

## COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE AMITRIPTILINA, DULOXETINA E PREGABALINA NO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

### XComparison of the Efficacy and Safety of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in the Treatment of Chronic Pain: A Literature Review

Gabriel Cabriny Doutor<sup>1</sup>; Hudson Rosa da Silva Leão Filho<sup>2</sup>; Ana Laura Montechieze<sup>2</sup>;  
Géssica Coelho Rodrigues Maia<sup>2</sup>; Luciano Patrão Demétrio Untura<sup>2</sup>; Luís Felipe Ribeiro Vasconcelos<sup>2</sup>;  
Milenna Santos Oliveira<sup>2</sup>; Roberta Mujarkch Paula Guimarães<sup>2</sup>; Millene Ferreira Paula<sup>2</sup>;  
Alanno Franco Santos<sup>2</sup>; Marcus Paulo Morais Silva<sup>3</sup>

#### RESUMO

A dor crônica é aquela que persiste por pelo menos seis meses e é frequentemente acompanhada por distúrbios do sono, alterações de humor e limitações nas atividades diárias. Estudos revelam uma alta prevalência de dor crônica, especialmente entre trabalhadores. Este artigo revisa a eficácia e segurança dos medicamentos amitriptilina, duloxetina e pregabalina no tratamento da dor crônica. A metodologia empregada foi uma revisão narrativa da literatura, utilizando bancos de dados como Medline, LILACS, PubMed e Google Scholar. Os critérios de busca foram refinados para incluir estudos recentes e relevantes sobre os três medicamentos estudados. Os resultados destacam que tanto a amitriptilina quanto a duloxetina e pregabalina são eficazes no controle da dor crônica, com evidências específicas de superioridade da duloxetina em várias condições, como neuropatia diabética. A combinação de pregabalina com amitriptilina também mostrou benefícios sinérgicos. Conclui-se que a duloxetina oferece vantagens significativas devido à sua ação dual na serotonina e noradrenalina, melhorando não apenas a dor, mas também sintomas comórbidos como depressão e distúrbios do sono. Em suma, embora todos os tratamentos melhorem a qualidade de vida dos pacientes com dor crônica, a escolha entre eles deve considerar cuidadosamente os perfis de efeitos colaterais e necessidades individuais dos pacientes.

**Palavras-chave:** dor crônica, duloxetina, amitriptilina, pregabalina, eficácia.

#### ABSTRACT

Chronic pain persists for at least six months and is often accompanied by sleep disturbances, mood changes, and limitations in daily activities. Studies reveal a high prevalence of chronic pain, particularly among workers. This article reviews the efficacy and safety of medications amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in treating chronic pain. The methodology involved a narrative literature review using databases such as Medline, LILACS, PubMed, and Google Scholar. Search criteria were refined to include recent and relevant studies on the three medications. The results highlight that both amitriptyline, duloxetine, and pregabalin are effective in managing chronic pain, with specific evidence of duloxetine's superiority in various conditions such as diabetic neuropathy. The combination of pregabalin with amitriptyline also showed synergistic benefits. It is concluded that duloxetine offers significant advantages due to its dual action on serotonin and norepinephrine, improving not only pain but also comorbid symptoms like depression and sleep disturbances. In summary, while all treatments improve the quality of life for patients with chronic pain, careful consideration of side effect profiles and individual patient needs is necessary when choosing among them.

**Keywords:** chronic pain, amitriptyline, duloxetine, pregabalin, efficacy, safety.

1 - Centro Universitário de Goiatuba – Unicerrado  
2 - Faculdade ZARNS de Itumbiara  
3 - Centro Universitário Alfredo Nasser - Unifan

#### Autor de correspondência

Gabriel Cabriny Doutor

[gabriel.doutor@alunos.unicerrado.edu.br](mailto:gabriel.doutor@alunos.unicerrado.edu.br)



## INTRODUÇÃO

A definição atualizada da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) descreve a dor como uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão real ou potencial nos tecidos <sup>(1)</sup>. Esta definição ressalta a natureza multifacetada da dor, que envolve não apenas aspectos físicos, mas também emocionais, refletindo a complexidade da experiência da dor. A dor pode ser classificada como aguda ou crônica, dependendo da sua duração e persistência. A dor aguda é tipicamente de curta duração e serve como um mecanismo de alerta para danos iminentes aos tecidos, enquanto a dor crônica é caracterizada pela persistência dos sintomas por pelo menos seis meses, conforme os critérios estabelecidos pela IASP.

A dor crônica frequentemente acarreta uma série de sintomas debilitantes, incluindo distúrbios do sono, apetite e libido, irritabilidade, alterações de energia, dificuldades de concentração e restrições nas atividades familiares, profissionais e sociais. Esses sintomas persistem e podem ser exacerbados ao longo do tempo, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. A complexidade da dor crônica torna seu manejo um desafio clínico significativo, exigindo abordagens terapêuticas multimodais para aliviar o sofrimento dos pacientes <sup>(2)</sup>.

Estudos estatísticos revelaram uma prevalência alarmante de 61,4% de dor crônica entre trabalhadores, com maior incidência em

mulheres do que em homens. Essa alta prevalência destaca a necessidade urgente de estratégias eficazes de gestão da dor. Reconhecendo a gravidade do problema, o Instituto de Medicina dos Estados Unidos classifica a dor crônica como um sério problema de saúde pública, exemplificado por condições como a síndrome de fibromialgia e a dor neuropática. A fibromialgia, por exemplo, é uma condição caracterizada por dor musculoesquelética generalizada acompanhada de fadiga, sono, memória e problemas de humor, enquanto a dor neuropática é resultante de lesões ou doenças que afetam o sistema nervoso somatossensorial <sup>(1, 2, 3, 4)</sup>.

O tratamento da dor crônica geralmente inclui uma combinação de terapias farmacológicas e não farmacológicas. As opções farmacológicas frequentemente utilizadas incluem anti-inflamatórios não esteroides, antidepressivos (como os tricíclicos e os inibidores seletivos de serotonina e noradrenalina), anticonvulsivantes, opioides e canabidiol. Entre essas opções, destacam-se os medicamentos amitriptilina, duloxetina e pregabalina devido à sua eficácia comprovada no manejo de diferentes tipos de dor crônica. A amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, tem sido amplamente utilizada devido às suas propriedades analgésicas. A duloxetina, um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, é eficaz no tratamento da dor neuropática e da fibromialgia. A pregabalina, um anticonvulsivante, é particularmente útil no tratamento da dor neuropática devido à

sua capacidade de modular a liberação de neurotransmissores excitatórios<sup>(3, 4, 5)</sup>.

Tendo isso em vista, esta pesquisa visa comparar a eficácia e segurança dos medicamentos amitriptilina, duloxetina e pregabalina no tratamento da dor crônica.

## MÉTODOS

Esta pesquisa é uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de comparar o uso dos medicamentos “Amitriptilina”, “Duloxetina” e “Pregabalina” no controle da dor crônica e identificar a melhor opção terapêutica. A busca bibliográfica foi realizada nos bancos de dados Medline, LILACS, PubMed e Google Acadêmico.

Inicialmente, utilizamos a plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para identificar os descritores apropriados para a pesquisa: “Chronic Pain”, “Pregabalin”, “Amitriptyline” e “Duloxetine Hydrochloride”. Esses descritores foram então combinados utilizando o operador booleano AND, o que permitiu refinar a busca para incluir estudos que abordassem de maneira específica a inter-relação entre os termos. A busca foi ainda mais refinada com a aplicação de filtros específicos para incluir apenas publicações dos últimos 5 anos, garantindo a atualidade e a relevância dos dados coletados.

Além disso, foram selecionados apenas

artigos disponíveis gratuitamente, o que facilita a acessibilidade e a replicabilidade do estudo. Para serem incluídos na análise, os artigos precisavam conter pelo menos dois dos descritores no título, garantindo que apenas estudos altamente relevantes fossem considerados. Essa abordagem criteriosa permitiu a seleção de artigos de alta qualidade que abordassem diretamente a eficácia dos medicamentos estudados no controle da dor crônica.

Os artigos considerados aptos foram submetidos a uma avaliação crítica detalhada, considerando a qualidade metodológica, a relevância científica e a aplicabilidade dos resultados. Foram extraídas informações relevantes de cada estudo, que foram então comparadas de maneira sistemática para determinar a eficácia dos medicamentos “Amitriptilina”, “Duloxetina” e “Pregabalina”. A análise comparativa buscou identificar vantagens e desvantagens de cada medicamento, considerando aspectos como alívio da dor, efeitos colaterais, qualidade de vida dos pacientes e efeitos a curto e longo prazo.

## RESULTADOS

Foram identificados 4 estudos considerados relevantes pela metodologia adotada. Eles estão descritos na tabela 1:

Tabela 1 – Trabalhos selecionados para análise

Autor	Título	Ano
Boyle 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	2012
Gonzalez-Soler et al.	Chronic Pregabalin Treatment Ameliorates Pain, but not Depressive-Like Behaviors, in a Reserpine-Induced Myalgia Model in Rats	2020
Javeed et al.	Comparison of efficacy of duloxetine with amitriptyline in terms of reduction in frequency of pain in the patients of diabetic neuropathy	2020
Rodrigues et al.	Investigation of the Combination of Pregabalin with Duloxetine or Amitriptyline on the Pharmacokinetics and Antiallodynamic Effect During Neuropathic Pain in Rats	2021

Fonte: os autores

## DISCUSSÃO

Foi identificado que tanto a amitriptilina, quanto a pregabalina e a duloxetina são significativamente eficazes no controle de dores crônicas, como a neuropatia periférica diabética (6, 7, 8, 9).

A duloxetina demonstrou ser mais eficaz que a pregabalina e a amitriptilina no controle da dor (6), além de mostrar melhorias significativas na qualidade do sono e sintomas depressivos, auxiliando no controle do humor (6, 7).

Em um estudo em modelos de ratos, a pregabalina provou ser mais eficaz na redução de sintomas depressivos em tratamentos agudos do que a duloxetina. Cronicamente falando, esse efeito é reduzido nesses modelos, sendo a duloxetina mais eficaz nesse estágio. Em relação à diminuição da alodinia tátil e a hiperalgesia mecânica esse efeito é invertido, ou seja, a duloxetina é mais eficaz em tratamentos agudos que a pregabalina (7).

O efeito analgésico da duloxetina se deve ao fato do seu perfil farmacológico como um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (10). Outros achados interessantes dos trabalhos permitem hipotetizar que um aumento combinado de serotonina e noradrenalina pode ser mais benéfico para a atenuação da dor persistente do que um aumento de apenas um dos dois agentes, como nos casos de inibidores seletivos de serotonina ou de noradrenalina (7).

Nesse sentido, diversos estudos demonstraram que a duloxetina é mais eficaz do que outros inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs) no tratamento da fibromialgia (FMS), por exemplo, abordando tanto a dor quanto comportamentos semelhantes à depressão, além de melhorar alguns sintomas cognitivos. A duloxetina é frequentemente a primeira escolha de medicamento para pacientes com FMS onde a depressão é um sintoma comórbido predominante (11, 12). No entanto, alguns pesquisadores destacam que, apesar da

eficácia da duloxetina, é necessário melhorar os tratamentos farmacológicos para aumentar sua eficácia, tratar uma gama mais ampla de sintomas comórbidos e reduzir os efeitos colaterais <sup>(13)</sup>.

Em relação à neuropatia diabética, identificamos que a duloxetina (60 mg) é mais eficaz em termos de redução da dor que a amitriptilina (75mg). Também pudemos verificar que a duloxetina é bem tolerada nos pacientes com neuropatia diabética, com menos desistências devido a eventos adversos com 60 mg do que com 120 mg. A maioria dos eventos adversos foi classificada como leve ou moderada, sendo náusea, sonolência, constipação, diminuição do apetite e boca seca frequentemente mencionados. Adicionalmente, não foram identificados problemas urinários, que são frequentemente esperados devido à ação da duloxetina no tônus e na contração do músculo esfíncter uretral <sup>(8)</sup>.

A pregabalina demonstrou ter um benefício específico para distúrbios do sono, fadiga e ansiedade <sup>(6,7)</sup>. Isso porque ela diminui a excitabilidade do Sistema Nervoso Central, o que pode ser confirmado pelo estudo randomizado de Boyle <sup>(6)</sup>, o qual afirma que houve evidência de comprometimento da função diurna com a pregabalina na tarefa sensório-motora em comparação com a duloxetina e a amitriptilina.

As associações entre pregabalina + duloxetina e pregabalina + amitriptilina também foram avaliadas, sendo a biodisponibilidade da pregabalina maior quando associada à amitriptilina que quando tomada sozinha ou com a duloxetina.

Consequentemente, o efeito antialodínico da pregabalina é maior nessa combinação. Entretanto, nem a amitriptilina nem a duloxetina apresentam interações farmacocinéticas de absorção, distribuição e metabolismo descritas com a pregabalina <sup>(9)</sup>.

Para além das propriedades farmacocinéticas avaliadas, tanto a pregabalina, pregabalina + amitriptilina e pregabalina + duloxetina foram consideradas eficazes no controle da dor crônica neuropática. Outrossim, outro estudo investigou a segurança e a eficácia da pregabalina e amitriptilina como monoterapia ou em combinação de baixa dose em 92 pacientes, mostrando um perfil de redução da dor semelhante para as terapias avaliadas, e a combinação de baixa dose teve menos efeitos adversos do que a monoterapia <sup>(14)</sup>.

Todos os grupos de tratamento ativo (amitriptilina, duloxetina e pregabalina) relataram melhores escores de qualidade de vida em comparação com o placebo. No entanto, a duloxetina mostrou a maior melhoria, possivelmente devido à sua eficácia combinada no alívio da dor, melhora do sono e impacto positivo no humor. Este aspecto é crucial, pois a qualidade de vida é um parâmetro abrangente que reflete o bem-estar geral do paciente.

No que se refere aos efeitos adversos, a amitriptilina apresentou efeitos colaterais comuns, como boca seca, tontura e ganho de peso. Estes efeitos são típicos dos antidepressivos tricíclicos, que têm perfis de efeitos colaterais

anticolinérgicos e anti-histamínicos. A duloxetina teve náusea, boca seca e diminuição do apetite como os efeitos colaterais mais frequentemente relatados. Embora inconvenientes, esses efeitos são geralmente manejáveis e menos intrusivos comparados aos da amitriptilina. A pregabalina teve como principais efeitos colaterais tontura e sonolência, o que pode limitar seu uso em alguns pacientes, especialmente aqueles que necessitam de atenção e coordenação motora<sup>(6)</sup>.

## CONCLUSÃO

Os estudos revisados destacam que a duloxetina, a amitriptilina e a pregabalina representam opções terapêuticas eficazes para o tratamento da dor crônica, especialmente em condições como neuropatia periférica diabética. A duloxetina, com sua capacidade de inibir tanto a recaptação de serotonina quanto de noradrenalina, demonstrou superioridade na redução da dor em comparação com a amitriptilina e a pregabalina. Além disso, a duloxetina mostrou melhorias significativas na qualidade do sono e nos sintomas depressivos, sugerindo um impacto positivo mais amplo no bem-estar do paciente. Este perfil multifacetado da duloxetina a posiciona como uma escolha promissora para pacientes com múltiplos sintomas comórbidos.

A amitriptilina, apesar de apresentar efeitos colaterais anticolinérgicos e anti-histamínicos comuns, como boca seca, tontura e ganho de peso, continua a desempenhar um

papel importante no tratamento da dor crônica, especialmente em casos em que a depressão é uma comorbidade significativa. Sua eficácia na redução da dor neuropática é bem estabelecida, embora sua utilização possa ser limitada pela intolerância aos efeitos adversos.

A pregabalina, por sua vez, mostrou benefícios específicos no tratamento de distúrbios do sono, fadiga e ansiedade, atribuídos à sua capacidade de diminuir a excitabilidade do Sistema Nervoso Central. Embora tenha sido menos eficaz que a duloxetina na melhoria dos sintomas depressivos a longo prazo, ela continua sendo uma opção útil para pacientes com dor crônica que apresentam esses sintomas associados.

É importante ressaltar que todas as três terapias ativas (duloxetina, amitriptilina e pregabalina) resultaram em melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes em comparação com o placebo. No entanto, a duloxetina mostrou a maior melhoria global, sugerindo que sua capacidade de aliviar a dor, melhorar o sono e o humor pode ter um impacto positivo mais abrangente no bem-estar geral dos pacientes.

Embora os resultados sejam encorajadores, desafios persistem, incluindo a necessidade de aprimorar os tratamentos farmacológicos para aumentar ainda mais sua eficácia e reduzir os efeitos colaterais. Futuras pesquisas devem se concentrar em entender melhor as interações farmacocinéticas desses medicamentos, explorar

novas combinações terapêuticas e investigar seus perfis de segurança a longo prazo. Esses esforços são essenciais para otimizar o manejo clínico da dor crônica e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

an eastern India teaching hospital. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(4):437-41.

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.

## REFERÊNCIAS

- 1.Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, ... Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982.
- 2.Kreling MCGD, Cruz DDALM, Pimenta CADM. Prevalência de dor crônica em adultos. *Rev Bras Enferm.* 2006;59:509-513.
- 3.Provenza JR, Pollak DF, Martinez JE, Paiva ES, Helfenstein M, Heymann R, et al. Fibromialgia. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:443-449.
- 4.Gagliardi ART. Neuropatia diabética periférica. *J Vasc Bras.* 2020;2(1):67-74.
- 5.Duarte N, Pedraza J, Santos M. Analgesic treatment in non-cancer chronic pain. 2023.
- 6.Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2451-2458.
- 7.Gonzalez-Soler EM, Montero-Hadjadje M, Lutz-Bucher B, Vaudry D, Tonon MC. Chronic pregabalin treatment ameliorates pain, but not depressive-like behaviors, in a reserpine-induced myalgia model in rats. *Pain Physician.* 2020;23(6)
- 8.Javeed A, Ashfaq M, Iqbal Z, Ahsan S, Tanveer M, Aslam M. Comparison of efficacy of duloxetine with amitriptyline in terms of reduction in frequency of pain in the patients of diabetic neuropathy. *Prof Med J.* 2020;27(09):1891-1894.
- 9.Rodrigues RF, Martinez JC, Dias SM, Costa GM, Brito RG, Silva RL, et al. Investigation of the combination of pregabalin with duloxetine or amitriptyline on the pharmacokinetics and antiallodynic effect during neuropathic pain in rats. *Pain Physician.* 2021;24(4).
- 10.de Souza PDAC, Ribeiro DKD, Dangoni LA, Vanzeler MLA. Uma revisão bibliográfica sobre a farmacologia da duloxetina. *Revista de Ciências Médicas e Ambientais.* 2021;21:37.
- 11.Schatzberg AF. Safety and tolerability of antidepressants: Weighing the impact on treatment decisions. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:26-34.
- 12.Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: A Bayesian network metaanalysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2016; 36:663-672.
- 13.Kim SC, Landon JE, Solomon DH. Clinical characteristics and medication uses among fibromyalgia patients newly prescribed amitriptyline, duloxetine, gabapentin, or pregabalin. *Arthritis Care Res.* 2013;65(11):1813-9.
- 14.Chakrabarty S, Biswas S, Maiti T, Das A, Mandal A, Banerjee P. Pregabalin and amitriptyline as monotherapy or as low-dose combination in patients of neuropathic pain: A randomized, controlled trial to evaluate efficacy and safety in