Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.12, 2024
ISSN 2178-6925

USO DA DULOXETINA EM COMPARAÇÃO A PREGABALINA NO TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

USE OF DULOXETINE COMPARED TO PREGABALIN IN THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

Antonio Campos de Sousa Filho
Graduando de Medicina

Centro Universitário de Patos/Faculdade São Francisco da Paraíba

Brasil

E-mail: antoniofilho@med.fiponline.edu.br

Apolônio Peixoto de Queiroz
Especialista em Neurologia
Centro Universitário de Patos/Faculdade São Francisco da Paraíba

Brasil

E-mail: apolopxq@gmail.com

Resumo

Introdução: A dor neuropática é uma condição clínica desafiadora que prejudica significativamente a qualidade de vida dos pacientes devido a uma variedade de causas, incluindo lesões e doenças que afetam o sistema nervoso. Com uma prevalência de cerca de 10% na população geral, essa dor apresenta um manejo terapêutico complexo, frequentemente exigindo o uso combinado de várias classes de medicamentos, como antidepressivos e anticonvulsivantes. **Objetivo:** Sintetizar e comparar os principais resultados do uso de antidepressivo e anticonvulsivantes no tratamento da dor neuropática. **Metodologia**: Revisão sistemática da literatura, utilizando os estudos clínicos randomizados publicados nos últimos 20 anos e disponíveis em bases de dados como *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* (PubMed), *ZB MED Search Portal for Life Sciences* (LIVIVO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e *Open Index of Scholarly Works* (OpenAlex), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde em inglês "*Antidepressive Agents*"; "*Anticonvulsants*" e "*Neuropathic Pain*" e o termo *"Neuropathic Pain",* que não estava disponível nos DeCS. A partir dos critérios de elegibilidade, foram escolhidos ensaios clínicos randomizados no idioma inglês, português e espanhol, dos últimos 20 anos, sendo a amostra final composta por onze artigos. **Resultados**: Observou-se superioridade da pregabalina em pacientes com queixas de disfunção sexual, e revelou melhoria na qualidade do sono e na função física. Já a duloxetina foi bem-vista para alívio de dor intensa em indivíduos com depressão e ansiedade. Na combinação dos medicamentos, foi possível o uso em doses menores, acarretando menos efeitos colaterais. **Conclusão:** Ambos medicamentos são eficazes no controle da dor neuropática, mas a escolha entre a duloxetina e pregabalina requer uma abordagem personalizada, considerando as características individuais de cada paciente para otimizar os resultados clínicos.

Palavras-Chave: Anticonvulsivante; Antidepressivos; Neuralgia.

Abstract

Introduction: Neuropathic pain is a challenging clinical condition that significantly impairs patients' quality of life due to a variety of causes, including injuries and diseases affecting the nervous system. With a prevalence of approximately 10% in the general population, this pain presents a complex therapeutic management, often requiring the combined use of several classes of medications, such as antidepressants and anticonvulsants. **Objective**: To synthesize and compare the main results of the use of antidepressants and anticonvulsants in the treatment of neuropathic pain. **Methodology**: Systematic review of the literature, using randomized clinical studies published in the last 20 years and available in databases such as the *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* (PubMed), *ZB MED Search Portal for Life Sciences* (LIVIVO), *Virtual Health Library* (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) and *Open Index of Scholarly Works* (OpenAlex), using the Health Sciences Descriptors in english “Antidepressive Agents”; “Anticonvulsants” and “Neuropathic Pain” and the term “Neuropathic Pain”, which was not available in the DeCS. Based on the eligibility criteria, randomized clinical trials in english, portuguese and spanish from the last 20 years were chosen, with the final sample consisting of eleven articles. **Results**: Pregabalin was superior in patients with complaints of sexual dysfunction, and improved sleep quality and physical function. Duloxetine was well-regarded for relieving severe pain in individuals with depression and anxiety. The combination of drugs allowed for lower doses, resulting in fewer side effects. **Conclusion**: Both drugs are effective in controlling neuropathic pain, but choosing between duloxetine and pregabalin requires a personalized approach, considering the individual characteristics of each patient to optimize clinical results.

Keywords: Anticonvulsant; Antidepressants; Neuralgia.

1. Introdução

Definida uma dor provocada por doenças que afetam tanto o sistema nervoso central quanto periférico, a dor neuropática além de prejudicar de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, afeta também sua performance, o que acarreta um enorme prejuízo físico, mental, econômico e social. No que se refere a etiologia, estão inclusas patologias periféricas, como etilismo crônico, neoplasia, abuso de drogas, diabetes mellitus, infecções e lesões traumáticas, e também alguns processos no sistema nervoso central, como acidente vascular cerebral, esclerose múltipla e lesões na medula espinhal (Finnerup *et al*., 2015; Julian *et al.,* 2020; Raja *et al*., 2020).

A prevalência de dor neuropática na população em geral chega a 10%, o que representa um impacto enorme da patologia. E quando comparados a outras doenças que causam dor crônica, os pacientes com dor neuropática são os que relatam uma pior saúde física e mental (Julian *et al.,* 2020).

No que refere à sua fisiopatologia, pode-se observar hiperexcitabilidade nas vias aferentes nociceptivas e/ou hipoexcitabilidade nas vias descendentes inibitórias da dor, o qual pode ser espontânea ou estimulada por estímulos sensoriais. A dor neuropática está interligada a processos que levam à perda sensorial, com dormência, e o ganho sensorial, que é o caso da alodínia, uma dor provocada por um estímulo que não causa dor. Além disso, o padrão de dor varia entre pacientes e patologias. Porém, mesmo com essas definições, a dor neuropática está dentro de um espectro muito heterogêneo de várias síndromes dolorosas, em que é possível observar uma grande variedade de sinais e sintomas (Jensen *et al.,* 2011; Jensen; Finnerup, 2014; Julian *et al.,* 2020; Mücke *et al.,* 2018).

Dentre as características da dor neuropática, a perda sensorial leva a sintomas negativos como os estímulos dolorosos, parestesias e/ou disestesias, descrito pelos pacientes como formigamentos e dormência. E o ganho sensorial leva a sintomas positivos como os prejuízos neurológicos na área afetada, que dependendo da área afetada, pode se manifestar como perda motora ou cognitiva. E tais características são essenciais para o diagnóstico da dor neuropática, já que ele se baseia majoritariamente em critérios clínicos. E um dos problemas enfrentados pelos médicos, é diferenciar de outros tipos de dor, como também conseguir definir a lesão ou a patologia que a causou (Bouhassira, 2019).

Como os sintomas são de difícil tratamento, por vezes é necessária a combinação de drogas com mecanismos de ação diversos para o controle adequado da dor. Na prática clínica é possível elencar tratamento de primeira, segunda e terceira linha, como, os antidepressivos, anticonvulsivantes e opioides, respectivamente (Julian *et al.,* 2020; Moisset *et al.*, 2020).

Os antidepressivos são indicados para pacientes com ou sem depressão, e dentre os mais usados estão os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, venlafaxina e duloxetina. Uma das vantagens dessa classe

farmacológica é a inclusão do tratamento de depressão e insônia relacionada à dor neuropática. No que se refere ao mecanismo de ação, estão o aumento da noradrenalina disponível a nível supraespinhal, ativação de receptores endógenos μ (mi) e δ (delta) opioides, como também o bloqueio de canais de sódio e inibição do receptor NMDA, importante na despolarização de neurônios pós-sinápticos. No entanto, a discussão sobre os efeitos colaterais dos psicotrópicos destaca que esses medicamentos podem provocar uma gama de efeitos adversos, como ganho de peso, sedação e disfunções sexuais. A complexidade dos efeitos colaterais exige uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos antes de prescrever esses medicamentos (Gilron; Baron; Jensen, 2015; Hansen, 2018; Valadares; Rosa; Preto, 2022).

Quando analisada a classe farmacológica dos anticonvulsivantes, foi visto em estudos que nem todos são eficazes para o tratamento da dor neuropática, se destacando apenas a gabapentina e a pregabalina, atuando na antagonização dos canais de cálcio. No entanto, os pacientes se queixam de aumento de peso, vertigem e sonolência com o uso da pregabalina (Gilron; Baron; Jensen, 2015).

A partir disso, os objetivos deste trabalho são sintetizar e comparar os principais resultados do uso de duloxetina e pregabalina para o tratamento da dor neuropática, assim como discutir as implicações clínicas e científicas dessa comparação, visto que é de difícil tratamento, a dor neuropática é uma das mais difíceis de abordar de forma terapêutica, e em grande parte das vezes os resultados não são satisfatórios chegando a dois terços de paciente sem alívio suficiente da dor (Jensen *et al.,* 2011; Van Hecke, 2014). E espera-se que esta produção científica venha a contribuir para a evolução do conhecimento sobre o tratamento da dor neuropática e assim, contribuir para uma melhor abordagem para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de intervenções/tratamentos em Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), empregando métodos previamente estabelecidos para identificar sistematicamente artigos relevantes para uma questão de pesquisa bem definida. Isso permite uma síntese dos resultados

relacionados à estratégia de intervenção desenvolvida, por meio de uma avaliação crítica da relação de causa e efeito entre as variáveis independentes e dependentes (Siddaway; Wood; Hedges, 2019).

Iniciou-se pela formulação da questão do acrômio PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes*/desfechos), que é uma estratégia proposta pela Prática Baseada em Evidência: "Em pacientes com dor neuropática, o uso da duloxetina, em comparação com a pregabalina, controla a dor e melhora a qualidade de vida? Sendo assim, P: Pacientes com dor neuropática, I: duloxetina, C: pregabalina, O: Controle de dor e melhora na qualidade de vida.

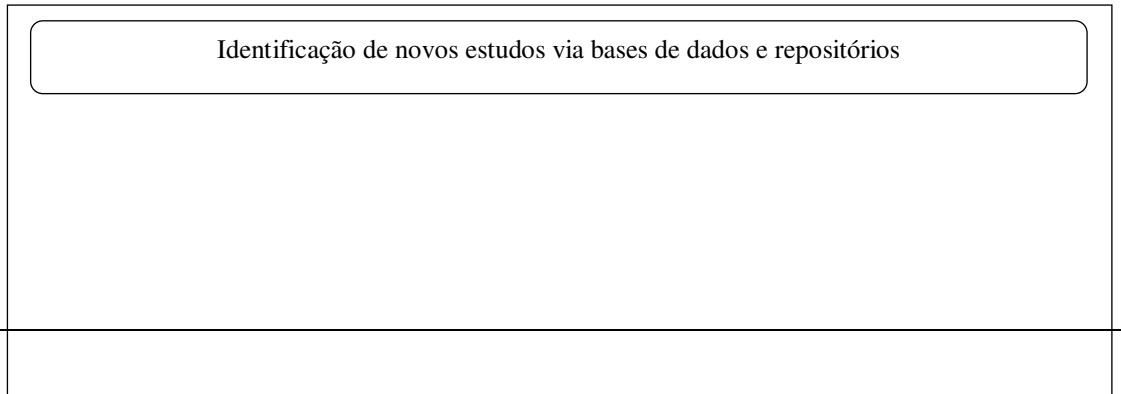
Foi utilizada a plataforma *Open Science Framework* (OSF) para realização do registro da revisão sistemática, DOI 10.17605/OSF.IO/UF4TS. Tal ferramenta possibilita o desenvolvimento de projetos adaptados ao tipo de fluxo de trabalho que os usuários desejam gerenciar, no qual é possível configurar um projeto para um artigo. Portanto, o processo facilita a captura de diferentes aspectos e resultados da pesquisa, abrangendo o desenvolvimento da questão de pesquisa, a seleção e análise dos dados coletados, e até a publicação, que pode ser tornada pública, permitindo que outros pesquisadores comentem, colaborem com o estudo na comunidade científica e tenham acesso aberto ao procedimento realizado (Foster; Deardorff, 2017).

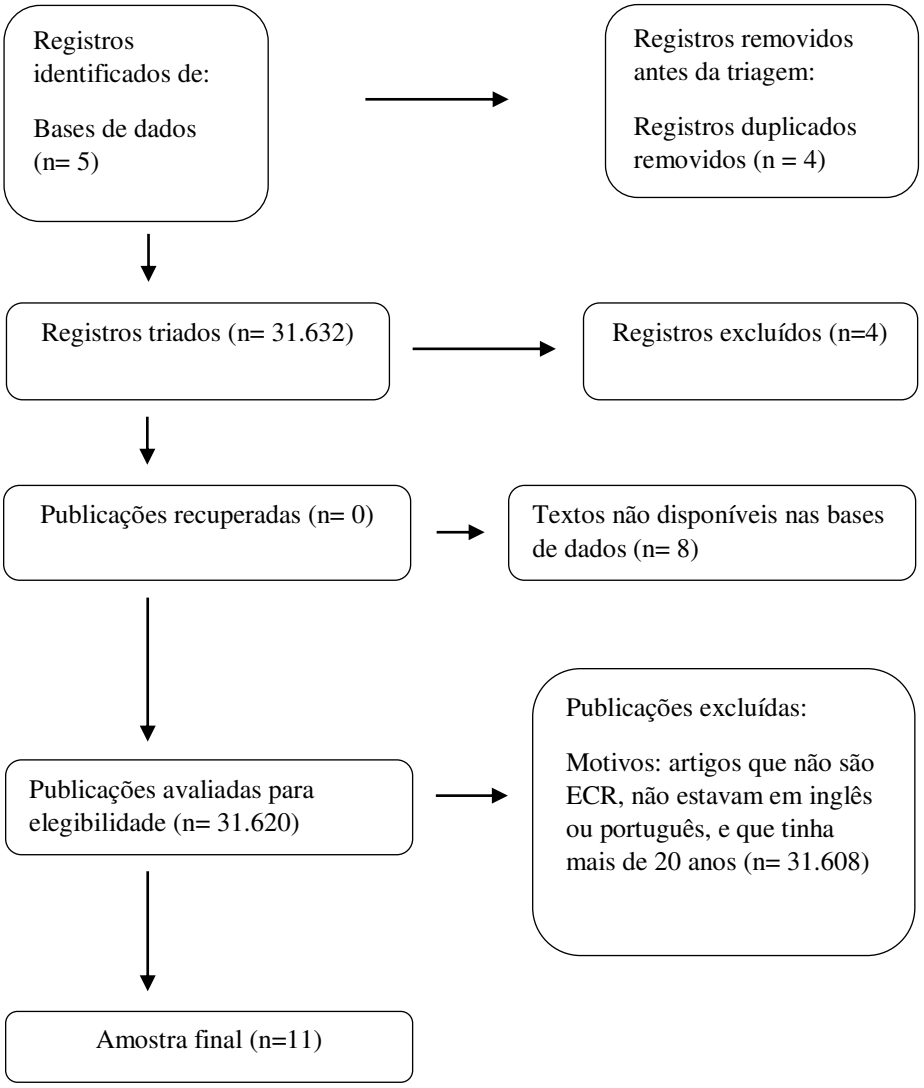
Os estudos foram identificados a partir de buscas nas bases de dados eletrônicas: *U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine* (NIH/NLM – PUBMED), *ZB MED Search Portal for Life Sciences* (LIVIVO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), OpenAlex e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A amostra foi realizada pelos ensaios clínicos randomizados encontrados após a escolha dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) em inglês: "*Antidepressive Agents"; Anticonvulsants* e "*Neuralgia*", e o termo *"Neuropathic Pain",* que não estava disponível nos DeCS. Tais DeCS foram utilizados associadamente a partir do operador lógico booleano "*AND*" e *"OR"*.

A pesquisa realizada nas bases de dados identificou um total de 31.632 documentos, dos quais 11 artigos foram selecionados ao final do estudo (Figura 1). O percurso de filtragem seguiu a Recomendação PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page *et al.*, 2020). Foram

adotados como critérios de inclusão: publicações dos últimos 20 anos, ensaios clínicos randomizados (ECR), e estudos em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão foram os documentos duplicados, os que não estavam disponíveis nas bases de dados e aqueles que não tinham relação com a pergunta de pesquisa.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos





Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

A qualidade dos dados dos artigos foi avaliada pela escala de Jadad (Jadad *et al.,* 1996). Ela foi escolhida por apresentar vantagens como facilidade de uso, incluir elementos comprovadamente eficazes na identificação de vieses, além de ter confiabilidade e validade externas amplamente reconhecidas. A escala é composta por cinco perguntas com opções de sim/não, com o objetivo de analisar se o estudo descreve as perdas, é identificado como randomizado e como duplo-cego, verificando a adequação dessas características. Cada resposta afirmativa recebe 1 ponto, com um escore máximo de 5. Artigos que alcançam três ou mais pontos são classificados como de boa qualidade.

A partir desse ponto, foram realizadas leituras e avaliações independentes dos textos completos para validar os achados e elaborar uma lista final dos textos que atendem ao objetivo previamente estabelecido. Após a leitura de todos os trabalhos, os principais achados foram selecionados e organizados. Após uma análise detalhada e aprofundamento no conhecimento dos achados, foi elaborado o relatório final.

3. Resultados

Essa revisão sistemática foi composta por doze (11) ECR. Dentre eles, todos foram publicados entre os anos de 2009 e 2022 e observou-se uma pluralidade quanto ao local de origem, com prevalência do país Estados Unidos (N=3; 27,3%), seguindo Turquia e Espanha (N=2; 18,2%) e Alemanha, Reino Unido, Índia e Irã (N=1; 9,1%). E em relação às bases de dados, houve predominância do PubMed (N=10; 90,9%).

No Quadro 1, foi demonstrado em vários estudos que a duloxetina foi associada a uma redução significativa da dor, com melhora observada já nas primeiras semanas de tratamento. Já a pregabalina também demonstrou eficácia, mas em alguns casos, sua ação foi mais lenta, com a resposta terapêutica ocorrendo após mais semanas de tratamento.

Em termos de eficácia, tanto a duloxetina quanto a pregabalina apresentaram melhorias nos escores de dor, mas alguns estudos sugerem que a duloxetina pode ser mais eficaz para casos de dor intensa e comorbidades, como ansiedade ou depressão. Já a pregabalina demonstrou maior impacto em aspectos como a melhora funcional, principalmente em pacientes com osteoartrite. No quesito de qualidade de sono, a pregabalina se destacou por melhorar esse aspecto mais rápido que a duloxetina, onde a mesma só apresentou impacto significativo nas semanas finais do estudo. A qualidade de vida também foi avaliada em vários estudos, com ambos os medicamentos mostrando capacidade de melhorar os escores de qualidade de vida, especialmente no longo prazo.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RS.

Autores (ano)	Principais Resultados
Barohn *et al.* (2021)	Duloxetina apresentou uma eficácia em 23% dos pacientes com redução da dor de 50% contra 15,1% da pregabalina. A taxa de desistência da pregabalina foi maior, com um total de 42,5% contra os 37,3% da duloxetina.
Bouhassira *et al.* (2014)	No Cluster II, pacientes com dor intensa e parestesia/disestesia se beneficiaram mais com a duloxetina 60mg, já no Cluster III, pacientes com dor leve a moderada se beneficiaram mais com a terapia combinada (60 mg de duloxetina + 300 mg de pregabalina) em comparação monoterapia de dose elevada (duloxetina 600mg ou pregabalina 120mg)
Boyle *et al.* (2012)	Pregabalina demonstrou efeitos melhores no sono, porém causou efeitos colaterais diurnos, já a duloxetina demonstrou um impacto negativo no sono, mas por outro lado melhorou o desempenho diurno e a vigilância
Canovas *et al.* (2009)	A combinação dos medicamentos permitiu doses menores, com 73% dos pacientes alcançando uma redução maior que 50%, além da melhora na qualidade do sono. No grupo C a melhora do sono foi significativa em 71%, 67% no B e 59% no grupo A, considerada moderada.
Gul, Tepetam e Gul (2020)	A duloxetina se mostrou ser ligeiramente superior à pregabalina na redução dos escores de LANSS após 3 meses de tratamento.
Illeez *et al.* (2022)	A partir da aplicação das escalas, foram obtidos os seguintes resultados: - VAS e DN4: a partir da 4ª semana, a pregabalina mostrou uma melhora mais acentuada. - WOMAC: pregabalina se mostrou demonstrou maior impacto na melhora funcional, avaliada WOMAC. - SF-36: na 12ª semana, a duloxetina mostrou uma melhora significativa na saúde mental. - BDI: a pregabalina mostrou melhora ligeiramente mais rápida na 4ª semana. - BAI: ambos os grupos demonstraram melhora significativa a partir da 4ª semana. - PSQUI: Pregabalina demonstrou melhora mais precoce, já na 4ª semana, enquanto a duloxetina só na 12ª semana
Irving *et al.* (2014)	Na avaliação de neurotoxicidade, todos os grupos demonstraram uma leve diminuição dos sintomas neurotóxicos. Na qualidade do sono, a insônia esteve presente com mais frequência no grupo com a duloxetina, porém sem impacto significativo. E na função sexual, mulheres relataram aumento do prazer sexual com duloxetina, aumento da frequência dos orgasmos com pregabalina, e uma diminuição do prazer sexual com combinação dos medicamentos.
Roy *et al.* (2017)	A partir do escore da escala de dor neuropática (NPS), a duloxetina apresentou uma redução média do NPS de 11,5, já a pregabalina uma redução média de

	9,07. Na melhora na qualidade de vida (QoL) duloxetina apresentou um aumento médio de 4,63 nos escores de QoL e a pregabalina um amento médio de 3,21.
Salehifar *et al.* (2020)	A pregabalina se mostrou mais eficaz que a duloxetina tanto no alívio da dor, com o uso da escala de dor VAS, quanto na melhora da neuropatia sensorial, através da escala NCI-CTCA e pelo questionário PNQ
Tanenberg *et al.* (2011)	A duloxetina mostrou uma leve superioridade em reduzir a dor em comparação à pregabalina, especialmente nos parâmetros de pior dor e dor média, embora as diferenças entre os dois grupos não tenham sido estatisticamente significativas. Ambos os tratamentos apresentaram reduções semelhantes nos sintomas de depressão, e a pregabalina teve uma redução maior na escala funcional, mas sem significância clínica. A duloxetina também indicou uma tendência a melhores respostas de redução da dor.
Tesfaye *et al.* (2013)	A terapia combinada de duloxetina e pregabalina demonstrou maior eficácia em comparação à monoterapia em dose elevada (120 mg/dia de duloxetina ou 600 mg/dia de pregabalina), com 52,1% dos pacientes na combinação alcançando uma redução de 50% na dor, em contraste com 39,3% dos pacientes que receberam monoterapia.

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2024

O Quadro 2 do documento apresenta a caracterização metodológica dos estudos selecionados. Nele, são descritos autores, grupos analisados, intervenções, tamanho da amostra assim como os métodos de avaliação utilizados em cada estudo. A maioria dos estudos envolve pacientes com dor neuropática associada a diferentes condições, como neuropatia diabética (N=6; 54,5%) e dor relacionada ao câncer, sendo as intervenções principalmente com duloxetina e pregabalina, em doses variadas.

Os métodos avaliativos empregados incluem diferentes escalas para mensurar a intensidade da dor, como a Escala Visual Analógica (EVA), o *Brief Pain Inventory* (BPI) e o Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI). Em alguns estudos, também foram avaliados outros fatores, como a qualidade do sono e de vida, com instrumentos como o SF-36 e o *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI). A amostra dos estudos varia bastante, indo de algumas dezenas (menor amostra com n=44) a mais de quatrocentos participantes (maior amostra com n=804), o que garante diversidade nas populações estudadas.

Quadro 2: Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RS.

Autores(ano)	Grupo analisado	Intervenção utilizada	Amostra	Método avaliativo
Barohn *et al*. (2021)	Paciente com 30 anos ou mais, portadores de polineuropatia sensorial criptogênica (CSPN), com pontuação de dor igual ou superior a 4.	Intervenção com Nortriptilina na dose de 75 mg por dia. Duloxetina na dose 60 mg por dia. Pregabalina na dose 300 mg por dia e Mexiletina na dose 600 mg por dia.	402	Avaliação da função de utilidade composta, que integrava a eficácia (definida como uma redução de ≥ 50% na dor relatada em uma escala numérica de 0 a 10 ao longo de 12 semanas) e as taxas de desistência (participantes que interromperam o uso da medicação). A análise foi realizada utilizando um modelo Bayesiano, com intervalos de credibilidade para estimar a probabilidade de cada medicação ser a mais eficaz e tolerável.
Bouhassira *et al.* (2014)	Pacientes com neuropatia diabética dolorosa com idade superior a 59 anos.	Pacientes foram randomizados para receber duloxetina (60 mg/dia) ou pregabalina (300 mg/dia) na fase inicial. Pacientes que não responderam à terapia inicial (<30% de melhora na dor) receberam combinações de duloxetina e pregabalina ou monoterapia com dose aumentada.	804	A dor neuropática foi avaliada com base no NPSI e no BPI, com avaliações a cada 4 semanas.
Boyle *et al.* (2012)	Pacientes maiores de 18 anos com dor neuropática periférica	Foram divididos me 03 grupos, nos quais cada um recebeu amitriptilina (25mg 2x/dia, depois passou para 25mg pela manhã e 50mg a noite), duloxetina (60mg pela	83	Avaliação da redução da dor, avaliada pelo BPI. Também foram medidos a qualidade do sono, função cognitiva e qualidade

	crônica diabética (DPNP).	manhã, depois 60mg 2x/dia) ou pregabalina (150mg 2x/dia, depois 300mg 2x/dia).		de vida, com uso de ferramentas como a Leeds *Sleep Evaluation Questionnaire* (LSEQ) e a escala de sonolência *Karolinska Sleepiness Scale*.
Canovas *et al.* (2009)	Pacientes com dor neuropática severa, com EVA > 6.	Os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo A: recebeu duloxetina (30 mg/dia, com aumentos até 60 mg/dia). Grupo B: recebeu pregabalina (75 mg à noite, com aumentos até 532 mg/dia). Grupo C: recebeu uma combinação de duloxetina + pregabalina.	60	A eficácia analgésica foi avaliada pela EVA, que mediu a redução da dor. Foi usada também a impressão clínica de melhora do próprio paciente (escala de 4 pontos), e melhora na qualidade de sono (medida com uma escala de 0 a 3 pontos).
Gul, Tepetam e Gul (2020)	Pacientes entre 33 e 81 anos, com dor neuropática associada ao câncer de pulmão.	Grupo 1 tratado com pregabalina 150mg 2x/dia e grupo 2 tratado com duloxetina 60mg 1x/dia.	44	Foram utilizados o questionário *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign* (LANSS) e a EVA para medir a intensidade da dor antes, durante (após 1 mês), e após o tratamento (3 meses) .
Illeez *et al.* (2022)	Pacientes com osteoartrite de joelho e idade acima de 40 anos.	Um grupo recebeu duloxetina (30 mg/dia na primeira semana, aumentada para 60 mg/dia). O outro grupo recebeu pregabalina (75 mg duas vezes ao dia na primeira semana, depois aumentada para 150 mg duas vezes ao dia).	66	Foram utilizadas as escalas VAS, *Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire* (DN4) e *Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index* (WOMAC) para desfechos primários. E foram utilizadas para mediadas de desfechos secundário as escalas de *Beck Depression Inventory* (BDI), *Beck Anxiety Inventory* (BAI), *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI)

				e SF-36.
Irving *et al.* (2014)	Pacientes entre 27 e 87 anos com DPNP.	Duloxetina (iniciaram com 30 mg/dia, após 01 semana aumentou para 60mg/dia), Pregabalina (159mg/dia depois aumentou para 300 mg/dia), Duloxetina (30mg/dia, depois 60 mg/dia) mais Gabapentina (≥ 900 mg/dia).	407	As avaliações incluíram medidas de segurança e tolerabilidade, além de questionários de neurotoxicidade (PNS), LSEQ e função sexual (CSFQ). Os efeitos colaterais também foram monitorados ao longo de 12 semanas .
Roy *et al.* (2017)	Pacientes com DPNP, e idade entre 50 e 69 anos.	Foram tratados com duloxetina e pregabalina, mas as doses não foram informadas.	100	A eficácia foi avaliada usando a Escala de Dor Neuropática (NPS) e o Questionário Neuro-QoL para a qualidade de vida. O instrumento estesiômetro foi usado para medir a severidade da neuropatia.
Salehifar *et al.* (2020)	Pacientes com câncer de mama que apresentaram neuropatia sensorial induzida por taxano. Com 18 anos ou mais.	Duloxetina 30mg/dia na primeira semana seguido de 30mg 2x/dia por 05 semanas. Pregabalina 75mg /dia na primeira semana, depois 75mg 2x/dia por 05 semanas.	82	As avaliações foram feitas utilizando o VAS para a dor neuropática, o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) para neuropatia sensorial, e o *Patient Neurotoxicity Questionnaire* (PNQ) para avaliar a neurotoxicidade.
Tanenberg *et al.* (2011)	Pacientes com DPNP que apresentaram uma resposta inadequada ao tratamento com gabapentina. A média de idade foi de	Duloxetina 60mg/dia e Pregabalina 300mg/dia.	407	Foi utilizado para avaliar a dor a escala de classificação numérica (0-10) e o BPI. Outros instrumentos utilizados incluem o *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) e a *Sheehan Disability*

	61 anos.			*Scale* (SDS).
Tesfaye *et al.* (2013)	Pacientes maior de 18 anos com DPNP.	Pacientes fizeram uso de Duloxetina: 60 mg/dia na monoterapia inicial e 120 mg/dia na dose alta. Pregabalina: 300 mg/dia na monoterapia inicial e 600 mg/dia na dose alta. Terapia combinada: Duloxetina 60 mg/dia + Pregabalina 300 mg/dia.	804	A principal medida de desfecho foi a mudança na intensidade média da dor em 24 horas, medida pelo *Brief Pain Inventory – Modified Short Form* (BPI-MSF). Mas também foi usada a NPSI*, Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I), *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) e o *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS).

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2024

O Quadro 3 do documento traz a caracterização dos resultados e reações adversas observadas nos estudos. Cada estudo apresentou um tempo de tratamento variando de 4 a 18 semanas, e os resultados mostraram diferenças na eficácia e nos efeitos adversos de ambos os medicamentos.

Os efeitos adversos descritos para cada medicamento variam, sendo que a duloxetina foi mais associada a náuseas, insônia e boca seca, enquanto a pregabalina foi mais relacionada a sonolência, tontura, ganho de peso e edema periférico. Em alguns casos, a combinação de ambos os medicamentos resultou em doses menores e melhor controle da dor, reduzindo os efeitos colaterais. Porém, em certos estudos, a combinação não mostrou vantagem significativa sobre o uso isolado de cada medicamento, especialmente no que diz respeito aos efeitos adversos. As taxas de desistência foram maiores com a duloxetina, variando de 11,5% a 28%, principalmente devido a náusea e insônia. A pregabalina teve desistências menores, entre 4% e 12,4%, causadas por ganho de peso e sonolência. A combinação dos dois medicamentos reduziu as desistências em alguns casos.

Quadro 3:Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RS

Autores (ano)	Tempo de tratamento	Reações adversas	Desistência
Barohn *et al.* (2021)	12 semanas	Com o uso da duloxetina 48,8% dos pacientes apresentaram principalmente: Náusea, insônia e fadiga. Já na pregabalina, foram no total de 39,7% dos pacientes descreveram principalmente: Sonolência, fadiga e cefaleia.	21,4% dos pacientes desistiram devido os efeitos adversos da duloxetina e 13,7% da pregabalina.
Bouhassira *et al.* (2014)	16 semanas	Com o uso da Duloxetina, os principais efeitos adversos foram: Náusea: 22%, sonolência: 18%, e tontura: 15%. Já com a pregabalina, os principais foram: tontura: 25%, sonolência: 23% e edema periférico: 10%	Não houve menção a abandonos devidos reações adversas.
Boyle *et al.* (2012)	4 semanas	Pregabalina demonstrou maior número de efeitos adversos em relação a duloxetina. Por outro lado, os efeitos da duloxetina foram mais relacionados ao sono, como aumento de tempo acordado, redução no tempo total do sono e disrupção do sono REM	Com a pregabalina houve desistência de 22,2 % dos pacientes. Já na duloxetina, a taxa foi de 10,7%
Canovas *et al.* (2009)	12 semanas	Ambos os medicamentos causaram náusea e tontura	Nenhum paciente abandonou o estudo devido reações adversas.
Gul, Tepetam e Gul (2020)	12 semanas	Mediante o uso da pregabalina, foi descrito pelos pacientes tontura e constipação, já o da duloxetina não foi descrito.	A taxa de desistência foi de 9,1% no grupo da pregabalina e nenhum paciente do grupo da duloxetina
Illeez *et al.* (2022)	12 semanas	Com o uso da duloxetina, foi evidenciado mais constipação, tontura, náusea. Já com a pregabalina, pacientes relataram mais sonolência, constipação tintura e ganho de peso.	10% de ambos os grupos abandonaram os estudos devido efeitos adversos
Irving *et al.* (2014)	12 semanas	Pacientes relataram com o uso da duloxetina perda de peso, diminuição do apetite e hiperidrose. Já com a pregabalina se pronunciaram mais os efeitos de edema periférico e ganho de peso. Porém quando associados, a diminuição do apetite se demonstrou mais presente.	Taxas de desistência no grupo da duloxetina: 19,6% dos pacientes e na pregabalina: 10,4% dos pacientes.
Roy *et al.* (2017)	12 semanas	A duloxetina apresentou mais efeitos gastrointestinais, como náusea e perda de apetite, já na pregabalina,	28% dos pacientes tratados com duloxetina abandonaram o estudo, já

		pacientes relataram ganho de peso e edema	com o usa da pregabalina, apenas 4% abandonaram.
Salehifar *et al.* (2020)	6 semanas	Os efeitos adversos com o uso da duloxetina e pregabalina foram considerados leves e bem tolerados. Pregabalina apresentou com mais frequência a presença de sonolência e tontura, já a duloxetina, náusea e vômito.	Nenhum paciente em uso da pregabalina ou duloxetina abandou o estudo
Tanenberg *et al.* (2011)	12 semanas	Pacientes relataram mais edema periférico com o uso da pregabalina, o que levou a descontinuação em alguns casos. Já com a duloxetina, os colaterais mais citados, forma a insônia e a náusea, em comparação com a duloxetina	19,6% dos pacientes em uso da duloxetina desistiram do estudo, já no grupo da pregabalina, apenas 10,4% abandonaram
Tesfaye *et al.* (2013)	18 semanas	Náuseas (duloxetina), ganho de peso (pregabalina) Sonolência, tontura.	11,5% dos pacientes que receberam duloxetina e 12,4% dos pacientes que receberam pregabalina descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Foi relatado também que 4,1% dos que receberam a combinação da dose desistiram do estudo

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2024

Para avaliar a qualidade das pesquisas selecionadas (Quadro 4), foi atribuído escores mediante a aplicação dos critérios da escala de Jadad *et al.* (1996). Sendo assim, observou-se alta qualidade metodológica e baixo risco de viés (escore ≥ 3) em 100% (n = 12) dos estudos analisados.

Quadro 4: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa conforme escala de Jadad.

Autores (ano)	1. O estudo foi descrito como randomizado?	2. A randomização foi descrita e é adequada?	3. Houve comparações e resultados?	4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	5. Foram descritas as perdas e exclusões?	Total
Barohn *et al.* (2021)	1	0	1	1	1	4

Bouhassira *et al.* (2014)	1	1	1	1	0	4
Boyle *et al.* (2012)	1	1	1	1	1	5
Canovas *et al.* (2009)	1	0	1	1	1	4
Gul, Tepetam e Gul (2020)	1	0	1	1	1	4
Illeez *et al.* (2022)	1	0	1	1	1	4
Irving *et al.* (2014)	1	0	1	1	1	4
Roy *et al.* (2017)	0	0	1	1	1	3
Salehifar *et al.* (2020)	1	1	1	1	1	5
Tanenberg *et al.* (2011)	1	0	1	1	1	4
Tesfaye *et al.* (2013)	1	1	1	1	1	5

Fonte: Dados de pesquisa em base de dados, 2024

4. Discussão

A partir da análise dos estudos selecionados foi possível visualizar a eficácia no tratamento da dor neuropática com uso da duloxetina e/ou pregabalina em diferentes cenários clínicos. Dentre os grupos analisados nas revisões sistemáticas, foi possível separar em cinco causas distintas: CSPN (Barohn *et al.*, 2021), DPNP (Boyle *et al.*, 2012; Tanenberg *et al.*, 2011; Tesfaye *et al.*, 2013; Bouhassira *et al.*, 2014; Irving *et al.*, 2014; Roy *et al.*, 2017), Neoplasia de pulmão (Gul, Tepetam e Gul, 2020), Osteoartrite de joelho (Illeez *et al.*, 2022) e Neoplasia de mama (Salehifar *et al.*, 2020), com exceção do estudo de Canovas *et al.* (2009)

que não apresentava uma causa para a dor neuropática, apenas selecionou os pacientes com EVA >6.

Nos diversos estudos comparando a eficácia dos dois medicamentos no tratamento da dor neuropática, resultados variados foram observados. De acordo com Barohn *et al.* (2021), a duloxetina demonstrou uma eficácia superior à pregabalina na redução da dor. Assim como no ECR de Roy *et al.* (2017), demonstrado pela NPS, no de Tanenberg *et al.* (2011), através do BPI, e no de Gul, Tepetm e Gul (2020), pelo escore de LANSS.

Tais dados são corroborados pelos estudos de Quilici *et al.* (2009) e Bidari *et al.* (2019), no qual demonstraram a superioridade da duloxetina sobre a pregabalina em vários aspectos, como a redução da dor nas 24 horas, redução da dor noturna e a melhora na qualidade de vida. Por outro lado, a pregabalina se mostrou mais eficaz nos estudos de Salehifar *et al.* (2020) e no de Illeez *et al.* (2022), em que a partir da 4ª semana de tratamento, o medicamento supracitado mostrou uma melhora mais acentuada.

Tesfaye *et al.* (2013) demonstraram que pacientes que não responderam bem à monoterapia em baixas doses (60 mg de duloxetina ou 300 mg de pregabalina) apresentaram melhora significativa com a combinação das medicações (60 mg/dia de duloxetina e 300 mg/dia de pregabalina) ou com o aumento da dose, dobrando a dose inicial. Esse efeito também foi observado por Cánovas *et al.* (2009), em que 73% dos participantes do estudo mostraram uma redução superior a 50% na dor com a combinação dos fármacos. Além disso, se a dose analgésica fosse insuficiente, aumentos graduais eram permitidos a cada três dias até alcançar o alívio, resultando em uma média de 65,2 mg/dia de duloxetina (com variação de ± 31,1 mg) e 298,5 mg/dia de pregabalina (com variação de ± 56 mg). Esses achados são apoiados por Pritchett *et al.* (2007) e Freynhagen *et al.* (2005), os quais observaram que, para alcançar alívio analgésico adequado, eram necessárias doses mais altas dos medicamentos quando usados isoladamente.

Um fato a ser considerado na escolha do tratamento, seja monoterapia ou terapia combinada, é o perfil sensorial dos pacientes, que avalia os sinais e sintomas apresentados, conforme demonstrado no estudo de Bouhassira *et al.*

(2014). Onde foi visto que alguns pacientes que apresentavam dor severa, de alta intensidade, com base no NPSI, foram favorecidos mais com monoterapia (120mg de Duloxetina ou 600mg de pregabalina) em comparação a terapia combinada. Já os outros dois grupos analisados nesse estudo (cluster II e III) mostraram uma melhora significativa com a combinação das duas drogas analisadas, porém em dose menores, 60mg de duloxetina e 300mg de pregabalina. Tais informações são reforçadas com as implicações de Freeman *et al.* (2014), que pontua que diferentes perfis sensoriais podem refletir mecanismos fisiopatológicos distintos, levando a diferentes respostas ao tratamento utilizados, e que diferentes etiologias de dor neuropática podem exibir perfis sensoriais semelhantes, reforçando o resultado do cluster II e III de Bouhassira *et al.* (2014).

O estudo de Irving *et al.* (2014) também avaliou a função sexual em paciente com a dor neuropática em uso de duloxetina e pregabalina, analisando o prazer sexual e a frequência de orgasmos, e mesmo que seja métrica semelhantes, o estudo demonstrou a duloxetina aumentando o prazer sexual e a pregabalina na melhora dos orgasmos. Esses fatores são relevantes ao considerar a escolha do tratamento, especialmente em pacientes com dor neuropática, onde a função sexual é uma parte importante da qualidade de vida. Avaliar o impacto dos medicamentos tanto no alívio da dor quanto na função sexual pode otimizar o bem-estar geral do paciente, garantindo um tratamento mais eficaz e satisfatório (Bidari *et al.*, 2019).

Com relação ao abandono da pesquisa durante os estudos, devido às reações adversas dos medicamentos, os ensaios clínicos de Irving *et al*. (2014), Roy *et al*. (2017), Tanenberg *et al* (2011), e Tesfaye *et al.* (2013) apontaram uma maior desistência com o uso de duloxetina, com destaque para o trabalho de Roy *et al*. (2017), em que a desistência foi de 28%. Essas informações vão em confronto com os resultados de Barohn *et al*. (2021) e Boyle *et al.* (2012), que demonstraram uma maior desistência com o uso da pregabalina. Um fator que pode influenciar significativamente a tolerância aos medicamentos, como duloxetina e pregabalina, são as variações genéticas entre os pacientes, pois segundo o artigo de Bachtiar *et al*. (2013), diferenças genéticas impactam a resposta a medicamentos, o que pode justificar as variações nos efeitos adversos e nas taxas

de abandono entre grupos populacionais. Isso reforça a necessidade de uma abordagem personalizada no tratamento, levando em consideração a predisposição genética de cada paciente.

No estudo de Anastassiou *et al.* (2011), foi evidenciado que com o uso de pregabalina, ocorreu uma redução na interferência da dor no sono, proporcionando maior tempo de sono ininterrupto e diminuindo os despertares noturnos, proporcionado maior qualidade de vida ao paciente com dor neuropática, conforme demonstrado nos estudos de Boyle *et al.* (2012) e Canovas *et al.* (2009), em que os resultados de ambos apontaram a pregabalina superior a duloxetina na melhora da qualidade do sono. Vale salientar que no estudo de Irving et al. (2014), os pacientes em uso isolado da duloxetina demonstraram mais insônia que a pregabalina.

Utilizando o questionário de neurotoxicidade do paciente (PNQ), Salehifar *et al.* (2020) avaliaram a gravidade e a incidência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (neste caso, com o uso de duloxetina e pregabalina). A eficácia da intervenção foi considerada positiva quando houve uma redução de um ou mais graus na escala do PNQ durante o acompanhamento. Os resultados mostraram que, na 6ª semana, a pregabalina foi mais eficaz que a duloxetina, com uma melhoria de 90% contra 31%, respectivamente. Vale salientar que a viabilidade e validade do PNQ já foi apontado anteriormente no estudo de Shimozuma *et al.* (2009).

Por outro lado, o estudo de Irving *et al.* (2014) utilizou a escala de neurotoxicidade de Portlan (PNS), que avalia parâmetros cognitivos e somatomotores, mas não encontrou diferenças significativas entre os grupos analisados. Resultados semelhantes foram observados por Raskin *et al.* (2006), em que o uso de duloxetina em pacientes com dor neuropática periférica também não apresentou diferenças significativas nos escores de neurotoxicidade em relação à intervenção comparada.

A partir do questionário de Neuro-QoL, ferramenta usada para avaliar o impacto da neuropatia e da ulceração na qualidade de vida, o estudo de Roy *et al.* (2017) deixou mostrou que a duloxetina apresentou escores melhores que a pregabalina, em contraste com o estudo de Boyle *et al.* (2012) que utilizou o questionário SF-36, mas não notou diferença entre os dos medicamentos na melhoria da qualidade de vida. Entretanto, no trabalho de Wu *et al.* (2023) a duloxetina foi considerada eficaz na dor neuropática através de melhorias na capacidade funcional, saúde mental e dor corporal dos pacientes analisados.

Os sintomas depressivos e ansiosos também foram avaliados por Illeez *et al.* (2022) utilizando o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), a partir da 4ª semana de tratamento. Observou-se que, no grupo tratado com duloxetina, os escores de depressão reduziram de 17,2 para 10,13, enquanto no grupo tratado com pregabalina, houve uma diminuição de 16,53 para 7,83 até a 12ª semana. Em relação à ansiedade, a pregabalina demonstrou maior eficácia, com os escores caindo de 17,63 para 7,3, em comparação a uma redução de 17,63 para 11 no grupo da duloxetina. Esses achados corroboram o trabalho de Gilron *et al.* (2011), que também destacou o efeito positivo da pregabalina nos sintomas de ansiedade e depressão. Contudo, os autores atribuíram esses benefícios principalmente à redução da dor neuropática, com os efeitos sobre ansiedade e depressão sendo considerados consequências indiretas do alívio da dor e da melhora na qualidade de vida.

Em contrapartida, a pesquisa de Tanenberg *et al.* (2011) através do BDI-II, ambos medicamentos levaram a uma diminuição dos sintomas depressivos, mas não evidenciou diferenças significativas entre eles nas pontuações presentes na escala supracitada.

Em relação aos estudos analisados nesta revisão, todos apresentaram qualidade metodológica adequada, de acordo com a escala de Jadad *et al.* (1996) para ensaios clínicos, indicando que os resultados apresentados são confiáveis. Nenhum estudo obteve pontuação inferior a 3, mas é importante destacar algumas limitações. Sete artigos receberam nota 4, sendo que, em cinco deles, a limitação foi a falta de randomização adequada, e em dois, a ausência de descrição sobre

perdas e exclusões. Além disso, um artigo obteve nota 3 devido à falta de randomização adequada e à ausência de informações sobre perdas e exclusões. Outra limitação a ser citada, é a omissão das doses utilizadas no trabalho de Roy *et al.* (2017), afetando assim a comparabilidade entres os estudos, como também a reprodutibilidade e a relevância clínica do estudo.

5. Conclusão

O estudo sobre o uso de duloxetina em comparação com pregabalina no tratamento da dor neuropática revela que ambos os medicamentos apresentam eficácia no manejo dessa condição, porém com perfis diferenciados quanto ao tempo de resposta, efeitos adversos e impacto na qualidade de vida dos pacientes. A duloxetina demonstrou uma resposta mais rápida no alívio da dor intensa e em casos com comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, enquanto a pregabalina teve um efeito mais acentuado em melhorar a função física e a qualidade do sono.

No entanto, as reações adversas e as taxas de desistência variaram entre os grupos, com a duloxetina sendo mais associada a efeitos colaterais como náuseas e insônia, enquanto a pregabalina foi relacionada à sonolência e ganho de peso. A combinação dos dois medicamentos mostrou-se eficaz em alguns estudos, proporcionando alívio da dor com doses menores e reduzindo os efeitos colaterais. Essas descobertas reforçam a importância de uma abordagem personalizada no tratamento da dor neuropática, considerando as características individuais de cada paciente para otimizar os resultados clínicos.

Referências

ANASTASSIOU, Emmanouil *et al*. Impact of pregabalin treatment on pain, pain-related sleep interference and general well-being in patients with neuropathic pain: a non-interventional, multicentre, post-marketing study. **Clinical Drug Investigation,** v. 31, p. 417-426, 2011.

BACHTIAR, Maulana; LEE, Caroline GL. Genetics of population differences in drug response. **Current Genetic Medicine Reports**, v. 1, p. 162-170, 2013.

BAROHN, Richard J. *et al*. Patient assisted intervention for neuropathy: comparison of treatment in real life situations (PAIN-CONTRoLS): Bayesian adaptive comparative effectiveness randomized trial. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 1, p. 68-76, 2021.

BIDARI, Ali *et al*. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences,** v. 27, p. 149-158, 2019.

BOUHASSIRA, Didier J. R. N. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. **Revue Neurologique**, v. 175, n. 1-2, p. 16-25, 2019.

BOUHASSIRA, Didier *et al*. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. **Pain**, v. 155, n. 10, p. 2171-2179, 2014.

BOYLE, Julia *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**, v. 35, n. 12, p. 2451-2458, 2012.

CÁNOVAS MARTÍNEZ, L. *et al*. Eficacia analgésica de la asociación duloxetina más pregabalina en el dolor neuropático: experiencia en 60 casos**. Revista de la Sociedad Española del Dolor**, v. 16, n. 7, p. 381-385, 2009.

FINNERUP, Nanna B. *et al*. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 162-173, 2015.

FOSTER, Erin D.; DEARDORFF, Ariel. Open science framework (OSF**). Journal of the Medical Library Association: JMLA**, v. 105, n. 2, p. 203, 2017.

FREEMAN, Roy *et al*. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. **Pain**, v. 155, n. 2, p. 367-376, 2014.

FREYNHAGEN, Rainer *et al*. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens. **Pain**, v. 115, n. 3, p. 254-263, 2005.

GILRON, Ian *et al*. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. **The Clinical journal of Pain**, v. 27, n. 3, p. 185-193, 2011.

GILRON, Ian; BARON, Ralf; JENSEN, Troels. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**. 2015. p. 532-545. 2015.

GÜL, Şule Karabulut; TEPETAM, Hüseyin; GÜL, Hakan Levent. Duloxetine and pregabalin in neuropathic pain of lung cancer patients. **Brain and Behavior**, v. 10, n. 3, p. e01527, 2020.

HANSEN, Kasper B. *et al*. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. **Journal of General Physiology**, v. 150, n. 8, p. 1081-1105, 2018.

ILLEEZ, Ozge Gulsum *et al*. Comparison of the effects of duloxetine and pregabalin on pain and associated factors in patients with knee osteoarthritis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 68, p. 377-383, 2022.

IRVING, G. *et al*. Comparative safety and tolerability of duloxetine vs. pregabalin vs. duloxetine plus gabapentin in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. **International Journal of Clinical Practice**, v. 68, n. 9, p. 1130-1140, 2014.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, fev. 1996.

JENSEN, Troels S. *et al*. A new definition of neuropathic pain. **Pain**, v. 152, n. 10, p. 2204-2205, 2011.

JENSEN, Troels S.; FINNERUP, Nanna B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 9, p. 924-935, 2014.

JULIAN, Thomas *et al*. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. **Nutrients**, v. 12, n. 8, p. 2221, 2020.

MOISSET, Xavier *et al*. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. **Revue Neurologique**, v. 176, n. 5, p. 325-352, 2020.

MÜCKE, Martin *et al*. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2018.

PAGE, Matthew J. *et al*. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. e112, 2023.

PRITCHETT, Yili L. *et al*. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. **Pain Medicine**, v. 8, n. 5, p. 397-409, 2007.

QUILICI, Sibilia *et al*. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. **BMC Neurology,** v. 9, p. 1-14, 2009.

RAJA, Srinivasa N. *et al*. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.

RASKIN, Joel *et al*. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. **Journal of Palliative Medicine**, v. 9, n. 1, p. 29-40, 2006.

ROY, Midhun K. *et al*. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 11, n. 1, p. 31-35, 2017.

SALEHIFAR, Ebrahim *et al*. Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. **Clinical Drug Investigation,** v. 40, n. 3, p. 249-257, 2020.

SHIMOZUMA, Kojiro *et al*. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. **Supportive Care in Cancer**, v. 17, p. 1483-1491, 2009.

SIDDAWAY, Andy P.; WOOD, Alex M.; HEDGES, Larry V. How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. **Annual Review of Psychology**, v. 70, n. 1, p. 747-770, 2019.

TANENBERG, Robert J. *et al*. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. In: Mayo Clinic Proceedings. **Elsevier**, 2011. p. 615-626.

TESFAYE, Solomon *et al*. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"–a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. **Pain**, v. 154, n. 12, p. 2616-2625, 2013.

VALADARES, Jessyka Viana; ROSA, Liandra Viana; PRETO, Silne Maria Lopes Rio. Uso de Antidepressivos em Adolescentes: uma Revisão Sistemática da Literatura. **Revista Cereus**, v. 14, n. 1, p. 288-303, 2022.

VAN HECKE, Oaskr *et al*. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. **Pain**, v. 155, n. 4, p. 654-662, 2014.

WU, Chung-Sheng *et al*. Efficacy and safety of duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. Systematic Reviews**, v. 12, n. 1, p. 53, 2023.