



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



---

## **Monografia**

# **Agentes Antidepressivos no Tratamento da Dor Lombar Crônica Inespecífica: Revisão Sistemática**

**Darlan Castro Almeida**

Salvador (Bahia)  
Maio, 2016

Universidade Federal da Bahia  
Sistema de Bibliotecas  
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

A447 Almeida, Darlan Castro.

Agentes antidepressivos no tratamento da dor lombar crônica inespecífica:  
revisão sistemática / Darlan Castro Almeida. – 2016.

25 fl.

Orientador: Prof. Durval Campos Kraychete.  
Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,  
Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Dor lombar. 2. Nortriptilina. 3. Dor crônica. I. Kraychete, Durval  
Campos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia.  
III. Título.

CDU: 616.8-009.7



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



---

## **Monografia**

# **Agentes Antidepressivos no Tratamento da Dor Lombar Crônica Inespecífica: Revisão Sistemática**

**Darlan Castro Almeida**

Professor orientador: **Durval Campos Kraychete**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Maio, 2016

**Monografia:** *Agentes Antidepressivos no Tratamento da Dor Lombar Crônica Inespecífica: Revisão Sistemática*, de Darlan Castro Almeida.

Professor orientador: **Durval Campos Kraychete**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Durval Campos Kraychete** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Leandro Dominguez Barreto**, Professor do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luciano Santos Garrido**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Murilo Pedreira Neves Júnior**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

*“Cada dia que amanhece assemelha-se a uma página em branco, na qual gravamos os nossos pensamentos, ações e atitudes. Na essência, cada dia é a preparação de nosso próprio amanhã”.* **Francisco Cândido Xavier** (extraído do livro “O homem que Falava com Espíritos”, de Luis Eduardo de Souza)

Aos Meus Pais, **Edístia**,  
**Deocleciano**, **Elisabete** e  
**Salvador**, a minha irmã,  
**Andréa Paula** e a minha  
namorada, **Daiana**.

**EQUIPE**

- Darlan Castro Almeida, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio- e: dalalmeida@yahoo.com.br
- Durval Campos Kraychete, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Durval Kraychete**, pela disponibilidade e ensinamentos ofertados durante a execução deste trabalho e contribuição infindável a minha formação profissional de futuro médico.
- ◆ Aos Doutores **Leandro Dominguez Barreto**, **Luciano Santos Garrido** e **Murilo Pedreira Neves Júnior**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela cooperação na realização deste trabalho.



# SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVO</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>12</b>
IV.1 Procura dos dados e fonte	12
IV.2 Seleção dos estudos	12
IV.3 Extração dos dados	13
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>14</b>
V.1 Achados da busca	14
V.2 Características dos pacientes	15
V.3 Tipos de medicamentos utilizados e desfechos	16
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>18</b>
V.1 Eficácia dos diferentes antidepressivos	18
V.2 Considerações metodológicas	19
V.3 Efeito adverso	19
<b>VII. CONCLUSÃO</b>	<b>21</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>22</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS</b>	<b>23</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

<b>Figura 1</b> - Fluxograma de resultados	<b>13</b>
<b>Quadro 1</b> - Causas mais comuns de dor lombar	<b>7</b>
<b>Quadro 2</b> - Bandeiras vermelhas na avaliação da dor lombar e as estratégias de investigação	<b>9</b>
<b>Quadro 3</b> - Bandeiras amarelas	<b>10</b>
<b>Quadro 4</b> - Estudos selecionados	<b>15</b>
<b>Quadro 5</b> - Medicamentos utilizados e desfechos	<b>17</b>
<b>Tabela 1</b> - Características dos pacientes com dor lombar crônica e controles	<b>16</b>

## I. RESUMO

### **Agentes Antidepressivos no Tratamento da Dor Lombar Crônica Inespecífica: Revisão Sistemática**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a dor crônica acomete 30% da população mundial. No Brasil há uma prevalência entre 30 a 40%. Por outro lado, a dor lombar crônica (DLC) é um distúrbio comum que afeta 70% das pessoas na América do Norte em algum momento da vida, enquanto que no Brasil essa estimativa não está bem definida. Alguns trabalhos têm evidenciado os benefícios do uso de alguns antidepressivos como analgésicos na dor crônica. Assim, podem ser considerados componentes essenciais na estratégia terapêutica de diversos tipos de dor persistente, principalmente a neuropática. No entanto, o emprego desses fármacos ainda é controverso no que diz respeito a determinados tipos de dor crônica. **Objetivo:** avaliar a eficácia dos agentes antidepressivos tricíclicos e duais no tratamento da dor lombar crônica. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, feita a partir do levantamento de artigos nos bancos de dados Pubmed, Lilacs e Scielo. A busca foi realizada até março de 2016. Foram utilizados os descritores: Low Back Pain, Chronic Pain, Antidepressive Agents, Tricyclic, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors. A busca foi limitada a estudos controlado e randomizados, em seres humanos, que continham as palavras chaves. **Resultados:** a pesquisa encontrou 158 artigos. Através da análise de títulos e resumos, foram excluídos 136. Dos 22 artigos pré-selecionados e lidos na íntegra, apenas 5 foram escolhidos por se enquadrarem nos critérios determinados e tiveram seus desfechos avaliados. **Discussão e Conclusões:** Os estudos analisados, revelaram algum efeito analgésico da duloxetina e nortriptilina, entretanto, não existe nenhuma evidência clara de que os antidepressivos são mais eficazes do que o placebo no tratamento de pacientes com dor lombar crônica.

**Palavras- chaves:** 1. Dor lombar; 2. Nortriptilina; 3. Duloxetina; 4. Dor crônica

## **II. OBJETIVO**

Avaliar a eficácia dos agentes antidepressivos tricíclicos e os de segunda geração no tratamento da dor lombar crônica inespecífica.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Dor crônica, de acordo com o MeSH (*Medical Subject Headings*), é uma sensação dolorosa com duração de alguns meses, podendo ser ou não associada a trauma ou doença e persistir mesmo após a lesão inicial tenha cicatrizado.

Dor lombar (DL) é um dos mais comuns problemas de saúde em adultos. É definida como dor e desconforto localizados abaixo do rebordo costal e acima da linha glútea superior, com ou sem dor referida no membro inferior, sendo crônica se persistir por mais de três meses<sup>1, 2, 3, 4</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a dor lombar inespecífica como sendo aquela que não se identifica uma doença subjacente.

A DL é um problema que afeta 80% dos adultos em algum momento da vida, está entre as dez primeiras causas de consultas a internistas e, em cada ano, de 5% a 10% dos trabalhadores se ausentam de suas atividades por mais de sete dias em razão desta doença<sup>5</sup>.

É, portanto, uma condição médica complexa, heterogênea que inclui uma ampla variedade de sintomas<sup>6</sup>. Na prática clínica, os pacientes são categorizados em três grupos: DL associadas a uma doença subjacente específica (1 - 2% dos casos); DL neuropática (cerca de 5%), que é a dor lombar associada à lesão ou doença do sistema nervoso sensitivo; e a DL inespecífica (superior a 90%)<sup>6</sup>, que na maioria dos casos é de origem mecânica<sup>7</sup> (Quadro 1).

A dor lombar crônica (DLC) constitui uma causa freqüente de morbidade e incapacidade, sendo superada apenas pelas cefaléias na escala dos distúrbios dolorosos que afetam o homem<sup>8</sup>. Observa-se que no atendimento primário, não especializado, apenas 15% das dores lombares está relacionada a uma causa específica (trauma, infecção, inflamação, artrite reumatóide, tumor, hérnia discal, vasculopatia etc), sendo que em 75% não se encontra uma causa orgânica evidente<sup>9, 10</sup>.

A DLC, em especial, atinge níveis epidêmicos na população mundial. Estimativas mostram que 70 a 85% de toda a população mundial poderão sentir dor lombar em algum momento da vida<sup>11</sup>. Estudo realizado pelo grupo das doenças crônicas não-transmissíveis, do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, revelou prevalência, no total da população

de Salvador, de 14,7%, e constatou diferenças estatisticamente significantes entre os maiores de 60 anos (18,3%)<sup>12</sup>.

Diversos fatores têm sido associados à presença de DLC, como a idade maior que 30 anos, sexo masculino, tabagismo, alcoolismo, obesidade, postura inadequada, transtorno de humor, baixo nível social e de escolaridade, sedentarismo e atividades laborais que exijam esforços com excesso de flexão, rotação, vibração do tronco e carregar peso <sup>12,13</sup>.

A abordagem da DLC, todavia, pode ser difícil por conta da inexistência de uma fidedigna correlação entre os achados clínicos e os de imagem. O fato de o segmento lombar ser innervado por uma difusa e entrelaçada rede de nervos, nem sempre pode ser estabelecido, com exatidão, o local de procedência da DLC<sup>7</sup>. Assim, a caracterização etiológica da dor lombar é um processo que exige uma abordagem propedêutica que inclua história clínica, exame físico e exames complementares<sup>7</sup>.

Apesar de não haver uma causa definida nas lombalgias inespecíficas, o diagnóstico frequentemente está associado ao sistema músculo-esquelético. A dor pode ser decorrente: 1) do processo degenerativo das pequenas articulações posteriores, provocando irritação das raízes lombares; 2) da acentuação da lordose por aumento da curvatura da coluna; 3) da fraqueza musculatura abdominal que acarreta maior pressão nas articulações facetárias; 4) da assimetria das facetas articulares lombares. A manifestação clínica consiste em dor na região lombar de instalação súbita ou lenta, que bloqueia os movimentos, determinando atitude de rigidez da coluna lombar. A lombalgia de origem mecânica pode ser causada por distúrbios em músculos posteriores, tendões e ligamentos. Geralmente, pode ser atribuída a atividades como levantar pesos e permanecer na posição sentada ou em pé por tempo prolongado. A dor é referida como em peso e geralmente piora no final do dia devido às atividades e aos esforços físicos. Não há sinais neurológicos associados, e a tosse ou os espirros não exacerbam os sintomas. O início é insidioso, e o paciente normalmente é sedentário, obeso, com fraqueza da musculatura posterior da coluna lombar e da abdominal, dos glúteos, havendo encurtamento dos músculos isquiotibiais<sup>14</sup>.

A síndrome dolorosa miofascial pode estar presente na grande maioria dos pacientes com lombalgia, seja como fator primário seja como um componente da contratura muscular decorrente do reflexo segmentar a dor. O diagnóstico é realizado pela história clínica e o exame

físico evidencia a presença de pontos de gatilho nos músculos comprometidos<sup>5</sup>. Os principais músculos acometidos são os paravertebrais, os abdominais, os glúteos, o piriforme, o quadrado lombar, o iliopsoas e os multífidos. Apesar de os mecanismos de doença ainda não estarem totalmente esclarecidos, é possível que a plasticidade neuronal espinal seja um fator chave que determina a hipersensibilidade dolorosa<sup>15</sup>. Dessa forma, é importante a abordagem tanto dos fatores causais locais ou sistêmicos que facilitam a contratura muscular persistente como as alterações induzidas no nível do sistema nervoso central pela dor e inflamação<sup>15</sup>. O ponto de gatilho miofascial ativo apresenta aumento local de prostaglandina, bradicinina, serotonina, norepinefrina, fator de necrose tumoral, interleucina1, peptídeo/gene relacionado à calcitonina e à substância P e redução do pH quando comparado a controles normais<sup>16</sup>. Desse modo, pontos de gatilho ativos não tratados podem ser focos periféricos secundários de dor capazes de iniciar, amplificar e perpetuar a sensibilização central e pode estar relacionado à presença de DLC.

#### QUADRO 1- Causas Mais Comuns de Dor Lombar

<b>Mecânica (80 – 90% )</b>
Causa desconhecida – atribuída a tensão muscular ou lesão nos ligamentos (65-70%)
Degeneração do disco ou doença articular
Fratura vertebral
Deformidade congênita (como escoliose, cifose, vértebra de transição)
Espondilose
Instabilidade
<b>Neurogênica (5 a 15% )</b>
Hérnia de disco
Estenose espinhal
Lesão osteofítica da raiz nervosa
Fissura anular com irritação química da raiz nervosa
Síndromes por falha cirúrgica da coluna vertebral (aracnoidite, aderências epidurais, hérnia recorrente)

**QUADRO 1** [Continua]

<b>Condições Não Mecânicas (1 a 2%)</b>
Neoplasia (primária ou metastática)
Infecções (osteomielite, discite, abscesso)
Artrite inflamatória (artrite reumatoide, espondiloartropatias, artrites reativas e enteropáticas)
Doença de Paget
Outros (Doença de Scheuermann)
<b>Dor Visceral Referida (1 a 2%)</b>
Doença gastrointestinal (doença inflamatória intestinal, pancreatite, diverticulite)
Doença renal (litíase renal, pielonefrite)
Aneurisma da Aorta Abdominal
<b>Outros (2-4%)</b>
Fibromialgia
Transtorno somatoforme
Simulação

Cohen S. Management of low back pain. BMJ 2008; 337: a2718.

A investigação da DL, entretanto, deve ser dirigida para determinar as principais causas da doença e a literatura sugere que os profissionais de saúde estejam atentos para as bandeiras vermelhas e amarelas, que são um conjunto de alertas para a investigação clínica e de fator prognóstico<sup>18</sup>. As bandeiras vermelhas indicam possível causa de maior morbidade, enquanto bandeiras amarelas sugerem risco de recorrência do problema ou de pior prognóstico de resposta ao tratamento, mesmo em se tratando de DL de origem mecânica<sup>18, 19</sup>.

Por outro lado, nem sempre bandeiras vermelhas (*red flags*), apesar da nomenclatura, indicam presença de doença grave. Enfatiza a necessidade de investigação para diferenciar uma causa mecânica ou não mecânica<sup>18</sup>. O quadro 2 sintetiza algumas possibilidades relacionadas aos dados de história clínica. Grande parte dessas situações deve ser referenciada a um ortopedista ou a um neurocirurgião com exceção de DLC sem outros sinais de alarme, que deve ser encaminhada a uma equipe multidisciplinar.



**QUADRO 2-** Bandeiras vermelhas na avaliação da Dor lombar e as estratégias de investigação

Achado	Diagnóstico possível				Estratégia de investigação		
	Síndrome da cauda equina	Fratura	Câncer	Infecção	HMG, PCR ou VHS	Raios X	RNM
> 50 anos com história de trauma ou > 70 anos		X	X		X**	X	X
Febre, calafrios, ferida próxima à coluna, ITU ou infecção de pele recentes				X	X	X	X*
Trauma moderado a grave		X				X	X
Dor à noite ou ao deitar			X	X	X**	X	X*
Déficit motor ou sensitivo progressivo	X		X				XE
Anestesia em sela, ciatalgia bilateral, fraqueza nas pernas, retenção urinária, incontinência fecal	X						XE
Perda de peso inexplicada			X		X**	X	X
História de câncer ou suspeita de câncer			X		X**	X	X*
História de osteoporose		X			X	X	X*
Imunossupressão				X	X	X	X*
Uso crônico de corticoide		X		X	X	X	X*
Uso de fármaco intravenoso				X	X	X	X*
Abuso de substância psicoativa		X		X	X	X	X*
Falha terapêutica após 6 semanas de tratamento (manutenção ou piora do quadro)		X	X	X	X**	X	X*

HMG – hemograma completo; PCR – proteína Creativa; VHS – velocidade de hemossedimentação; RNM – ressonância nuclear magnética.

\*Considerar ressonância nuclear magnética para sequência de investigação.

\*\*Considerar antígeno prostático específico (PSA).

E- avaliação de emergência

Fonte: Kinkade<sup>18</sup> e Henschke e colaboradores<sup>19</sup>

As bandeiras amarelas (*yellow flags*) são sinais que podem indicar recorrência de DL além de déficit funcional e bem como ausências no trabalho<sup>19</sup>. Ao contrário das bandeiras vermelhas que indicam riscos eminentemente físicos, as amarelas sugerem fatores de risco psicossociais. Também, podem salientar que algum aspecto da vida da pessoa interfere diretamente na dor e, por isso, necessita de uma investigação mais detalhada ou de uma intervenção mais focada<sup>18</sup>. As bandeiras amarelas podem estar relacionadas a atitudes e crenças com relação à dor, a emoções e ao comportamento doloroso, a aspectos compensatórios, à família, ao trabalho, ao diagnóstico e ao tratamento <sup>18, 19</sup> (Quadro 3).

**QUADRO 3-** Bandeiras amarelas

Humor deprimido ou negativo (principal fator de risco para cronicidade), isolamento social.
Crença que a dor e a manutenção da atividade são danosas.
“Comportamento doentio” (insistência em ficar de repouso por longo período).
Tratamento prévio que não se adequa às melhores práticas.
Indícios de exagero na queixa e esperança de recompensa. História de abuso de atestado médico.
Problemas no trabalho, insatisfação com o emprego. Trabalho pesado com poucas horas de lazer.
Superproteção familiar ou pouco suporte familiar.

Fonte: Kinkade<sup>18</sup> e Henschke e colaboradores<sup>19</sup>

Referente ao tratamento medicamentoso, antes de prescrevê-lo, as diretrizes recomendam que os clínicos façam uma avaliação do paciente, incluindo a dor, o comprometimento funcional e uma análise de riscos / benefícios de cada terapia<sup>20</sup>.

O tratamento da dor lombar crônica envolve diversas farmacos. Os medicamentos mais comumente prescritos para dor lombar crônica incluem os analgésicos simples, os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), os relaxante musculares, os opióides e os antidepressivos<sup>20</sup>. É prudente utilizar analgésicos em menor tempo necessário, suspendendo quando não houver resultado ou quando o paciente apresentar efeitos adversos intoleráveis. Os antidepressivos fazem parte do tratamento de primeira linha na dor neuropática, contudo, seu uso na DLC inespecífica ainda é controverso.

Os antidepressivos tricíclicos, por outro lado, podem ter espaço no tratamento da DLC para os pacientes que são capazes de tolerar o seu efeito sedativo e anticolinérgico <sup>21</sup>. Evidências

apontam para o uso de medicamentos tricíclicos em baixas doses<sup>22</sup>. Estes medicamentos devem ser iniciados com uma dose baixa, por exemplo, amitriptilina 10 a 25 mg ao deitar, um aumento de 10 a 25 mg por semana, até 75 a 150 mg ou conforme tolerado<sup>22</sup>.

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina, por outro lado, não parecem ser eficazes. Alguns inibidores da recaptção da serotonina–noradrenalina foram aprovados para o uso em neuropatia diabética e fibromialgia, levantando a questão da utilidade desses agentes na DLC, principalmente, na lombociatalgia e na estenose de canal medular onde o componente neuropático está presente<sup>21</sup>. A avaliação da dor neuropática na lombalgia requer a aplicação de instrumentos específicos e exame neurológico bem feito. A bupropiona, a venlafaxina e a duloxetina, foram testadas para fornecer analgesia para estas condições, no entanto, existem poucos estudos sobre a sua utilização para DLC<sup>21</sup>.

## V. METODOLOGIA

**Desenho do Estudo:** Revisão Sistemática da Literatura

### IV.1 PROCURA DOS DADOS E FONTE

A busca de publicações foi realizada nas bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo. A pesquisa na base de dados Pubmed, foi realizada em novembro de 2015 e constantemente atualizada até 31 de março de 2016. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *Low Back Pain, Nortriptyline, Duloxetine, Chronic Pain*. Para busca foi utilizada a seguinte combinação dos descritores: *Antidepressive Agents, Tricyclic or Antidepressive Agents, Second-Generation or Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors or duloxetine or venlafaxine or Milnacipran or Amitriptyline or Imipramine or Clomipramine or Nortriptyline or Doxepin or Protriptyline or Desipramine or Trimipramine and Low Back Pain or Low Back Pains or Lumbago or Lower Back Pain or Lower Back Pains or Pain, Lower Back*. No Lilacs e no Scielo, foram usados as combinações dos seguintes descritores em inglês e português: ("*Antidepressive Agents, Tricyclic* " or "*Antidepressive Agents, Second-Generation* " or *Duloxetine or Venlafaxine or Milnacipran or Amitriptyline or Imipramine or Clomipramine or Nortriptyline or Doxepin or Nortriptyline or Desipramine or Trimipramine*) and "*Low Back Pain*"

A busca foi realizada por dois investigadores independentes que fizeram à seleção dos artigos individualmente. Após a triagem, por título e resumo, a amostra final de estudos ficou composta pelos artigos que foram selecionados igualmente pelos dois pesquisadores, conforme critérios previamente estabelecidos.

A busca foi limitada até o dia 31/03/2016 (data da última revisão). Não houve nenhum outro tipo de limitação nessa pesquisa.

### IV.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

#### **Critérios de seleção das publicações**

- Possuir correlação entre agente antidepressivo e dor lombar crônica.
- Para análise da dor lombar crônica, o estudo deve se referir à dor lombar crônica inespecífica.

- Delineamentos: Melhor síntese de evidências de estudos randomizados e controlados por placebo de agentes antidepressivos orais em pacientes com dor lombar crônica, sem restrições de linguagem, localidade ou ano de publicação.
- População: pacientes de idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos com diagnóstico de dor lombar crônica inespecífica em tratamento com agentes antidepressivos, usados, exclusivamente, para esse fim.
- Os títulos e resumos de todas as citações foram revisados e todos os artigos que preencheram os critérios de inclusão para população, intervenção e desfechos de interesse foram recuperados em sua íntegra.

#### **Crítérios de exclusão das publicações**

- Referência à dor lombar não específica.
- Artigos cujo conteúdo não fosse relacionado ao tema da pesquisa.
- Estudos realizados em animais.

#### **Desfechos avaliados**

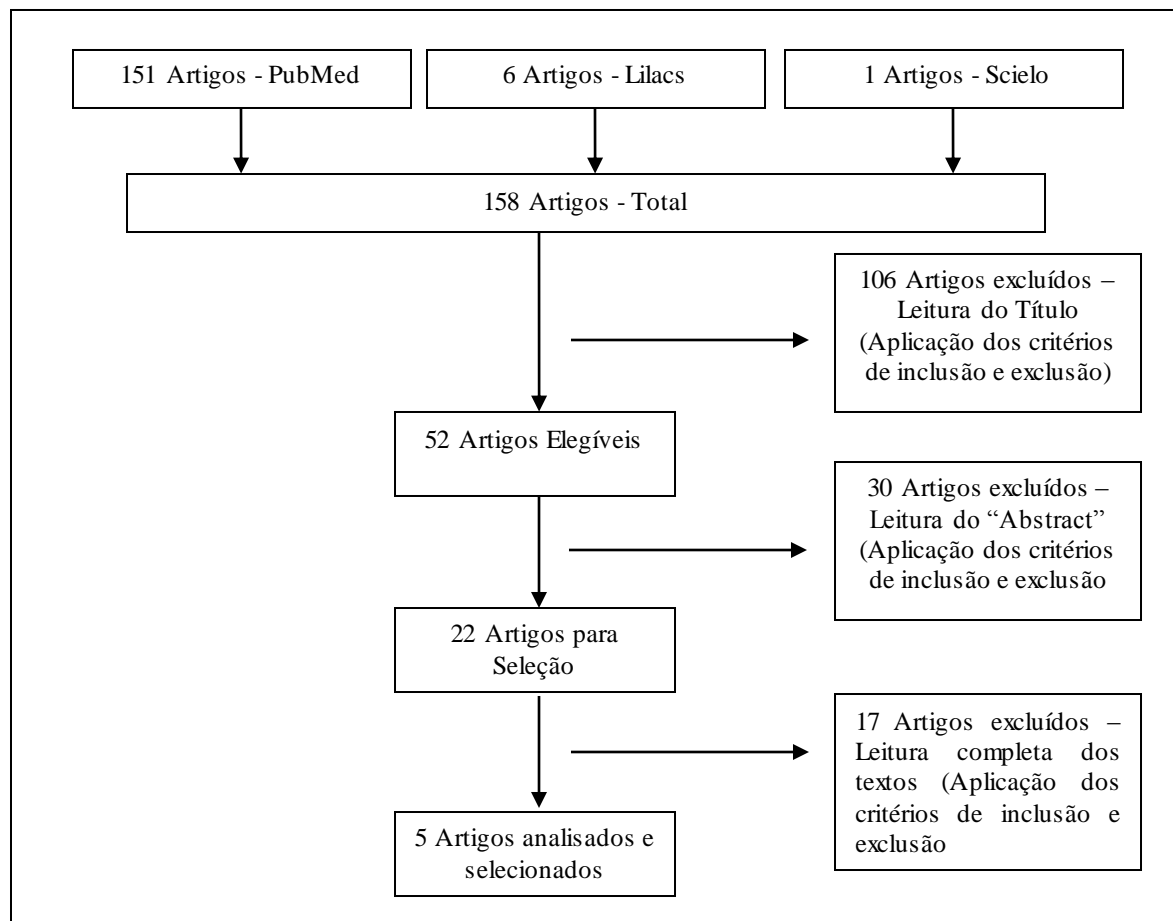
- Evolução clínicas dos pacientes portadores de dor lombar crônica em uso dos agentes antidepressivos tricíclicos ou duais.

### **IV.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS**

Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) para relatos de revisão sistemática e meta-análise (figura 1). Dois revisores (D.C e D.K) extraíram os dados dos bancos de forma independente.

## V. RESULTADOS

**FIGURA 1.** Fluxograma



### V.1 ACHADOS DA BUSCA

#### PUBMED

Segundo o método de busca descrito foram encontrados 151 artigos, que foram identificados e seus títulos e resumos listados. A triagem foi feita com base nos títulos e resumos que apresentassem informações relevantes para o objetivo desta revisão sistemática. Os principais motivos de exclusão foram: estudos não controlados e randomizados, má validade interna e externa e estudos que não possuíam as informações necessárias sobre os desfechos a serem avaliados. Após a triagem, 5 artigos foram selecionados (Quadro 4).

#### LILACS

Seguindo a metodologia de busca descrita foram encontrados 6 artigos. A partir da leitura dos títulos e resumos, todos os artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão ou possuírem um ou mais critérios de exclusão.

#### SCIELO

Seguindo a metodologia descrita anteriormente, apenas 1 artigo foi identificado e depois de sua avaliação descartado por não atender aos critérios ideais de inclusão.

**QUADRO 4** – Estudos Selecionados

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Revista</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano</b>
Skljarevski V <i>et al.</i>	A double-blind, Randomized Trial of Duloxetine Versus Placebo in the Management of Chronic Low Back Pain	European Journal of Neurology	Ensaio clínico	2009
Skljarevski V <i>et al.</i>	Duloxetine Versus Placebo in Patients With Chronic Low Back Pain: A 12-Week, Fixed-Dose, Randomized, Double-Blind Trial	The Journal of Pain	Ensaio clínico	2010
Skljarevski V <i>et al.</i>	Efficacy and Safety of Duloxetine in Patients With Chronic Low Back Pain	SPINE	Ensaio clínico	2010
Skljarevski V <i>et al.</i>	Maintenance of Effect of Duloxetine in Patients with Chronic Low Back Pain: A 41-week Uncontrolled, Dose-blinded Study	Pain Medicine	Ensaio clínico	2010
Atkinson JH <i>et al.</i>	A Placebo-controlled Randomized Clinical Trial of Nortriptyline for Chronic Low Back Pain	PAIN	Ensaio clínico	1998

## V.2 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

A idade dos participantes com dor lombar crônica variou de 20 a 76 anos, sendo a maioria dos pacientes do sexo feminino. Em todos os estudos analisados, a idade média dos pacientes, portadores de dor lombar crônica, não diferiu significativamente (Tabela 1).

Em quatro estudos analisados, os pacientes foram tratados com duloxetina. A idade média dos participantes variou de 51,2 a 54,9 anos, sendo a maioria do sexo feminino. Houve maior prevalência do sexo feminino.

**TABELA 1** - Características dos pacientes com dor lombar crônica e controles

Autor/Ano	Nº de pacientes/ controles	Idade (média±DP)	Sexo (%)	
			Feminino	Masculino
Skljarevski V <i>et al</i> , 2009	C: 117	C: 54,0	C: 54,7	C: 45,3
	P: 059	P: 52,9	P: 61,0	P: 39,0
	P: 116	P: 53,3	P: 57,8	P: 42,2
	P: 112	P: 54,9	P: 58,0	P: 42,0
Skljarevski V <i>et al.</i> , 2010	C: 203	C: 53,4	C: 63,1	C: 36,9
	P: 198	P: 54,9	P: 59,6	P: 41,4
Skljarevski V <i>et al</i> , 2010	C: 121	C: 51,8	C: 60,3	C: 39,7
	P: 115	P: 51,2	P: 61,7	P: 38,3
Skljarevski V <i>et al</i> , 2010	C: 98	C: 52,2	C: 61,5	C: 38,5
	P: 83	P: 51,2	P: 63,3	P: 36,7
Atkinso JH <i>et al</i>	C: 40	C: 47,13	=	=
	P: 38	P: 45,79		

P: Pacientes. C: Controles.

### V.3 TIPOS DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS E DESFECHOS

Pacientes tratados com duloxetina por 13 semanas, ao término de 41 semanas relataram uma redução da dor lombar crônica entre 30 e 50%, avaliada por instrumentos específicos como o *Brief Pain Inventory* (BPI), o *Roland-Morris Disability Questionnaire-24* (RMDQ) e o *Impressions-Severity of Illness* (CGI-S). A eficácia analgésica esteve relacionada a dose de 60 mg por dia e o aumento da dose até 120 mg/dia melhorou a qualidade da analgesia. 15% desses pacientes, entretanto, interromperam o tratamento por conta de efeitos adversos<sup>23</sup> (Quadro 4).

Os dados de outro estudo, também usando dose de duloxetina entre 60 e 120 mg, mostrou redução significativa da dor lombar crônica em comparação com o placebo, evidenciado pela melhoria no BPI. Houve redução de 2 pontos ou 30% na escala de classificação numérica da intensidade da dor que foi clinicamente significativa. Isso foi também constatado após aplicação de outros instrumentos, Impressão Global de Melhora (PGI-I) e RMDQ-24<sup>24</sup> (Quadro 4).

Outro estudo com duloxetina, com permanência de 12 semanas, também mostrou uma redução da intensidade da dor, usando dose fixa 60 mg uma vez por dia, apresentando, portanto, uma menor dose eficaz, em comparação com o estudo anterior que usou doses flexíveis a 60 mg a 120 mg uma vez por dia<sup>25</sup> (Quadro 4).

Um dos trabalhos analisados, distribuiu 404 indivíduos em 4 grupos em uso de duloxetina, durante 13 semanas. Os grupos foram: 1) Placebo com n= 117; 2) duloxetina 20 mg/dia, n= 59; 3) duloxetina 60 mg/dia, n=116 e 4) duloxetina 120 mg/dia com n= 112. A dor foi avaliada



pela escala numérica em uma escala entre 0- 10, indicando sem dor e a pior dor imaginável. Além disso, a avaliação com diversos questionários supracitados, constatou a redução de 30% e 50% dos parâmetros analisados<sup>26</sup> (Quadro 4).

Um ensaio clínico avaliou a eficácia da nortriptilina na dor lombar crônica, obtendo uma resposta pouco significativa em relação ao placebo. Além disso, a prevalência de efeitos secundários foi alta. A dose da nortriptilina foi de 25 mg por dia durante 3 dias, depois 50 mg por dia durante 4 dias, depois 75 mg de 3 dias, e em seguida 100 mg durante 4 dias, dependendo dos efeitos adversos. O objetivo era atingir concentrações plasmáticas dentro de um intervalo (50-150 ng / ml), o que corresponderia a uma concentração terapêutica adequada para o tratamento da DLC<sup>27</sup> (Quadro 4).

**QUADRO 5** – Medicamentos utilizados e desfechos

Autor/Ano	Número de pacientes	Tipo de dor crônica	Medicamentos utilizados (dose)	Desfechos
Skljarevski V et al., 2009	C: 117 P: 059 P: 116 P: 112	CLBP	Duloxetina	Esse estudo revelou que não existiram diferenças significativas entre as dosagens de 60 e 120 mg de Duloxetina. Houve diferença na diminuição da dor entre a duloxetina e placebo apenas durante algum tempo,
Skljarevski V et al., 2010	C: 203 P: 198	CLBP	Duloxetina (60mg)	Os pacientes tratados com Duloxetina relataram uma redução significativamente maior da dor. 15,2% dos pacientes e 5,4% dos controles interromperam o uso por conta de eventos adversos. Este estudo fornece evidência clínica da eficácia e segurança da Duloxetina em uma dose diária de 60mg no tratamento da dor lombar crônica.
Skljarevski V et al., 2010	C: 121 P: 115	CLBP	Duloxetina	Em comparação com placebo, os pacientes tratados com Duloxetina tiveram melhora, significativamente maior, em todos os momentos do estudo. As taxas de resposta foram numericamente maior entre os pacientes tratados com duloxetina em comparação com pacientes tratados com placebo.
Skljarevski V et al., 2010	C: 98 P: 83	CLBP	Duloxetina	O efeito analgésico da Duloxetina em pacientes com dor lombar crônica, mantido por 41 semanas, observou-se uma melhora, estatisticamente significativa, adicional da dor lombar crônica.
Atkinso JH et al	C: 40 P: 38	CLBP	Nortriptilina	Pacientes tratados com Nortriptilina mostraram uma diminuição pouco significativa da dor, quando comparados com o grupo controle. A redução foi de 22% em comparação a 9% para o placebo. A prevalência de efeitos secundários foi alta, principalmente boca seca, insônia, sedação e tontura.

P: Pacientes. C: Controles. CG: Grupo controle. AO: Osteoartrite. FB: Fibromialgia. CLBP: Dor Lom bar Crônica. DPNP: Dor Neuropática Periférica.

## VI. DISCUSSÃO

Nesta revisão, foram incluídos 5 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia das intervenções farmacológicas com antidepressivos para a dor lombar crônica não específica.

### VI.1 A EFICÁCIA DOS DIFERENTES ANTIDEPRESSIVOS

Quatro ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo avaliaram o efeito analgésico da duloxetina em pacientes com dor lombar crônica (DLC)<sup>23, 24, 25, 26</sup>. A variável desfecho primário em cada estudo foi a mudança da linha de base até ao ponto final na média de 24 horas do escore de dor. Os resultados mostraram um efeito de tratamento a favor da duloxetina que foi estatisticamente significativa nesses estudos, com redução na taxa de resposta de 30-50%. Entretanto, um estudo, Skljarevski V, et al. 2009, mostrou que a duloxetina foi superior ao placebo até a semana onze, num total de treze semanas, não sendo, portanto mantida até o final da pesquisa. A duloxetina foi superior ao placebo em muitas medidas secundárias, e foi bem tolerada.

Em contraste, alguns trabalhos publicados, sobre a eficácia dos antidepressivos no tratamento da DLC, chegaram a conclusões divergentes<sup>28, 29</sup>.

Anteriormente, os autores avaliaram o efeito analgésico de outros antidepressivos na DLC<sup>30,31</sup>. Segundo relatos desses estudos, nenhum efeito foi encontrado em comparação com o placebo em qualquer um dos resultados primários. O tamanho da amostra, desses trabalhos, variou entre 9 e 92 pacientes. Observa-se, então, que o total de pacientes randomizados foi consideravelmente menor que o total dos 5 estudos analisados nesta revisão, que continham, pelo menos, 230 pacientes randomizados cada, fato que torna o resultado deste trabalho mais consistente para análise estatística.

Nesta revisão sistemática, não foram encontradas evidências suficientes que justifiquem indicar o uso dos antidepressivos, nortriptilina e duloxetina, na DLC. Os ensaios analisados, apesar de baixo risco de vieses, apresentaram variáveis de confusão: 1) as diferenças na seleção dos pacientes, embora relacionada a dor lombar crônica, houve variação na natureza e duração da dor; 2) os estudos foram de curta duração, o que pode ter influenciado no desfecho primário e na ausência da observação de efeitos colaterais tardios. Portanto, dado a inobservância de ensaios clínicos livres, ou pelo menos, com correções para possíveis vieses e tamanhos de

amostras grandes (multicêntricas), mais pesquisas são necessárias para confirmar o efeito desses antidepressivos sobre a DLC. Conclui-se, então, que não há nenhuma evidência convincente para apoiar a prescrição desses fármacos na redução desse tipo de dor. Isso não significa que pacientes deprimidos e com DLC não devam ser tratados com esses agentes. Além disso, as propriedades analgésicas dos antidepressivos tem sido demonstradas em outras condições de dor crônica<sup>32, 33, 34</sup>.

## **VI.2 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS**

Alguns estudos mostraram falhas em relação ocultação de alocação do tratamento, conformidade e as taxas de abandono. A qualidade desses aspectos poderia ser melhorada para reduzir distorções nos futuros trabalhos de revisão sistemática no campo da dor lombar crônica.

## **VI.3 EFEITO ADVERSO**

Nos ensaios clínicos apresentados nesta revisão, alguns efeitos adversos foram relatados, contudo, pequenos ensaios randomizados não são susceptíveis de detectar eventos adversos raros ou até mesmo aqueles que requerem um pouco mais de tempo para se manifestar.

Os efeitos adversos com duloxetina 60 mg foi mais comum do que os do placebo e mais frequente em doses de 120 mg por dia. Os efeitos secundários graves são raros em doses similares e com uma magnitude similar de efeito<sup>35</sup>.

A nortriptilina supostamente tem uma menor incidência de efeitos adversos associados, quando comparado à amitriptilina, fato que favorece a adesão do paciente e pode ser particularmente útil em pessoas idosas, que são mais propensas a experimentar efeitos adversos tais como confusão, agitação e hipotensão postural. Quando utilizada para tratar a dor neuropática, uma dose inicial de 10 mg por dia pode ser gradualmente aumentada para 75 mg por dia. Isto é geralmente administrado como uma dose única durante a noite, para reduzir qualquer efeito sedativo<sup>36</sup>.

De acordo com os autores dos estudos apresentados nesta revisão, a maioria dos efeitos adversos foram considerados toleráveis, contudo, os tamanhos das amostras, assim como o tempo de acompanhamento desses estudos foram relativamente pequenos. Estudos

prospectivos com amostras maiores são necessários para avaliar a incidência de menores e grandes efeitos adversos.

## VII. CONCLUSÃO

1. Não há, portanto, nenhuma evidência suficiente de que os antidepressivos duloxetina e nortriptilina são mais eficazes que o placebo no tratamento de pacientes com dor lombar crônica;
2. Tais achados não significam que os pacientes portadores de depressão, associada à dor lombar crônica não devam ser tratados com esses fármacos;
3. Além disso, existe evidências, bem estabelecidas, na literatura para o uso desses antidepressivos em outras formas de dor crônica.

## VIII. SUMMARY

### **Antidepressants Agents in the Treatment of Low Back Pain Chronic Nonspecific: Systematic Review**

The World Health Organization (WHO) estimates that chronic pain affects 30% of the world population. In Brazil, there is a prevalence of 30 to 40%. Thus, chronic low back pain (DLB) is a common disorder that affects 70% of people in North America at some point in life, while in Brazil this estimate is not well defined. Some studies have shown the benefits of the use of some antidepressants as analgesics in chronic pain. Thus, they can be considered essential components of the treatment strategy for various types of persistent pain, particularly neuropathic. However, the use of these drugs is still controversial with regard to certain types of chronic pain. Objective: To evaluate the efficacy of tricyclic antidepressants and dual agents in the treatment of chronic low back pain. Methodology: This is a systematic review of literature, made from the survey articles in the databases PubMed, Lilacs and Scielo. The search was conducted until March 2016. Descriptors were used: Low Back Pain, Chronic Pain, antidepressive Agents, Tricyclic, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors. The search was limited to randomized and controlled studies in humans, containing the keywords. Results: the survey found 158 articles. Through the analysis of titles and abstracts were excluded 136. Of the 22 pre-selected articles and read in full sentences 5 were chosen because they fit the established criteria and had their outcomes evaluated. Discussion and Conclusions: The studies analyzed showed some analgesic effect of duloxetine and nortriptyline, however there is no clear evidence that antidepressants are more effective than placebo in the treatment of patients with chronic low back pain.

## IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs*. 2010; 70(4): 387-402.
2. Krismer M, Tulder VM; The Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Low back pain (non-specific). *Best Prac Res Clin Rheumatol*. 2007; 21(1):77-91.
3. Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tolle TR. Duloxetine use in chronic painful conditions – individual patient data responder analysis. *European Journal of Pain*. 2014; 18(1): 67-75.
4. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klüber-Moffett J, Kovacs F, Mannion AF, Reis S, Staal JB, Ursin H, Zanoli G. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006; 15(2): 192-300.
5. Bassols A, Bosch F, Campillo M, Baños JE. Back pain in the general population of Catalonia (Spain). Prevalence, characteristics and therapeutic behavior. *Gac Sanit*. 2003; 17 (2): 97-107.
6. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT, Shekelle P, Owens DK. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of Internal Medicine* 2007; 147: 478-491.
7. Brazil AV, Ximenes AC, Radu AS, Femades AR, Appel C, Maçaneiro CH, Ribeiro CH, Gomes C, Meirelles ES, Puertas EB, Landin E, Egypto EJP, Appel F, Dantas FLR, Façanha FAM, Furtado GE, Cameiro GS, Cecin HA, Defino HL, Carrete Jr. H, Natour J, Marques Neto JF, Amaral JC, Provenza JR, Vasconcelos JTS, Amaral LLF, Vialle LRG, Masini M, Taricco MA, Brotto MWI, Daniel MM, Sposito M, Morais OJS, Botelho RV, Xavier RM, Radominski SC, Daher S, Lianza S, Amaral SR, Antonio SF, Barros TE, Viana U, Vieira VP, Ferreira WHR, Stump XMG. Diagnóstico e Tratamento das Lombalgias e Lombociatalgias. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2004; 44: 482- 5004.
8. Cecin HA. Proposição de uma reserva anatomofuncional, no canal raquidiano, como fator interferente na fisiopatologia das lombalgias e lombociatalgias mecânico-degenerativas. *Revista da associação Médica Brasileira*. 1997; 43 (4): 295-310.
9. Macedo DDP. Lombalgias. *Ciência e Cultura*. 2011; 63(2): 42-44.
10. Refshauge KM, Maher CG. Low back pain investigations and prognosis: a review. *British Journal Sports Medicine*. 2008; 40(6): 494-498.

11. Carragge EJ, Hannibal M. Diagnostic evaluation of low back pain. *Ortopedic Clinics of north America*. 2004; 35: 7-16.
12. Almeida IC, Sá KN, Silva M, Batista A, Matos MA, Lessa I. Chronic low back pain prevalence in the population of the city of Salvador. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2008; 43(3): 96-102.
13. Brisby H. Nerve root injuries in patients with chronic low back pain. *Orthopedic Clinics of North America*. 2003; 34(2): 221-230.
14. Stanley H. *Propedêutica ortopédica: exame na coluna lombar*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1987. 249-276 p.
15. Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 140(6): 441-451.
16. Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, Gerber LH. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 99(5): 1977-1984.
17. Cohen S. Management of low back pain. *BMJ*. 2008; 337: a2718.
18. Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician*. 2007; 75(8):1181-1188
19. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. A systematic review identifies five “red flags” to screen for vertebral fracture in patients with low back pain. *J Clin Epidemiol*. 2008;61 (2):110-118.
20. Lee TJ. *Pharmacologic Treatment for Low Back Pain: One Component of Pain Care*. Elsevier. 2010; 21: 793-800.
21. Miller SM. *Low Back Pain: Pharmacologic Management*. Elsevier. 2012; 39: 499-510.
22. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2012; 52(1): 6-17.
23. Skljarevski V, Shuyu Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M. Maintenance of Effect of Duloxetine in Patients with Chronic Low Back Pain: A 41-week Uncontrolled, Dose-blinded Study. *Pain Medicine*. 2010; 11(5): 648-657.
24. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, Iyengar S, Atkinson JH, Backonja M. Efficacy and Safety of Duloxetine in Patients With Chronic Low Back Pain. *SPINE*. 2010; 35: 578-585.



25. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, Alaka KJ, Palacios S, Tomasz Miazgowski T, Patrick K. Duloxetine Versus Placebo in Patients With Chronic Low Back Pain: A 12-Week, Fixed-Dose, Randomized, Double-Blind Trial. *The Journal of Pain*. 2010; 11: 1282-1290.
26. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, Detke M, Backonja M. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *European Journal of Neurology*. 2009; 16: 1041–1048.
27. Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, Zisook S, Patterson TL, Igor Grant I, Wahlgren DR, Abramson I, Garfin SR. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain*. 1998; 76: 287-296.
28. Kuijpers T, van MM, Rubinstein SM et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J*. 2011; 20: 40–50.
29. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WJJ, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008.
30. Alcock J, Jones E, Rust P, Newman R. Controlled trial of imipramine for chronic low back pain. *J Fam Pract*. 1982; 14: 841–846.
31. Ward N, Bokan JA, Phillips M, Benedetti C, Butler S, Spengler D. Antidepressants in concomitant chronic back pain and depression: doxepin and desipramine compared. *J Clin Psychiatry*. 1984; 45:54–57.
32. Jacques P, Brown and Luc J. Boulay. Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2013; 5(6): 291-304.
33. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96(6): 399–409.
34. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15(9): 659–66.
35. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
36. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015.