 120 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 20 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; amitriptilina 50 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 20 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 a 120mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; duloxetina 120 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 20 mg/dia *versus* duloxetina60a120mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* duloxetina60mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; duloxetina 20 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* duloxetina 60 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 60 a 120mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; duloxetina 60 a 120 mg/dia *versus* placebo; duloxetina 60 mg/dia *versus* fluoxetina 10 a 80 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; duloxetina 60 mg/dia *versus* placebo; fluoxetina 10 a 80 mg/dia *versus* fluoxetina 20 mg/dia; fluoxetina 10 a 80 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; fluoxetina 10 a 80 mg/dia *versus* placebo; fluoxetina 20 mg/dia *versus* nortriptilina 25 mg/dia; fluoxetina 20 mg/dia *versus* placebo, nortriptilina 25 mg/dia *versus* placebo (figura 14).

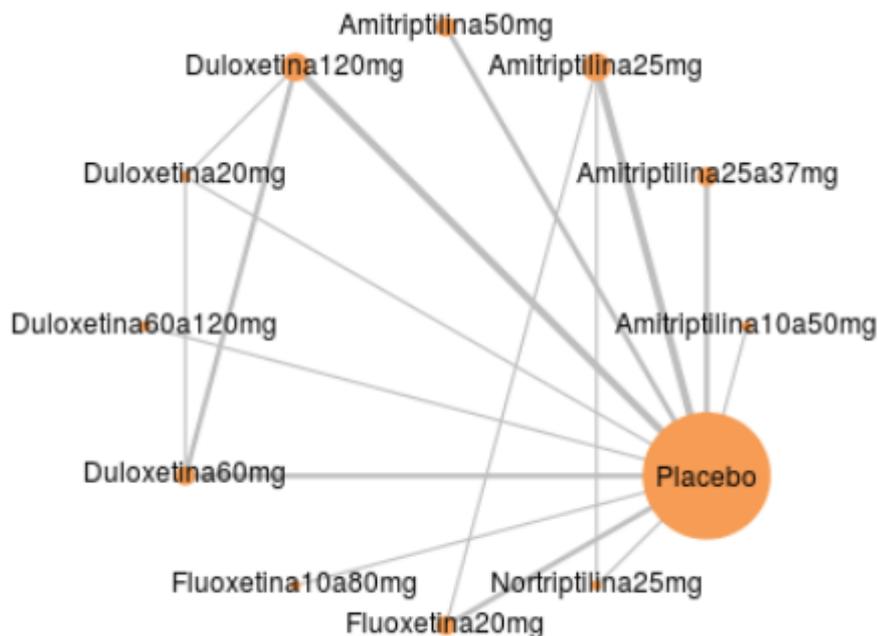


FIGURA 14: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO POR EVENTOS ADVERSOS COM TODOS OS ESTUDOS INCLUÍDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

As meta-análises diretas revelaram que apenas a duloxetina 120 mg/dia apresentou uma razão de chances estatisticamente significativa maior que o placebo para a descontinuação do tratamento (OR: 2,18; IC95%: 1,47 a 3,25), ao passo que para as demais intervenções não foram observadas diferenças. Ainda nessas comparações diretas é possível perceber a sobreposição de alguns intervalos de confiança de diferentes intervenções (Figura 15).

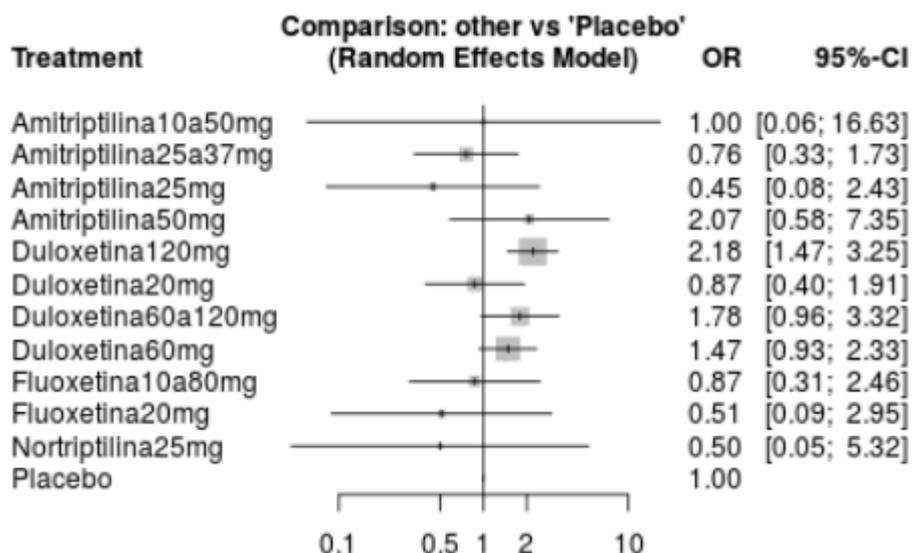


FIGURA 15: FOREST PLOT DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

Legenda: Comparison: comparação, MD: Mean Difference: Diferença média, Other: outros, Random Effects Model: Modelo de efeitos randômicos, Treatment: tratamento, 95%-IC: Intervalo de Confiança de 95%.

Na meta-análise indireta, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre as intervenções, dado que todos os intervalos de confiança das comparações cruzaram a linha de não efeito (Figura 16).

Amitriptilina25mg	-	0,47 [-1,68; 2,62]	-	-	-	-	-	-1,20 [-2,84; 0,44]	-
-0,02 [-2,68; 2,63]	Amitriptilina25a37mg	-	-	-	-	-	-	-1,00 [-3,16; 1,16]	-
-0,21 [-1,90; 1,48]	-0,18 [-2,60; 2,24]	Fluoxetina20mg	-	-	-	-	-	-0,72 [-1,84; 0,40]	-
-0,22 [-2,87; 2,44]	-0,19 [-3,24; 2,85]	-0,01 [-2,43; 2,41]	Amitriptilina50mg	-	-	-	-	-0,81 [-2,96; 1,34]	-
-0,37 [-2,17; 1,43]	-0,35 [-2,69; 1,99]	-0,17 [-1,59; 1,26]	-0,16 [-2,49; 2,18]	Duloxetina120mg	-	-	-0,04 [-1,61; 1,53]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,76 [-1,88; 0,35]
-0,50 [-2,71; 1,70]	-0,48 [-3,15; 2,19]	-0,30 [-2,22; 1,62]	-0,29 [-2,95; 2,37]	-0,13 [-1,95; 1,68]	Duloxetina60a120mg	-	-	-0,52 [-2,09; 1,05]	-
-0,55 [-2,64; 1,54]	-0,52 [-3,09; 2,05]	-0,34 [-2,13; 1,44]	-0,33 [-2,90; 2,23]	-0,18 [-1,58; 1,22]	-0,04 [-2,15; 2,06]	Duloxetina20mg	-0,79 [-2,36; 0,78]	-0,24 [-1,81; 1,33]	-
-1,02 [-2,58; 0,53]	-1,00 [-3,16; 1,16]	-0,82 [-1,92; 0,29]	-0,81 [-2,96; 1,34]	-0,65 [-1,56; 0,25]	-0,52 [-2,09; 1,05]	-0,48 [-1,88; 0,92]	Placebo	-0,31 [-1,42; 0,80]	-
-1,24 [-3,12; 0,64]	-1,21 [-3,62; 1,19]	-1,03 [-2,56; 0,50]	-1,02 [-3,42; 1,38]	-0,87 [-1,93; 0,20]	-0,73 [-2,63; 1,16]	-0,69 [-2,13; 0,75]	-0,21 [-1,28; 0,85]	Duloxetina60mg	-

FIGURA 16: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA NO MODELO FREQUENTISTA.

A análise de inconsistência revelou não haver diferenças entre a evidência proveniente das comparações diretas e indiretas, uma vez que os valores de p não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$) (Quadro 10).

QUADRO 10: DADOS DA ANÁLISE DE INCONSISTÊNCIA DA META-ANÁLISE DOS ESTUDOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR NO MODELO FREQUENTISTA.

Comparação	Nº Estudo	Meta-análise em rede	Direta	Indireta	Diferença	Diferença inferior do IC95%	Diferença superior do IC95%	Valor-p
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Amitriptilina 25 a 37 mg	0	0.28	NA	0.28	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Amitriptilina 25 mg	0	0.81	NA	0.81	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-0.73	NA	-0.73	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetina 120 mg	0	-0.78	NA	-0.78	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetina 20 mg	0	0.14	NA	0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.58	NA	-0.58	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-0.39	NA	-0.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.14	NA	0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.67	NA	0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	0.70	NA	0.70	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 10 a 50 mg versus Placebo	1	-1.64	0.00	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Amitriptilina 25 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-1.00	NA	-1.00	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 120 mg	0	-1.06	NA	-1.06	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 20 mg	0	-0.14	NA	-0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.86	NA	-0.86	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-0.66	NA	-0.66	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	-0.14	NA	-0.14	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.39	NA	0.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	0.42	NA	0.42	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 a 37 mg versus Placebo	2	-0.28	-0.28	NA	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Amitriptilina 50 mg	0	-1.54	NA	-1.53	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 120 mg	0	-1.59	NA	-1.59	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 20 mg	0	-0.67	NA	-0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-1.39	NA	-1.39	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Duloxetina 60 mg	0	-1.20	NA	-1.20	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	-0.67	NA	-0.67	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 25 mg versus Fluoxetina 20 mg	1	-0.14	-0.71	0.29	-1.00	-5.55	3.54	0.67
Amitriptilina 25 mg versus Nortriptilina 25 mg	1	-0.11	-0.05	-0.40	0.34	-6.45	7.14	0.92
Amitriptilina 25 mg versus Placebo	3	-0.81	-0.71	-4.28	3.57	-6.91	1.41	0.50
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 120 mg	0	-0.05	NA	-0.05	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 20 mg	0	0.87	NA	0.87	NA	NA	NA	NA

Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	0.15	NA	0.15	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Duloxetina 60 mg	0	0.34	NA	0.34	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.87	NA	0.87	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	1.40	NA	1.40	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	1.42	NA	1.42	NA	NA	NA	NA
Amitriptilina 50 mg versus Placebo	2	0.73	0.73	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 20 mg	1	0.92	1.03	-0.68	1.71	-1.37	4.80	0.28
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	0.20	NA	0.20	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Duloxetina 60 mg	2	0.39	0.43	-0.32	0.75	-1.32	2.81	0.48
Duloxetina 120 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.92	NA	0.92	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	1.45	NA	1.45	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	1.48	NA	1.48	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 120 mg versus Placebo	3	0.78	0.78	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Duloxetina 60 a 120 mg	0	-0.72	NA	-0.72	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Duloxetina 60 mg	1	-0.53	-0.34	-2.26	1.92	-0.73	4.57	0.16
Duloxetina 20 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	-1.09	NA	-1.09	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	0.56	NA	0.56	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 20 mg versus Placebo	1	-0.14	-0.17	0.03	-0.20	-2.50	2.11	0.87
Duloxetina 60 a 120 mg versus Duloxetina 60 mg	0	0.19	NA	0.19	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.72	NA	0.72	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	1.25	NA	1.25	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	1.27	NA	1.28	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 a 120 mg versus Placebo	1	0.58	0.58	NA	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg versus Fluoxetina 10 a 80 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	1.06	NA	1.06	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	1.08	NA	1.08	NA	NA	NA	NA
Duloxetina 60 mg versus Placebo	2	0.39	0.42	0.04	0.38	-1.22	1.98	0.64
Fluoxetina 10 a 80 mg versus Fluoxetina 20 mg	0	0.53	NA	0.53	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 10 a 80 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	0.56	NA	0.56	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 10 a 80 mg versus Placebo	1	-0.14	-0.14	NA	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 20 mg versus Nortriptilina 25 mg	0	0.03	NA	0.03	NA	NA	NA	NA
Fluoxetina 20 mg versus Placebo	2	-0.67	-0.71	-0.01	-0.70	-8.33	6.93	0.86
Nortriptilina 25 mg versus Placebo	1	-0.70	-0.67	-1.18	0.51	-9.51	1.05	0.92

Legenda: NA: Não se Aplica.

Dor neuropática por lesão

Para a dor neuropática por lesão, apenas dois ECR foram incluídos: o Cardenas et al, 2001 (58), que avaliou a amitriptilina 50 mg/dia em relação ao placebo; e Vranken et al, 2011 (59), que comparou a duloxetina 60 a 120 mg/dia e o placebo. Foram descritos os desfechos de redução da dor pela escala NRS, através de meta-análise indireta, e de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

Redução da dor pela escala NRS

Para o desfecho de redução da dor pela escala NRS, Vranken et al, 2001 (59) relata que não foi identificada diferença estatisticamente significante entre duloxetina 60 a 120 mg/dia [DM = -2,10 (DP = 2,15)] e placebo [DM = -1,10 (DP = 1,88)].

Por meio da NMA, observou-se que a comparação indireta entre duloxetina 60 a 120 mg/dia e amitriptilina 50 mg/dia (**Figura 17**) também não evidenciou diferença entre as intervenções para o desfecho de redução da dor [DM = -1,00 (IC95%: -2,60 a 0,60)] (**Figura 18**).

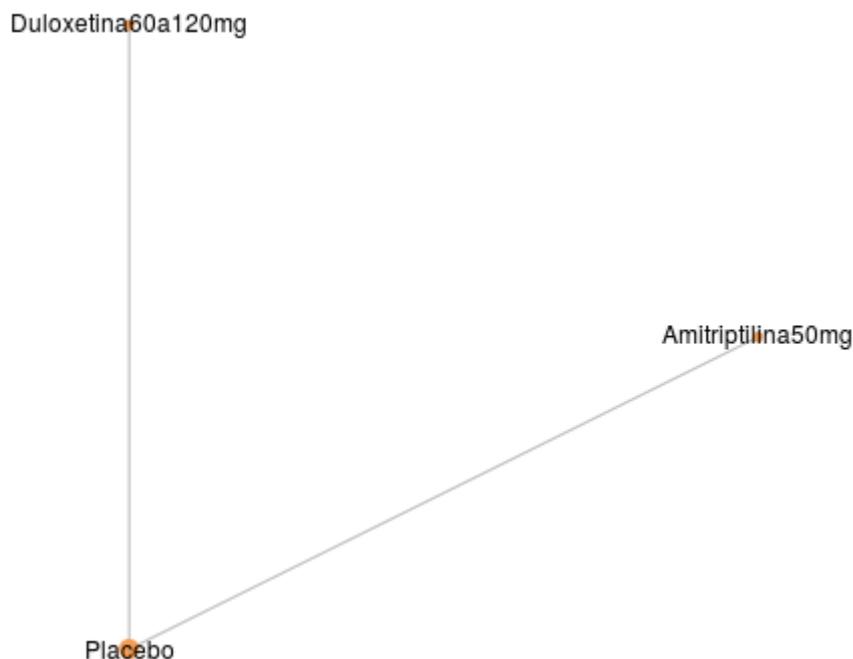


FIGURA 17: PLOT DA META-ANÁLISE EM REDE DO DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PELA ESCALA NRS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA POR LESÃO.

Duloxetina 60 a 120 mg	-	-1.00 [-2.14; 0.14]
-1.00 [-2.60; 0.60]	Amitriptylina 50 mg	0.00 [-1.12; 1.12]
-1.00 [-2.14; 0.14]	-0.00 [-1.12; 1.12]	Placebo

FIGURA 18: MATRIZ DA COMPARAÇÃO DAS INTERVENÇÕES PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA POR LESÃO NO MODELO FREQUENTISTA.

Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos

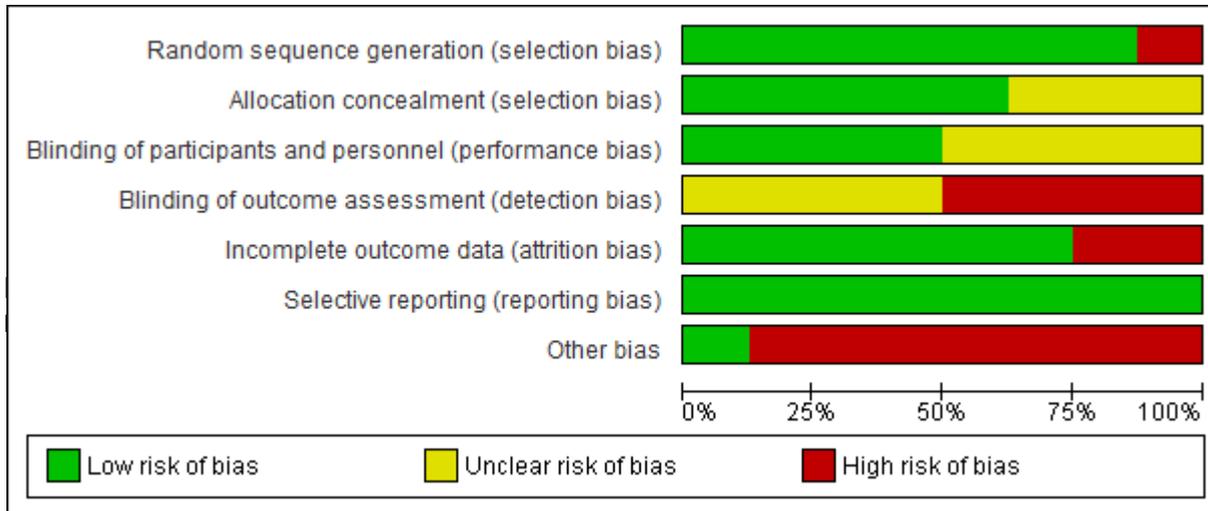
Não foi possível avaliar o efeito da duloxetina no desfecho de descontinuação do tratamento em pacientes com dor neuropática por lesão, uma vez que o estudo de Vranken et al, 2011 (59) não relatou dados de descontinuação.

7.5.2 Avaliação da qualidade

7.5.2.1 Avaliação do risco de viés

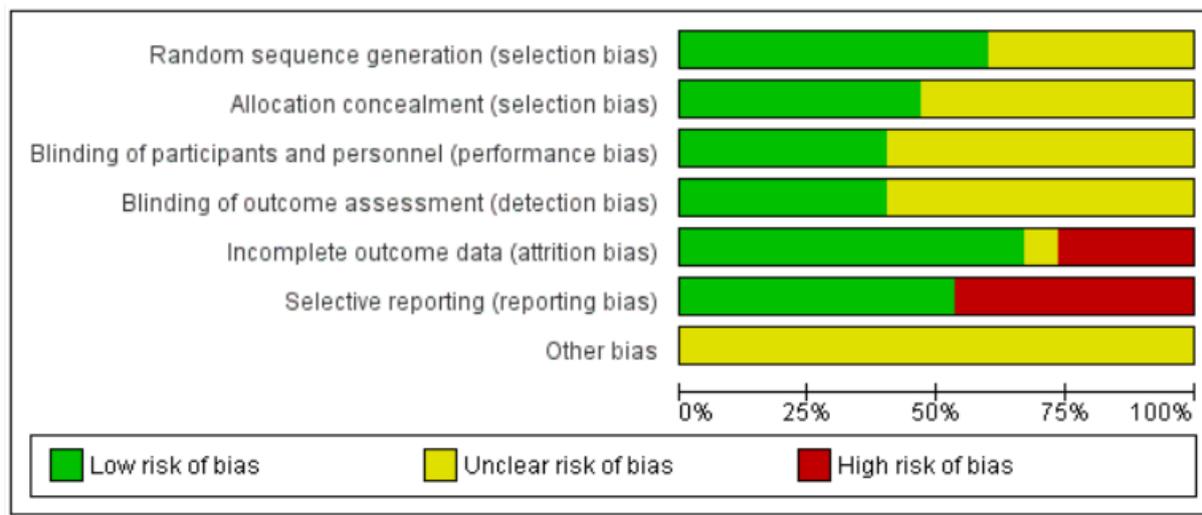
Os 25 ensaios clínicos incluídos foram avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo a maioria classificados como de alto risco ou risco incerto. As avaliações se encontram estratificadas por tipo de população (Figuras 19, 20 e 21).

Dor Neuropática diabética



Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boyle 2012	+	?	?	-	-	+	-
Gao 2010	+	+	?	-	+	+	-
Gao 2015	+	?	?	-	+	+	-
Kaur 2011	+	+	+	?	+	+	-
Raskin 2005	+	+	+	-	+	+	-
Wernicke 2006	+	+	+	?	+	+	-
Yasuda 2011	+	?	?	?	+	+	-
Zakerkish 2017	-	+	+	?	-	+	+

FIGURA 19: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR COM PACIENTES COM DND.



Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arnold et al., 2002	?	?	?	?	+	+	?
Arnold et al., 2004	+	+	+	+	+	+	?
Arnold et al., 2005	+	+	+	+	+	+	?
Carette et al., 1986	?	?	?	?	+	+	?
Carette et al., 1995	+	?	?	?	+	+	?
Carette et al., 1994	?	?	?	?	+	+	?
Chappell, 2008	+	+	+	+	+	+	?
Goldenberg et al., 1986	?	?	?	?	+	+	?
Goldenberg et al., 1996	+	+	+	+	+	+	?
Hannonen et al., 1998	+	+	?	?	+	+	?
Heymann et al., 2001	+	+	?	?	+	+	?
Kempenaers et al., 1994	?	?	?	?	+	+	?
Russell et al., 2008	+	+	+	+	+	+	?
Scudds, 1989	?	?	+	+	+	+	?
Wolfe et al., 1994	+	?	?	?	+	+	?

FIGURA 20: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Wrancken 2011	Cardenas 2001	
+	?	Random sequence generation (selection bias)
+	?	Allocation concealment (selection bias)
+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	?	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)
+	-	Other bias

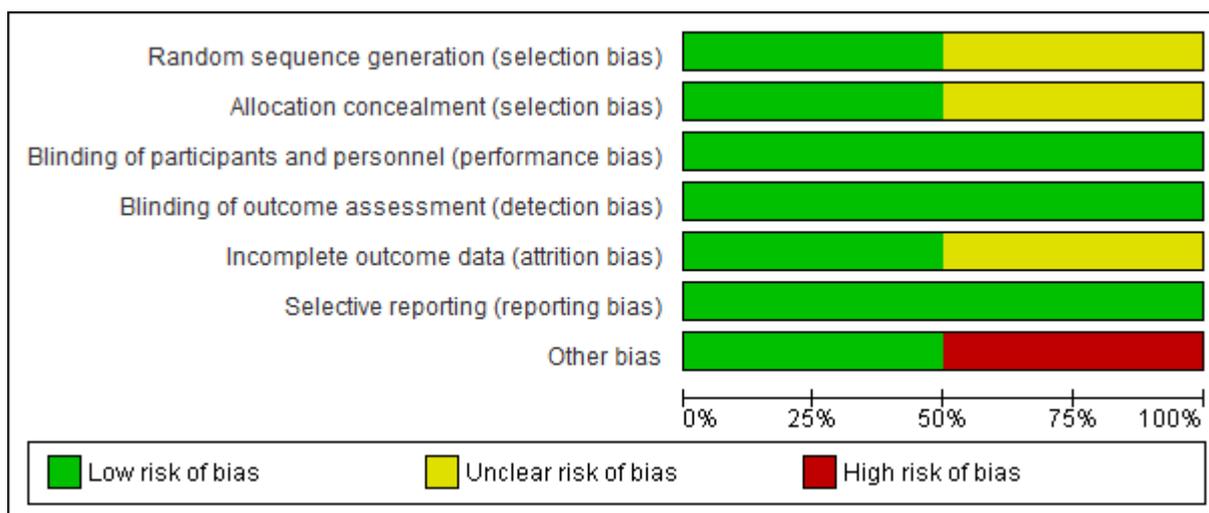
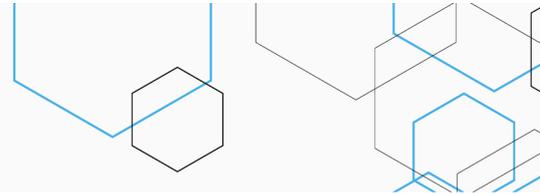


FIGURA 21: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ECR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA POR LESÃO.

7.5.2.2 Avaliação da Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência dos desfechos das meta-análises em rede foi avaliada através do método CiNeMa (*Confidence In Network Meta-Analysis*). A qualidade da evidência dos desfechos de redução da dor e descontinuação devido a eventos adversos para os pacientes com fibromialgia, dor neuropática diabética e dor neuropática pós-lesão para a maioria das comparações foi considerada muito baixa (Quadro 11, 12, 13 e 14). A avaliação individual de cada um dos itens do CiNeMa utilizados para a avaliação da confiança da evidência (viés do estudo, viés do relato, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência) estão apresentados no Apêndice 3.



QUADRO 11 : AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus placebo	2	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetine 120mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus placebo	3	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetine 10 a 80 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Fluoxetine 20 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus amitriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus amitriptilina 50 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa

fluoxetine 20 mg/dia								
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus duloxetine 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus fluoxetine 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa
Fluoxetine 10-80 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Muito baixa

QUADRO 12: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 10 a 50 mg/dia versus placebo	3	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 a 37 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Amitriptilina 25 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Amitriptilina 50 mg/dia versus placebo	2	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus duloxetina 20 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
Duloxetine 120 mg/dia versus duloxetina 60mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 120 mg/dia versus placebo	3	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

Duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus duloxetina 60 a 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 20 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 20 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 a 120 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60 a 120 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus fluoxetina 10 a 80 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetine 60 mg/dia versus fluoxetine 20 mg/dia	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetine 10 a 80 mg/dia versus fluoxetina 20 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetina 10 a 80 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
Fluoxetina 20 mg/dia versus nortriptilina 25 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

QUADRO 13: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESEFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	1	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 120 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa

duloxetina 60-120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 60 mg/dia versus placebo	4	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
amitriptilina 50 mg/dia versus duloxetina 60-120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
amitriptilina 50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Preocupação importante	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
amitriptilina 50 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60-120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 60-120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 60-120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

QUADRO 14: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
amitriptilina 10-50 mg/dia versus duloxetina 60-120 mg/dia	1	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 120 mg/dia versus placebo	2	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
duloxetina 60-120 mg/dia versus placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 60 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 60 mg/dia versus placebo	4	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Moderada
amitriptilina 10-50 mg/dia versus duloxetina 120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
amitriptilina 10-50 mg/dia versus duloxetina 60 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
amitriptilina 10-50 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
amitriptilina 10-50 mg/dia versus placebo	0	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Baixa
duloxetina 120 mg/dia versus duloxetina 60-120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
duloxetina 60-120 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa

duloxetine 60 mg/dia								
duloxetine 60-120 mg/dia versus nortriptilina 75 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Muito baixa
nortriptilina 75 mg/dia versus placebo	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Nenhuma preocupação	Muito baixa

QUADRO 15: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO CINEMA PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA PÓS-LESÃO.

Comparação	Número de estudos	Viés do estudo	Viés do relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de confiança
amitriptilina 50 mg/dia vs duloxetine 60-120 mg/dia	0	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Muito baixa
amitriptilina 50 mg/dia vs placebo	1	Algumas preocupações	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Muito baixa
duloxetine 60-120 mg/dia vs placebo	1	Nenhuma preocupação	Não detectado	Nenhuma preocupação	Preocupação importante	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Muito baixa

7.5.3 Limitações da meta-análise

A meta-análise conduzida apresenta algumas limitações. Os estudos incluídos apresentam risco de viés incerto ou alto quando avaliados pela ferramenta RoB 1.0 da Cochrane. Considerando que todos apresentaram prejuízos quanto a este quesito, não foi possível realizar análises de sensibilidade considerando somente estudos com baixo risco de viés. Além do risco de viés, fatores como imprecisão e incoerência associados à evidência disponível para cada comparação contribuíram para que houvesse certeza baixa ou muito baixa para a maioria delas, tanto para o desfecho de redução da dor, quanto para descontinuação por eventos adversos. Ademais, grande parte dos resultados das comparações entre tratamentos ativos foram provenientes das análises indiretas, dada a ausência de estudos *head-to-head*.

8. Avaliação Econômica

Conforme destacado anteriormente, as meta-análises em rede demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre a eficácia e segurança da duloxetina em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina) para o tratamento de pacientes com dor neuropática diabética, fibromialgia e com dor neuropática por lesão. Dessa forma, foi conduzida uma avaliação econômica do tipo custo-minimização. A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde. O modelo foi conduzido conforme a Diretriz Metodológica para Avaliação Econômica do Ministério da Saúde na perspectiva do SUS, e os principais aspectos do estudo foram sumarizados e descritos de acordo com a versão brasileira do checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (Quadro 16).

QUADRO 16: CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO.

Antecedentes objetivos	e	A dor neuropática é causada por lesões ou doenças que afetam o sistema somatossensorial, caracterizada por dor espontânea ou anormal evocada por estímulo. Por outro lado, a fibromialgia é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética generalizada, fadiga, distúrbios do sono, comprometimento cognitivo e ansiedade, sem uma etiologia conhecida. No Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da dor crônica é direcionado, atualmente, pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Dada a complexidade do tratamento da dor crônica neuropática e a ausência de tratamento medicamentoso para tratar a fibromialgia, o presente relatório foi elaborado com o objetivo de compreender a viabilidade do uso de duloxetina no manejo dessas condições clínicas, visando sua possível incorporação no SUS.
População-alvo		Pacientes com fibromialgia, dor neuropática diabética e dor neuropática por lesão.
Tipo de avaliação econômica		Custo-minimização.
Perspectiva de análise		Sistema Único de Saúde.
Comparadores		Duloxetina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina e clomipramina.
Horizonte temporal		12 meses (1 ano).
Taxa de desconto		Não aplicada.
Estimativa de recursos e custos		O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando o menor valor registrado para compras públicas administrativas, modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 a 14/01/2021.
Custos e desfechos incrementais		O custo incremental foi de R\$ 677,88, R\$ 386,28, R\$ 687,02 e R\$ 663,12 em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina, respectivamente.
Caracterização da incerteza		A fim de avaliar as incertezas imputadas ao modelo, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada.

O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando o menor valor registrado para compras públicas administrativas, modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 a 14/01/2021. Para estimar o custo do tratamento medicamentoso foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na

ANVISA para tratamento da dor crônica e a dose assumida foi a usual prevista na bula dos medicamentos e nos ECR incluídos, a saber: 60 mg/dia para a duloxetina, 75 mg/dia para a clomipramina, 20 mg/dia para a fluoxetina e 25 mg/dia para amitriptilina e nortriptilina (Quadro 17).

QUADRO 17: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.

Apresentação	Posologia usual	Custo unitário	Custo mensal/paciente	Custo anual/paciente	Custo incremental/paciente
Duloxetina 60 mg cápsula dura liberação retardada	60 mg/dia	R\$ 1,91	R\$ 57,3000	R\$ 687,6000	-
Amitriptilina 25 mg comprimido	25 mg/dia	R\$ 0,0004	R\$ 0,0120	R\$ 0,1440	R\$ 687,4560
Clomipramina 25 mg comprimido	75 mg/dia	R\$ 0,064	R\$ 5,7600	R\$ 69,1200	R\$ 618,4800
Fluoxetina 20 mg cápsula	20 mg/dia	R\$ 0,0006	R\$ 0,0180	R\$ 0,2160	R\$ 687,3840
Cloridrato de nortriptilina 25 mg cápsula	25 mg/dia	R\$ 0,068	R\$ 2,0400	R\$ 24,4800	R\$ 663,1200

* Menor preço registrado para compras públicas administrativas de acordo com dados extraídos via Banco de Preços em Saúde (BPS), modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 e 14/01/2021.

Assim, para uma mesma eficácia, a duloxetina apresenta custos incrementais anuais por paciente de R\$ 687,4560, R\$ 618,4800, R\$ 687,3840 e R\$ 663,1200, em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina, respectivamente.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar as incertezas inerentes aos custos considerados na avaliação econômica de custo-minimização. Para tanto, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, na qual foram variadas as posologias dos medicamentos e conseqüentemente o custo anual dos tratamentos. As posologias mínimas e máximas dos medicamentos e seus respectivos custos incrementais são apresentados na Quadro 18.

QUADRO 18: POSOLOGIAS MÍNIMA E MÁXIMA DOS MEDICAMENTOS CONSIDERADAS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA.

Apresentações	Posologias mínima	Posologias máxima	Custo anual/posologia mínima	Custo incremental/posologia mínima	Custo anual/posologia máxima	Custo incremental/posologia máxima
Duloxetina 60 mg cápsula dura liberação retardada	60 mg/dia	120 mg/dia	R\$ 687,6000	--	R\$ 1.375,2000	--
Amitriptilina 25 mg comprimido	25 mg/dia	50 mg/dia	R\$ 0,1440	R\$ 687,4560	R\$ 0,2880	R\$ 1.374,9120
Clomipramina 25 mg comprimido	25 mg/dia	150 mg/dia	R\$ 23,0400	R\$ 664,5600	R\$ 138,2400	R\$ 1.236,9600
Fluoxetina 20 mg cápsula	20 mg/dia	80 mg/dia	R\$ 0,2160	R\$ 687,3840	R\$ 0,8640	R\$ 1.374,3360
Cloridrato de nortriptilina 25 mg cápsula	25 mg/dia	75 mg/dia	R\$ 24,4800	R\$ 663,12	R\$ 73,4400	R\$ 1.301,7600

8.1 Limitações

Destaca-se que a principal limitação na avaliação econômica apresentada decorre das incertezas das evidências que embasaram a escolha da análise de custo minimização, uma vez que os estudos que compuseram o corpo de evidências apresentaram em sua maioria alto risco ou risco incerto de viés e qualidade da evidência dos desfechos considerada muito baixa. Para a maioria das comparações, a evidência considerada foi indireta, dada a indisponibilidade de estudos *head-to-head*. Ademais, existem ainda incertezas acerca das posologias dos medicamentos utilizadas na vida real. Em todo caso, espera-se que essas incertezas sejam igualmente aplicáveis a todos os medicamentos, não existindo evidências que demonstrem que eventuais variações na posologia possam favorecer ou prejudicar alguma das alternativas terapêuticas em especial.

9. Análise de Impacto Orçamentário

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde referente à incorporação do medicamento duloxetine para o tratamento de pacientes com dor neuropática periférica diabética, fibromialgia e com dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à osteoartrite de joelho, foi realizada a análise de impacto orçamentário. Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição dos medicamentos. Para estimar o custo do tratamento medicamentoso foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA para tratamento da dor crônica e a dose assumida foi aquela prevista na bula dos medicamentos e majoritariamente utilizada nos ECR incluídos (35-59), a saber: 60 mg/dia para a duloxetine, 75 mg/dia para a clomipramina, 20 mg/dia para a fluoxetina e 25 mg/dia para amitriptilina e nortriptilina. Foram considerados na análise os menores preços registrados para compras públicas administrativas na base BPS, modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 e 14/01/2021. Ademais, foram calculados os custos médio dos medicamentos atualmente disponíveis no SUS (Quadro 19).

QUADRO 19: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS USUAIS DOS MEDICAMENTOS.

Apresentação	Posologia usual	Custo unitário	Custo mensal posologia usual	Custo anual posologia usual
Duloxetine 60 mg cáps. dura liberação retardada	1	R\$ 1,91	R\$ 57,3000	R\$ 687,6000
Amitriptilina 25 mg comprimido	1	0,0004	R\$ 0,0120	R\$ 0,1440
Clomipramina 25 mg comprimido	3	R\$ 0,064	R\$ 5,7600	R\$ 69,1200
Fluoxetina 20 mg cápsula	1	R\$ 0,0006	R\$ 0,0180	R\$ 0,2160
Cloridrato de nortriptilina 25 mg cápsula	1	R\$ 0,068	R\$ 2,0400	R\$ 24,4800
Custos médio dos medicamentos atualmente disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina)				R\$ 23,4900

* Menor preço registrado para compras públicas administrativas de acordo com dados extraídos via Banco de Preços em Saúde (BPS), modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 e 14/01/2021.

Cálculos dos gastos da incorporação da duloxetine para os pacientes com dor neuropática com dados de demanda aferida

Para cálculo do cenário base, ou seja, a população com dor neuropática elegível ao tratamento com duloxetine foram considerados os dados de demanda aferida obtidos na Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR), considerando todos os usuários de amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina no âmbito do SUS em 2019. Sabe-se que no SUS os antidepressivos não são utilizados exclusivamente para tratar dor neuropática e, portanto, foram aplicadas as prevalências de 9,7% para a depressão (60) e 7% para a dor neuropática (61). A partir desses dados, foi estimado que em 2019 houve dispensação de antidepressivos para 2.013.608 indivíduos, para tratamento de dor neuropática. Esse valor foi usado no ano base e, para os anos subsequentes, foi adicionado o crescimento populacional de 0,77% ao ano, segundo estimativa do IBGE (Quadro 20).

QUADRO 20: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA AO LONGO DOS ANOS.

População elegível	Ano 2021	Ano 2022	Ano 2023	Ano 2024	Ano 2025
População brasileira dor neuropática	844.027	850.526	857.075	863.675	870.325

As análises foram realizadas em um horizonte temporal de 5 anos. Foi considerado que os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina) dividem igualmente o mercado, ou seja, cada um com um *market share* de 25% no tratamento da dor neuropática. Foi considerado o custo médio anual desses medicamentos, nas posologias usuais, de R\$ 23,49. Dessa forma, no cenário base atual, o gasto total acumulado em cinco anos com esses pacientes seria de R\$ 100.669.388,38 (Quadro 21).

QUADRO 21: CUSTOS ESTIMADOS DO CENÁRIO BASE ATUAL, NO QUAL TODOS OS PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA UTILIZAM IGUALMENTE OS MEDICAMENTOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO SUS (AMITRIPTILINA, CLOMIPRAMINA, FLUOXETINA E NORTRIPTILINA), COM AS POSOLOGIAS USUAIS DE TODOS OS MEDICAMENTOS.

Cenário base atual - Populações brasileiras com dor neuropática e com as posologias usuais					
Populações	População brasileira 2021	População brasileira 2022	População brasileira 2023	População brasileira 2024	População brasileira 2025
População usando amitriptilina 25 mg/dia, clomipramina 75 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia e nortriptilina 25 mg/dia para dor neuropática	R\$ 19.826.194,23	R\$ 19.978.855,93	R\$ 20.132.693,12	R\$ 20.287.714,85	R\$ 20.443.930,26

Assumindo-se dois cenários alternativos de gasto com a incorporação da duloxetine, um cenário com um *market share* inicial de 4% para a duloxetine, com incrementos anuais no mesmo valor, o *market share* aumentou gradualmente até chegar a 20% no quinto ano. Ou seja, em cinco anos a duloxetine dividiria igualmente o mercado com os demais medicamentos previamente incorporados em 20% (Quadro 22).

QUADRO 22: MARKET SHARE DOS MEDICAMENTOS AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.

Ano	Market share duloxetine	Market share amitriptilina	Market share clomipramina	Market share fluoxetina	Market share nortriptilina
2021	4%	24%	24%	24%	24%
2022	8%	23%	23%	23%	23%
2023	12%	22%	22%	22%	22%
2024	16%	21%	21%	21%	21%
2025	20%	20%	20%	20%	20%

Um segundo cenário foi proposto, esperando que devido ao maior custo da duloxetine, haveria algum tipo de restrição ao seu uso e por isso ela apresentaria uma menor difusão no mercado. Dessa forma, a duloxetine teria um *market share* inicial de 2%, com incrementos anuais no mesmo valor, até chegar a 10% no quinto ano (Quadro 23).

QUADRO 23: MARKET SHARE DOS MEDICAMENTOS AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.

Ano	Market share duloxetine	Market share amitriptilina	Market share clomipramina	Market share fluoxetina	Market share nortriptilina
2021	2%	24,5%	24,5%	24,5%	24,5%
2022	4%	24%	24%	24%	24%
2023	6%	23,5%	23,5%	23,5%	23,5%
2024	8%	23%	23%	23%	23%
2025	10%	22,5%	22,5%	22,5%	22,5%

Nesses cenários alternativos de incorporação da duloxetine para pacientes com dor crônica, o custo total em cinco anos, seria de R\$201.361.544,04 a R\$379.073.503,46, a depender da difusão da duloxetine no mercado (Quadro 24 e 25).

QUADRO 24: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM O MARKET SHARE INICIAL DE 4%.

Cenário alternativo 1 – Populações brasileiras com dor neuropática com market share da duloxetine de 4 a 20% em cinco anos					
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025
População usando duloxetine	R\$23.214.118,61	R\$46.785.734,64	R\$70.718.977,20	R\$95.018.017,76	R\$119.687.070,63
População usando os amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina	R\$4.857.417,59	R\$4.794.925,42	R\$4.731.182,88	R\$4.666.174,42	R\$4.599.884,31
Total da população brasileira dor neuropática	R\$28.071.536,19	R\$51.580.660,06	R\$75.450.160,08	R\$99.684.192,18	R\$124.286.954,93

QUADRO 25: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA COM O MARKET SHARE INICIAL DE 2%.

Cenário alternativo 2 – Populações brasileiras com dor neuropática com market share da duloxetine de 2 a 10% em cinco anos

Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025
População usando duloxetina	R\$11.607.059,30	R\$23.392.867,32	R\$35.359.488,60	R\$47.509.008,88	R\$59.843.535,31
População usando os amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina	R\$4.857.417,59	R\$4.794.925,42	R\$4.731.182,88	R\$4.666.174,42	R\$4.599.884,31
Total da população brasileira dor neuropática	R\$16.464.476,89	R\$28.187.792,74	R\$40.090.671,48	R\$52.175.183,30	R\$64.443.419,62

Dessa forma, com a incorporação da duloxetina para dor neuropática haveria um aumento de gastos estimados em cinco anos de R\$100.692.155,65 a R\$278.404.115,07, a depender da difusão da duloxetina no mercado.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi realizada a fim de avaliar as incertezas inerentes aos custos considerados na avaliação de impacto orçamentário. Para tanto, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística univariada, na qual foram variadas as posologias dos medicamentos e consequentemente o custo anual dos tratamentos. As posologias mínimas e máximas dos medicamentos são apresentados na Quadro 26.

QUADRO 26: CÁLCULOS DOS CUSTOS ANUAIS POR PACIENTE COM AS POSOLOGIAS MÍNIMAS E MÁXIMAS DOS MEDICAMENTOS.

Apresentação	Posologia mínima	Posologia máxima	Custo unitário	Custo mensal posologia mínima	Custo mensal posologia máxima	Custo anual posologia mínima	Custo anual posologia máxima
Duloxetina 60 mg cáps. dura liberação retardada	1	2	R\$ 1,91	R\$ 57,3000	R\$ 114,6000	R\$ 687,6000	R\$ 1.375,2000
Amitriptilina 25 mg comprimido	1	2	0,0004	R\$ 0,0120	R\$ 0,0240	R\$ 0,1440	R\$ 0,2880
Clomipramina 25 mg comprimido	1	6	R\$ 0,064	R\$ 1,9200	R\$ 11,5200	R\$ 23,0400	R\$ 138,2400
Fluoxetina 20 mg cápsula	1	4	R\$ 0,0006	R\$ 0,0180	R\$ 0,0720	R\$ 0,2160	R\$ 0,8640
Cloridrato de nortriptilina 25 mg cápsula	1	3	R\$ 0,068	R\$ 2,0400	R\$ 6,1200	R\$ 24,4800	R\$ 73,4400
Média do custo dos medicamentos atualmente disponíveis no SUS						R\$ 11,9700	R\$ 53,2080

* Menor preço registrado para compras públicas administrativas de acordo com dados extraídos via Banco de Preços em Saúde (BPS), modalidade pregão, no período entre 14/01/2020 e 14/01/2021.

Dessa forma, a análise de sensibilidade revelou que o custo a incorporação da duloxetina para dor neuropática haveria um aumento de gastos estimados em cinco anos de R\$138.464.319,95 a R\$536.387.653,82, a depender a posologias dos medicamentos e do *market share* (Quadro 27).

QUADRO 27: CUSTO INCREMENTAL COM A INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA EM DIFERENTES CENÁRIOS.

Cenários	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025
Posologias mínimas dos medicamentos (amitriptilina 25 mg/dia, clomipramina 25 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia e nortriptilina 25 mg/dia) e maior <i>market share</i> da duloxetina	R\$15.586.351,20	R\$39.048.329,44	R\$62.870.698,04	R\$87.057.615,93	R\$111.613.284,76
Posologias mínimas dos medicamentos (amitriptilina 25 mg/dia, clomipramina 25 mg/dia, fluoxetina 20 mg/dia e nortriptilina 25 mg/dia) e menor <i>market share</i> da duloxetina	R\$3.979.291,90	R\$15.655.462,12	R\$27.511.209,44	R\$39.548.607,05	R\$51.769.749,45
Posologias máximas dos medicamentos (amitriptilina 50 mg/dia, clomipramina 150 mg/dia, fluoxetina 80 mg/dia e nortriptilina 75 mg/dia) e maior <i>market share</i> da duloxetina	R\$12.521.950,81	R\$59.177.830,54	R\$106.551.468,38	R\$154.651.151,60	R\$203.485.252,50
Posologias máximas dos medicamentos (amitriptilina 50 mg/dia, clomipramina 150 mg/dia, fluoxetina 80 mg/dia e nortriptilina 75 mg/dia) e menor <i>market share</i> da duloxetina	-R\$10.692.167,80	R\$12.392.095,89	R\$35.832.491,18	R\$59.633.133,83	R\$83.798.181,87

Cálculos dos gastos da incorporação da duloxetina para os pacientes com fibromialgia

Para a fibromialgia, não foi possível estimar a população aferida, uma vez que atualmente não existe tratamento medicamentoso disponível no SUS uma vez que nem a gabapentina, nem os antidepressivos, tem indicação em bula para fibromialgia. Assim, foi considerada uma de prevalência de 2% da população em geral para estimar a demanda epidemiológica (21–23). Estas prevalências foram aplicadas aos números de população estimada pelo IBGE para os anos de 2021 a 2025. Considerando a provável superestimação decorrente do cenário epidemiológico e as barreiras de acesso ao diagnóstico e tratamento da fibromialgia, adotou-se uma taxa de acesso de 30% a estes pacientes (Quadro 28).

QUADRO 28: CÁLCULO DO NÚMERO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA AO LONGO DOS ANOS, CONSIDERANDO AS PREVALÊNCIAS MÍNIMA E MÁXIMA.

População elegível	Ano 2021	Ano 2022	Ano 2023	Ano 2024	Ano 2025
População brasileira com fibromialgia	2.907.140	3.015.280	3.046.132	3.075.461	3.103.589
População brasileira com fibromialgia – acesso 30%	872.142	904.584	913.840	922.638	931.077

Como atualmente não existe nenhum medicamento disponível no SUS para o tratamento da fibromialgia, e essa análise se restringiu a custos diretos de aquisição dos medicamentos, foi não considerado nenhum custo no cenário base atual. Como existem estudos e *guidelines* que orientam o tratamento medicamentoso apenas para pacientes que não apresentam resultado satisfatório com a prática de atividade física e acredita-se haver sub diagnóstico dessa doença, considerou-se um *market share* inicial de 4% (Quadro 29).

QUADRO 29: MARKET SHARE DA DULOXETINA AO LONGO DO HORIZONTE TEMPORAL.

ANO	MARKET SHARE DA DULOXETINA
2021	4%
2022	8%
2023	12%
2024	16%
2025	20%

Para os cenários alternativos, foram considerados os custos médios anuais das posologias usuais e máxima da duloxetina, de R\$ 687,60 e R\$ 1.375,20, respectivamente. Dessa forma, a incorporação da duloxetina resultaria em um gasto total acumulado em cinco anos com esses pacientes de R\$378.696.096,44 a R\$757.392.192,89, a depender da posologia da duloxetina (Quadro 30 e 31).

QUADRO 30: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA COM A POSOLOGIA MÍNIMA OU USUAL (DULOXETINA 60 MG/DIA).

Cenário 1 – Populações brasileiras com fibromialgia e posologias mínimas					
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025
População usando duloxetina – acesso 30%	R\$ 23.987.391,42	R\$ 49.759.349,08	R\$ 75.402.741,00	R\$ 101.504.965,31	R\$ 128.041.649,63

QUADRO 31: CUSTO ESTIMADO DO CENÁRIO DE INCORPORAÇÃO DA DULOXETINA PARA PACIENTES COM FIBROMIALGIA COM A POSOLOGIA MÁXIMA (DULOXETINA 120 MG/DIA).

Cenário 2 – Populações brasileiras com fibromialgia e posologias máximas					
Populações	Custo do ano de 2021	Custo do ano de 2022	Custo do ano de 2023	Custo do ano de 2024	Custo do ano de 2025
População usando duloxetina- acesso 30%	R\$ 47.974.782,85	R\$ 99.518.698,16	R\$ 150.805.481,99	R\$ 203.009.930,62	R\$ 256.083.299,26

9.2 Limitações

Destaca-se que há limitações na análise de impacto orçamentário, uma vez que existem incertezas em relação aos dados estimados de prevalência da fibromialgia, da depressão e da dor neuropática e de demanda aferida para a dor neuropática. No caso da fibromialgia, com o intuito de reduzir a superestimação inerente ao uso de dados epidemiológicos e considerar as dificuldades de acesso ao diagnóstico e ao tratamento, adotou-se uma taxa arbitrária de acesso de 30%. Ademais, deve-se considerar que existem também incertezas acerca das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão. Por fim, assumiu-se ainda que os pacientes com fibromialgia não recebiam nenhum tratamento farmacológico com antidepressivos ou gabapentina, de modo que o impacto incremental da duloxetina seria aquele decorrente de seus custos, somente.

10. Da evidência à decisão

Os dados de eficácia e segurança, as análises econômicas e as discussões sobre o uso do medicamento no contexto do SUS foram sumarizados na tabela EtD (do Inglês – *Evidence to Decision*), e pode ser visualizada na Tabela abaixo.

TABELA 1: TABELA EVIDENCE TO DECISION (ETD) PARA JULGAMENTO SOBRE A INCORPORAÇÃO PARA PACIENTES COM DOR CRÔNICA.

RESUMO – PRINCIPAIS DOMÍNIOS PARA DECISÃO	
Qual a eficácia e segurança do uso de duloxetina para pacientes com dor crônica?	
POPULAÇÃO:	Pacientes com dor crônica (dor neuropática diabética, dor neuropática pós lesão e fibromialgia)
INTERVENÇÃO:	Duloxetina
COMPARADOR:	1) Antidepressivos disponíveis no SUS: <ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetina • Amitriptilina • Nortriptilina • Clomipramina
DESFECHOS PRINCIPAIS	Eficácia: parâmetros de redução da dor Segurança: descontinuação de tratamento devido aos eventos adversos.
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS).

PROBLEMA O problema é uma prioridade?
<ul style="list-style-type: none"> · A dor neuropática crônica é uma doença prevalente, com 7-8% da população apresentando essa condição. <ul style="list-style-type: none"> ➢ Particularmente mais frequente em indivíduos com diabetes (16-26%). · É uma doença potencialmente incapacitante, que apresenta uma carga econômica considerável, com custo médico superior ao de dores não neuropáticas (custo 39,8% superior) e taxas de absenteísmo também mais elevadas (21,5%). · A fibromialgia, por sua vez, é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética, com prevalência estimada em 2% da população em geral.
EFEITOS DESEJÁVEIS Quão substanciais são os efeitos desejáveis?
<ul style="list-style-type: none"> · Não foram identificados benefícios adicionais da duloxetina em relação a nenhum dos comparadores para o desfecho de redução da dor, em nenhuma das condições clínicas avaliadas. Pelo contrário, em pacientes com fibromialgia, a duloxetina 60mg/dia teve pior desempenho que a amitriptilina (10 - 50 mg/dia) na redução da dor. Em todas as outras comparações, não houve diferença entre duloxetina e os demais medicamentos. Não foram identificadas evidências sobre o uso da clomipramina na população de interesse.
EFEITOS INDESEJÁVEIS Quão substanciais são os efeitos indesejados?
<ul style="list-style-type: none"> · De forma geral, os pacientes que utilizaram a duloxetina (em qualquer dose) não apresentaram resultados diferentes dos que foram tratados com os outros antidepressivos (em qualquer dose) para o desfecho de descontinuação do tratamento por eventos adversos, independentemente da condição clínica avaliada. Em pacientes com fibromialgia, exclusivamente, a duloxetina 120 mg/dia apresentou pior desempenho (maior risco de descontinuação) em comparação à fluoxetina 10-80 mg/dia.
CERTEZA NA EVIDÊNCIA Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?
<p>A qualidade da evidência foi, de forma geral, muito baixa na maioria das comparações, para todos os desfechos avaliados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução média da dor avaliada pela escala NRS; • Descontinuação do tratamento por eventos adversos.
BALANÇO ENTRE EFEITOS (RISCOS E BENEFÍCIOS) O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

O balanço entre os efeitos desejáveis/indesejáveis não favorece nenhuma das intervenções, haja vista que não existe diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias nem para eficácia, nem para segurança.

NECESSIDADE DE RECURSOS (IMPACTO ORÇAMENTÁRIO)

Quão vultosos são os recursos requeridos (custos)?

AVALIAÇÃO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO:

- Horizonte temporal de 5 anos, na perspectiva do sistema de saúde.
- Para cálculo da população elegível, foram considerados:
 - Dor neuropática (NPD, NPH e por lesão): dados de demanda aferida obtidos na Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR), considerando todos os usuários de amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina no âmbito do SUS em 2019. Sabe-se que no SUS os antidepressivos não são utilizados exclusivamente para tratar dor neuropática e, portanto, foram aplicadas as prevalências de 9,7% para a depressão e 7% para a dor neuropática, além de um crescimento anual de 0,77%, conforme o crescimento populacional do Brasil;
 - Fibromialgia: prevalência de 2% da população em geral (Toregran et al, 2003; Wolfe et al, 1995; Queiroz et al, 2013). Os dados de prevalência foram aplicados à projeção populacional do IBGE para os anos de 2021 a 2025.

PRESSUPOSTOS:

- 1) **Dor neuropática (NPD e por lesão):** assumiu-se que atualmente todos os pacientes são tratados com os medicamentos atualmente disponíveis no SUS (amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina), optando-se por um market share inicial de 25% para cada medicamento, com incrementos até chegar a 20% cada no quinto ano (incluindo a duloxetina). Foram consideradas as posologias usuais e máximas para cada medicamento, e foram estimados dois cenários de gasto com a incorporação da duloxetina.
- 2) **Fibromialgia:** foi considerado que atualmente não existem medicamentos disponíveis no SUS para essa condição e, como existem estudos e guidelines que orientam o tratamento medicamentoso apenas para pacientes que não apresentam resultado satisfatório com a prática de atividade física, considerou-se um market share de 10 a 30% em cinco anos. À exemplo do cálculo para o tratamento da dor neuropática, foram estimados dois cenários de gasto com a incorporação da duloxetina para tratar a fibromialgia, variando a posologia do medicamento.

RESULTADOS:

- 1) **Dor neuropática (NPD e por lesão):** estima-se um impacto orçamentário incremental variando de R\$100.692.155,65 a R\$278.404.115,07 acumulados em cinco anos, a depender da posologia dos medicamentos e das taxas de difusão consideradas.
- 2) **Fibromialgia:** custo incremental acumulado em cinco anos estimado entre R\$378.696.096,44 e R\$757.392.192,89, a depender da posologia dos medicamentos.

CUSTO-EFETIVIDADE

A custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?

Diante das evidências disponíveis, assumiu-se o pressuposto de que não há diferença entre duloxetina e os antidepressivos disponíveis no SUS, uma vez que todos apresentam a mesma eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com dor neuropática e fibromialgia na meta-análise em rede apresentada. Dessa forma, foi conduzida uma análise econômica do tipo custo-minimização, na perspectiva do SUS. Os custos assumidos foram restritos aos de aquisição dos medicamentos, obtidos no BPS/SIASG. Dessa forma, para uma mesma efetividade, a duloxetina apresenta custos incrementais anuais por paciente de R\$ 976,03, R\$ 294,66, R\$ 958,46 e R\$ 882,76 em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina, respectivamente.

EQUIDADE

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- É possível que a população com melhores condições financeiras já tenha acesso ao tratamento;
- Pacientes sem resposta a tratamentos prévios terão uma alternativa medicamentosa tão eficaz e segura quanto a disponível atualmente no SUS.

ACEITABILIDADE

A intervenção é aceitável para os *stakeholders* chave?

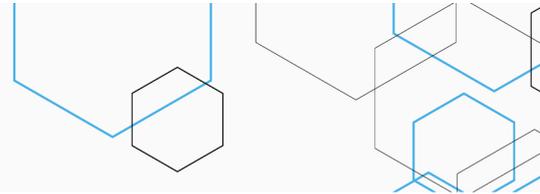
Atualmente o SUS disponibiliza medicamentos para o tratamento da dor neuropática, dentre os quais estão os antidepressivos. É provável que a incorporação de um antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina seja bem aceita, uma vez que figuraria uma alternativa para pacientes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao medicamento atualmente disponível, além de ser um medicamento com indicação em bula para tratar dor neuropática e fibromialgia. Cabe ressaltar que dos antidepressivos atualmente disponíveis no SUS, apenas a clomipramina é indicada em bula para tratar a dor. Para a fibromialgia, não há nenhum medicamento fornecido pelo SUS atualmente para tratamento da condição.

VIABILIDADE DE IMPLEMENTAÇÃO

A intervenção é viável de ser implementada?

O medicamento é facilmente disponível em farmácias, e por ser de administração oral poderia ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração, mediante prescrição médica e orientação.

Não existem requisitos especiais de armazenagem e estoque e nem de reestruturação organizacional da rede de assistência farmacêutica do SUS.



11. Avaliação por outras agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais NICE, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium – SMC*; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC* da Austrália foram pesquisados quanto às recomendações acerca do uso da duloxetina para dor crônica.

O NICE recomenda o uso da duloxetina para o tratamento inicial para dor neuropática (exceto neuralgia do trigêmeo) (9).

O CADTH recomenda o uso da duloxetina (limitada a no máximo 60 mg por dia) para o tratamento da dor neuropática em pacientes diabéticos que não responderam adequadamente a duas outras alternativas terapêuticas menos caras, tais como antidepressivos tricíclicos ou anticonvulsivantes (62).

O SMC recomenda o uso da duloxetina para o tratamento da dor neuropática periférica diabética como terapia de 2ª ou 3ª linha (63).

Não foram identificadas recomendações do PBAC sobre o uso da duloxetina para o tratamento de dor crônica.

12. Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para dor neuropática e para fibromialgia.

No ClinicalTrials utilizaram-se os termos “*neuropathic pain*” e “*fibromyalgia*”, em buscas distintas. No Cortellis™, empregaram-se as seguintes estratégias de busca: *Current Development Status (Indication (Neuropathic pain) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)* e *Current Development Status (Indication (Fibromyalgia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*(64-66).

No quadro 32 estão listados os medicamentos potenciais para as indicações clínicas consideradas.

QUADRO 32: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA DOR NEUROPÁTICA E PARA FIBROMIALGIA.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para as indicações consideradas
Galcanezumab	Antagonista do receptor de CGRP	Subcutânea	Fase 4ª Neuralgia do trigêmeo e neuralgia glossofaríngea	Anvisa, EMA, FDA Sem registro

			na neuropatia por pequenas fibras	
Mirogabalin	Modulador da subunidade $\alpha_2\delta$ -1 de canal de cálcio	Oral	Fase 3^b Dor neuropática central Fase 3^b Neuropatia pós herpética Fase 3^{a,b} Neuropatia diabética Fase 3^b Fibromialgia	Anvisa, EMA, FDA Sem registro
TNX-102 (ciclobenzaprina)	Antagonista de receptor 5-HT 2a; antagonista de adrenoceptor α_2	Sublingual	Fase 3^{a,b} Fibromialgia	Anvisa, EMA, FDA Sem registro ^c

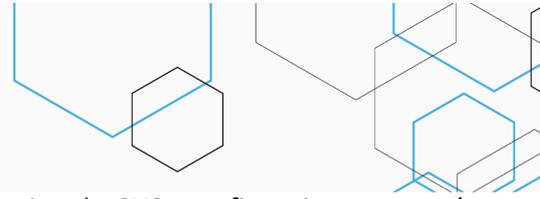
Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 11/02/2021.** **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina). ^a Recrutando; ^b Concluído; ^c A nova formulação em baixíssima dose sublingual.

O galcanezumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 mAb. O medicamento está sendo testado em pacientes com neuralgia do trigêmeo ou neuralgia glossofaríngea no contexto da neuropatia por pequenas fibras em um estudo clínico de fase 4 aberto, de braço único (NCT04158752). Os objetivos primários do estudo relacionados a dor são avaliar se o uso do medicamento reduz a dor e se há diminuição do uso de analgesia de resgate dentre os participantes (n=20). O galcanezumab será administrado por via subcutânea, uma vez ao mês. A previsão de conclusão desse estudo é dezembro de 2021 (67). O medicamento teve seu uso aprovado pela EMA (2019) e pelo FDA (2018), mas para o tratamento da enxaqueca.

O mirogabalin (Tarlige®) é um estimulador da subunidade $\alpha_2\delta$ -1 de canais de cálcio, presentes em áreas do sistema nervoso central relacionadas ao processamento e transmissão de impulsos dolorosos. As indicações dor neuropática central, neuropatia diabética, neuropatia pós herpética e fibromialgia estão incluídas no programa de desenvolvimento clínico do medicamento. Contudo, a linha de desenvolvimento para fibromialgia foi descontinuada na Europa e Estados Unidos da América, devido ao não alcance de desfechos primários de eficácia em estudos de fase 3 (68). O uso do mirogabalin foi aprovado no Japão (2019), Coreia do Sul (2020) e Taiwan (2020) para neuropatia periférica (69).

O TNX-102 é uma formulação sublingual em baixíssima dose da ciclobenzaprina, que está em desenvolvimento para fibromialgia, dentre outras indicações. Os estudos clínicos para fibromialgia propõem a administração do medicamento uma vez ao dia (2,8mg), na hora de dormir (71-72). A ciclobenzaprina possui registro no Brasil para a fibromialgia, mas em formulações em doses convencionais, cuja dose usual é de 20 a 40 mg, em duas a quatro administrações ao dia (a cada 12 horas ou a cada 6 horas), por via oral (73).

13.Implementação



A implementação das tecnologias será direcionada a assistência farmacêutica do SUS e o financiamento será debatido pela Comissão Tripartite.

14. Considerações gerais

Após a realização da busca sistemática da literatura, 17 revisões sistemáticas e dois ECR foram incluídos. Das 17 revisões sistemáticas incluídas, a maioria (cinco) avaliava o tratamento em pacientes com dor musculoesquelética, quatro eram com pacientes com dor neuropática diabética, três eram de pacientes com dor neuropática por lesão, dois apresentavam pacientes com fibromialgia, três apresentavam estudos com pacientes com vários tipos de dor crônica. Os dois ECR incluídos avaliaram pacientes com dor neuropática diabética, sendo a duloxetina comparada à amitriptilina e nortriptilina nos estudos de Boyle et al., 2012 (35) e Zakerkish et al., 2017 (36), respectivamente. Como nenhuma das revisões apresentavam simultaneamente todos os ECR incluídos por todas as revisões e pela presente seleção, para cada uma das condições clínicas, considerou-se mais adequado conduzir novas meta-análises a partir dos ECR incluídos na busca e nas RS, ao invés de apresentar os resultados das revisões sistemáticas ou atualizar uma delas. No total, 26 diferentes ECR foram incluídos pelas revisões e pela presente seleção, sendo que 16 avaliavam pacientes com fibromialgia, oito com dor neuropática diabética e dois com dor neuropática por lesão.

Nas meta-análises em rede, não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre as intervenções, independentemente da condição clínica e das doses de todos os medicamentos, nem para os desfechos de eficácia, nem para os de segurança. Para nenhuma das condições clínicas foram incluídos estudos nessas meta-análises em rede que avaliassem o medicamento clomipramina e para a dor neuropática diabética, também não foram incluídos estudos que avaliassem a fluoxetina. Para a dor neuropática por lesão, apenas dois ECR foram incluídos, não sendo identificada diferença estatisticamente significativa entre duloxetina 60 a 120 mg/dia e placebo, nem entre a duloxetina 60 a 120 mg/dia e amitriptilina 50 mg/dia para o desfecho de redução da dor, nas comparações direta e indireta, respectivamente. A maioria dos ECR incluídos apresentou risco de viés moderado a alto, impactando diretamente a qualidade da evidência das meta-análises indiretas, de forma que as evidências foram classificadas como qualidade muito baixa para a maioria das comparações. Os dados disponíveis na literatura permitiram a realização das meta-análises em diferentes faixas de posologia, porém não foi possível meta-analisar o efeito de cada dose isoladamente nos desfechos avaliados, sendo essa uma limitação metodológica da meta-análise apresentada. A qualidade da evidência dos desfechos de redução da dor e descontinuação devido a eventos adversos para os pacientes com fibromialgia, dor neuropática diabética e dor neuropática pós-lesão para a maioria das comparações foi considerada muito baixa.

Com relação aos aspectos econômicos, foi considerada a equivalência terapêutica entre as intervenções avaliadas. Dessa forma, por meio de uma análise de custo-minimização, foram identificados custos incrementais anuais por paciente de R\$ 687,46, R\$ 618,48, R\$ 687,38 e R\$ 663,12 em relação ao medicamento atualmente disponível no SUS, amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina, respectivamente. Na análise de sensibilidade, em todos os cenários

houve o custo incremental da duloxetina em relação aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS, sendo que esse custo incremental por paciente variou de R\$ 664,56 a R\$ 1.374,3360, sendo o menor e o maior custos incrementais em relação aos medicamentos clomipramina no cenário das posologias mínimas e a fluoxetina no cenário das posologias máximas. Destaca-se que a principal limitação na avaliação econômica apresentada decorre das incertezas das evidências que embasaram a escolha da análise de custo minimização, uma vez que essas evidências apresentaram em sua maioria alto risco ou risco incerto de viés e qualidade da evidência dos desfechos considerada muito baixa. Ademais, existe ainda incertezas acerca das posologias dos medicamentos utilizadas na vida real.

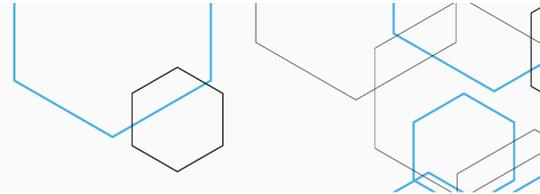
A análise de impacto orçamentário revelou que o custo incremental, em cinco anos, decorrente da incorporação de duloxetina para dor neuropática (diabética e por lesão) e fibromialgia pode variar de R\$100.692.155,65 a R\$278.404.115,07 e de R\$378.696.096,44 a R\$757.392.192,89, respectivamente, a depender da posologia dos medicamentos. As principais limitações da análise de impacto orçamentário estão relacionadas aos dados de prevalência da fibromialgia e de demanda aferida para a dor neuropática, além de incertezas acerca das posologias dos medicamentos a serem utilizadas e os dados da taxa de difusão. Para reduzir essas incertezas, uma análise de sensibilidade variando as doses dos medicamentos foi realizada.

Ressalta-se, ainda, que as agências NICE, CADTH e SMC recomendam o uso da duloxetina para pacientes com dor neuropática.

Dessa forma, à luz das evidências, parece haver equivalência terapêutica entre a duloxetina e os demais antidepressivos disponíveis no SUS para o tratamento das dores neuropáticas diabética e por lesão e para fibromialgia.

15. Recomendação preliminar da Conitec

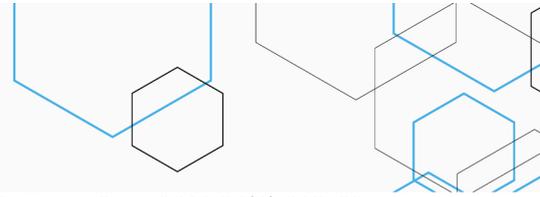
Em 06 de maio de 2021, na 97ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros presentes do Plenário deliberaram, em unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da duloxetina para o tratamento da dor neuropática ou fibromialgia. A deliberação considerou o fato das evidências sugerirem equivalência terapêutica da duloxetina em relação aos tratamentos já disponibilizados no SUS, em termos de eficácia e segurança. Ademais, considerou-se também a qualidade muito baixa da evidência e o impacto incremental que sua incorporação geraria.



REFERÊNCIAS

1. MERSKEY; BOGDUK. Book Review: Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd Edition. Vol. 23, Anaesthesia and Intensive Care. 1995. 527–527 p.
2. WHO. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (11th ed.; ICD-11) [Internet]. 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>
3. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*. 2006;122(3):289–94.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 1083, DE 02. DE OUTUBRO DE 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Brasília. 2012;7(June):1–25.
5. Hansson P. Neuropathic pain: Clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain*. 2002;6(SUPPL. 1):47–50.
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(8):807–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
7. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *J Pain*. 2006;7(4):281–9.
8. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380–7.
9. NICE. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Guidel. 2013;updated 20(April 2018):1–36.
10. Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, Kaasa S, Caraceni A, Strasser F, et al. Neuropathic cancer pain: Prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med*. 2013;27(8):714–21.
11. Dieleman JP, Kercklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 2008;137(3):681–8.
12. Langley PC, Van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ*. 2013;16(1):85–95.
13. Allegri M, Baron R, Hans G, Correa-Illanes G, Rojals VM, Mick G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):377–84.
14. Siddall, Phillip HA. Neuropathic pain: diagnosis and treatment today | NPS MedicineWise. Neuropathic pain diagnosis Treat today [Internet]. 2017;(March):1–5. Available from: https://www.nps.org.au/assets/07f7c27169bb23c8-1d249d6217dd-NPS1992_MW_News_NP_v2.pdf%0Ahttps://www.nps.org.au/medical-info/clinical-topics/news/neuropathic-pain-diagnosis-and-treatment-today?utm_medium=email&utm_source=18-02-26&utm_campaign=mwu-nurses
15. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):1–24.
16. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, et al. One year in review: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(10):145–9.
17. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: A meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003;65(4):528–33.
18. Van Houdenhove B, Luyten P. Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurol Belg*. 2006;106(4):149–56.
19. Boonen A, Van Den Heuvel R, Van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, Van Der Heijde D, et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):396–402.

20. Penrod JR, Bernatsky S, Adam V, Baron M, Dayan N. Health Services Costs and Their Determinants in Women with Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1391–8.
21. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1560–70.
22. Henriksson CM, Liedberg GM, Gerdle B. Women with fibromyalgia: Work and rehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2005;27(12):685–94.
23. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(4):547–61.
24. Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, et al. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013.
25. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Flub E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318–28.
26. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain overview. *Natl Inst Heal Care Excell [Internet]*. 2017;(January):1–13. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/neuropathic-pain>
27. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian pain society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):844–52.
28. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113–e88.
29. Bates D, Carsten Schultheis B, Hanes MC, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med (United States)*. 2019;20:S2–12.
30. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14(1):5–10.
31. Thieme K, Mathys M, Turk DC. Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *J Pain [Internet]*. 2017;18(7):747–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.006>
32. Eli Lilly Brasil Ltda. Bula do medicamento: Cymbalta (cloridrato de duloxetina) cápsula dura de liberação retardada 30 mg e 60 mg. p. 1–16.
33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
34. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;
35. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini D V., et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451–8.
36. Zakerkish M, Amiri F, Nasab NM, Ghorbani A. Comparative efficacy of duloxetine versus nortriptyline in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A double blind randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2017;19(8):8–13.
37. Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(22):3184–92.
38. Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: A double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. *Int J Clin Pract*. 2015;69(9):957–66.
39. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in



painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(4):818–22.

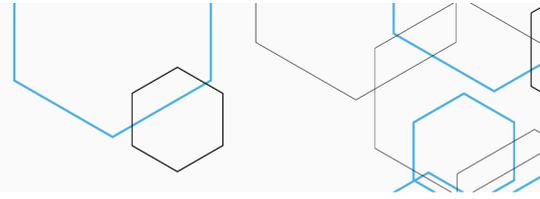
40. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346–56.
41. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411–20.
42. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig*. 2011;2(2):132–9.
43. Arnold LM, Hess E V., Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 2002;112(3):191–7.
44. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2974–84.
45. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119(1–3):5–15.
46. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1986;29(5):655–9.
47. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of Amitriptyline, Cyclobenzaprine, and Placebo in the Treatment of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1):32–40.
48. Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1995;38(9):1211–7.
49. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, Souza DND, Spaeth M. Randomized Clinical Trial of Duloxetine for the Treatment of Fibromyalgia. 2008;91–102.
50. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1986;29(11):1371–7.
51. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39(11):1852–9.
52. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol*. 1998;37(12):1279–86.
53. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(6):697–702.
54. Kempnaers C, Simenon G, Elst M, Fransolet L, Mingard P, Maertelaer V de, et al. Effect of an Antidiencephalon Immune Serum on Pain and Sleep in Primary Fibromyalgia. *Neuropsychobiology*. 1994;30:66–72.
55. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136(3):432–44.
56. Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. Improvements in Pain Responsiveness in Patients with Fibrositis After Successful Treatment with Amitriptyline. *J Rheumatol*. 1989;16:98–103.
57. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(5):255–9.

58. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: Results of a randomized controlled trial. *Pain*. 2002;96(3):365–73.
59. Vranken JH, Hollmann MW, Van Der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* [Internet]. 2011;152(2):267–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.005>
60. Barros MB de A, Lima MG, de Azevedo RCS, Medina LB de P, Lopes C de S, Menezes PR, et al. Depression and health behaviors in Brazilian adults - PNS 2013. *Rev Saude Publica*. 2017;51:1S-9S.
61. Posso I de P, Palmeira CC de A, Vieira ÉB de M. Epidemiology of neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17:87–96.
62. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH. CEDAC FINAL RECOMMENDATION and REASONS for RECOMMENDATION DULOXETINE Description : Dosage Forms : Recommendation : Reasons for the Recommendation : Of Note : 2008. p. 14–6.
63. SMC. Scottish Medicines Consortium. Product availability date. 2008;(July):1–7. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/lidocaine_5_per_cent_medicated_plaster__Versatis__Resubmission_FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf.
64. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
65. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>.
66. U S Food and Drug Administration [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>.
67. Duke University. Anti-CGRP Neutralizing Antibody for Modulation of Neurogenic Inflammation in Trigeminal and Glossopharyngeal Pain Associated With Small Fiber Neuropathy/Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 ago [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: study/NCT04158752. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04158752>.
68. Deeks ED. Mirogabalin: First Global Approval. *Drugs*. 1o de março de 2019;79(4):463–8.
69. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>.
70. Tonix Pharmaceuticals, Inc. A 12-Month, Multicenter, Open-Label Extension Study (F202) to Evaluate the Long-term Safety of TNX-102 SL Tablets Taken Daily at Bedtime in Patients With Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 jun [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT02015234. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015234>.
71. Tonix Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of TNX-102 SL Taken Daily At Bedtime In Patients With Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 out [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT04508621. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508621>.
72. Tonix Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of TNX-102 SL Taken Daily At Bedtime In Patients With Fibromyalgia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 dez [citado 10 de fevereiro de 2021]. Report No.: NCT04172831. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04172831>.
73. Miosan - cloridrato de ciclobenzaprina 5, 10mg. APSEN FARMACÊUTICA S/A Rua La Paz, no 37/67 – Santo Amaro/SP.

Material Suplementar 1 – Relação dos estudos excluídos na fase 3.

QUADRO 33: RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE 3 E SEUS RESPECTIVOS MOTIVOS DE EXCLUSÃO.

Estudo	Motivo de exclusão
Bayoumi et al., 2019 (1)	Tipo de população: pacientes submetidos à cirurgia de coluna.
Caruso et al., 2019 (2)	Tipo de população: qualquer dor neuropática.
Chu et al., 2015 (3)	Tipo de população: neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes com câncer.
Finnerup et al., 2015 (4)	Tipo de população: qualquer dor neuropática.
Häuser et al., 2010 (5)	Tipo de estudo: revisão de guidelines.
Häuser et al., 2012 (6)	Tipo de estudo: Compara classes vs placebo.
Hershman et al., 2014 (7)	Tipo de população: neuropatia periférica induzida por quimioterapia.
Hota et al., 2010 (8)	Tipo de publicação: resumo de congresso.
Hou et al., 2018 (9)	Tipo de população: neuropatia periférica induzida por quimioterapia.
Jawahar et al., 2013 (10)	Tipo de população: pacientes com esclerose múltipla sem dados sobre a cronicidade da dor.
McCormick et al., 2014 (11)	Tipo de população: pacientes com dor no membro fantasma, sem dados sobre a cronicidade da dor.
Moisset et al., 2020 (12)	Tipo de estudo: avalia classes de medicamentos.
Ney et al., 2013 (13)	Tipo de população: qualquer tipo de dor neuropática periférica.
Perrot et al., 2008 (14)	Tipo de população: pacientes com condições reumatológicas, sem citar sobre a cronicidade da dor.
Selph et al., 2011 (15)	Tipo de população: qualquer dor neuropática
Sommer et al., 2012 (16)	Tipo de publicação: resumo de congresso.
Üçeyler et al., 2008 (17)	Tipo de estudo: avalia apenas efeito de classe
van den Beuken-van et al., 2016 (18)	Tipo de população: pacientes com câncer, sem citar sobre a cronicidade da dor.
Diener et al., 2013	Textos completos não disponíveis
Gribble et al., 2010	Textos completos não disponíveis
Mian et al., 2013	Textos completos não disponíveis



REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS

1. Bayoumi, A. B. et al. Antidepressants in spine surgery: A systematic review to determine benefits and risks. *Asian Spine J.* 13, 1036–1046 (2019).
2. Caruso, R. et al. Beyond pain: Can antidepressants improve depressive symptoms and quality of life in patients with neuropathic pain? A systematic review and meta-analysis. *Pain* 160, 2186–2198 (2019).
3. Chu, S. H. et al. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support. Care Cancer* 23, 513–524 (2015).
4. Finnerup, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: Systematic review, meta-analysis and updated NeuPSig recommendations. *Lancet Neurol* 14, 162–173 (2015).
5. Häuser, W; Thieme, K; Turk, DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. *European Journal of Pain* 14; 5-10 (2010).
6. Häuser, W., Wolfe, F., Tölle, T., Üçeyler, N. & Sommer, C. The Role of Antidepressants in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *CNS Drugs* 26, 297–307 (2012).
7. Hershman, D. L. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 32, 1941–1967 (2014).
8. Hota, D. et al. 284 Randomised Double-Blind Clinical Trial Comparing Efficacy and Safety of Duloxetine Vs. Amitriptyline in Painful Diabetic Neuropathy. *Eur. J. Pain Suppl.* 4, 82–82 (2010).
9. Hou, S., Huh, B., Kim, H. K., Kim, K. H. & Abdi, S. Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Systematic review and recommendations. *Pain Physician* 21, 571–592 (2018).
10. Jawahar, R., Oh, U., Yang, S. & Lapane, K. L. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs* 73, 1711–1722 (2013).
11. McCormick, Z., Chang-Chien, G., Marshall, B., Huang, M. & Harden, R. N. Phantom limb pain: A systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med. (United States)* 15, 292–305 (2014).
12. Moisset, X. et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev. Neurol. (Paris)*. 176, 325–352 (2020).
13. Ney, J. P., Devine, E. B., Watanabe, J. H. & Sullivan, S. D. Comparative Efficacy of Oral Pharmaceuticals for the Treatment of Chronic Peripheral Neuropathic Pain: Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons. *Pain Med. (United States)* 14, 706–719 (2013).
14. Perrot, S., Javier, R. M., Marty, M., Le Jeune, C. & Laroche, F. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology* 47, 1117–1123 (2008).
15. Selph, S. et al. Drug class review: neuropathic pain. *Update* 1, 1–92 (2011).
16. Sommer, C. et al. Medikamentöse therapie des fibromyalgiesyndroms: Systematische übersicht und metaanalyse. *Schmerz* 26, 297–310 (2012).
17. Üçeyler, N., Häuser, W. & Sommer, C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res.* 59, 1279–1298 (2008).
17. van den Beuken-van Everdingen, M. H. J. et al. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Pract.* 17, 409–419 (2017).

QUADRO 34: CARACTERÍSTICAS DOS ECR INCLUÍDOS

Estado	Indicação	N de participantes grupo do loxetina	N de participantes grupo amitriptilina	N de participantes grupo nortriptilina	N de participantes grupo placebo	% de homens grupo placebo	% de homens grupo amitriptilina	% de homens grupo nortriptilina	% de homens grupo placebo	% de homens grupo placebo	Idade dos participantes grupo amitriptilina (média (DP))	Idade dos participantes grupo nortriptilina (média (DP))	Idade dos participantes grupo placebo (média (DP))	Idade dos participantes grupo placebo (média (DP))	Duração média da doença grupo amitriptilina (anos (DP))	Duração média da doença grupo nortriptilina (anos (DP))	Duração média da doença grupo placebo (anos (DP))	Duração média da doença grupo placebo (anos (DP))	Tempo de seguimento (semanas)	Desfechos avaliados		
Gao et al., 2010 ⁴⁴	DND	106	NA	NA	109	48,1	NA	NA	NA	45,9	58,6 (10,4)	NA	NA	NA	59,9 (9,5)	3,1 (3,1)	NA	NA	NA	3,3 (3,4)	12	Dor média avaliada pela escala BPI, severidade da dor, interferência da dor, taxa de resposta (redução de 30% e 50% da dor), EQ-5D, eventos adversos

Gao et al., 2015 ⁴⁵	DND	201	NA	NA	NA	202	44,8	NA	NA	NA	45	61,6 (9,7)	NA	NA	NA	61,2 (9,4)	3,5 (3,9)	NA	NA	NA	3,1 (3,1)	12	Diferença média semanal da dor (likert), pior dor durante o dia, pior dor durante a noite, dor na escala BPI, alodinia e função sensorial
Kaur et al., 2011 ⁴⁶	DND	32	33	NA	NA	NA	53 (geral)	NA	NA	NA	NA	52,5 (48,2 - 62) mediana (IQR) (geral)	NA	NA	NA	NA	18 meses (6 - 36) mediana (IQR) (geral)	NA	NA	NA	NA	6	Redução média da dor do baseline ao fim do estudo (VAS), melhora geral, depressão, sono, eventos adversos, parâmetros laboratoriais.
Raskin et al., 2005 ⁴⁷	DND	232	NA	NA	NA	116	46,9	NA	NA	NA	54,3	58,5 (10,1)	NA	NA	NA	59,2 (9,8)	4,5 (4,5)	NA	NA	NA	4,0 (3,5)	12 semanas	Diferença média semanal da dor (likert), pior dor durante o dia, pior dor durante a noite, dor na escala BPI, alodinia e função sensorial
Zakerkish et al., 2017 ⁴³	DND	67	NA	67	NA	NA	37,3	NA	46,3	NA	NA	47% > 50 anos	NA	43% > 50 anos	NA	NA	Não informado	NA	Não informado	NA	NA	6 semanas	Redução da intensidade da dor (11-point VAS), eventos adversos
Wernicke et al., 2006 ⁴⁸	DND	226	NA	NA	NA	108	59,7	NA	NA	NA	63,9	60,7 (10,6)	NA	NA	NA	60,8 (10,6)	3,8 (4,4)	NA	NA	NA	3,5 (3,2)	13	Diferença média semanal da dor (likert), pior dor durante o dia, pior dor durante a noite, dor na escala BPI, alodinia, função sensorial, qualidade de vida

Yasuda et al., 2011 ⁴⁹	DND	171	NA	NA	NA	167	74,3	NA	NA	NA	77,2	60,9 (10,8)	NA	NA	NA	60,8 (9,2)	4,4 (3,8)	NA	NA	NA	4,2 (4,4)	12	Diferença média semanal da dor (11-point VAS), pior dor durante o dia, pior dor durante a noite, severidade da dor na escala BPI, eventos adversos, sinais vitais, hemoglobina glicada
Arnold et al., 2002 ⁵⁰	Fibromialgia	NA	NA	NA	30	30	NA	NA	NA	0%	0%	NA	NA	NA	46 (11)	46 (12)	NA	NA	NA	11 (9)	11 (8)	12	Dor (pela escala VAS), impacto da fibromialgia (pela escala FIQ), intensidade da dor (pela escala McGill e segurança).
Arnold et al., 2004 ⁵¹	Fibromialgia	104	NA	NA	NA	103	11,5 %	NA	NA	NA	10,7 %	49,9 (12,3)	NA	NA	NA	48,3 (11,3)	NI	NA	NA	NA	NI	12	Impacto da fibromialgia (pela escala FIQ), dor (pela escala BPI), depressão (pela escala BDI), pontos de tensão comprometidos (pela escala NTP), qualidade de vida (pela escala SF-36) e segurança.
Arnold et al., 2005 ⁵²	Fibromialgia	234	NA	NA	NA	120	0%	NA	NA	NA	0%	49,6 (10,9) para todos os pacientes do estudo	NA	NA	NA	49,6 (10,9) para todos os pacientes do estudo	NI	NA	NA	NA	NI	12	Dor (pela escala BPI), impacto da fibromialgia (pela escala FIQ), depressão (pela escala HAMD), Pontos de tensão comprometidos (pela escala NTP), impressão global clínica e segurança.
Carett et al., 1986 ⁵³	Fibromialgia	NA	27	NA	NA	32	NA	7,41 %	NA	NA	9,38 %	NA	41,8 (10,4)	NA	NA	40,1 (10,5)	NA	71 meses (58)	NA	NA	97 meses (87)	9	Dor pela escala VAS, qualidade do sono, avaliação global do paciente, e segurança.

Carett e et al., 1995 ⁵⁵	Fibromialgia	NA	22	NA	NA	20	NA	4,5% (todos os pacientes do estudo)	NA	NA	4,5% (todos os pacientes do estudo)	NA	43,8 (8,0) (todos os pacientes do estudo)	NA	NA	43,8 (8,0) (todos os pacientes do estudo)	NA	82,7 meses (75,4)	NA	NA	82,7 meses (75,4)	8	Dor, fadiga, sono, sensação ao acordar, rigidez matinal pela escala VAS, impactos psicológicos, avaliação global do paciente e do médico.
Carett e et al., 1994 ⁵⁴	Fibromialgia	NA	84	NA	NA	42	NA	7,1%	NA	NA	7,1%	NA	44,1 (9,71)	NA	NA	47,1 (8,9)	NA	101,0 meses (103,0)	NA	NA	92,7 meses (98,2)	24	Dor, fadiga, sono, sensação ao acordar, rigidez matinal pela escala VAS, impactos psicológicos, avaliação global da fibromialgia e segurança.
Chappel et al., 2008 ⁵⁶	Fibromialgia	162	NA	NA	NA	168	8,02%	NA	NA	NA	5,36%	50,75 (10,05)	NA	NA	NA	50,23 (11,35)	NI	NA	NA	NA	NI	24	Redução da dor (pelas escalas BPI), depressão (pela escala HAMD) e qualidade de vida (EQ-5D e SF-36).
Goldeberg et al., 1986 ⁵⁷	Fibromialgia	NA	62	NA	NA	62	NA	5%	NA	NA	5%	NA	43,8 variação (21-69)	NA	NA	43,8 variação (21-69)	NA	3,5 anos, variação (0,25-20)	NA	NA	3,5 anos, variação (0,25-20)	6	Dor, fadiga, sono, sensação ao acordar, rigidez matinal pela escala VAS e segurança.
Goldeberg et al., 1996 ⁵⁸	Fibromialgia	NA	31	NA	31	31	NA	9,7%	NA	9,7%	9,7%	NA	43,2 (9,1)	NA	43,2 (9,1)	43,2 (9,1)	NA	72,6 meses (48,1)	NA	72,6 meses (48,1)	72,6 meses (48,1)	6	Dor, fadiga, sono, sensação ao acordar, rigidez matinal pela escala VAS, depressão (pela escala BDI) e segurança.
Hannonen et al., 1998 ⁵⁹	Fibromialgia	NA	42	NA	NA	45	NA	0%	NA	NA	0%	NA	49,7 (8,2)	NA	NA	48,9 (8,9)	NA	8,2 (3,9)	NA	NA	7,9 (4,1)	12	A proporção de respondentes avaliada pelo médico (pela escala CIC), dor, fadiga e sono (pela escala VAS) e segurança.

Heymann et al., 2001 ⁶⁰	Fibromialgia	NA	40	38	NA	40	NA	NI	NI	NA	NI	NA	53,4 variação (31-75)	48,8 variação (18-76)	NA	49,4 variação (22-75)	NA	NI	NI	NA	NI	8	Pontos de tensão comprometidos (pela escala NTP), impacto da fibromialgia (pela escala FQI), melhora (pela escala VSGI) e segurança.
Kempe naers et al., 1994 ⁶¹	Fibromialgia	NA	6	NA	NA	8	NA	0%	NA	NA	0%	NA	38 (7) média de todos os participantes do estudo	NA	NA	38 (7) média de todos os participantes do estudo	NA	47 (61) média de todos os participantes do estudo	NA	NA	47 (61) média de todos os participantes do estudo	8	Pontos de tensão comprometidos (pela escala NTP), dor e fadiga (pela escala VAS) e sono por polissonografia.
Russell et al., 2008 ⁶²	Fibromialgia	376	NA	NA	NA	144	5,3%	NA	NA	NA	4,9%	50,9 (11,4), 51,8 (10,6) e 51,1 (10,8) nos grupos 20mg/dia, 60 mg/dia e 120 mg/dia, respectivamente.	NA	NA	NA	50,3 (10,9)	NI	NA	NA	NA	NI	24	Pontos de tensão comprometidos (pela escala NTP), dor (pela escala BPI), impacto da fibromialgia (pela escala FIQ), fadiga (pela escala MFI), depressão (pela escala HAMD), incapacidade (pela escala SDS), qualidade de vida (pelas escalas SF-36 e EQ-5D) e segurança.
Scudds et al., 1989 ⁶³	Fibromialgia	NA	36	NA	NA	36	NA	12,5%	NA	NA	12,5%	NA	39,9 (10,2)	NA	NA	39,9 (10,2)	NA	5,1 (4,6)	NA	NA	5,1 (4,6)	10	Intensidade da dor (pela escala McGill) e avaliação global da efetividade do tratamento.

Wolfe et al., 1994 ⁶⁴	Fibromialgia	NA	NA	NA	21	21	NA	NA	NA	0%	0%	NA	NA	NA	48,0 (10,07)	52,9 (11,28)	NA	NA	NA	16,1 anos (13,2)	9,6 (6,01)	6	Dor, sono e fadiga (pela escala VAS), depressão e ansiedade (pela escala AIMS), pontos de tensão comprometidos (pela escala NTP) e segurança.
Cardenas et al., 2001 ⁶⁵	DL	NA	44	NA	NA	40	NA	72,7 %	NA	NA	87,5 %	NA	41,0 (10,3)	NA	NA	41,9 (9,8)	NA	152,8 meses (117,8)	NA	NA	183,7 meses (106,8)	6	Satisfação (pela escala SWLS), redução da dor (pelas escalas BPI e SF-MPQ), depressão (pela escala CES-D), independência (pela escala FIM), incapacidade (pela escala CHART) e segurança.
Vrancken et al., 2011 ⁶⁶	DL	24	NA	NA	NA	24	NI	NA	NA	NA	NI	NI	NA	NA	NA	NI	NI	NA	NA	NA	NI	8	Dor (pela escala VAS), qualidade de vida (EQ-5D e SF-36), incapacidade (PDI), Impressão Global de Melhoria do Paciente e segurança.

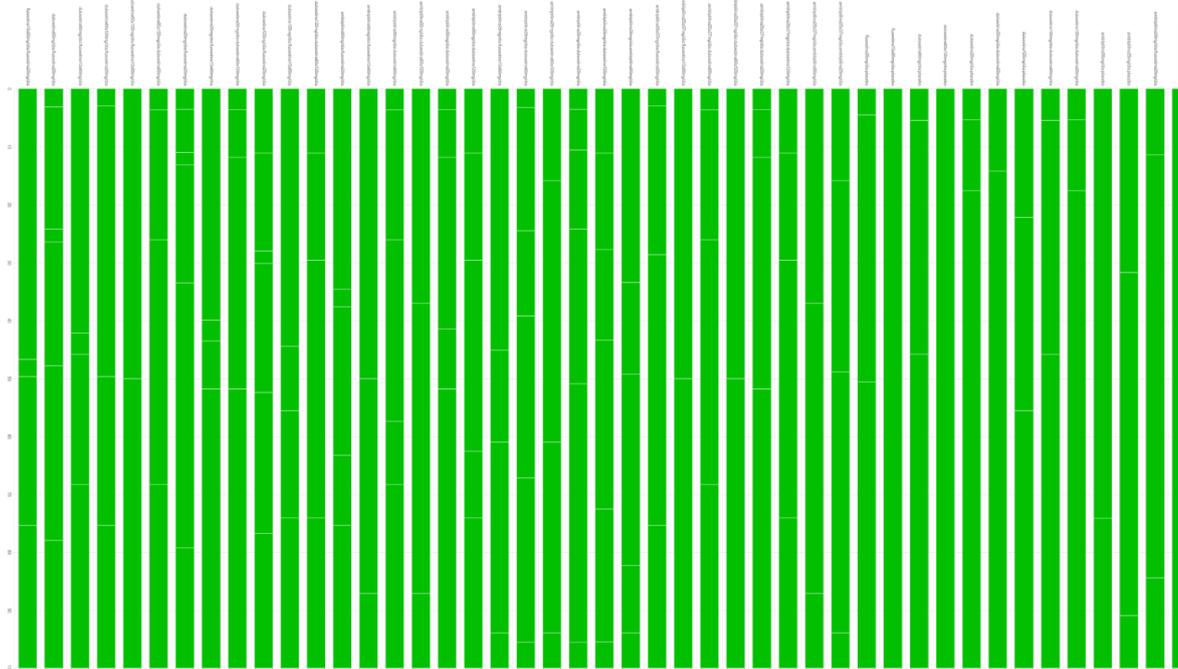


FIGURA 24: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

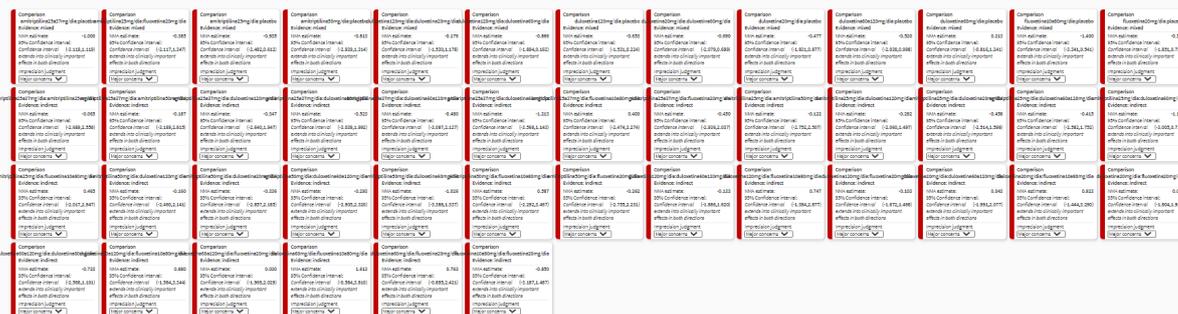


FIGURA 25: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

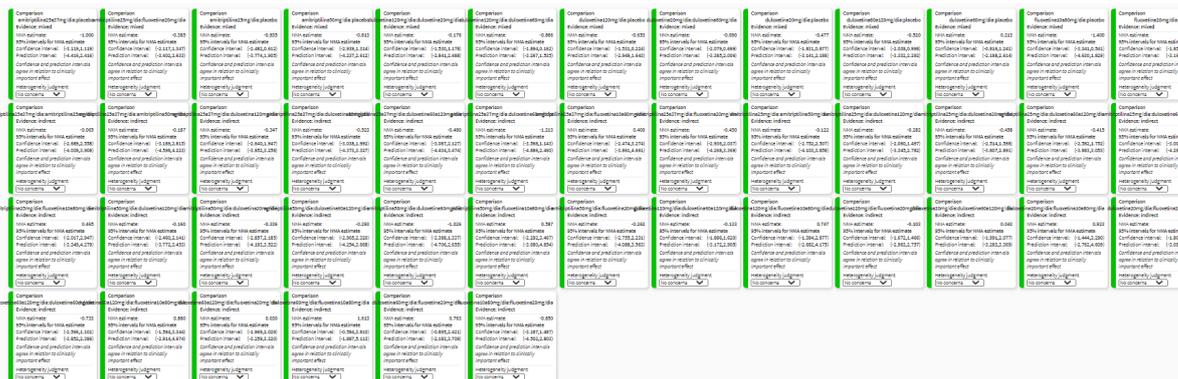


FIGURA 26: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.



FIGURA 31: IMPRECISSÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.



FIGURA 32: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

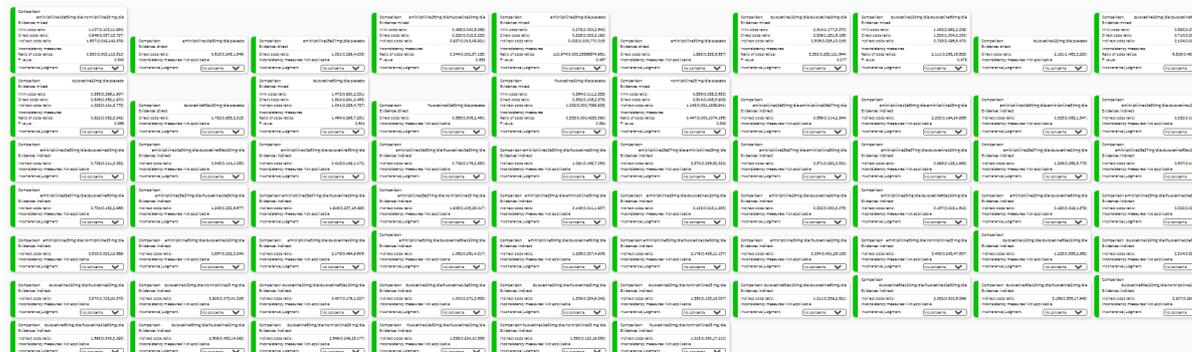


FIGURA 33: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

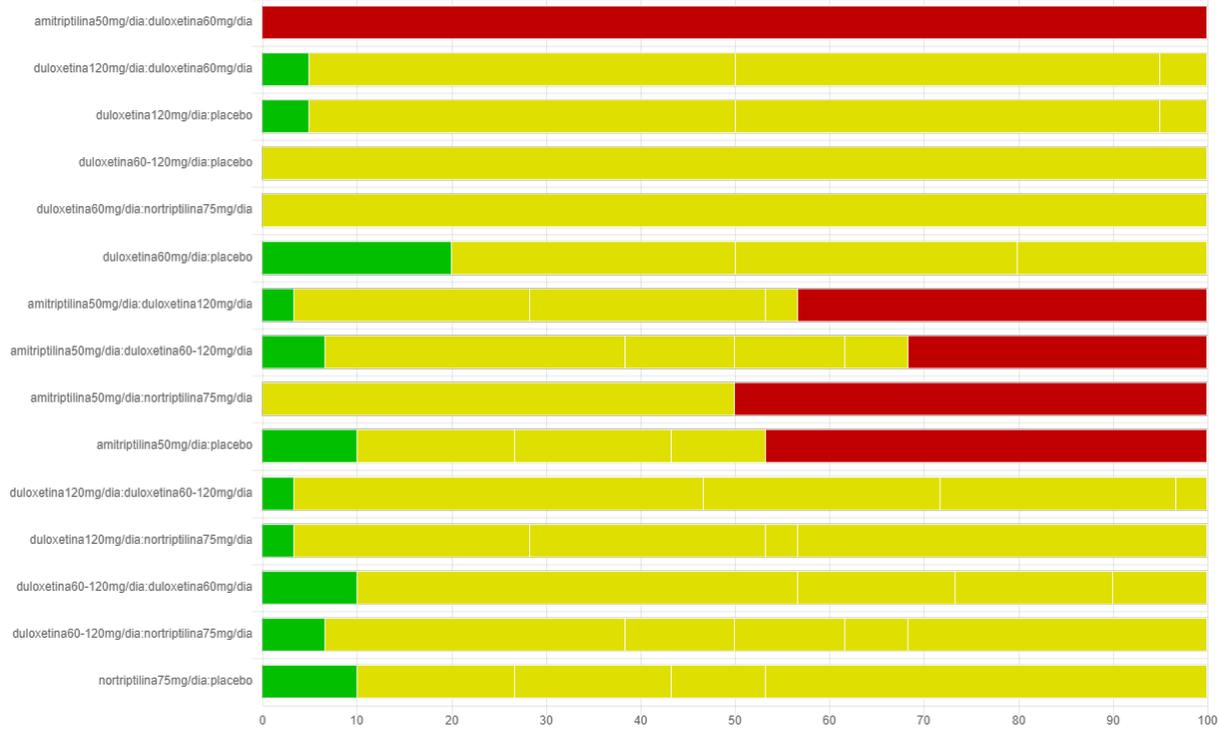


FIGURA 34: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

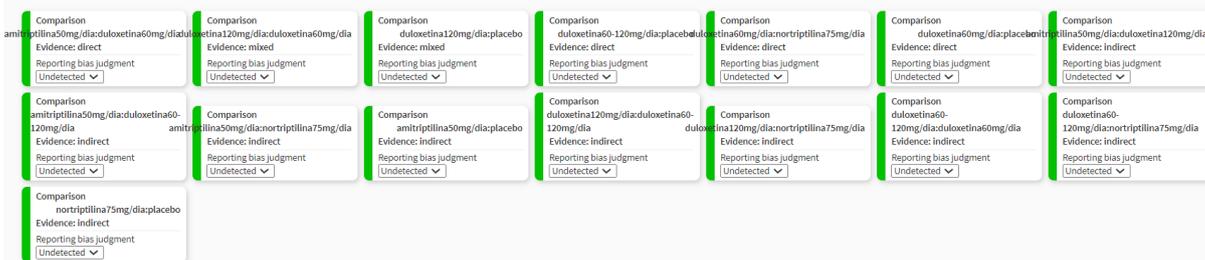


FIGURA 35: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE REDUÇÃO DA DOR EM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

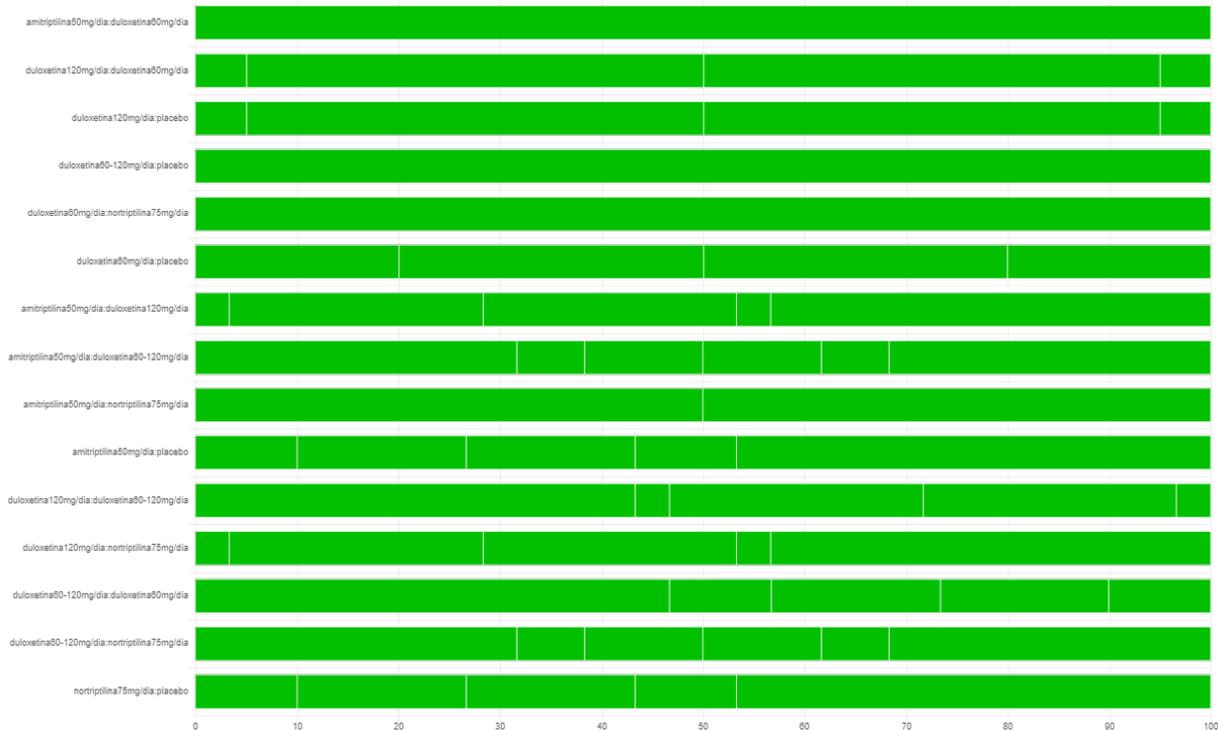


FIGURA 36: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM FIBROMIALGIA.

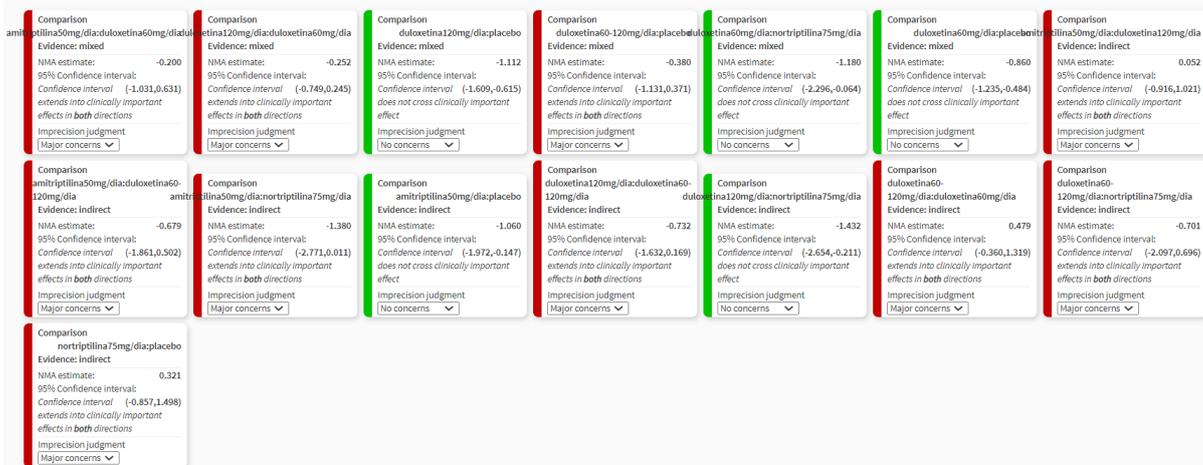


FIGURA 37: IMPRECIÇÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

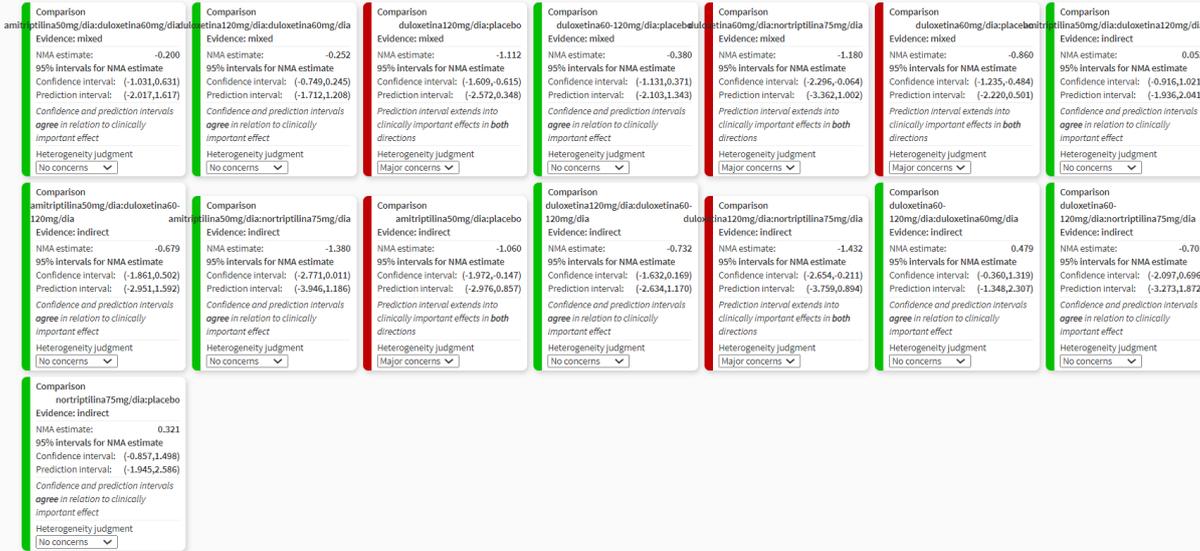


FIGURA 38: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

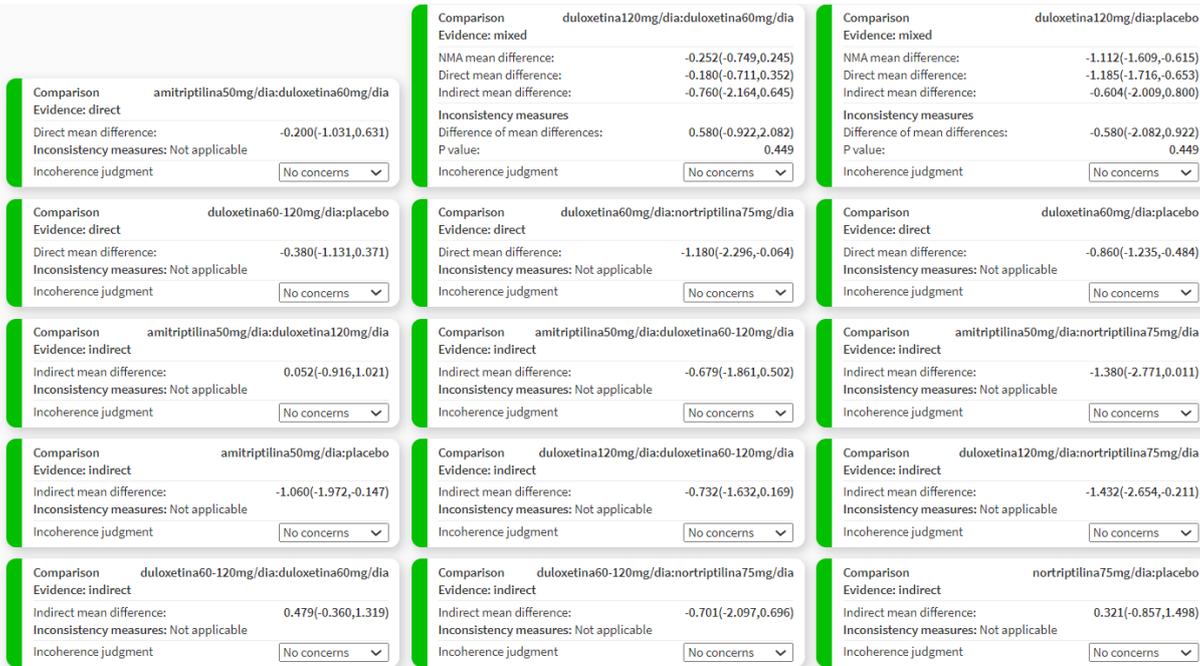


FIGURA 39: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DOR COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

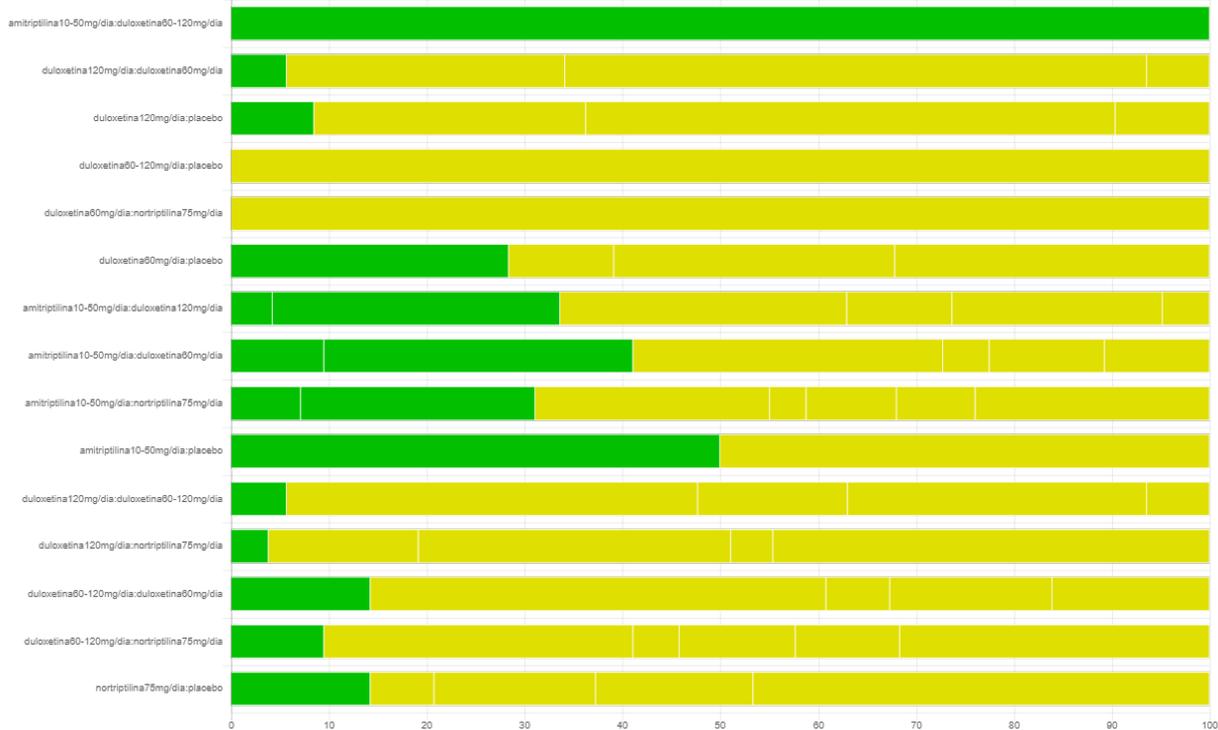


FIGURA 40: VIÉS DOS ESTUDOS PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

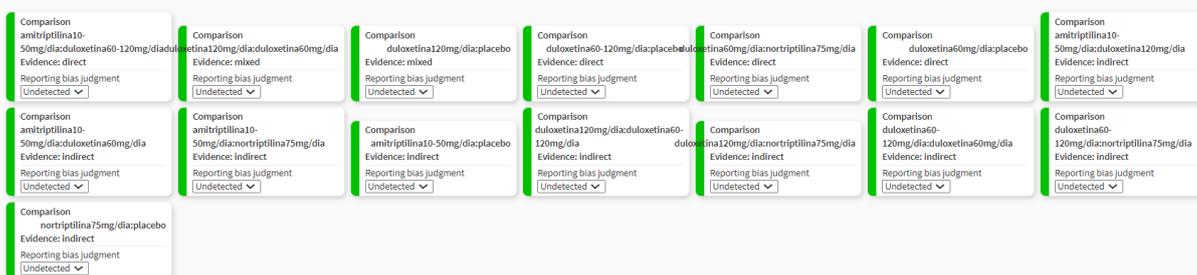


FIGURA 41: VIÉS DO RELATO PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

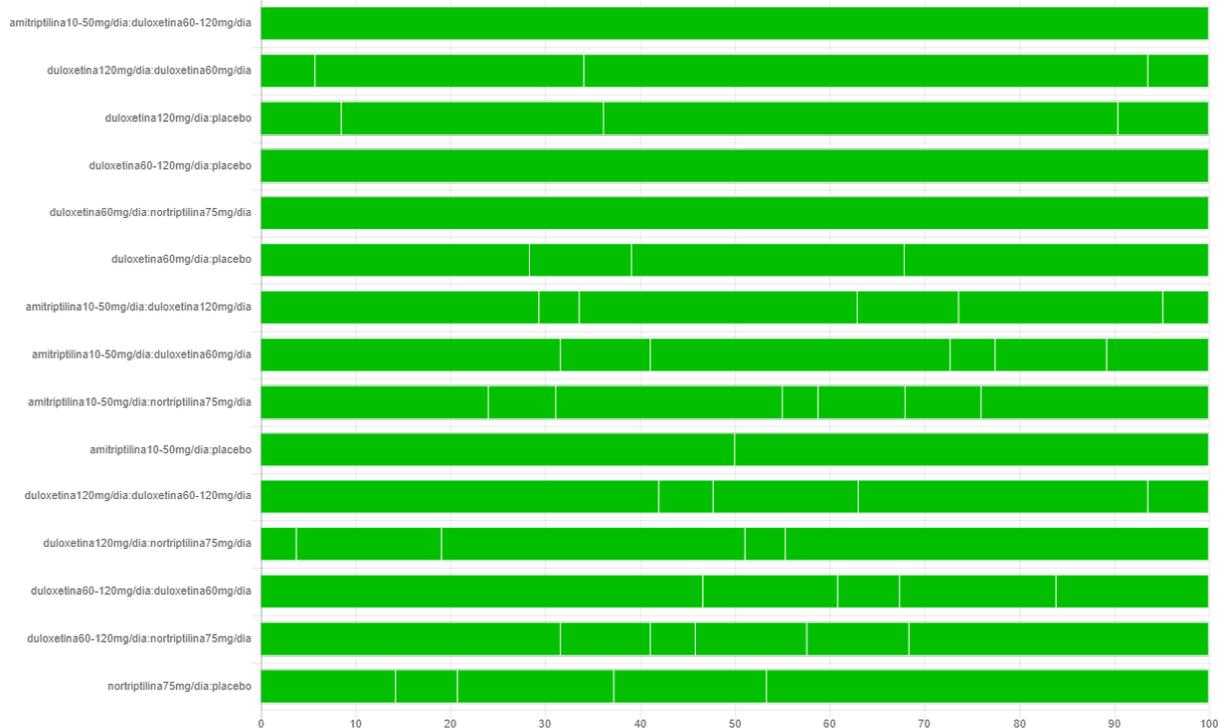


FIGURA 42: EVIDÊNCIA INDIRETA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

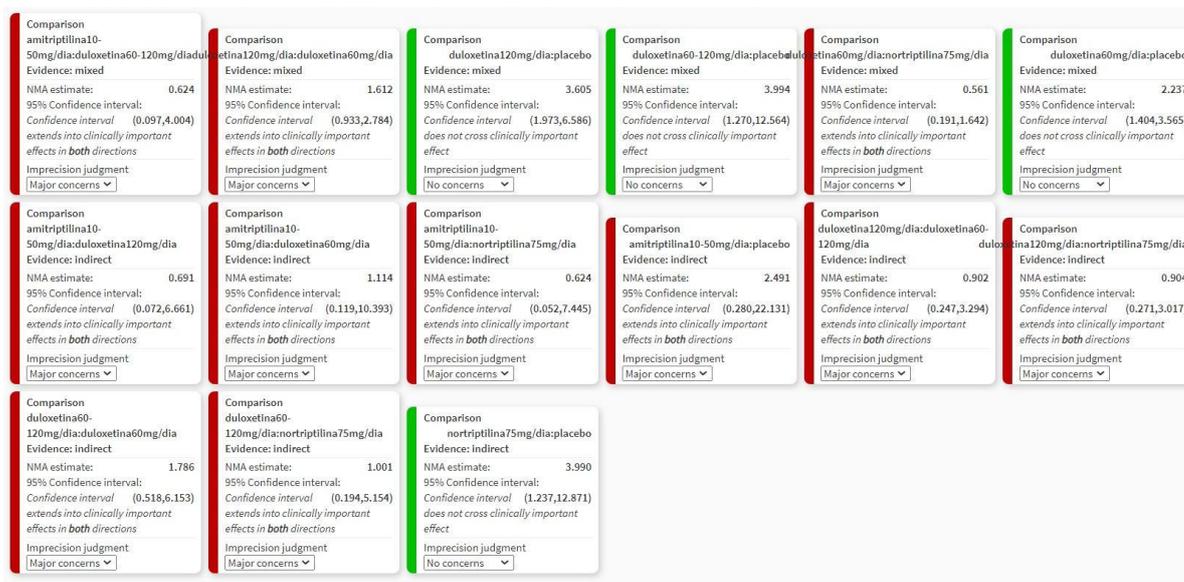


FIGURA 43: IMPRECISÃO DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.



FIGURA 44: HETEROGENEIDADE DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

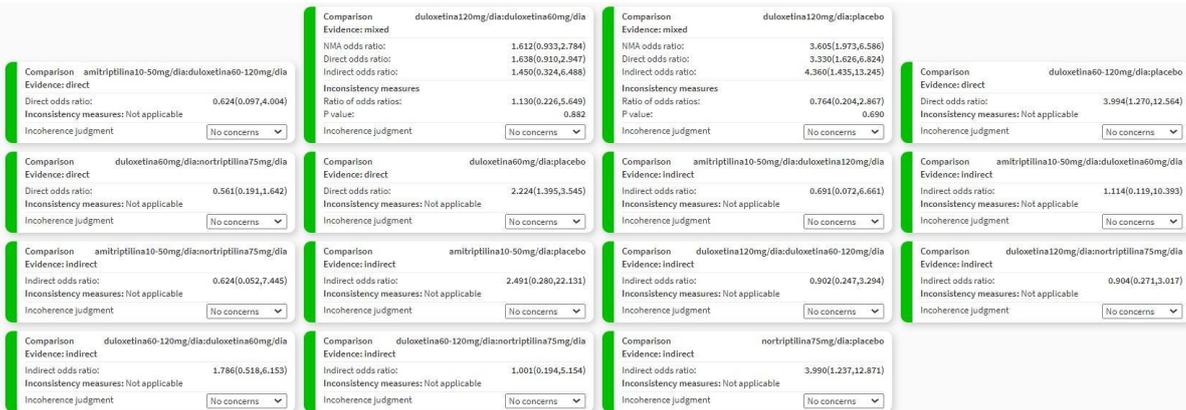


FIGURA 45: INCOERÊNCIA DAS COMPARAÇÕES PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO DEVIDO A EVENTOS ADVERSOS COM PACIENTES COM DOR NEUROPÁTICA DIABÉTICA.

