

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOÃO GABRIEL FIGUEIRA MEYRELLES

**EFEITOS DA DULOXETINA NA SINUSITE CRÔNICA: UMA
REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Duque de Caxias

2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

JOÃO GABRIEL FIGUEIRA MEYRELLES

EFEITOS DA DULOXETINA NA SINUSITE CRÔNICA: UMA
REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Adriano de Azevedo Maury

Duque de Caxias

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO - NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

M615c Meyrelles, João Gabriel Figueira.

Efeitos da duloxetina na sinusite crônica: uma revisão não sistemática da literatura / João Gabriel Figueira Meyrelles. – Duque de Caxias, 2020.
27f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2020.

“Orientador: Prof. Adriano de Azevedo Maury”.

Referências: f. 23.

1. Medicina. 2. Duloxetina. 3. Dor crônica. 4. Obstrução nasal. I. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. II. Título.

CDD - 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

JOÃO GABRIEL FIGUEIRA MEYRELLES

**EFEITOS DA DULOXETINA NA SINUSITE CRÔNICA: UMA
REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2020

Duque de Caxias

2020

Aos meus avós, Dr. José Chaves Meyrelles e Dra. Norma Império Meyrelles, médicos competentes que, por seu exemplo, inspiraram não só a mim, mas a muitos outros membros da família Meyrelles a seguir a carreira da medicina.

Ao meu pai Dr. João Império Meyrelles, exemplo de ética e dedicação; médico mais atencioso com seus pacientes, eu nunca vi.

À minha tia Dra. Ângela Império Meyrelles, que se dedicou inteiramente a sua carreira.

À minha prima Luísa Império Meyrelles, que representa a terceira geração de médicos da nossa família.

Que o legado de excelência na medicina deixado pelos senhores possa ser perpetuado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa Karla Cristina dos Santos Klotz que, pacientemente, me apoiou durante meus estudos e contribuiu imensamente com a execução desse trabalho por meio de sua orientação perita e vasto conhecimento da estrutura da linguagem formal.

Agradeço aos meus pais, Mônica Pires Figueira Império Meyrelles e João Império Meyrelles, que com grande esforço me apoiaram e investiram em minha carreira.

Agradeço ao meu irmão Guilherme Figueira Meyrelles pelo apoio durante meus estudos e durante o período de execução desse trabalho.

Agradeço à André Vellozo e Lilian Vellozo, amigos verdadeiros, que me apoiaram durante meus estudos e durante a execução desse trabalho.

Agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Adriano Maury por suas contribuições à minha formação e participação na conclusão desse trabalho.

Finalmente, agradeço a todos — professores, colaboradores e pacientes que participaram da minha formação.

EPÍGRAFE

“O que foi é o que será, E o que foi feito se fará novamente; Não há nada de novo debaixo do sol. Será que há alguma coisa de que se possa dizer: ‘Veja, isto é novo’? Tudo já existe há muito tempo; Já existia antes da nossa época.”

Eclesiastes 1:9,10

RESUMO

Introdução: A rinossinusite crônica é uma doença que gera impactos negativos importantes na sociedade. Pode a duloxetina ajudar a diminuir esses impactos?

Objetivos: Promover uma reflexão sobre os possíveis efeitos da duloxetina no controle da dor crônica e da congestão/obstrução nasal de pacientes com sinusite crônica.

Métodos: Estudo descritivo que promove uma reflexão acerca dos possíveis efeitos da duloxetina na rinossinusite crônica através de uma revisão não-sistemática da literatura e, empregando o método dedutivo silogístico, relacioná-los com relatos não descritos na literatura.

Resultados: Considerando o amplo uso e a conhecida eficácia dos agonistas alfa-adrenérgicos como descongestionantes nasais, e as propriedades neurofisiológicas sobre as quais a duloxetina age, pode-se, através do método dedutivo silogístico, sugerir-se que: Se fármacos agonistas alfa-adrenérgicos são úteis no combate a alguns dos sintomas apresentados na rinossinusite crônica e se o uso da duloxetina a longo prazo tem ação sobre receptores alfa-adrenérgicos, logo é possível sugerir que a duloxetina pode ser útil no combate a sintomas apresentados na rinossinusite crônica.

Conclusões: Pode-se concluir através desse estudo que a duloxetina é um fármaco de grande versatilidade em termos de possibilidades terapêuticas e que sua aplicabilidade como opção terapêutica no tratamento da RSC deve ser melhor investigada, visto que essa é uma moléstia que tem grande impacto negativo sobre a sociedade e sobre a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com ela.

Palavras-chave: duloxetina, rinossinusite, dor crônica, obstrução nasal

ABSTRACT

Background: Chronic rhinosinusitis is a disease that has important negative impacts on society. Can duloxetine help to reduce these impacts? **Objectives:** To promote a reflection on the possible effects of duloxetine in the control of chronic pain and nasal congestion / obstruction in patients with chronic rhinosinusitis. **Methods:** A descriptive study that promotes a reflection on the possible effects of duloxetine on chronic rhinosinusitis through a non-systematic review of the literature and the syllogistic deductive method, relating them with reports not described in the literature. **Results:** Considering the widespread use, and the known efficacy, of alpha adrenergic agonists as nasal decongestants and the neurophysiological properties on which duloxetine acts, it can be suggested, through the syllogistic deductive method that: If alpha-adrenergic agonist drugs are useful in combating some of the symptoms presented in chronic rhinosinusitis and if long-term use of duloxetine has an effect on alpha-adrenergic receptors, then duloxetine is probably useful in combating symptoms presented in chronic rhinosinusitis. **Conclusions:** It can be concluded through this study that duloxetine is a drug of great versatility in terms of therapeutic possibilities and that its applicability as a therapeutic option in the treatment of chronic rhinosinusitis should be further investigated, since this is a disease that has a great negative impact about society and the quality of life of patients who suffer from it.

Keywords: duloxetine, rhinosinusitis, chronic pain, nasal obstruction

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

RSC: Rinossinusite crônica

EUA: Estados Unidos da América

DPOC: Doenças pulmonares obstrutivas crônicas

TAG: Transtorno de ansiedade generalizado

TDM: Transtorno depressivo maior

LC: Locus Cerúleo

FESS: Functional endoscopic sinus surgery

SF: Soro fisiológico

DRGE: Doença do refluxo gastro esofágico

SNC: Sistema nervoso central

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tomografia computadorizada, janela óssea, em corte coronal demonstrando a inserção dos processos uncinados na junção dos cornetos nasais médios com as placas cribiformes. Extraída de: Niemeyer B, Muniz BC, Marchiori E. Avaliação pré-operatória das cavidades paranasais por tomografia computadorizada: o que o médico deve saber? – ensaio iconográfico. Radiol Bras. 2019 Mar/Abr;52(2):117–122.

Figura 2: Fórmula química da duloxetina e da venlafaxina. Extraída de: BELLINGHAM GA, PENG PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. Reg Anesth Pain Med. 2010 May-Jun;35(3):295.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
3. OBJETIVOS	17
3.1. OBJETIVOS GERAIS.....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4. MATERIAL E MÉTODOS	18
5. RESULTADOS	19
6. DISCUSSÃO	20
7. CONCLUSÃO.....	22
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

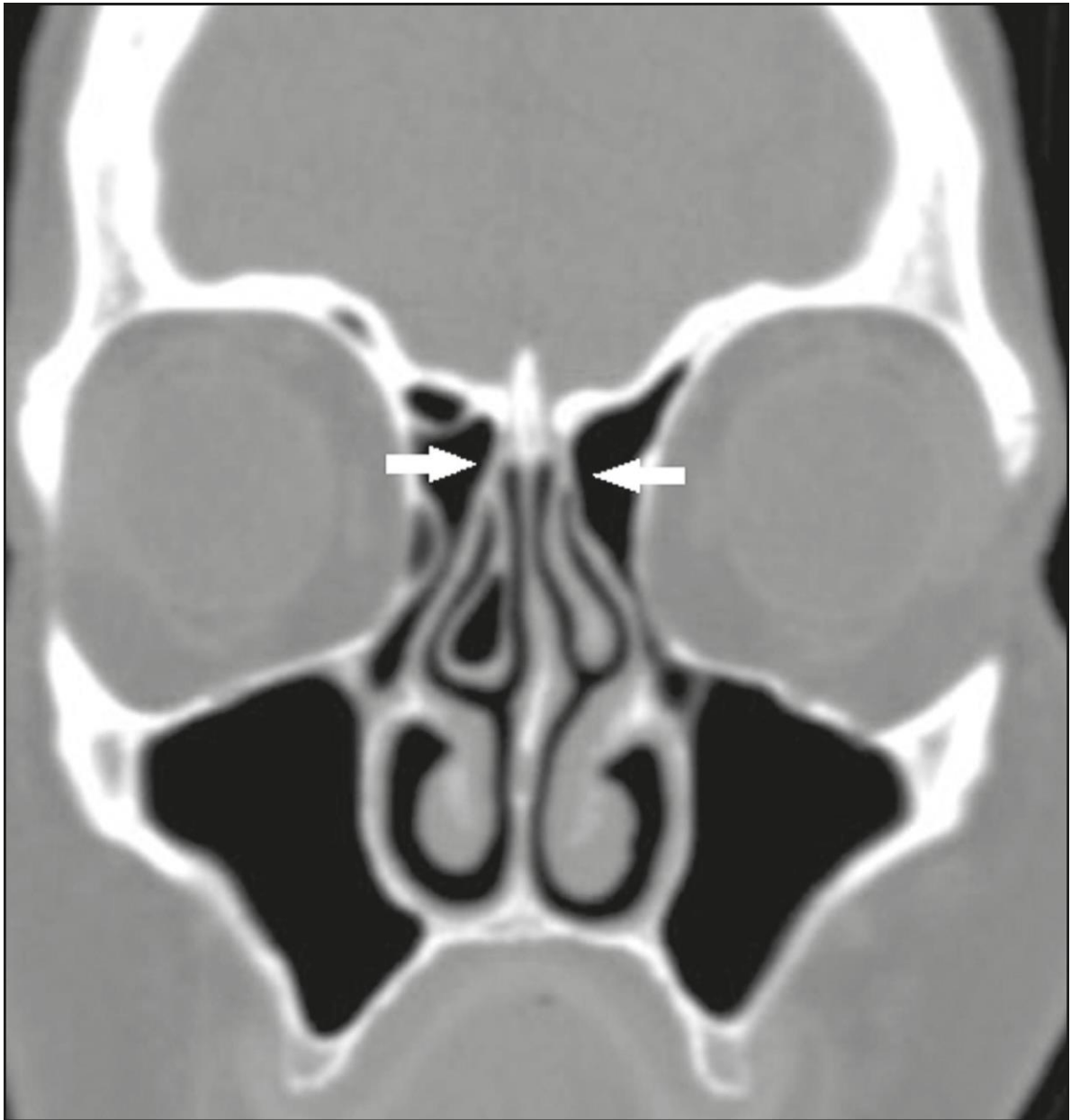


Figura 1

Tomografia computadorizada, janela óssea, em corte coronal demonstrando a inserção dos processos uncinados na junção dos cornetos nasais médios com as placas cribiformes.

1 – INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica (RSC) é um problema comum e, segundo apontam os estudos, sua prevalência varia entre 4.5% e 12% nos EUA e países da Europa Ocidental, e é de grande impacto na sociedade, considerando a estimativa de que a perda de produção causada pela sinusite crônica em um indivíduo nos EUA no período de um ano é da ordem de 10.000 US\$¹.

Entre os impactos negativos que os pacientes com sinusite crônica sofrem estão a piora da qualidade do sono, diminuição da função cognitiva, piora do estado de humor, diminuição da produtividade e fadiga². Estudos mostram que os efeitos negativos da sinusite crônica sobre a qualidade de vida dos seus portadores são maiores do que os efeitos sobre a qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca, angina, dor lombar crônica e DPOC^{3,4}.

Além disso, os critérios de indicação cirúrgica da sinusite crônica não estão bem descritos na literatura⁵ e poucos são os casos que são realmente cirúrgicos⁶. Logo, é razoável pressupor a importância de investigar novas propostas terapêuticas não-cirúrgicas.

Considerando esse contexto, a duloxetina — droga comumente usada no transtorno depressivo maior e no transtorno de ansiedade generalizada — pode vir a ser útil para o controle dos sintomas na sinusite crônica⁷. Primeiramente, estudos apontam que 25% dos casos de RSC sofrem também de ansiedade; em vista disso, poder-se-ia justificar o uso da duloxetina em uma parcela bastante considerável dos casos de RSC correlatos⁸. Ademais, é válido salientar que existem relatos ainda não documentados, os quais serão elencados nesse trabalho, de pacientes que sofrem de RSC e apresentam TAG como comorbidade que evoluíram com melhora importante da dor e da obstrução nasal após serem submetidos a tratamentos prolongados para ansiedade usando duloxetina.

Agindo como agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos⁹, a duloxetina mostrou-se comprovadamente eficaz no controle da dor na lombalgia crônica e em dores neuropáticas crônicas como a fibromialgia^{10,11,12}. Além disso, estudos sugeriram um certo grau de eficácia para tratamento da osteoartrite em joelhos e cefaleias¹³. Com base nesses pontos, especula-se que o resultado pode ser igualmente verdadeiro para a dor relacionada a RSC. Em adição, apontamos outros estudos que sugerem ação indireta sobre os receptores alfa-1 adrenérgicos através do uso de duloxetina a longo prazo, o

que pode vir a indicar algum grau de efeito da duloxetina sobre os sintomas de obstrução/congestão nasal¹⁴.

Por fim, deve ser dito que uma reflexão mediada através de uma revisão não sistemática da literatura sobre esse tema pode inspirar novos estudos que, uma vez bem-sucedidos, contribuirão potencialmente para um melhor manejo clínico de uma considerável parte dos casos de RSC e, conseqüentemente, na atenuação da influência negativa advinda dessa moléstia na sociedade.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

Inicialmente apresentado como LY248686, em meados dos anos 90, o cloridrato de duloxetina foi descoberto por pesquisadores do Lilly Research Laboratoriesⁱ, nos EUA. A droga foi lançada no mercado como uma alternativa aos antidepressivos tricíclicos¹⁵. Após o sucesso da droga no tratamento do TDM e do TAGⁱⁱ, outros estudos subsequentes foram feitos e outros usos indicados, de modo que em 2016 um artigo publicado pela Eli Lilly Company já descrevia como indicações de uso da droga o tratamento da dor neuropática relacionada a diabetes, da fibromialgia, da lombalgia crônica e da osteoartrite em joelhos^{16,17}. Ainda há outros estudos que apontam uma resposta satisfatória da duloxetina para o tratamento de cefaleias primárias¹⁸ e uma variedade menor de artigos que também apontam a eficácia do uso desse medicamento para tratamento da incontinência urinária¹⁹.

Em termos de mecanismo de ação, o fármaco é um potente inibidor da recaptação de serotonina que age sobre os receptores (5HT) e (NE)^{20,21}. Juntamente a isso, a droga possui atividade direta como agonista alfa-2 adrenérgico e um pequeno grau de afinidade com os receptores alfa-1 adrenérgicos (diretamente)^{22,23}.

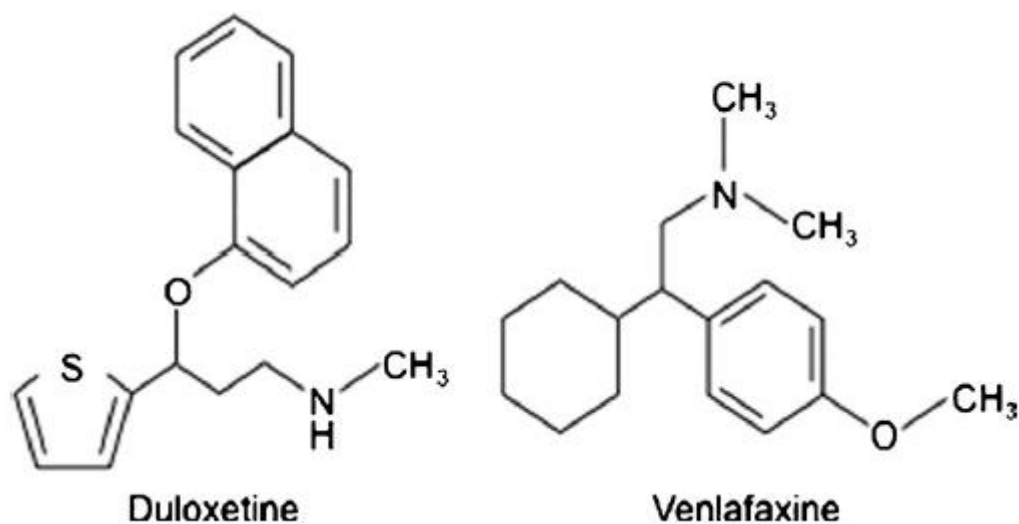


Figura 2

ⁱ Laboratório farmacêutico fundado em 1876 por Eli Lilly. Disponível em: <<https://www.lilly.com/>>

ⁱⁱ Pesquisas sobre esses temas representam a vasta maioria das pesquisas encontradas nas bibliotecas referenciando a droga em questão.

Esses dois efeitos combinados explicam a aplicabilidade da duloxetina no controle da dor, visto que ambos os mecanismos de ação modulam as concentrações de catecolaminas em partes chave do sistema nervoso, produzindo assim efeitos sobre estruturas como o Locus Cerúleo (LC), o núcleo reticular dorsal e o córtex pré-frontal medial²⁴.

Estudos apontam, entretanto, que paradoxalmente a esse efeito, o uso de drogas inibidoras da recaptação de serotonina a longo prazo estimula a ativação de vias supra espinais dependentes do receptor Alfa-1 e Alfa-2 adrenérgico que agem modulando o LC no sentido de facilitar e, conseqüentemente, aumentar estímulos dolorosos. Esses estudos explicam as limitações das indicações da duloxetina no controle da dor crônica, as quais ficariam restritas principalmente as dores neuropáticas e a dorsalgia crônica²⁵.

Assume-se que é de amplo conhecimento da comunidade médica que a estimulação de receptores alfa-1 adrenérgicos promove a vasoconstrição periférica e que drogas agonistas alfa-1 adrenérgicas como a nafazolina vêm sendo usadas com efeitos bastante significativos no contexto de alívio da congestão/obstrução nasal^{26,27}. Em vista disso, o presente trabalho levanta a hipótese de que o uso continuado da duloxetina por meio da ativação indireta de receptores alfa-1 adrenérgicos esteja relacionada a melhora dos sintomas de congestão/obstrução nasal vistos comumente nos quadros de RSC, além de levantar também a possibilidade de que a duloxetina possa, assim como nos casos de lombalgia crônica, ter um papel no controle da dor na RSC.

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAIS

Promover uma reflexão sobre os possíveis efeitos da duloxetina no controle da dor crônica e da congestão/obstrução nasal de pacientes com sinusite crônica.

3.2 ESPECÍFICOS

Identificar as principais indicações do uso da duloxetina;

Descrever a ação da duloxetina sobre os receptores alfa 2 e alfa 1 adrenérgicos, através de pesquisa bibliográfica;

Definir sinusite crônica e descrever o manejo clínico habitual da sinusite crônica, a partir de dados coletados na literatura médica;

Discutir os possíveis efeitos da duloxetina sobre a dor crônica e a congestão/obstrução nasal na sinusite crônica, através da correlação de dados.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

Com base em um estudo descritivo que promove uma reflexão acerca dos possíveis efeitos da duloxetina na RSC e de uma revisão não-sistemática da literatura e do método dedutivo silogístico, propõe-se correlacioná-los com relatos não descritos na literatura vivenciados na prática clínica do ambulatório de psiquiatria do Dr. Adriano de Azevedo Maury.

Foi realizada a revisão por meio de coleta de dados de artigos científicos disponíveis nas plataformas digitais PubMed (National Library of Medicine)³ e SciELO⁴, os quais foram selecionados através das palavras-chave, a citar *duloxetine sinusitis*, *duloxetine headache*, *alpha adrenergic*, *duloxetine chronic sinusitis*, *duloxetine migraine*, *indications of FESS*, *duloxetine pain management*. Foi usado um filtro para artigos de revisão ao pesquisar *indications of FESS*.

Foram excluídos artigos que relatavam casos isolados de falha terapêutica ou efeitos adversos incomuns com o uso da duloxetina em tratamentos para dor crônica não relacionados a RSC.

³ Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> >

⁴ Disponível em: < <https://scielo.org/> >

5 – RESULTADOS

Não foi encontrado nenhum artigo que descrevesse especificamente os efeitos da duloxetina na RSC, o que reforça a relevância e singularidade do tema. Foram encontrados vinte e quatro artigos que descrevem o uso da duloxetina para dor nas costas, dos quais dois foram selecionados para a revisão, o que evidencia espaço para o uso do fármaco em tratamento de dor crônica de origem orgânica. Foram encontrados pelo menos doze artigos que descrevem o uso da duloxetina em cefaleia de uma forma geral, o que sugere que a duloxetina possa ter eficácia no tratamento da cefaleia encontrada na RSC.

Por meio do baixo número de estudos encontrados sobre os usos da duloxetina não relacionados ao tratamento da depressão e da ansiedade, novamente ressalta-se à atenção a necessidade de mais estudos sobre o tema. Consequente, é evidenciado através de pesquisa e história recente o uso cada vez mais abrangente da duloxetina, que transita desde o combate a transtornos psiquiátricos até o tratamento de dores de origem orgânica, indicando grande versatilidade da mesma e espaço para expansão de sua aplicabilidade terapêutica.

Considerando o amplo uso e a conhecida eficácia (cerca de 96% contra 68.5% promovidos pela lavagem com SF 0,9%), dos agonistas alfa adrenérgicos como descongestionantes nasais e as propriedades neurofisiológicas sobre as quais a duloxetina age pode-se, através do método dedutivo silogístico, sugerir-se que se fármacos agonistas alfa-adrenérgicos são úteis no combate a alguns dos sintomas apresentados na RSC e se o uso da duloxetina a longo prazo tem ação sobre receptores alfa-adrenérgicos, logo a duloxetina pode ser útil no combate a sintomas apresentados na RSC.

Por fim deve ser dito que, considerando o objetivo e as limitações do presente estudo, não é possível seguir com investigação científica mais aprofundada da hipótese, por conseguinte, é apontada no mesmo a necessidade de um estudo longitudinal para a verificação da hipótese terapêutica envolvendo o uso da duloxetina em casos de RSC.

6 – DISCUSSÃO

A sinusite é definida como a inflamação das mucosas do nariz e dos seios paranasais e é uma condição clínica que pode se apresentar como aguda ou crônica²⁸. A sinusite crônica se define por um quadro com duração mínima de 12 semanas de persistência de pelo menos dois dos seguintes sintomas: congestão ou obstrução nasal, rinorreia posterior ou anterior, cefaleia e hiposmia^{29,30}.

O tratamento de primeira linha consiste em aplicação de corticoterapia tópica, somado ao uso de anti-histamínicos e estratégias para evitar exposição a alérgenos, considerando os casos em que há rinite alérgica associada. Quando o quadro é refratário ao tratamento, avalia-se por um otorrinolaringologista a elegibilidade para o tratamento cirúrgico³¹. O procedimento de escolha para esses casos é a cirurgia endoscópica funcional nasossinusal (FESS), que consiste em introduzir um endoscópio na cavidade nasal e ventilar áreas sinusais afetadas por remover pólipos, septações e outras estruturas que estiverem obstruindo o local, e também remover o acúmulo de secreção local^{32,33}. Todavia, os critérios de elegibilidade para o tratamento cirúrgico carecem de melhores formulações na literatura, fazendo com que um certo número de casos em que essa abordagem é sem grandes benefícios ao paciente³⁴.

As indicações mais claras para o tratamento cirúrgico da RSC são os casos com formação de pólipos nasais refratários ao tratamento com corticosteroides. Nesse contexto, observa-se que há espaço para mais opções no que diz respeito ao tratamento não-invasivo visto que, certamente existem casos refratários a corticoterapia que não se beneficiam do tratamento cirúrgico³⁵.

A RSC partilha da sintomatologia de várias comorbidades tais como apneia do sono, asma, rinite alérgica, DRGE, enxaqueca e transtornos psiquiátricos como o TAG e o TDM³⁶. Conforme citado anteriormente, estudos epidemiológicos apontam uma alta prevalência de TAG (de 17 a 32%) e de TDM (20-25%) como comorbidade da RSC. Visto que o fármaco age principalmente sobre a recaptação da serotonina e é amplamente usado no tratamento do TAG e do TDM, ele pode ser indicado para pacientes com RSC e TAG e/ou TDM como tratamento para os últimos e assim poderão ser observados os efeitos sobre a RSC³⁷.

Outros estudos envolvendo a duloxetina descrevem sua ação de controle da dor sobre as cefaleias de uma forma geral^{38,39}. Um estudo open-label do ano de 2010 com 30 pacientes com diagnóstico de TDM que sofriam de cefaleia tensional crônica e/ou enxaqueca crônica, concomitantemente, demonstrou que esses pacientes evoluíram com melhora dos sintomas após o uso da duloxetina. A partir desse cenário, pode-se indicar que o fármaco teria utilidade no controle da dor relacionada a cefaleia associada a RSC⁴⁰. O sintoma referenciado é significativo e, inclusive, faz parte dos critérios diagnósticos da rinossinusite em adultos⁴¹.

Outro sintoma importante na RSC, o qual serve como critério maior no diagnóstico da doença é a congestão ou obstrução nasal^{42, 43}. Os agonistas alfa-adrenérgicos conhecidamente têm grande eficácia sobre esse sintoma (cerca de 96% contra 68.5% promovidos pela lavagem com SF 0,9%⁴⁴) e, embora limitada, a

duloxetina atua como potencial agonista sobre os receptores alfa-1 adrenérgicos e alfa-2 adrenérgicos^{45,46}. Posto isso, levanta-se a possibilidade de ação da duloxetina em receptores alfa-1 adrenérgicos presentes na mucosa nasal e consequentemente potencial do fármaco na promoção da descongestão nasal.

A somar às pesquisas no tema, há também relatos, os quais ainda não descritos na literatura, de psiquiatras que observaram casos de pacientes que sofriam de RSC e foram submetidos ao tratamento para TAG e/ou TDM com duloxetina, sendo relatada melhora dos sintomas associados a RSC após uso continuado da droga. A melhora do quadro geral de RSC foi constatada em pelo menos dez pacientes submetidos ao tratamento com a medicação durante duas semanas; apenas a queixa de mucosa ressecada foi apresentada.

Neste sentido pode-se especular que a duloxetina tem mecanismos desconhecidos sobre a hiperalgia encontrada nos casos de RSC através da modulação da concentração de catecolaminas em áreas chaves do SNC tal como o LC. Além disso, sua ação a longo prazo sobre as via supra espinais e estimulação secundária de receptores alfa-1 adrenérgicos carecem de mais estudos que as expliquem⁴⁷. Em todo caso, apesar de ser conhecida a baixa afinidade da duloxetina pelos receptores alfa-1 adrenérgicos, temos ativação desses receptores tanto diretamente e indiretamente, a partir dos estímulos da via supra espinal^{48,49}. A combinação desses dois fatores poderia, hipoteticamente, ativar receptores alfa-1 adrenérgicos presentes na mucosa nasal promovendo vasoconstricção local e consequentemente congestionamento nasal, explicando assim a melhora referida pelos pacientes com RSC em uso de duloxetina a longo prazo.

A partir dessa possibilidade podemos ampliar a nossa percepção dos possíveis benefícios da droga tanto para controle da dor crônica na RSC como também para a congestão nasal, o que consequentemente explicaria a melhora do quadro RSC, de forma geral, nos casos observados na prática clínica de psiquiatras que perceberam a associação dos dois benefícios do uso dessa droga em pacientes que a usavam para tratar comorbidades como o TAG e o TDM.

7 – CONCLUSÃO

Após as considerações supracitadas, pode-se concluir que a duloxetina é um fármaco de grande versatilidade em termos de possibilidades terapêuticas e que sua aplicabilidade como opção terapêutica no tratamento da RSC deve ser melhor investigada, visto que essa é uma moléstia que tem grande impacto negativo sobre a sociedade e sobre a qualidade de vida dos pacientes que sofrem com ela.

Em síntese, é necessário fomento para que seja feito um estudo longitudinal, usando como objeto de estudos pacientes que sofram de RSC e tenham como comorbidade TAG e TDM, e não apresentem condições clínicas que contra indiquem o uso da duloxetina, a fim de elucidar as questões acerca da duloxetina e da RSC e potencialmente abrindo novas possibilidades terapêuticas com o interesse de impulsionar a qualidade de vida de seus portadores.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ DECONDE AS, SOLER ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016 Mar-Apr;30(2):134-9

² Idem.

³ GLIKLICH RE, METSON R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(1):104–09 Apud MORCOM S, PHILLIPS N, PASTUSZEK A, TIMPERLEY D. Sinusitis. *Aust Fam Physician*. 2016 Jun;45(6):374-7.

⁴ Idem Apud MARAMBAIA PP, LIMA MG, GUIMARÃES MB, GOMES AM, MARAMBAIA MP, SANTOS OM, et al. Can we use the questionnaire SNOT-22 as a predictor for the indication of surgical treatment in chronic rhinosinusitis? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016.

⁵ RUDMIK L, SOLER ZM, HOPKINS C, SCHLOSSER RJ, PETERS A, WHITE AA, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology*. 2016;54:117---28 Apud MARAMBAIA PP, LIMA MG, GUIMARÃES MB, GOMES AM, MARAMBAIA MP, SANTOS OM, et al., op. cit., loc. cit.

⁶ AUKEMA, A.A.C., MULDER, P.G.H., AND FOKKENS, W.J., *J Allergy Clinical Immunol* 115, 2005;1017–1023 Apud LUONG A, MARPLE BF. Sinus surgery: indications and techniques. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006 Jun;30(3):217-22.

⁷ CARTER NJ, MCCORMACK PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2009;23(6):523-41.

⁸ DAVIS GE, YUEH B, WALKER E, KATON W, KOEPESELL TD, WEYMULLER EA. Psychiatric distress amplifies symptoms after surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2005;132:189–196 Apud STEELE TO, MACE JC, SMITH TL. Does comorbid anxiety predict quality of life outcomes in patients with chronic rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Sep;5(9):829-38.

-
- ⁹ TAYLOR BK, WESTLUND KN. The noradrenergic locus coeruleus as a chronic pain generator. *J Neurosci Res*. 2017 Jun;95(6):1336-1346.
- ¹⁰ LUNN MP, HUGHES RA, WIFFEN PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115.
- ¹¹ SKLJAREVSKI V, OSSANNA M, LIU-SEIFERT H, ZHANG Q, CHAPPELL A, IYENGAR S, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol*. 2009;16:1041-8 Apud QASEEM A, WILT TJ, MCLEAN RM, FORCIEA MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514-530.
- ¹² KONNO S, ODA N, OCHIAI T, ALEV L. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Nov 15;41(22):1709-1717.
- ¹³ TAYLOR AP, ADELMAN JU, FREEMAN MC. Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication: possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache*. 2007 Sep;47(8):1200-3 Apud BELLINGHAM GA, PENG PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 May-Jun;35(3):294-303.
- ¹⁴ TAYLOR BK, WESTLUND KN, op. cit., loc. cit.
- ¹⁵ WONG DT, BYMASTER FP, MAYLE DA, REID LR, KRUSHINSKI JH, ROBERTSON DW. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993 Jan;8(1):23-33.
- ¹⁶ Eli Lilly and Company. Cymbalta (duloxetine hydrochloride) delayed-release capsules Mfr. Std. Revised Product Monograph. Indianapolis, IN; 2016 July 8.
- ¹⁷ _____. FINAL AGREED-UPON LABELING 08-03-04 1 CLEAN COPY. From the FDA website. 2004. Disponível em:
< https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/214271bl.pdf >. Acesso em: 17 de novembro de 2020.

-
- ¹⁸ SULLIVAN MD, BENTLEY S, FAN MY, GARDNER G. A single-blind, placebo run-in study of duloxetine for activity-limiting osteoarthritis pain. *J Pain*. 2009;10:208Y213 Apud BELLINGHAM GA, PENG PW. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 May-Jun;35(3):294-303.
- ¹⁹ MARIAPPAN P, ALHASSO A, BALLANTYNE Z, GRANT A, N'DOW J. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):67-74.
- ²⁰ BYMASTER FP, DRESHFIELD-AHMAD LJ, THRELKELD PG et al. Compare the affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:871–880 Apud GUPTA S, NIHALANI N, MASAND P. Duloxetine: review of its pharmacology, and therapeutic use in depression and other psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry*. 2007 Apr-Jun;19(2):125-32.
- ²¹ WONG DT, BYMASTER FP, MAYLE DA, REID LR, KRUSHINSKI JH, ROBERTSON DW. op. cit., loc. cit.
- ²² TAYLOR BK, WESTLUND KN. op. cit., loc. cit.
- ²³ BYMASTER FP, DRESHFIELD-AHMAD LJ, THRELKELD PG et al. op. cit., loc. cit. Apud GUPTA S, NIHALANI N, MASAND P. op. cit., loc. cit.
- ²⁴ TAYLOR BK, WESTLUND KN. op. cit., loc. cit.
- ²⁵ Idem.
- ²⁶ NORMAN K, NAPPE TM. Alpha Receptor Agonist Toxicity. 2020 Aug 15. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
- ²⁷ EMPEY DW, MEDDER KT. Nasal decongestants. *Drugs*. 1981 Jun;21(6):438-43.

²⁸ COOKE G, VALENTI L, GLASZIOU P, BRITT H. Common general practice presentations. *Aust Fam Physician* 2013;42(1):65–68 Apud MORCOM S, PHILLIPS N, ASTUSZEK A, TIMPERLEY D. op. cit., p. 374.

²⁹ MORCOM S, PHILLIPS N, ASTUSZEK A, TIMPERLEY D. op. cit., p. 377.

³⁰ BENNINGER, M.S., FERGUSON, B.J., HADLEY, J.A., et al. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129 (3 Suppl), 2003;S1–S32 Apud LUONG A, MARPLE BF. op. cit., p. 218.

³¹ MORCOM S, PHILLIPS N, ASTUSZEK A, TIMPERLEY D. op. cit., p. 376.

³² Idem.

³³ URI, N., COHEN-KEREM, R., BARZILAI, G., et al. *J Laryngol Otol* 116(3), 2002;185–189 Apud LUONG A, MARPLE BF. op. cit., p. 220.

³⁴ RUDMIK L, SOLER ZM, HOPKINS C, SCHLOSSER RJ, PETERS A, WHITE AA, et al. op. cit., loc. cit. Apud MARAMBAIA PP, LIMA MG, GUIMARÃES MB, GOMES AM, MARAMBAIA MP, SANTOS OM, et al. op. cit., loc. cit.

³⁵ DUFOUR, X., BEDIER, A., FERRIE, J.C., et al. (2004), *Laryngoscope* 114, 1982–1987 Apud LUONG A, MARPLE BF. op. cit., loc. cit.

³⁶ STEELE TO, MACE JC, SMITH TL. Does comorbid anxiety predict quality of life outcomes in patients with chronic rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Sep;5(9):829-38.

³⁷ TAYLOR AP, ADELMAN JU, FREEMAN MC. Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication: possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache*. 2007 Sep;47(8):1201.

³⁸ Ibidem, p. 1203.

³⁹ CLARK GT, PADILLA M, DIONNE R. Medication Treatment Efficacy and Chronic Orofacial Pain. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016 Aug;28(3):409-21.

⁴⁰ TAYLOR AP, ADELMAN JU, FREEMAN MC. op. cit., p. 1203.

⁴¹ HIN, S.-H., PONIKAU, J.U., SHERRIS, D.A., et al (2004), J Allergy Clin Immunol 114, 1369–1375 Apud LUONG A, MARPLE BF. op. cit., p. 219.

⁴² Idem.

⁴³ FOKKENS W, LUND V, MULLOL J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol 2012;50 (Suppl 23):1–298 Apud MORCOM S, PHILLIPS N, ASTUSZEK A, TIMPERLEY D. op. cit., p. 375.

⁴⁴ XU YI-FEI, SHI XIAO-QIONG, ZHU YUAN-FENG, FU CHONG-REN. Studies on the efficacy and safety of compound naphazoline hydrochloride nasal spray in treating chronic simple rhinitis. Journal of navy medicine; 2011-01.

⁴⁵ TAYLOR BK, WESTLUND KN. op. cit., loc. cit.

⁴⁶ NORMAN K, NAPPE TM. op. cit., loc. cit.

⁴⁷ TAYLOR BK, WESTLUND KN. op. cit., loc. cit.

⁴⁸ Idem.

⁴⁹ BYMASTER FP, DRESHFIELD-AHMAD LJ, THRELKELD PG et al. op. cit., loc. cit. Apud GUPTA S, NIHALANI N, MASAND P. op. cit., loc. cit.