

Duloxetina no tratamento da dor lombar inflamatória crônica em pacientes portadores de espondilite anquilosante. Relato de casos*

Duloxetine to treat chronic inflammatory low back pain in ankylosing spondylitis patients. Case reports

Valderilio Feijó Azevedo¹, Varlei Serrato², Marco Aurélio Azevedo Grande³

* Recebido do Ambulatório de Espondiloartrites do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica de etiologia autoimune, cujo principal sintoma é a lombalgia crônica de caráter inflamatório, cujo tratamento e complicações representam um encargo considerável para a sociedade. Novas opções terapêuticas têm sido buscadas para o tratamento da dor lombar inflamatória refratária nos pacientes com EA. O objetivo foi apresentar dois pacientes portadores de EA com dor lombar refratária ao uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), que apresentaram importante melhora clínica com a duloxetina.

RELATO DOS CASOS: Dois pacientes do sexo masculino com EA e dor lombar crônica inflamatória refratária ao uso de AINES, que usaram duloxetina (60 mg/dia) e apresentaram melhora clínica importante do quadro doloroso.

CONCLUSÃO: A duloxetina se mostrou eficaz para a redução da intensidade da dor lombar crônica inflamatória em pacientes portadores de EA.

Descritores: Analgésicos, Causalgia, Dor lombar, Espondilite anquilosante.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory autoimmune disease. Its major symptom is chronic inflammatory low back pain, which treatment and complications represent a considerable burden to society. New therapeutic options have been studied to treat refractory inflammatory low back pain in AS patients. The objective was to present two AS patients with low back pain refractory to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), who presented important clinical improvement with duloxetine.

CASE REPORTS: Two male patients with AS and chronic inflammatory low back pain refractory to NSAIDs, who used duloxetine (60 mg/day) and presented major clinical improvement.

CONCLUSION: Duloxetine was effective to decrease chronic inflammatory low back pain intensity in AS patients.

Keywords: Analgesics, Ankylosing spondylitis, Causalgia, Low back pain.

INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica de etiologia autoimune que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial^{1,2}. É mais frequente em adultos jovens, com idade de início geralmente entre 20 e 40 anos, e tem prevalência maior no sexo masculino (3:1), caucasianos e em indivíduos HLA-B27 positivos^{2,3}. Faz parte do complexo das espondiloartrites, no qual o HLA-B27 está fortemente correlacionado, com sua positividade variando entre 80% e 98% dos casos⁴.

O principal sintoma clínico é a lombalgia crônica de

1. Professor de Reumatologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR); Membro da Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Curitiba, PR, Brasil.

2. Médico do Ambulatório de Dor do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil.

3. Graduando da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:

Dr. Valderilio Feijó Azevedo

Av. Bispo Dom José, 2495 – Seminário
80440-080 Curitiba, PR.

Fone: (41) 3049-6504

E-mail: valderilio@hotmail.com

ritmo inflamatório associado à rigidez matinal^{1,5} e o seu tratamento também é fundamentado no alívio dos sintomas. Embora os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) sejam comprovadamente eficazes no controle da dor e rigidez da doença, a possibilidade de aparecimento de nefropatia crônica induzida pelo uso de AINES podem contribuir para o aumento da morbimortalidade neste grupo de pacientes, o que tem levado a busca de outras opções terapêuticas no controle da dor e da atividade de doença.

A prevalência de dor crônica está bastante aumentada em pacientes com EA e a prevalência de quadros compatíveis com fibromialgia mostrou-se aumentada em relação à população geral⁶, indicando que o tratamento da dor crônica deve ser introduzido mesmo antes da introdução de agentes anti-TNF. Novas opções terapêuticas têm sido buscadas para o tratamento da dor lombar inflamatória refratária em pacientes espondilíticos⁷. A duloxetina tem sido bastante estudada no tratamento da dor crônica não maligna, especialmente da fibromialgia, da dor relacionada à neuropatia diabética e das dores musculoesqueléticas crônicas. Diversos estudos avaliaram a duloxetina em pacientes com dor lombar crônica assim como em osteoartrite, e os resultados mostraram eficácia na dose de 60-120 mg/dia⁸⁻¹⁰. Os benefícios também têm sido documentados em estudo de mais longa duração¹¹ porém não há estudos para comprovar a eficácia da duloxetina no tratamento da lombalgia inflamatória em espondiloartrites e, particularmente, em pacientes com EA.

O objetivo deste estudo foi apresentar dois pacientes com EA cuja dor lombar inflamatória crônica refratária aos AINES e que apresentaram importante melhora clínica após o uso de duloxetina associada ou não a outros analgésicos comuns.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo masculino, 41 anos, portador de EA HLA-B27 positivo, com 15 anos de evolução. Apresentava quadro de dor lombar inflamatória com intensa rigidez matinal e progressiva diminuição da mobilidade de coluna lombar. O exame radiológico mostrou sacroileite bilateral (grau 3 à esquerda e 4 à direita), porém a coluna não demonstrava anquilose. Até 2008, fez uso de diversos AINES, sulfasalazina (3 g) por 2 anos e meio e paracetamol, até 3.000 mg/dia, sem apresentar melhora do quadro algico. Em junho de 2008 apresentou BASDAI 5,6, BASFI 5,3, PCR 7,8 mg/dL, índice de Schöber 0 e índice tragus-parede de 13 cm à

direita e 12 cm à esquerda, sem alterações da expansibilidade torácica. Em julho de 2008, uma ressonância nuclear magnética (RNM) demonstrou sinais de edema ósseo de ângulos vertebrais em L₃ e L₂ e alterações degenerativas discais em L₄-L₅ e L₅-S₁, sem evidências de protusões discais. Após avaliação epidemiológica negativa para Tb, PPD não reator e radiografia de tórax normal, iniciou-se o do agente anti-TNF adalimumabe (40 mg/dL) por via subcutânea, apresentando intensa melhora do quadro algico após 4 infusões. Até abril de 2011 continuou com remissão clínica, raramente necessitando de AINES. Em maio de 2011 apresentou piora da dor lombar inflamatória com frequente despertar noturno, sendo reintroduzido ibuprofeno (1.800 mg/dia) e paracetamol (3 g/dia) contínuo. Após duas semanas, por não apresentar melhora clínica, foi associada codeína (90 mg/dia), ocorrendo diminuição do número de despertares noturnos com intensa rigidez matinal e dor parcialmente aliviada durante hidroginástica e com piora após a parada da atividade física. Exames laboratoriais não demonstraram piora da atividade inflamatória, com PCR 0,6 mg/dL e BASDAI 6,3. A RNM datada de junho de 2011, nas sequências de T₁ e T₂ com supressão de gordura, não demonstraram edema ósseo, somente alterações degenerativas. Apesar de discutida a mudança do agente anti-TNF como possibilidade terapêutica, foi introduzida duloxetina na dose inicial de 30 mg/dia e após uma semana a dose foi aumentada para 60 mg/dia. Após 6 semanas, o paciente retornou apresentando melhora importante da dor lombar, BASDAI de 3,2 e PCR normal. Em agosto de 2011, o analgésico opioide fraco foi suspenso e o ibuprofeno reduzido para a dose de 1.200 mg/dia. Paciente em uso de analgésico comum, AINE e duloxetina na dose de 60 mg/dia.

Caso 2: Paciente do sexo masculino, 33 anos, portador de EA desde os 22 anos de idade, HLA-B27 negativo. Procurou o serviço com graves sequelas axiais e postura do esquiador. Piora progressiva da dor lombar crônica de características inflamatórias e anquilose de coluna, com relato de intolerância gástrica aos AINES, sem queixas oculares e dermatológicas. Uso irregular de sulfasalazina em doses de 1 a 3 g/dia, sem melhora clínica. Em virtude de apresentar métricas bastante alteradas (índice tragus-parede de 15 cm e índice de Schöber 0), BASDAI 7,3 e PCR 1,29 mg/dL por método ultrassensível, foi introduzido agente anti-TNF. O paciente não apresentava histórico de contato para tuberculose e radiografia de tórax era normal, contudo o PPD era forte reator com 25 mm de área de induração. Iniciada quimioprofilaxia com

isoniazida até que o anti-TNF pudesse ser introduzido, e paracetamol (3 g/dia) associado ao tramadol (150 mg/dia). Houve intolerância ao tramadol e a duloxetina foi iniciada na dose de 60 mg/dia, dividida em duas doses associada ao paracetamol. Após 3 semanas, o paciente apresentou significativa melhora do quadro algico. BASDAI 4,2, com escala analógica visual de dor na coluna 3, 2.

DISCUSSÃO

Nos dois pacientes apresentados a doença é de longa evolução e o principal sintoma para ambos foi dor lombar inflamatória, porém somente o paciente 2 apresentou fusão de coluna com aspecto típico em bambu e o paciente 1 pode ser considerado como portador de espondilite sem anquilose radiográfica.

Complicações neurológicas são descritas em 2,1% dos pacientes com o diagnóstico de EA¹² e como nenhum dos dois pacientes apresentou alteração neurológica, a dor lombar crônica foi considerada como não neuropática.

No sentido de avaliar a melhora clínica e de atividade de doença, provas de atividade inflamatória como PCR e VHS são comumente empregadas e nas últimas décadas outros instrumentos têm sido padronizados para avaliar novos fármacos empregados no tratamento. Para avaliar a eficácia da duloxetina foi aplicado o questionário BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), atualmente considerado um dos mais importantes instrumentos para a utilização em ensaios clínicos^{13,14}, que contem seis questões que abordam domínios relacionados à fadiga, dor na coluna, dor e sintomas articulares, dor devido ao acometimento das enteses e duas questões relacionadas à qualidade e quantidade de rigidez matinal. O escore é medido pela EAV de zero a 10 (zero = bom; 10 = ruim). Valores de BASDAI acima de 4 indicam atividade de doença presente. Os medicamentos anti-TNF α são clinicamente eficazes na dor lombar inflamatória e melhoram parâmetros como BASDAI e BASFI^{15,16}, porém tem alto custo e efeitos adversos importantes como infecções graves (principalmente tuberculose disseminada), distúrbios desmielinizantes, piora da insuficiência cardíaca congestiva, aparecimento de autoanticorpos para lúpus eritematoso sistêmico e reações de hipersensibilidade. Devido a esses problemas os fármacos antidepressivos como a duloxetina podem ser úteis como terapia adjuvante no tratamento da dor lombar inflamatória. Em função de seu baixo custo, comparado ao custo de moléculas biológicas, a duloxetina pode ser utilizada mesmo antes do emprego dos agentes anti-

TNF. Os dois pacientes tinham indicação clínica para uso de agente anti-TNF, no entanto, somente o paciente 1 chegou a fazer uso do medicamento biológico antes do uso de duloxetina.

O paciente 1 apresentou refratariedade à dor na vigência do tratamento biológico e o paciente 2 utilizou a duloxetina antes do uso de agente anti-TNF. Ambos permanecem com bom controle clínico do processo algico lombar, até o presente momento.

Os presentes relatos evidenciam que a duloxetina é uma indicação para a dor lombar crônica inflamatória em pacientes espondilíticos com ou sem indicação de agentes anti-TNF, porém estes resultados devem ser interpretados com cuidado. Estudos placebo controlado necessitam ser conduzidos para evidenciar a eficácia da duloxetina e de outros antidepressivos na dor lombar inflamatória de pacientes portadores de EA.

CONCLUSÃO

A duloxetina se mostrou eficaz para a redução da intensidade da dor lombar crônica inflamatória em pacientes portadores de espondilite anquilosante.

REFERÊNCIAS

1. Sampaio-Barros P, Azevedo VF, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol* 2007;47(4):233-42.
2. Dougados M. Diagnostic features of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1995;34(4):301-3.
3. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(4):663-76.
4. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(4):265-72.
5. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54(9):569-78.
6. Azevedo VF, Paiva Edos S, Felipe LR, et al. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(6):646-50.
7. Torres TM, Ferraz MB, Ciconelli RM. Resource utilisation and cost of ankylosing spondylitis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4):490-7.
8. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a

12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. J Pain 2010;11(12):1282-90.

9. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. Spine 2010;35(13):E578-85.

10. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. Eur J Neurol 2009;16(9):1041-8.

11. Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, et al. Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. Pain Med 2010;11(5):648-57.

12. Dinichert A, Cornelius JF, Lot G. Lumboperitoneal shunt for treatment of dural ectasia in ankylosing spondylitis. J Clin Neurosci 2008;15(10):1179-82.

13. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activi-

ty Index. J Rheumatol 1994;21(12):2286-91.

14. Torres T, Ciconelli R. Instrumentos de avaliação em espondilite anquilosante. Rev Bras Reumatol 2003;46(1):52-9

15. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65(4):442-52.

16. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(28):1-158.

Apresentado em 16 de setembro de 2011.

Aceito para publicação em 01 de dezembro de 2011.

Os autores Valderilio Feijó Azevedo e Marco Aurélio Azevedo Grande declaram não haver conflito de interesses. O Dr. Varlei Serratto declara ser *speaker* do laboratório Lilly.