

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

ISABELA BERTON WISSMANN

**O USO DE DULOXETINA NO MANEJO DA DOR PERIOPERATÓRIA: UMA
REVISÃO GUARDA-CHUVA**

PASSO FUNDO/RS

2026

ISABELA BERTON WISSMANN

**O USO DE DULOXETINA NO MANEJO DA DOR PERIOPERATÓRIA : UMA
REVISÃO GUARDA-CHUVA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
Campus Passo Fundo, RS, como requisito parcial para
obtenção do Grau de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França

Coorientadora: Prof^ª. Me. Patrycia Chedid Danna

PASSO FUNDO/RS

2026

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Wissmann, Isabela Berton

O uso de duloxetina no manejo da dor perioperatória:
uma revisão guarda-chuva / Isabela Berton Wissmann. --
2026.

90 f.

Orientador: Doutor Thiago Fonseca Alves França

Co-orientadora: Mestre Patrycia Chedid Danna

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2026.

1. Dor. 2. Analgesia. 3. Analgesia pós-operatória. I.
França, Thiago Fonseca Alves, orient. II. Danna,
Patrycia Chedid, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

ISABELA BERTON WISSMANN

**O USO DE DULOXETINA NO MANEJO DA DOR PERIOPERATÓRIA : UMA
REVISÃO GUARDA-CHUVA**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
Campus Passo Fundo, RS, como requisito parcial para
obtenção do Grau de bacharel em Medicina.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em 17/06/2026

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França - UFFS

Orientador

Prof^ª. Dr^a. Joana Stela Rovani de Moraes - UFFS

Avaliadora

Dr. Eugenio Pagnussatt Neto

Avaliador

AGRADECIMENTOS

Acredito ser de extrema importância, todos os dias, agradecer àqueles que me possibilitaram estar nos lugares em que estive, fazendo as coisas que fiz e faço todos os dias desde que nasci. Aos meus pais, Maristela e Paulo, e aos meus irmãos, Paula e João, que sempre me ensinam com suas dificuldades e me auxiliam com suas experiências. Amo vocês.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Thiago França, agradeço pelos múltiplos ensinamentos durante o período de realização do presente trabalho, assim como pelo tempo disponibilizado e pela valiosa orientação ao longo de toda essa trajetória. À minha coorientadora, Prof.^a Me. Patrícia Danna, agradeço pelo apoio na realização deste trabalho.

À minha amiga Giulia, que iniciou a trajetória da Medicina ao meu lado, e há 1 ano e meio, recebeu-me em Passo Fundo muito melhor do que eu jamais esperaria. Obrigada por ser meu suporte e sempre me fazer ver o lado positivo das coisas.

Ao meu amigo Victor, agradeço pelo auxílio na realização deste trabalho, atuando como segundo revisor e contribuindo de forma significativa para sua construção, além do apoio diário para superar as adversidades da graduação.

Às minhas amigas, Isadora, Alana, Amanda C., Amanda B., Ivy e Natalie, que independentemente da distância, se fazem presentes no meu cotidiano e fazem da vida mais feliz e menos irascível.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho e para minha formação acadêmica e pessoal ao longo desses anos.

“Eles só veem a própria sombra ou a sombra um do outro que o fogo projeta na parede oposta da caverna.” (Platão, 2006)

APRESENTAÇÃO

Trata-se de um Trabalho de Curso (TC) de Graduação, elaborado pela acadêmica Isabela Berton Wissmann, como requisito parcial para a obtenção do Grau de bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo, RS, sob a orientação do Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França e coorientação da Profª. Me. Patrycia Chedid Danna. Está em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso, sendo composto pelo projeto de pesquisa, relatório de atividades e artigo científico, e será desenvolvido ao longo de três semestres do curso. O primeiro capítulo consiste no projeto de pesquisa, desenvolvido no componente curricular (CCr) Trabalho de Curso I, no primeiro semestre de 2025. O segundo capítulo é composto pelo relatório de pesquisa, e nele constam as ações efetuadas desde a elaboração do projeto de pesquisa até a finalização da análise de dados. Foi desenvolvido no CCr Trabalho de Curso II, durante o segundo semestre de 2025. O terceiro capítulo engloba o artigo científico que foi produzido com os resultados obtidos na pesquisa e foi elaborado ao longo do CCr Trabalho de Curso III, no primeiro semestre de 2026.

RESUMO

O manejo de diferentes tipos de dor representa um desafio crescente para a saúde pública, impactando diretamente na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, o tratamento multimodal tem se consolidado como uma abordagem eficaz, ao combinar diferentes estratégias terapêuticas com o intuito de potencializar os benefícios clínicos e reduzir os efeitos adversos. A duloxetina, um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), destaca-se por seu efeito analgésico em diversas condições dolorosas, como dor neuropática, fibromialgia, dor musculoesquelética crônica e dor pós-operatória. Embora existam diversas revisões sistemáticas que abordem seu uso, ainda não há na literatura uma síntese abrangente que integre as evidências disponíveis quanto a sua utilização no tratamento da dor no período perioperatório. Diante disso, este estudo tem como objetivo reunir, avaliar e sintetizar criticamente as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da duloxetina no manejo da dor pré e pós-operatória, por meio de uma revisão guarda-chuva (umbrella review). A busca foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library e Embase. Foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que abordem o uso da duloxetina no controle da dor perioperatória. A triagem foi feita de forma independente por dois revisores por meio do software Rayyan, e os dados foram extraídos sistematicamente utilizando uma planilha padronizada. A avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas foi conduzida com a ferramenta AMSTAR 2. Os resultados desta revisão proporcionam uma análise rigorosa do panorama da literatura secundária sobre a atuação clínica da duloxetina no manejo da dor pré e pós-operatória, identificando as aplicações terapêuticas que foram alvo de esforços de síntese de evidências, os principais achados dessas sínteses e sua confiabilidade metodológica. Além disso, este trabalho oferece uma base para compreender o estado atual das evidências disponíveis e subsidiar futuras pesquisas na área da farmacologia da dor, bem como identificar lacunas que ainda carecem de síntese adequada das evidências disponíveis.

Palavras-chave: Duloxetina. IRSN. Manejo da dor. Dor perioperatória.

ABSTRACT

The management of different types of pain poses a growing challenge to public health, directly impacting patients' functional ability and quality of life. In this context, multimodal treatment has established itself as an effective approach by combining different therapeutic strategies to maximize clinical benefits and reduce adverse effects. Duloxetine, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) antidepressant, is notable for its analgesic effect in various painful conditions, such as neuropathic pain, fibromyalgia, chronic musculoskeletal pain, and postoperative pain. Although there are several systematic reviews addressing its use, there is still no comprehensive synthesis in the literature that integrates the available evidence regarding its use in the treatment of pain during the perioperative period. Given this, the objective of this study is to gather, evaluate, and critically synthesize the available evidence on the efficacy and safety of duloxetine in the management of pre- and postoperative pain through an umbrella review. The search was conducted in the PubMed/MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library, and Embase databases. Systematic reviews—with or without meta-analysis—that addressed the use of duloxetine for perioperative pain management were included. Screening was performed independently by two reviewers using the Rayyan software, and data were systematically extracted using a standardized spreadsheet. The methodological quality of the included reviews was assessed using the AMSTAR 2 tool. The results of this review provide a rigorous analysis of the secondary literature on the clinical efficacy of duloxetine in the management of pre- and postoperative pain, identifying the therapeutic applications that have been the focus of evidence synthesis efforts, the main findings of these syntheses, and their methodological reliability. Furthermore, this study provides a foundation for understanding the current state of available evidence and informing future research in the field of pain pharmacology, as well as identifying gaps that still require adequate synthesis of the available evidence.

Keywords: Duloxetine. IRSN. Pain management. Perioperative pain.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. DESENVOLVIMENTO.....	12
2.1. PROJETO DE PESQUISA.....	12
2.1.1. Tema.....	12
2.1.2 Problemas.....	12
2.1.3 Hipóteses.....	13
2.1.4 Objetivos.....	13
2.1.5 Justificativa.....	14
2.1.6 Referencial teórico.....	15
2.1.6.1 Aspectos Farmacológicos da Duloxetina.....	15
2.1.6.2 Fisiopatologia e Classificações da Dor.....	17
2.1.7 Metodologia.....	20
2.1.7.1 Tipo de estudo.....	20
2.1.7.2 Local e período de realização.....	20
2.1.7.3 Critérios de elegibilidade.....	20
2.1.7.4 Definição da estratégia PICOt.....	21
2.1.7.5 Estratégia de busca.....	21
2.1.7.6 Triagem dos resultados.....	22
2.1.7.7 Extração de dados.....	23
2.1.7.8 Avaliação de risco de viés.....	23
2.1.7.9 Aspectos éticos.....	23
2.1.8 Recursos.....	23
2.1.9 Cronograma.....	24
REFERÊNCIAS.....	25
2.1.11 Anexos.....	30
ANEXO A - AMSTAR 2.....	30
2.1.12 Apêndices.....	34
APÊNDICE A - Planilha de Extração de Dados.....	34

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA.....	35
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	90

1. INTRODUÇÃO

A duloxetina é um fármaco inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) utilizado para transtornos depressivos maiores, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), incontinência urinária de esforço e manejo de diferentes tipos de dor (Lunn; Hughes; Wiffen, 2014; Wohlreich et al., 2007; Wright; VanDenBerg, 2009). Ela foi patenteada pela primeira vez em 1990 e sua comercialização iniciou-se em 2004 nos Estados Unidos. (Dhaliwal; Spurling; Molla, 2025).

Em uma análise retrospectiva, a duloxetina demonstrou apresentar um perfil de segurança favorável e eficácia em doses baixas para uso a longo prazo em pacientes com dor crônica (Moore et al., 2014), sendo também útil na redução da dor pós-operatória em diferentes intervenções cirúrgicas (Attia; Mansour, 2017). Ela é o único antidepressivo que demonstra eficácia consistente e reprodutível quando comparada ao placebo ou a outros antidepressivos no tratamento de fibromialgia, dor nos nervos e dor musculoesquelética (Birkinshaw et al., 2023).

A dor aguda é caracterizada como uma resposta fisiológica a um estímulo nocivo, com duração inferior a três meses, geralmente associada a processos inflamatórios, traumas ou intervenções médicas, como cirurgias (Pope et al., 2017). No contexto cirúrgico, essa dor resulta da lesão tecidual provocada pelo procedimento e tende a regredir à medida que a cicatrização ocorre (Small; Laycock, 2020). No entanto, estima-se que apenas cerca de 25% dos pacientes recebem tratamento adequado para a dor aguda pós-operatória (Sommer et al., 2008).

Por outro lado, a dor crônica é uma condição debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo definida como uma dor persistente ou recorrente com duração superior a três meses. Diferentemente da dor aguda, que possui função protetora ao sinalizar dano tecidual iminente, a dor crônica perde esse papel biológico e passa a ser reconhecida como uma doença em si, comprometendo significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Hooten, 2016).

Entre as abordagens farmacológicas para o tratamento da dor, estão os psicofármacos, que desempenham um papel fundamental. Os antidepressivos IRSN estão entre os mais estudados nesse contexto, sendo eficazes na redução da sensação dolorosa por meio da modulação dos neurotransmissores no sistema nervoso central (Szok et al., 2019), agindo nas vias descendentes da dor (Chen et al., 2025).

Atualmente, na literatura, constam diversas revisões sistemáticas sobre a duloxetina: na dor neuropática (Finnerup et al., 2015), tratamento de osteoartrite de quadril e joelho (Katz; Arant; Loeser, 2021), neuropatia periférica induzida por quimioterapia (Zhang, 2021), dor lombar crônica (Migliorini et al., 2021), fibromialgia (Migliorini et al., 2023), dor pré e pós-operatória em cirurgias laparoscópicas ginecológicas (Baradwan et al., 2022), em cirurgias de prótese de quadril ou joelho

(Jones et al., 2023), após cirurgias de coluna (Aleid et al., 2025), entre outros. Embora existam numerosas revisões sistemáticas abordando o uso da duloxetina no manejo de diferentes tipos de dor, a literatura ainda carece de uma síntese abrangente que consolide os achados dessas revisões e avalie de forma crítica a confiabilidade metodológica de cada uma. Assim, este estudo propõe a realização de uma revisão guarda-chuva (*umbrella review*) com o objetivo de reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso da duloxetina no controle da dor perioperatória.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Tema

O uso de duloxetina no manejo da dor perioperatória: uma revisão guarda-chuva.

2.1.2 Problemas

Qual é a eficácia e o perfil de segurança da duloxetina, utilizada isoladamente ou em combinação com outras terapias, no manejo de dor perioperatória?

Para quais cirurgias há síntese de evidências para o uso da duloxetina no manejo da dor pré ou pós-operatória?

Existem lacunas ou inconsistências nas evidências disponíveis sobre o uso da duloxetina no manejo da dor perioperatória na literatura secundária?

Quais as principais contraindicações para o uso da duloxetina no manejo de dor no período perioperatório?

Qual é a relação entre a dose de duloxetina administrada e sua eficácia analgésica na dor pré e pós-operatória?

As revisões sistemáticas disponíveis aderem aos padrões de rigor metodológico para síntese de evidências e permitem uma avaliação crítica da qualidade das evidências primárias?

2.1.3 Hipóteses

A duloxetina apresenta eficácia e segurança significativas no manejo da dor perioperatória. O uso da duloxetina em abordagem multimodal (associação com outros fármacos) potencializa seus efeitos analgésicos.

Na literatura há sínteses de evidências que dão suporte ao uso da duloxetina no manejo de dor perioperatória em cirurgias ortopédicas, ginecológicas e do trato gastrointestinal.

Existem lacunas na literatura secundária quanto à aplicação da duloxetina na dor pré e pós-operatória em populações clínicas específicas.

As principais contraindicações da duloxetina no manejo da dor perioperatória estão relacionadas ao risco de toxicidade hepática, interações medicamentosas serotoninérgicas e instabilidade hemodinâmica.

A eficácia analgésica da duloxetina geralmente é alcançada com doses de 60 mg por dia, sendo que podem ser necessárias doses mais elevadas a depender do procedimento cirúrgico.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas é heterogênea, limitando as inferências possíveis a partir da literatura secundária.

2.1.4 Objetivos

Geral

Avaliar e sintetizar as evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-análises disponíveis na literatura sobre o uso da duloxetina no manejo da dor perioperatória.

Específicos

Avaliar o perfil de segurança e eficácia da duloxetina no manejo de dor pré e pós-operatória, bem como sua aplicabilidade tanto como monoterapia quanto como parte de regimes analgésicos multimodais.

Identificar quais os tipos de cirurgias que possuem síntese de evidências para o uso da duloxetina no manejo da dor perioperatória.

Identificar as lacunas e inconsistências metodológicas sobre o uso da duloxetina para o tratamento da dor perioperatória na literatura secundária.

Avaliar as principais contraindicações clínicas do uso de duloxetina no manejo da dor pré e

pós-operatória, assim como possíveis interações medicamentosas do seu uso com outros fármacos utilizados no manejo da dor.

Avaliar a relação entre as diferentes doses de duloxetina (30mg, 60mg e 120mg) e sua eficácia analgésica.

Avaliar o volume e a qualidade das evidências para as diferentes aplicações de duloxetina para o tratamento da dor perioperatória.

2.1.5 Justificativa

A dor perioperatória constitui uma das principais complicações associadas aos procedimentos cirúrgicos, estando presente tanto no período pré quanto no pós-operatório e exercendo impacto direto na recuperação do paciente e na duração da internação hospitalar (Chen; Chen; Qian, 2021). Quando inadequadamente controlada, associa-se a piores desfechos clínicos, maior consumo de opioides, aumento das taxas de complicações e redução da qualidade de vida no pós-operatório (Gan, 2017). O manejo eficaz da dor no contexto cirúrgico representa um dos pilares da assistência perioperatória moderna, exigindo, portanto, estratégias analgésicas baseadas em evidências sólidas de eficácia e segurança.

Nesse cenário, a duloxetina — um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) — atualmente, é o único antidepressivo com eficácia comprovada no tratamento da dor crônica para adultos (Birkinshaw et al., 2023). Existem múltiplas revisões sistemáticas acerca do uso da duloxetina no manejo da dor em diferentes patologias, mas nenhuma síntese abrangente das evidências sobre sua aplicação no controle da dor no período perioperatório em diferentes tipos de cirurgias.

Nesse sentido, esse trabalho visa a realização de uma revisão sistemática de revisões sistemáticas — também denominada revisão guarda-chuva (*umbrella review*) — com o intuito de reunir, analisar criticamente e sintetizar as sínteses disponíveis sobre o uso da duloxetina no controle da dor no período perioperatório. Essa abordagem permitirá avaliar de forma abrangente sua eficácia, segurança, efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas, bem como mapear as lacunas existentes na literatura atual, possibilitando, assim, a aplicação da duloxetina em outros cenários cirúrgicos, para além daqueles previamente descritos na literatura.

Assim, com a execução do presente projeto, será possível consolidar o conhecimento científico existente sobre a duloxetina no manejo da dor no pré e pós-operatório, de modo a aprimorar a prática clínica com base em evidências de alta qualidade, beneficiando tanto os pacientes quanto os sistemas de saúde por meio de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras.

Ainda, os resultados obtidos poderão orientar futuras pesquisas, ao evidenciar lacunas metodológicas ou áreas ainda não suficientemente exploradas. Portanto, este estudo representa uma contribuição relevante para o avanço do conhecimento na área da farmacologia clínica da dor, promovendo uma assistência médica mais qualificada.

2.1.6 Referencial teórico

2.1.6.1 Aspectos Farmacológicos da Duloxetina

A duloxetina é um fármaco inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), sendo classificado como um antidepressivo e amplamente utilizado no tratamento de sintomas emocionais/psicológicos e físicos dolorosos associados principalmente à depressão (Bymaster et al., 2005). Além de seus efeitos serotoninérgicos e noradrenérgicos, possui fraca inibição na recaptação de dopamina e apresenta baixa afinidade de ligação para outros receptores do Sistema Nervoso Central (SNC), como receptores adrenérgicos, muscarínicos (não seletivos), histamínicos H1, de dopamina D2, receptores 5-HT1A, 5-HT1D e 5-HT2C; e receptores opioides (Bymaster et al., 2001; Gahimer et al., 2007). Para entender a eficácia e seu amplo espectro de uso, é importante considerar todos os fatores que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica desse IRSN (Knadler et al., 2011).

Conforme estudo de Lobo et al (2009) a farmacocinética da duloxetina não é significativamente afetada pelo regime posológico, pela insuficiência renal ou pela condição patológica do paciente. No entanto, fatores como sexo, idade, tabagismo, origem étnica e dose demonstraram exercer influência estatisticamente significativa sobre seus parâmetros farmacocinéticos (Lobo et al., 2009). Após a administração oral, o fármaco atinge sua concentração máxima no sangue em 6 horas e é metabolizado principalmente no fígado por enzimas do citocromo P450 - CYP1A2 e CYP2D6 -, resultando em metabólitos inativos (Knadler et al., 2011), que são eliminados predominantemente pela urina após conjugação (Lantz et al., 2003).

A coadministração de inibidores potentes da CYP1A2, como a fluvoxamina, pode elevar significativamente os níveis plasmáticos de duloxetina, aumentando o risco de toxicidade; por isso, essa combinação deve ser evitada (Lobo et al., 2008). Por outro lado, a inibição isolada da CYP2D6, como ocorre com a paroxetina, resulta em aumento mais modesto da exposição à duloxetina, o que geralmente não requer ajuste de dose, embora possa justificar monitoramento clínico em casos específicos (Knadler et al., 2011). Em contrapartida, a duloxetina atua como um

inibidor moderado da CYP2D6, sendo capaz de aumentar significativamente os níveis de fármacos metabolizados por essa enzima, como desipramina (Skinner et al., 2003), metoprolol (Preskorn et al., 2007) e tolterodina (Hua et al., 2004), o que exige precaução na coadministração com medicamentos de índice terapêutico estreito (Knadler et al., 2011).

Quanto aos efeitos adversos do uso de duloxetina, a maioria tende a ser leve e ocorrer na primeira semana de sua administração; destaca-se que o peso corporal e frequência cardíaca apresentaram modestos aumentos após 2 anos de tratamento conforme estudo (Wohlrreich et al., 2007). Esse IRSN apresenta um espectro de efeitos anticolinérgicos muito baixo, sendo mais comuns efeitos no SNC, cardiovasculares e no sistema gastrointestinal (Cipriani et al., 2012). Seus efeitos colaterais mais frequentes incluem dores de cabeça, sonolência, fadiga, náusea, xerostomia, dor abdominal, perda de peso, fraqueza, insônia, tontura, mudança na libido, constipação e diminuição do apetite; os mais graves incluem suicidalidade, síndrome serotoninérgica, hepatotoxicidade, mania, síncope, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) e hiponatremia (Dhaliwal; Spurling; Molla, 2025).

Ainda, a duloxetina possui contraindicação para pacientes com hipersensibilidade ao medicamento, em terapia recente com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e em casos de glaucoma de ângulo fechado não estabilizado, além de que deve ser evitada em casos de insuficiência renal ou hepática grave (Dhaliwal; Spurling; Molla, 2025). O uso concomitante de linezolida ou azul de metileno intravenoso com a duloxetina podem desencadear uma síndrome serotoninérgica, de forma que também deve ser evitada (Cipriani et al., 2012).

Conforme a Diretriz de Prática Clínica de 2024 da Rede Canadense para Tratamentos de Transtornos do Humor e Ansiedade (CANMAT) voltada ao manejo perinatal da depressão, ansiedade e transtornos relacionados, a duloxetina é recomendada apenas como opção de segunda linha durante a gestação e a lactação, devendo ser considerada somente quando os potenciais benefícios maternos superarem os riscos fetais ou neonatais (Vigod et al., 2025). A diretriz atribui à segurança perinatal da duloxetina um nível de evidência 3-4, baseado em estudos observacionais de alta qualidade, uma vez que os ensaios clínicos nesse contexto ainda são escassos (Vigod et al., 2025).

Por fim, vale ressaltar que não existem estudos abrangentes sobre os riscos de overdose por duloxetina, pois apesar de existirem fatalidades com o seu uso, são raras (Scanlon et al., 2016). A farmacologia do IRSN sugere que ele apresenta um amplo índice terapêutico, sendo improvável a morte por superdosagem (Shelton, 2019).

Dessa forma, a duloxetina apresenta um perfil farmacológico complexo e multifacetado, que justifica sua ampla aplicação clínica, especialmente em distúrbios depressivos e síndromes

dolorosas. Assim, o conhecimento aprofundado de sua farmacologia é fundamental para garantir um uso seguro e eficaz, individualizando o tratamento conforme o perfil clínico de cada paciente.

2.1.6.2 Fisiopatologia e Classificações da Dor

A dor é o sintoma mais comum na prática médica, sendo a compreensão de sua fisiopatologia de extrema importância para tratar cada uma de suas manifestações (Loeser; Melzack, 1999). Ela apresenta uma natureza dual, visto que constitui-se como um fenômeno de proteção biológica, mas que pode se tornar patológica, afetando o cotidiano e a qualidade de vida do paciente (Raffaelli; Arnaudo, 2017).

Ademais, é fundamental diferenciar os conceitos de dor e nocicepção, pois embora estejam relacionados, representam fenômenos distintos no contexto neurofisiológico e perceptivo. Enquanto dor é uma experiência consciente e subjetiva de um sentimento ou sensação, nocicepção é a ativação de vias neurais, por meio de algum estímulo - mecânico, térmico ou químico -, potencialmente prejudicial que resulta em uma resposta comportamental, que está associada à retração ou fuga (Leung, 2015).

Ainda, para compreender como a dor é processada no organismo, é preciso conhecer a anatomia e fisiologia do sistema sensorial. De forma geral, na nocicepção, os nervos sensoriais aferentes são responsáveis por enviar diversas informações ao cérebro; os órgãos sensoriais terminais possuem receptores localizados na pele e tecidos, que são ativados por diferentes estímulos, gerando um potencial de ação que se propaga pelo corpo celular do nervo, que faz sinapse com neurônios da medula espinhal e conduz, por fim, o potencial de ação ao cérebro através das vias espinotalâmica e espinoparabraquial (Lee; Neumeister, 2020).

O início da via da dor ocorre na periferia, onde as terminações nervosas livres dos neurônios aferentes primários detectam estímulos que podem ser mecânicos, térmicos ou químicos (Yam et al., 2018). A partir desse ponto, a dor é processada por meio de quatro etapas fisiológicas principais: transdução, transmissão, modulação e percepção. A transdução corresponde aos processos em que os estímulos dolorosos ativam as terminações nervosas; a transmissão refere-se ao transporte do potencial de ação do local de lesão para as regiões do cérebro responsáveis pela percepção (Institute of Medicine (US) Committee on Pain et al., 1987); a modulação pode ocorrer em todas as etapas da via nociceptiva, podendo ocorrer uma regulação positiva ou negativa (Yam et al., 2018); a percepção corresponde à consciência produzida pelos sinais sensoriais no indivíduo (Institute of Medicine (US) Committee on Pain et al., 1987).

Com base nos mecanismos da dor, ela pode ser classificada em três tipos: nociceptiva,

neuropática e inflamatória (Yam et al., 2018). A nociceptiva consiste na resposta do sistema nervoso do organismo a estímulos potencialmente nocivos através dos nociceptores, responsáveis pela detecção inicial das sensações dolorosas (Yam et al., 2018). Já a dor neuropática corresponde à dor por lesão ou doença que afete o sistema somatossensorial, podendo ser dividida em periférica e central a depender do local acometido (Treede et al., 2008). Por último, a dor inflamatória ocorre geralmente devido ao acúmulo de neutrófilos no local da lesão e pela liberação de outros mediadores pró-inflamatórios (Yoo et al., 2011), sendo uma resposta biológica aos estímulos nocivos com a finalidade de reparar o tecido lesado (Yam et al., 2018).

Além disso, quanto ao tempo de duração, a dor divide-se em aguda e crônica. A dor aguda possui um papel importante na cura, ocorrendo em resposta a traumas teciduais e configurando-se como um processo psicofisiológico desagradável, servindo como sinal de alarme ao paciente (Cohen; Vase; Hooten, 2021). Entretanto, uma vez que esse período de alarme passa, a dor não se torna mais necessária, transformando-se em uma patologia por si só (Clauw et al., 2019). Apesar de não haver um momento exato em que a dor aguda se torna crônica, é aceito que a dor que persiste por mais de 3 meses é classificada como crônica (Treede et al., 2019).

Vale ressaltar, ainda, que o processamento de informações nociceptivas envolve diversos neurotransmissores, como a norepinefrina e a serotonina (Yam et al., 2018), ambos implicados em mecanismos endógenos de analgesia, modulando a transmissão de estímulos periféricos dolorosos, de modo que agem bloqueando a ativação de neurônios no corno dorsal da medula espinhal (Willis; Westlund, 1997). Assim, a compreensão dos mecanismos neurobiológicos, das vias de transmissão e da fisiopatologia da dor é fundamental para compreender o mecanismo de ação de cada fármaco utilizado no seu tratamento, além de ser imprescindível para o desenvolvimento de novas terapêuticas.

2.1.6.3 Aplicações da Duloxetina nos Diferentes Tipos de Dor

Os fármacos antidepressivos, cuja principal função está relacionada ao tratamento de patologias psiquiátricas, ainda apresentam evidências de possuir efeitos analgésicos para dor crônica (Obata, 2017). A duloxetina, além de seu conhecido efeito na inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina, também age nos canais de sódio voltagem dependentes, bloqueando-os, o que desencadeia benefícios no processo doloroso (Wang; Calderon; Kuo Wang, 2010). Ela apresenta seu uso aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de transtorno depressivo maior (TDM), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), fibromialgia, neuropatia periférica diabética e dor musculoesquelética crônica (Dhaliwal; Spurling; Molla, 2025).

Foi provado que a duloxetina pode ser utilizada ao invés da pregabalina, para tratar a hiperalgesia pós-operatória, pois apresenta efeito analgésico semelhante e menor incidência de efeitos negativos na cognição dos pacientes (Altıparmak; Güzel; Gümüř Demirbilek, 2018). O fármaco também foi testado para dor pós-operatória em cirurgias ginecológicas laparoscópicas (Baradwan et al., 2022), cirurgias de estenose do canal lombar (Govil et al., 2020), cirurgias de coluna (Bedin et al., 2017), após artroplastia de joelho (YaDeau et al., 2016), após histerectomia abdominal (Castro-Alves et al., 2016), histerectomia laparoscópica (Takmaz et al., 2020), colecistectomia radical aberta em pacientes com câncer (Haider et al., 2022), hemorroidectomia (Gerber et al., 2022), toracotomia (Abdelghafar et al., 2022), entre outros. A duloxetina também já foi constatada benéfica quando utilizada no pré-operatório para melhorar a dor e o período de recuperação de pacientes submetidas à mastectomia radical modificada (Hetta et al., 2020). Estuda-se sua ação tanto em regimes multimodais de fármacos como unimodal.

Em estudo conduzido por Kiso et al., 2018 em modelo animal de fibromialgia induzida por reserpina, a duloxetina restaurou a neurotransmissão monoaminérgica nas vias descendentes de modulação da dor na medula espinhal, de modo que o corno dorsal desses animais apresentou redução nos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina, fato que foi associado à diminuição do limiar da dor muscular (Kiso et al., 2018). Assim, comprova-se o papel de vias descendentes monoaminérgicas, a nível espinal, como importantes na redução da dor fibromiálgica, corroboradas tanto por vias noradrenérgicas e serotoninérgicas, quanto pelo aumento de dopamina que está relacionado à inibição do transportador de norepinefrina, amplificando a analgesia (Kiso et al., 2018). Atualmente, é recomendada a combinação entre abordagens farmacológicas e não-farmacológicas no tratamento da fibromialgia, como a prática de exercício físico, terapias de movimento meditativas e técnicas de redução do estresse baseadas em *mindfulness* (Macfarlane et al., 2017).

Ainda, a duloxetina é considerada primeira linha no tratamento da dor neuropática (Cruccu; Truini, 2017), sendo, portanto, muito utilizada para dor neuropática periférica diabética, apresentando analgesia e eficácia semelhante à amitriptilina (Tsfaye et al., 2022). Também destaca-se no tratamento da dor neuropática de pacientes com câncer de pulmão (Gül; Tepetam; Gül, 2020).

Esse IRSN também é utilizado para dor musculoesquelética crônica, podendo ser utilizado em pacientes com depressão e/ou ansiedade concomitantes, ou como monoterapia; os mecanismos pelos quais a duloxetina exerce analgesia nesse tipo de dor ainda permanecem incertos, mas acredita-se que envolvam as vias inibitórias descendentes da dor (Smith; Smith; Smith, 2012). Além disso, sua ação é amplamente avaliada em casos de lombalgia crônica, sendo considerada superior

ao placebo entre a terceira e décima primeira semana de tratamento em estudo com pacientes adultos com lombalgia crônica não radicular (Skljarevski et al., 2009).

Portanto, a duloxetina destaca-se como um agente farmacológico versátil e eficaz no manejo da dor crônica, atuando em diversos mecanismos neuroquímicos envolvidos na modulação nociceptiva. Sua aplicabilidade clínica vai além dos transtornos psiquiátricos, alcançando um papel relevante em contextos de dor neuropática, musculoesquelética e pós-operatória, com evidências crescentes de sua eficácia tanto em monoterapia quanto em terapia adjuvante. Esses achados reforçam a importância de seu uso racional e individualizado, considerando-se as particularidades de cada quadro clínico e o perfil do paciente.

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, documental, retrospectivo, descritivo e analítico, do tipo revisão guarda-chuva (umbrella review).

2.1.7.2 Local e período de realização

O presente estudo será realizado junto à Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Passo Fundo, em Passo Fundo, Rio Grande do Sul, no período de agosto de 2025 a julho de 2026.

2.1.7.3 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão do presente trabalho incluem: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que avaliem o uso da duloxetina, isolada ou como adjuvante, para o tratamento de dor no contexto perioperatório; estudos que apresentem ao menos um desfecho relacionado à dor (intensidade, funcionalidade ou segurança). Na etapa de triagem por título e resumo, os artigos que não puderem ser excluídos com segurança com base nas informações disponíveis serão encaminhados para a análise do texto completo.

Os critérios de exclusão incluem: revisões que não envolvam dor no contexto perioperatório, que não avaliem o uso de duloxetina, que não incluam desfechos relacionados à dor, e/ou que não especifiquem claramente os desfechos analisados.

2.1.7.4 Definição da estratégia PICOt

Quadro 1 - Estratégia PICOt

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou Problema	Abrange pacientes de qualquer idade e sexo que apresentam dor em contextos perioperatórios.
I	Intervenção	Uso de duloxetina para o manejo de dor, seja como monoterapia ou como parte multimodal de um tratamento.
C	Comparação	Placebos, grupos controle ou outros fármacos utilizados no manejo da dor - como anticonvulsivantes, opioides, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou outros antidepressivos.
O	Desfecho (“outcomes”)	Relacionam-se com a intensidade da dor e o impacto nas atividades diárias e qualidade de vida dos pacientes após uso de duloxetina, além da segurança, eficácia, possíveis ocorrências de efeitos adversos e interações medicamentosas.
t	Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise.

Fonte: elaborado pela autora (2025)

2.1.7.5 Estratégia de busca

A busca será realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, Web of Science, Cochrane Library e Embase. Na base de dados Web of Science, serão feitas buscas nas bases de dados Core Collection e SciELO Citation Index.

Será utilizada uma estratégia de busca devidamente adaptada às especificidades de cada base de dados (Quadro 2), utilizando descritores controlados, como MeSH para o PubMed, combinados com palavras-chave livres para ampliar a sensibilidade da busca. Os descritores serão combinados por meio dos operadores booleanos AND - associando termos de interesse - e OR -

associando termos sinônimos. Não serão utilizados filtros adicionais. Além disso, será realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos, com o objetivo de identificar revisões sistemáticas adicionais potencialmente relevantes.

Quadro 2 - Linhas de busca para cada base

Base de dados	Linha de busca
PubMed	("Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Duloxetine" OR "Cymbalta") AND ("Pain"[Mesh] OR "pain*" OR "physical suffering" OR "ache*" OR "Acute Pain"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR "Musculoskeletal Pain"[Mesh] OR "Visceral Pain"[Mesh] OR "Neuralgia"[Mesh] OR "Pain, Postoperative"[Mesh] OR "surgical" OR "surgery") AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "systematic review" OR "meta-analysis" OR "meta analysis")
Web of Science	TS=(("Duloxetine" OR "Cymbalta") AND ("pain*" OR "physical suffering" OR "ache*" OR "surgical" OR "surgery") AND ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "meta analysis"))
Cochrane Library	("Duloxetine" OR "Cymbalta") AND (pain* OR "physical suffering" OR ache* OR "surgical" OR "surgery")
Embase	('duloxetine'/exp OR 'duloxetine' OR 'duloxetine':ti,ab,kw OR 'cymbalta':ti,ab,kw) AND ('pain*':ti,ab,kw OR 'physical suffering':ti,ab,kw OR 'ache*':ti,ab,kw OR 'pain'/exp OR 'pain' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'musculoskeletal pain' OR 'visceral pain'/exp OR 'visceral pain' OR 'neuralgia'/exp OR 'neuralgia' OR 'postoperative pain'/exp OR 'postoperative pain' OR 'surgical':ti,ab,kw OR 'surgery':ti,ab,kw) AND ('systematic review':it OR 'meta-analysis':it OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis':ti,ab,kw) AND 'review'/it

Fonte: elaborado pela autora (2025)

2.1.7.6 Triagem dos resultados

A triagem dos estudos será realizada por dois revisores de forma independente, utilizando o software gratuito Rayyan para organização e identificação dos estudos elegíveis. Inicialmente, os títulos e resumos serão avaliados com base nos critérios de elegibilidade, sendo removidas as duplicatas e os artigos que se enquadram nos critérios de exclusão. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis serão lidos integralmente para decisão final de inclusão no texto do artigo. Os desacordos serão resolvidos por consenso ou por um terceiro revisor.

2.1.7.7 Extração de dados

A extração de dados será realizada de forma padronizada por meio de uma planilha elaborada no Google Planilhas - distribuição gratuita - (Apêndice A), contendo as seguintes informações principais: autor; ano e país de publicação; com ou sem metanálise; tipo de dor abordada; população estudada; intervenção (uso de duloxetina, dose); comparadores (placebo, outras drogas); desfechos avaliados (intensidade da dor, interferência funcional, eventos adversos); avaliação do risco de viés; GRADE (feito ou não e resultados); principais conclusões.

2.1.7.8 Avaliação de risco de viés

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas será avaliada por dois revisores independentes utilizando a ferramenta AMSTAR 2 - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* - (Anexo A), composta por 16 itens que avaliam aspectos essenciais da condução das revisões sistemáticas. Será construída uma tabela com os escores de cada revisão avaliada.

2.1.7.9 Aspectos éticos

O presente estudo utilizará exclusivamente dados já publicados na literatura, sem envolver coleta de dados com seres humanos. Por essa razão, não há necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme disposto na Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde, que exclui da obrigatoriedade de apreciação ética pesquisas que utilizem exclusivamente dados de domínio público (Brasil, 2016). Todos os dados serão devidamente referenciados, respeitando os princípios da ética em pesquisa.

2.1.8 Recursos

Os recursos necessários à execução do projeto são de responsabilidade da equipe de pesquisa, e constam de:

Quadro 3 - Recursos

Item	Custo (R\$)
Computador	5.000,00
Acesso a bases de dados ou artigos pagos	500,00
Impressões para leitura	100,00
Internet	1.200,00
Valor Total (R\$)	6.800,00

Fonte: elaborado pela autora (2025)

2.1.9 Cronograma

Revisão de literatura: 11/08/2025 a 30/06/2026

Pesquisa e seleção dos artigos: 01/10/2025 a 01/06/2026

Processamento e análise de dados: 01/11/2026 a 01/06/2026

Redação e divulgação dos resultados: 01/04/2026 a 30/07/2026

Quadro 4 - Cronograma de desenvolvimento das atividades

Atividade/Período	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pesquisa e seleção dos artigos			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Processamento e análise de dados							X	X	X	X	X	
Redação e divulgação dos resultados									X	X	X	X

Fonte: elaborado pela autora (2025)

REFERÊNCIAS

- ABDELGHAFAR, Ekramy M. *et al.* The role of duloxetine in reducing opioid consumption after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. **Minerva Anestesiologica**, v. 88, n. 10, p. 780–788, out. 2022.
- ALEID, Abdulsalam Mohammed *et al.* Efficacy of Duloxetine for Postspine Surgery Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain and Behavior**, v. 15, n. 1, p. e70217, jan. 2025.
- ALTIPARMAK, Başak; GÜZEL, Çiğdem; GÜMÜŞ DEMIRBILEK, Semra. Comparison of Preoperative Administration of Pregabalin and Duloxetine on Cognitive Functions and Pain Management After Spinal Surgery: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. **The Clinical Journal of Pain**, v. 34, n. 12, p. 1114–1120, dez. 2018.
- ATTIA, Josef Zekry; MANSOUR, Haidy Salah. Perioperative Duloxetine and Etoricoxib to improve postoperative pain after lumbar Laminectomy: a randomized, double-blind, controlled study. **BMC Anesthesiology**, v. 17, p. 162, 2 dez. 2017.
- BARADWAN, Saeed *et al.* Preoperative duloxetine on postoperative pain after laparoscopic gynecological surgeries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 51, n. 3, p. 102305, mar. 2022.
- BEDIN, Antonio *et al.* Duloxetine as an Analgesic Reduces Opioid Consumption After Spine Surgery: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. **The Clinical Journal of Pain**, v. 33, n. 10, p. 865–869, out. 2017.
- BIRKINSHAW, Hollie *et al.* Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 5, p. CD014682, 10 maio 2023.
- BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. . 24 maio 2016, Sec. 1, p. 44.
- BYMASTER, F. P. *et al.* Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. **Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 871–880, dez. 2001.
- BYMASTER, Frank P. *et al.* The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 12, p. 1475–1493, 2005.
- CASTRO-ALVES, Lucas J. *et al.* Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. **Anesthesia and Analgesia**, v. 122, n. 1, p. 98–104, jan. 2016.
- CHEN, Jiatong (Steven) *et al.* Physiology, Pain. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

CHEN, Qiliang; CHEN, Erdong; QIAN, Xiang. A Narrative Review on Perioperative Pain Management Strategies in Enhanced Recovery Pathways—The Past, Present and Future. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 12, p. 2568, 10 jun. 2021.

CIPRIANI, Andrea *et al.* Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 10, n. 10, p. CD006533, 17 out. 2012.

CLAUW, Daniel J. *et al.* Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. **Postgraduate Medicine**, v. 131, n. 3, p. 185–198, abr. 2019.

COHEN, Steven P.; VASE, Lene; HOOTEN, William M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. **The Lancet**, v. 397, n. 10289, p. 2082–2097, 29 maio 2021.

CRUCCU, Giorgio; TRUINI, Andrea. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. **Pain and Therapy**, v. 6, n. Suppl 1, p. 35–42, dez. 2017.

DHALIWAL, Jaberpreet S.; SPURLING, Benjamin C.; MOLLA, Mohammed. Duloxetine. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

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

GAHIMER, James *et al.* A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. **Current Medical Research and Opinion**, v. 23, n. 1, p. 175–184, jan. 2007.

GAN, Tong J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. **Journal of Pain Research**, v. 10, p. 2287–2298, 2017.

GERBER, Marlus Tavares *et al.* Efficacy of postoperative analgesia with duloxetine in posthemorrhoidectomy pain: a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled trial. **BMC anesthesiology**, v. 22, n. 1, p. 372, 1 dez. 2022.

GOVIL, Nishith *et al.* Perioperative duloxetine as part of a multimodal analgesia regime reduces postoperative pain in lumbar canal stenosis surgery: a randomized, triple blind, and placebo-controlled trial. **The Korean Journal of Pain**, v. 33, n. 1, p. 40–47, 1 jan. 2020.

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

HAIDER, Nida *et al.* Effect of Preoperative Duloxetine Hydrochloride on Reducing Postoperative Morphine Requirement after Open Radical Cholecystectomy in Cancer Patients: A Randomized Controlled Study. **Anesthesia, Essays and Researches**, v. 16, n. 3, p. 316–320, 2022.

HETTA, Diab Fuad *et al.* Preoperative Duloxetine to improve acute pain and quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: A dose-ranging randomized controlled trial. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 67, p. 110007, dez. 2020.

HOOTEN, W. Michael. Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 91, n. 7, p. 955–970, 1 jul. 2016.

HUA, Teng C. *et al.* Effect of duloxetine on tolterodine pharmacokinetics in healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 652–656, maio 2004.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON PAIN, Disability *et al.* The Anatomy and Physiology of Pain. *In: Pain and Disability: Clinical, Behavioral, and Public Policy Perspectives.* [S.l.]: National Academies Press (US), 1987.

JONES, Ian A. *et al.* Duloxetine for Postoperative Pain Control Following Knee or Hip Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthroplasty Today**, v. 20, p. 101097, abr. 2023.

KATZ, Jeffrey N.; ARANT, Kaetlyn R.; LOESER, Richard F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. **JAMA**, v. 325, n. 6, p. 568–578, 9 fev. 2021.

KISO, Tetsuo *et al.* Effects of pregabalin and duloxetine on neurotransmitters in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of fibromyalgia. **European Journal of Pharmacology**, v. 827, p. 117–124, 15 maio 2018.

KNADLER, Mary Pat *et al.* Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 5, p. 281–294, maio 2011.

LANTZ, R. J. *et al.* Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. **Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals**, v. 31, n. 9, p. 1142–1150, set. 2003.

LEE, Greg I.; NEUMEISTER, Michael W. Pain: Pathways and Physiology. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 47, n. 2, p. 173–180, abr. 2020.

LEUNG, Eric. Physiology of Pain. *In: SACKHEIM, Kimberly A. (Org.). Pain Management and Palliative Care: A Comprehensive Guide.* New York, NY: Springer, 2015. p. 3–6.

LOBO, Evelyn D. *et al.* In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 47, n. 3, p. 191–202, 2008.

LOBO, Evelyn D. *et al.* Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: implications for dosing recommendation. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 48, n. 3, p. 189–197, 2009.

LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain: an overview. **Lancet (London, England)**, v. 353, n. 9164, p. 1607–1609, 8 maio 1999.

LUNN, Michael P. T.; HUGHES, Richard A. C.; WIFFEN, Philip J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 1, p. CD007115, 3 jan. 2014.

MACFARLANE, G. J. *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 318–328, 1 fev. 2017.

MIGLIORINI, Filippo *et al.* The pharmacological management of chronic lower back pain. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 22, n. 1, p. 109–119, jan. 2021.

MIGLIORINI, Filippo *et al.* Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 18, n. 1, p. 504, 17 jul. 2023.

MOORE, R. A. *et al.* Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder

analysis. **European Journal of Pain (London, England)**, v. 18, n. 1, p. 67–75, jan. 2014.

OBATA, Hideaki. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, p. 2483, nov. 2017.

PLATÃO. **A República**. São Paulo: Martins Fontes, 2006.

POPE, Nicole *et al.* Experiences of acute pain in children who present to a healthcare facility for treatment: a systematic review of qualitative evidence. **JBIM database of systematic reviews and implementation reports**, v. 15, n. 6, p. 1612–1644, jun. 2017.

PRESKORN, Sheldon H. *et al.* Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 28–34, fev. 2007.

RAFFAELI, William; ARNAUDO, Elisa. Pain as a disease: an overview. **Journal of Pain Research**, v. 10, p. 2003–2008, 2017.

SCANLON, Kelly Ann *et al.* Comprehensive Duloxetine Analysis in a Fatal Overdose. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 40, n. 2, p. 167–170, mar. 2016.

SHEA, Beverley J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 358, p. j4008, 21 set. 2017.

SHELTON, Richard C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 250, p. 145–180, 2019.

SKINNER, Michael H. *et al.* Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 73, n. 3, p. 170–177, mar. 2003.

SKLJAREVSKI, V. *et al.* A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. **European Journal of Neurology**, v. 16, n. 9, p. 1041–1048, set. 2009.

SMALL, C.; LAYCOCK, H. Acute postoperative pain management. **The British Journal of Surgery**, v. 107, n. 2, p. e70–e80, jan. 2020.

SMITH, Howard S.; SMITH, Eric J.; SMITH, Benjamin R. Duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 8, p. 267–277, 2012.

SOMMER, M. *et al.* The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 25, n. 4, p. 267–274, abr. 2008.

SZOK, Délia *et al.* Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. **Behavioural Neurology**, v. 2019, p. 8685954, 2019.

TAKMAZ, Ozguc *et al.* Perioperative Duloxetine for Pain Management After Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 27, n. 3, p. 665–672, 2020.

TESFAYE, Solomon *et al.* Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. **Lancet (London, England)**, v. 400, n. 10353, p. 680–690, 27 ago. 2022.

TREEDE, R. D. *et al.* Neuropathic pain. **Neurology**, v. 70, n. 18, p. 1630–1635, 29 abr. 2008.

TREEDE, Rolf-Detlef *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). **Pain**, v. 160, n. 1, p. 19–27, jan. 2019.

VIGOD, Simone N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Perinatal Mood, Anxiety, and Related Disorders: Guide de pratique 2024 du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments pour le traitement des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles connexes périnataux. **Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie**, v. 70, n. 6, p. 429–489, jun. 2025.

WANG, Sho-Ya; CALDERON, Joanna; KUO WANG, Ging. Block of neuronal Na⁺ channels by antidepressant duloxetine in a state-dependent manner. **Anesthesiology**, v. 113, n. 3, p. 655–665, set. 2010.

WILLIS, W. D.; WESTLUND, K. N. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. **Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society**, v. 14, n. 1, p. 2–31, jan. 1997.

WOHLREICH, Madelaine M. *et al.* Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. **Depression and Anxiety**, v. 24, n. 1, p. 41–52, 2007.

WRIGHT, Alan; VANDENBERG, Chad. Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. **International Journal of General Medicine**, v. 2, p. 153–162, 19 ago. 2009.

YADEAU, Jacques T. *et al.* Duloxetine and Subacute Pain after Knee Arthroplasty when Added to a Multimodal Analgesic Regimen: A Randomized, Placebo-controlled, Triple-blinded Trial. **Anesthesiology**, v. 125, n. 3, p. 561–572, set. 2016.

YAM, Mun Fei *et al.* General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2164, 24 jul. 2018.

YOO, Sa Kan *et al.* Lyn is a redox sensor that mediates leukocyte wound attraction in vivo. **Nature**, v. 480, n. 7375, p. 109–112, 20 nov. 2011.

ZHANG, Shangming. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and rehabilitation: A review. **Seminars in Oncology**, v. 48, n. 3, p. 193–207, jun. 2021.

2.1.11 Anexos

ANEXO A - AMSTAR 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
For Yes:	Optional (recommended)	
☐ Population	☐ Timeframe for follow-up	☐ Yes
☐ Intervention		☐ No
☐ Comparator group		
☐ Outcome		
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
☐ review question(s)	☐ a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	☐ Yes
☐ a search strategy	☐ a plan for investigating causes of heterogeneity	☐ Partial Yes
☐ inclusion/exclusion criteria	☐ justification for any deviations from the protocol	☐ No
☐ a risk of bias assessment		
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
☐ Explanation for including only RCTs		☐ Yes
☐ OR Explanation for including only NRSI		☐ No
☐ OR Explanation for including both RCTs and NRSI		
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
☐ searched at least 2 databases (relevant to research question)	☐ searched the reference lists / bibliographies of included studies	☐ Yes
☐ provided key word and/or search strategy	☐ searched trial/study registries	☐ Partial Yes
☐ justified publication restrictions (e.g. language)	☐ included/consulted content experts in the field	☐ No
	☐ where relevant, searched for grey literature	
	☐ conducted search within 24 months of completion of the review	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
For Yes, either ONE of the following:		
☐ at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		☐ Yes
☐ OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		☐ No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

For Yes, either ONE of the following:

- | | |
|--|------------------------------|
| ☐ at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies | ☐ Yes |
| ☐ OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer. | ☐ No |

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

For Partial Yes:

- ☐ provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| ☐ Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study | ☐ Yes |
| | ☐ Partial Yes |
| | ☐ No |

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

For Partial Yes (ALL the following):

- ☐ described populations
☐ described interventions
☐ described comparators
☐ described outcomes
☐ described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- | | |
|--|--------------------------------------|
| ☐ described population in detail | ☐ Yes |
| ☐ described intervention in detail (including doses where relevant) | ☐ Partial Yes |
| ☐ described comparator in detail (including doses where relevant) | ☐ No |
| ☐ described study's setting | |
| ☐ timeframe for follow-up | |

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCTs

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- ☐ unconcealed allocation, *and*
☐ lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- | | |
|---|---|
| ☐ allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> | ☐ Yes |
| ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | ☐ Partial Yes |
| | ☐ No |
| | ☐ Includes only NRSI |

NRSI

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- ☐ from confounding, *and*
☐ from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- | | |
|---|---|
| ☐ methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> | ☐ Yes |
| ☐ selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | ☐ Partial Yes |
| | ☐ No |
| | ☐ Includes only RCTs |

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

For Yes

- | | |
|---|------------------------------|
| ☐ Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies | ☐ Yes |
| | ☐ No |

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?									
RCTs For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND investigated the causes of any heterogeneity</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No	☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted		
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.	☐ No								
☐ AND investigated the causes of any heterogeneity	☐ No meta-analysis conducted								
For NRSI For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> <tr> <td>☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</td> <td></td> </tr> </table>		☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes	☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No	☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted	☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
☐ The authors justified combining the data in a meta-analysis	☐ Yes								
☐ AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	☐ No								
☐ AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	☐ No meta-analysis conducted								
☐ AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review									
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes	☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No		☐ No meta-analysis conducted		
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes								
☐ OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	☐ No								
	☐ No meta-analysis conducted								
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ included only low risk of bias RCTs</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes	☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No				
☐ included only low risk of bias RCTs	☐ Yes								
☐ OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	☐ No								
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ There was no significant heterogeneity in the results</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td>☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</td> <td>☐ No</td> </tr> </table>		☐ There was no significant heterogeneity in the results	☐ Yes	☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☐ No				
☐ There was no significant heterogeneity in the results	☐ Yes								
☐ OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	☐ No								
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?									
For Yes: <table border="0"> <tr> <td>☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</td> <td>☐ Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>☐ No meta-analysis conducted</td> </tr> </table>		☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes		☐ No		☐ No meta-analysis conducted		
☐ performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	☐ Yes								
	☐ No								
	☐ No meta-analysis conducted								

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

- | | |
|---|------------------------------|
| ☐ The authors reported no competing interests OR | ☐ Yes |
| ☐ The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | ☐ No |

Fonte: (Shea et al., 2017)

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

Apresentação

O presente estudo, intitulado “O Uso de Duloxetina no Manejo da Dor Perioperatória: Uma Revisão Guarda-Chuva” tem como objetivo caracterizar sistematicamente o espectro de ação da duloxetina no pré e pós-operatório de procedimentos cirúrgicos, avaliando sua segurança e eficácia, bem como buscando identificar lacunas e inconsistências metodológicas presentes na literatura secundária sobre seu uso no tratamento da dor. A pesquisa buscou reunir e sintetizar criticamente as evidências disponíveis, contribuindo para uma melhor compreensão da aplicabilidade clínica da duloxetina no período perioperatório.

Apreciação

O projeto do Trabalho de Curso foi redigido ao longo do Componente Curricular (CCr) de Trabalho de Curso I no primeiro semestre de 2025, sob orientação do Prof. Dr. Thiago Alves França e coorientação da Profª. Me. Patrícia Chedid Danna. A definição do tema e dos critérios de elegibilidade seguiu os princípios da metodologia *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins et al., 2019), sendo a estratégia de busca estruturada entre os meses de maio e junho de 2025.

O protocolo do estudo foi registrado prospectivamente na plataforma PROSPERO no mês de agosto de 2025, sob o número de identificação “CRD420251085345”. A busca pelos artigos se iniciou no mesmo mês, com artigos importados das bases de dados PubMed, Web of Science Core Collection e SciELO Citation Index, Cochrane Library e Embase.

Inicialmente, o projeto visava a inclusão de todos os artigos que contemplassem o uso de duloxetina para o manejo de diferentes tipos de dor. Considerando todas as plataformas citadas, o número inicial de artigos encontrados foi de 696, compilados no programa Rayyan. Após a detecção e exclusão dos trabalhos duplicados, restaram 415 artigos para a triagem por título e resumo, processo que foi realizado por dois revisores independentes, com a resolução dos conflitos por um terceiro avaliador. Desses, 217 se encontravam dentro dos critérios de elegibilidade e passaram para a etapa de revisão do texto completo. Entretanto, durante a triagem, foram identificadas revisões guarda-chuva recentes que contemplavam alguns dos tipos de dor que seriam avaliados - fibromialgia, dor neuropática diabética e neuropatia periférica induzida por quimioterapia -, o que tornaria a presente revisão redundante. Desse modo, e por se tratar de um número elevado de estudos para o tempo disponível de execução do Projeto de Trabalho de Curso, tornou-se necessária a restrição do escopo temático ao manejo da dor perioperatória, o que resultou na

seleção final de 31 artigos, com 1 artigo sendo excluído na etapa de leitura do texto completo. Assim, o projeto de pesquisa foi adaptado para esses fins.

A extração dos dados foi realizada de dezembro de 2025 a março de 2026 através de uma planilha elaborada no Google Planilhas. Essa planilha contemplou as variáveis: autor, ano de publicação, presença ou não de metanálise, tipo de dor abordada (pré-operatória ou pós-operatória), procedimento cirúrgico, população estudada, intervenção realizada, comparadores, desfechos avaliados, avaliação do risco de viés dos estudos primários, ferramenta GRADE para avaliar qualidade da evidência e conclusões. A qualidade metodológica das revisões foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*).

A análise dos dados consistiu em compilar e comparar criticamente os achados das revisões incluídas, buscando identificar convergências e divergências entre os estudos, bem como o grau de consistência das evidências sobre a eficácia e segurança da duloxetina no manejo de dor perioperatória. Foram observadas as cirurgias que mais fizeram uso do fármaco, os desfechos mais frequentemente avaliados e o perfil de qualidade metodológica predominante entre as revisões. Além disso, foi realizada uma síntese narrativa dos resultados, destacando as lacunas de conhecimento, limitações metodológicas e potenciais direções para futuras pesquisas. Por se tratar de uma revisão de literatura, sem coleta de dados primários envolvendo seres humanos, o presente estudo esteve isento de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Os resultados serão apresentados na forma de um artigo, publicados na revista *Pain Medicine* e disponível em: <https://academic.oup.com/painmedicine>

3. ARTIGO CIENTÍFICO

O uso de duloxetina no manejo de dor perioperatória: uma revisão guarda-chuva

Isabela Berton Wissmann¹; Patrycia Chedid Danna¹; Thiago Fonseca Alves França¹

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo - RS

RESUMO

Objetivos: Esta revisão guarda-chuva teve como objetivo sintetizar as evidências provenientes de revisões sistemáticas acerca da eficácia e segurança da duloxetina no manejo da dor perioperatória.

Métodos: Foi conduzida uma revisão guarda-chuva nas bases PubMed, Web of Science, Cochrane Library e Embase até agosto de 2025, incluindo revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que avaliaram a duloxetina em pacientes cirúrgicos. Os desfechos primários foram dor pós-operatória em repouso e ao movimento e consumo de opioides, enquanto os secundários incluíram tempo até o primeiro pedido de analgesia, tempo de internação hospitalar e eventos adversos. A qualidade metodológica foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2. **Resultados:** Foram incluídas 30 revisões sistemáticas, das quais 19 apresentaram meta-análises. Em diferentes contextos cirúrgicos, a duloxetina esteve associada a uma redução consistente da dor pós-operatória e, sobretudo, do consumo de opioides, especialmente nas primeiras 24 e 48 horas. Entretanto, a magnitude do efeito analgésico foi geralmente pequena e frequentemente acompanhada por intervalos de confiança amplos, indicando imprecisão e possível relevância clínica limitada. Observou-se heterogeneidade substancial entre os estudos, além de variabilidade nos esquemas de dose e limitações metodológicas. A duloxetina foi, em geral, bem tolerada, com eventos adversos como tontura, sonolência e boca seca. **Conclusão:** A duloxetina pode oferecer benefícios como adjuvante na analgesia multimodal, particularmente na redução do consumo de opioides. Contudo, seu uso rotineiro no perioperatório ainda carece de evidências consistentes. Estudos futuros, bem delineados e de alta qualidade, são necessários para melhor definir seu papel clínico, estratégias de dose e desfechos em longo prazo.

Palavras-chave: Duloxetina; Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; Dor perioperatória; Analgesia multimodal.

INTRODUÇÃO

A duloxetine é um fármaco antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN) utilizado para transtornos depressivos maiores e transtorno de ansiedade generalizada (TAG), além de ser aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de dor crônica (Bonilla-Jaime et al., 2022). Sua eficácia resulta da redução da sensação dolorosa por meio da modulação dos neurotransmissores no sistema nervoso central (Szok et al., 2019), agindo nas vias inibitórias descendentes da dor (Bellingham; Peng, 2010; Porreca; Ossipov; Gebhart, 2002).

No contexto cirúrgico, a dor resulta da lesão tecidual provocada pelo procedimento e tende a regredir à medida que a cicatrização ocorre (Small; Laycock, 2020). No entanto, evidências indicam que uma proporção significativa dos pacientes recebe um tratamento insatisfatório para dor aguda pós-operatória, principalmente em procedimentos de médio e grande porte (Sommer et al., 2008). Quando inadequadamente controlada, a dor associa-se a piores desfechos clínicos, maior consumo de opioides, aumento das taxas de complicações e redução da qualidade de vida no pós-operatório (Gan, 2017). Desse modo, a dor perioperatória constitui-se como um importante desafio no manejo clínico, sendo necessárias estratégias terapêuticas individualizadas (Wylde et al., 2017).

Diversos estudos avaliaram a eficácia da duloxetine no tratamento de dor pós-cirúrgica em diferentes contextos operatórios. Evidências provenientes de procedimentos abdominais, como colecistectomia aberta em pacientes com câncer e histerectomia abdominal, sugerem benefício na redução da dor e melhora da qualidade de recuperação pós operatória (Castro-Alves et al., 2016; Haider et al., 2022). De forma semelhante, em cirurgias torácicas, como a toracotomia, a duloxetine foi associada à diminuição do consumo de opioides no período pós-operatório (Abdelghafar et al., 2022). Resultados favoráveis também foram observados em procedimentos oncológicos, como a mastectomia radical modificada (Hetta et al., 2020), e em cirurgias ortopédicas da coluna, como em intervenções para estenose do canal lombar (Govil et al., 2020). Em conjunto, esses achados reforçam o potencial da duloxetine como adjuvante no manejo da dor perioperatória, embora a heterogeneidade entre os estudos ainda limite conclusões definitivas.

Entretanto, embora os achados disponíveis sejam promissores, as evidências permanecem fragmentadas em revisões voltadas a contextos cirúrgicos específicos, o que dificulta uma compreensão mais ampla acerca do papel da duloxetine no manejo da dor perioperatória. A presença dessa fragmentação da literatura limita a consolidação de recomendações clínicas mais robustas. Desse modo, o presente estudo tem como objetivo avaliar de forma abrangente as revisões sistemáticas disponíveis na literatura por meio de uma revisão guarda-chuva (*umbrella*

review), com o intuito de sintetizar as evidências atuais acerca da eficácia da duloxetina no manejo da dor perioperatória, bem como realizar uma avaliação crítica da qualidade metodológica e da robustez dessas evidências, a fim de subsidiar a tomada de decisão clínica.

MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi realizada baseada nas recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins; Green, 2008) e reportada em conformidade com o *Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA; (Moher et al., 2009). O protocolo deste estudo foi registrado no Registo Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de identificação “CRD420251085345”.

Estratégia de busca

A busca foi realizada em agosto de 2025 nas bases de dados PubMed, Web of Science (Core Collection e SciELO Citation Index), Cochrane Library e Embase. A estratégia de busca foi devidamente adaptada às especificidades de cada base de dados (Quadro 1), utilizando descritores controlados, como MeSH para o PubMed, combinados com palavras-chave livres para ampliar a sensibilidade da busca. Foram utilizados descritores referentes à duloxetina, dor, período perioperatório e revisões sistemáticas, combinados por meio dos operadores booleanos AND - associando termos de interesse - e OR - associando termos sinônimos. Não foram utilizados filtros adicionais. Além disso, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências dos artigos incluídos para identificar possíveis revisões sistemáticas potencialmente relevantes para o estudo.

Quadro 1 - Linhas de busca por base da dados

Base de dados	Linha de busca
PubMed	("Duloxetine Hydrochloride"[Mesh] OR "Duloxetine" OR "Cymbalta") AND ("Pain"[Mesh] OR "pain*" OR "physical suffering" OR "ache*" OR "Acute Pain"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR "Musculoskeletal Pain"[Mesh] OR "Visceral Pain"[Mesh] OR "Neuralgia"[Mesh] OR "Pain, Postoperative"[Mesh] OR "surgical" OR "surgery") AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "systematic review" OR "meta-analysis" OR "meta analysis")
Web of Science	TS= (("Duloxetine" OR "Cymbalta") AND ("pain*" OR "physical suffering" OR "ache*" OR "surgical" OR "surgery") AND ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "meta analysis"))
Cochrane Library	("Duloxetine" OR "Cymbalta") AND (pain* OR "physical suffering" OR

	ache* OR "surgical" OR "surgery")
Embase	('duloxetine'/exp OR 'duloxetine' OR 'duloxetine'.ti,ab,kw OR 'cymbalta'.ti,ab,kw) AND ('pain*.ti,ab,kw OR 'physical suffering'.ti,ab,kw OR 'ache*.ti,ab,kw OR 'pain'/exp OR 'pain' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'musculoskeletal pain' OR 'visceral pain'/exp OR 'visceral pain' OR 'neuralgia'/exp OR 'neuralgia' OR 'postoperative pain'/exp OR 'postoperative pain' OR 'surgical'.ti,ab,kw OR 'surgery'.ti,ab,kw) AND ('systematic review'.it OR 'meta-analysis'.it OR 'systematic review'.ti,ab,kw OR 'meta-analysis'.ti,ab,kw OR 'meta analysis'.ti,ab,kw) AND 'review'/it

Fonte: elaborado pelos autores (2026)

Crítérios de elegibilidade

Essa revisão sistemática incluiu revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que avaliaram o uso da duloxetina, isolada ou como adjuvante, para o tratamento de dor no contexto perioperatório e reportaram pelo menos um desfecho relacionado à dor, os quais serão descritos detalhadamente na seção subsequente, em pacientes de qualquer idade ou sexo. Na etapa de triagem por título e resumo, os artigos que não puderam ser excluídos com segurança com base nas informações disponíveis foram encaminhados para a análise do texto completo. Os critérios de exclusão incluíram: revisões que não envolveram uso de duloxetina, que não incluíram desfechos relacionados à dor, e/ou que não especificaram claramente os desfechos analisados.

Seleção dos estudos

Os resultados iniciais da pesquisa foram agrupados utilizando o software gratuito Rayyan (Ouzzani et al., 2016), no qual foram detectados e removidos os estudos duplicados. A triagem inicial dos estudos por títulos e resumos foi realizada por dois revisores de forma independente (I.W. e V.K.) com base nos critérios de elegibilidade. Posteriormente, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram lidos integralmente para decisão final de inclusão no texto do artigo.

Desfechos de interesse e definições

Os desfechos principais desta revisão sistemática incluíram escores de dor em repouso e dor ao movimento em diferentes momentos do pós-operatório, consumo de opioides, tempo de permanência hospitalar e tempo até o primeiro pedido de analgesia. Adicionalmente, foram avaliados desfechos secundários, incluindo efeitos adversos, como náuseas e vômitos, prurido, cefaleia, tontura, sonolência, xerostomia, constipação, perda de apetite, fadiga e insônia. Esses desfechos refletem tanto a intensidade da dor quanto seu impacto nas atividades diárias e na

qualidade de vida dos pacientes após o uso de duloxetina, bem como sua segurança e eficácia.

Qualidade da evidência

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada por dois revisores independentes (I.W. e V.K.) utilizando a ferramenta AMSTAR 2 - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* - (Shea et al., 2017), composta por 16 domínios que avaliam aspectos essenciais da condução de revisões sistemáticas, como a existência de um protocolo previamente registrado, bem como aspectos da estratégia de busca, seleção dos estudos, avaliação do risco de viés e métodos de síntese dos resultados. Dentre esses, sete são considerados domínios críticos (itens 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15), que estão descritos na Tabela 2. A classificação global da qualidade metodológica foi realizada conforme as recomendações da ferramenta: alta (nenhuma ou uma fraqueza não crítica), moderada (mais de uma fraqueza não crítica), baixa (presença de uma fraqueza crítica, com ou sem fraquezas não críticas) e criticamente baixa (presença de mais de uma fraqueza crítica). Assim, a presença de resposta “não” em um domínio crítico implica classificação como baixa qualidade, enquanto duas ou mais respostas “não” em domínios críticos resultam em classificação como criticamente baixa.

Extração de dados

Um autor (I.W.) realizou a extração de dados dos estudos incluídos para uma tabela do Google Planilhas. Os dados extraídos consistiram em nome do primeiro autor, ano e país de publicação, a presença ou não de metanálise, tipo de cirurgia abordada, características da população estudada, número de estudos e de pacientes incluídos na revisão, intervenção, controle, desfechos avaliados, escala de dor utilizada, escala de opióide utilizada, avaliação do risco de viés presente na revisão, GRADE (realizado ou não e resultados), limitações e conclusões dos estudos. Ainda, os dados das meta-análises realizadas nos estudos incluídos foram extraídos para uma segunda tabela, sendo agrupados conforme desfecho avaliado.

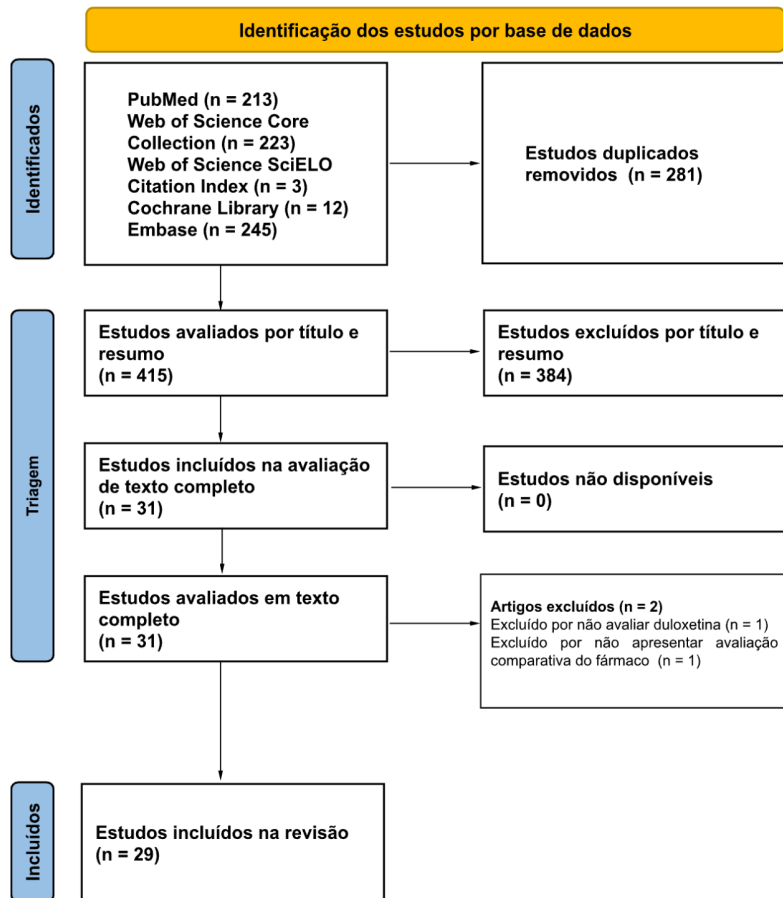
RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca inicial nas bases de dados identificou um total de 696 registros. Após a remoção de duplicatas por meio do software Rayyan, 415 estudos restaram para a triagem por título e resumo. Nessa etapa, 384 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Assim, 31 artigos foram selecionados para a etapa de leitura do texto completo. Após a avaliação do texto na íntegra, 29 revisões sistemáticas foram incluídas na revisão. O processo de seleção dos estudos

está detalhado por meio de um fluxograma conforme as recomendações do PRISMA Statement (Figura 1).

FIGURA 1. Fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)



Características dos estudos incluídos

As 29 revisões sistemáticas incluídas na presente revisão foram conduzidas entre os anos de 2019 e 2025. Destas, 19 apresentaram meta-análises com avaliação da duloxetine. As cirurgias avaliadas pelas revisões englobaram diversas categorias, como cirurgias ortopédicas (n=10), cirurgias de coluna (n=6), cirurgias ginecológicas (n=2), histerectomias (n=1), colecistectomias (n=1), cirurgias mamárias (n=1), osteotomia tibial alta (n=1) e cirurgias variadas (n=7). Ainda, as populações foram compostas majoritariamente por pacientes adultos (≥ 18 anos) submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos, incluindo, em alguns estudos, populações específicas como mulheres submetidas a cirurgias ginecológicas ou pacientes com osteoartrite candidatos à artroplastia.

A maioria das intervenções consistiu na administração perioperatória de duloxetina, predominantemente em doses de 30 mg a 60 mg. O início da medicação variou entre os estudos, podendo ocorrer no período pré-operatório — desde algumas horas até dias antes do procedimento cirúrgico — ou no pós-operatório, com manutenção do tratamento após a cirurgia por períodos variáveis. Entretanto, a expressiva heterogeneidade dos esquemas terapêuticos empregados, abrangendo diferentes doses, momentos de início e duração de uso da duloxetina, representou uma importante limitação para a síntese das evidências, reduzindo a comparabilidade entre os estudos, dificultando a identificação de um regime terapêutico ideal e impossibilitando a especificação detalhada destes parâmetros em todos os estudos avaliados. Em alguns estudos, a duloxetina foi utilizada em combinação com regimes analgésicos multimodais, enquanto os comparadores incluíram predominantemente placebo, ausência de intervenção ou agentes ativos, como outros analgésicos.

Os principais desfechos avaliados nos estudos foram intensidade da dor pós-operatória em diferentes momentos (variando de 2 horas até meses após o procedimento) através das escalas VAS (*visual analogue scale*) e NRS (*numeric rating scale*), consumo de opioides - frequentemente expresso em equivalentes de morfina, incluindo *oral morphine equivalents* (OME), *morphine milligram equivalents* (MME) e *intravenous morphine equivalents* (IVME) -, e tempo até o primeiro pedido de analgesia. Adicionalmente, foram amplamente reportados eventos adversos, incluindo náuseas e vômitos pós-operatórios, tontura, sonolência, boca seca, constipação, fadiga e insônia.

Entre as 10 revisões sistemáticas que não realizaram meta-análise — duas das quais apresentaram meta-análise, porém sem avaliar a duloxetina de forma isolada (Barros et al., 2025; Carley et al., 2021) —, os achados foram apresentados de forma narrativa e, de modo geral, mostraram tendência favorável ao uso perioperatório da duloxetina. Os benefícios mais frequentemente descritos envolveram redução da dor pós-operatória e diminuição do consumo de opioides, observados principalmente em artroplastias de joelho (Karimiyyarandi; Karbasfrushan, 2022; Kouhestani et al., 2023), cirurgias de coluna (Bayoumi et al., 2019; Noshahr et al., 2024), colecistectomia laparoscópica (Bourgeois et al., 2024) e outros procedimentos ortopédicos (Harder et al., 2024; Ifarraguerri et al., 2024). Em contrapartida, a revisão de Nair et al. (2023), que avaliou pacientes submetidas à histerectomia, identificou resultados divergentes entre os estudos quanto à eficácia da duloxetina. Em relação à segurança, a duloxetina foi geralmente bem tolerada, sem aumento consistente de eventos adversos graves. No entanto, a maioria dessas revisões destacou limitações metodológicas e a insuficiência das evidências disponíveis, recomendando a realização de

novos estudos com maior rigor metodológico antes que o uso da duloxetina possa ser apoiado de forma consistente no manejo da dor perioperatória.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autor, ano de publicação	Metanálise	Tipo de cirurgia abordada	População	Número de estudos incluídos (K)	Número de pacientes avaliados (n)	Intervenção	Controle	Desfechos avaliados	Escala de dor utilizada	Escala de opióide utilizada	Conclusões
Zorrilla-Vaca et al., 2019	Sim	Coluna, artroplastia total de joelho, ginecológicas e mastectomia	Adultos	K = 9 RCTs	n = 574	Duloxetina no perioperatório (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 2 dias do pré-operatório a 6 semanas do pós-operatório)	Placebo	Dor pós-operatória (2, 4, 6, 24 e 48 horas); administração de opioides pós-operatórios, efeitos colaterais (PONV, prurido, tontura e dor de cabeça)	VAS	OME	A administração de duloxetina no período perioperatório agudo está associada a uma redução significativa da dor pós-operatória imediata (4–48 horas) e da administração de opioides, em comparação com o placebo. Seu uso está associado a uma redução significativa da náusea e vômito pós-operatórios (PONV)
Bayoumi et al., 2019	Não	Coluna	Adultos	K = 1 RCT	Não especificado	Duloxetina sem posologia descrita	Não especificado	Eficácia da monoterapia com duloxetina em pacientes com dor lombar crônica; efeitos adversos	Não especificado	Não especificado	A monoterapia com duloxetina reduziu os níveis de dor em um dos estudos. Não foram observadas alterações significativas nos sinais vitais, nos exames laboratoriais e nas funções cardíacas com seu uso
De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020	Sim	Coluna, joelho, quadril, ginecológicas, cirurgia de mamas	Adultos	K = 30 RCTs	n = 853	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 3 dias do pré-operatório a 6 semanas do pós-operatório)	Placebo	Consumo de analgésicos, dor pós-operatória, consumo de opioides pós-operatórios. Efeitos colaterais atribuíveis à duloxetina durante as primeiras 48 horas pós-operatórias	NRS	OME	Embora tenham sido observados efeitos estatisticamente significativos da duloxetina sobre a dor pós-operatória e o consumo de opioides durante as primeiras 48 horas pós-operatórias, os tamanhos dos efeitos ficaram abaixo das diferenças mínimas clinicamente relevantes esperadas

Schnabel et al., 2021	Sim	Hérnia lombar, mastectomia, laminectomia lombar, fusão da coluna lombar, histerectomia, cirurgia de quadril, estenose de canal lombar, prótese de quadril, cirurgia de coluna, laparoscopia ginecológica, artroplastia de joelho unilateral, mastectomia, matectomia radical, artroplastia de joelho	Adultos de ambos os sexos	K = 13 RCTs	n = 908	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 2 semanas do pré-operatório a 3 meses do pós-operatório) podendo estar associada a outros medicamentos	Placebo, pregabalina ou etoricoxibe	Dor aguda pós-operatória em repouso/durante o movimento (<2, 24, 48 horas após a cirurgia), número de pacientes com dor pós-cirúrgica crônica (3, 6 meses após a cirurgia) e eventos adversos relacionados aos SSNRI (tontura, taquicardia, cefaleia); consumo de opioides em mg (<2, 24, 48 h após a cirurgia)	NRS/VAS	OME	Pacientes tratados com 60 mg de duloxetina podem apresentar redução na intensidade da dor pós-operatória após 24 horas e 48 horas e a dor pós-cirúrgica crônica pode ser reduzida após 6 meses. Eventos adversos relacionados aos SSNRI foram, em geral, pouco relatados. A duloxetina no período perioperatório deve ser considerada apenas em casos individuais
Bae et al., 2022	Sim	Coluna	Adultos	K = 3 RCTs	n = 6284	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 2 dias do pré-operatório até período pós-operatório não especificado) podendo estar associada a	Placebo ou outra intervenção ativa	Consumo total de morfina nas primeiras 24 horas do pós-operatório e a pontuação de dor às 24 horas ou no primeiro dia do pós-operatório	VAS	MME	Embora esses coadjuvantes (magnésio e duloxetina) possam ter mecanismos de ação diferentes, os efeitos analgésicos desses medicamentos coadjuvantes quando utilizados como agentes únicos foram semelhantes em nossas análises, o que não afetou a interpretação geral de nossa NMA

[illegible]

		artroplastia de joelho unilateral primária, estenose do canal lombar, miomectomia laparoscópica									
Baradwan et al., 2022	Sim	Ginecológica laparoscópica	Mulheres adultas	K = 4 RCTs	n = 244	Duloxetina 60mg no pré-operatório (sem mais especificações)	Placebo	Dor, (2, 6, 12 e 24 horas após a cirurgia), tempo necessário para o primeiro pedido de analgésico, o consumo pós-operatório de analgésicos (opioides), o tempo de internação e a incidência de diferentes efeitos colaterais (náusea, vômito, tontura, boca seca, hipotensão e perda de apetite)	VAS	Não especificado	A duloxetina administrada no pré-operatório reduziu significativamente a dor e o consumo de analgésicos no pós-operatório, além de prolongar o tempo até o primeiro pedido de analgesia, sem impacto na duração da internação hospitalar ou na ocorrência de efeitos adversos
Karimiyarandi; Karbasfrushan, 2022	Não	Artroplastia de joelho	Não especificado	K = 9 RCTs	n = 1696	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 2 semanas do pré-operatório até 8 semanas do pós-operatório)	Placebo, celecoxib e opioide	Dor ao repouso, dor pós-operatória e consumo de opioides	Não especificado	Não especificado	Em sete dos nove artigos analisados, a duloxetina reduziu a dor em pacientes submetidos à artroplastia total do joelho

Zhang et al., 2023	Sim	Artroplastia de joelho	Adultos de ambos os sexos	K = 6 RCTs	Não disponível	Duloxetina 30 ou 60mg no perioperatório (sem mais especificações)	Placebo	Dor em repouso e em movimento, consumo equivalente de morfina, efeitos adversos e tempo de internação	VAS	MME	A duloxetina mostrou-se eficaz na redução do consumo de opioides e da pontuação na VAS, sem diferenças significativas em relação aos efeitos adversos ou ao tempo de internação hospitalar
Yang et al., 2023	Sim	Artroplastia de joelho	Adultos de ambos os sexos	K = 11 RCTs	n = 1019	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60 mg com administrações que variam de 2 semanas do pré-operatório a 8 semanas do pós-operatório)	Placebo ou sem tratamento	Dor pós-operatória e consumo de analgésicos	VAS/NRS	Não especificado	A duloxetina pode reduzir a dor principalmente num período de 3 dias a 8 semanas e diminuir o consumo cumulativo de opioides em 24 horas
Jones et al., 2023	Sim	Artroplastia de joelho e quadril	Adultos	K = 8 RCTs	Não disponível	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 2 dias do pré-operatório a 8 semanas do pós-operatório)	Placebo ou sem tratamento	Dor durante o movimento e em repouso (1, 3, 7 e 14 dias, 6 semanas e 3º mês pós-operatório). Os dados sobre o uso de opioides foram obtidos às 24, 48 e 72 horas	VAS	MME	A duloxetina reduziu o consumo de opioides em 48 e 72 horas após a artroplastia total de joelho ou quadril e diminuiu os escores de dor em repouso e ao movimento em diferentes períodos do pós-operatório, sem eventos adversos graves relatados. No entanto, as conclusões definitivas são limitadas pelo pequeno tamanho da amostra e pela heterogeneidade dos estudos

Kouhestani et al., 2023	Não	Artroplastia total de joelho	Adultos	K = 8 RCTs + 1 estudo retrospectivo	n = 942	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administração s que variam de 2 dias do pré-operatório a 10 semanas do pós-operatório)	Placebo	Dor pós-operatória, consumo de opioides, eventos adversos e tempo de internação.	VAS/NRS	Sem padronização	A duloxetina reduziu a necessidade de morfina e apresentou bom perfil de segurança, sem eventos adversos graves.
Zhou et al., 2023	Sim	Artroplastia total de joelho ou quadril	Adultos e idosos	K = 8 RCTs	n = 739	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administração s que variam de 2 semanas do pré-operatório a 8 semanas do pós-operatório)	Lyrica, celecoxib ou placebo	Consumo de opioides, dor pós-operatória ao repouso e ao movimento (24 horas, 1 semana, 6 semanas e 3/6 de mês) e efeitos adversos	VAS/NRS	Não especificado	A duloxetina esteve associada à redução do consumo de opioides nas primeiras 24 horas, 48 horas, 72 horas e até uma semana após a cirurgia, além de diminuir os escores de dor no período pós-operatório precoce (até 7 dias), sem aumento significativo dos efeitos adversos em comparação aos controles.
Nair et al., 2023	Não	Histerectomia por abordagem aberta ou laparoscópica	Mulheres adultas	K = 5 RCTs	n = 347	Duloxetina pré-operatória (dose de 60mg com administração s 2 horas antes da cirurgia, com 2 estudos com segunda dose 24 horas após procedimento)	Placebo ou sem tratamento	Consumo de opioides em 24 horas, escores de dor pós-operatória, o tempo até a primeira analgesia, eventos adversos como náuseas e vômitos pós-operatórios (PONV) e o tempo de internação hospitalar	VAS	IVME	Os cinco RCTs incluídos apresentaram resultados divergentes quanto à eficácia da duloxetina após histerectomia: alguns demonstraram redução da dor pós-operatória, menor consumo de opioides e melhor recuperação, enquanto outros não observaram benefícios em comparação ao placebo e relataram maior incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Azimi et al., 2023	Sim	Artroplastia total de joelho e quadril	Adultos e idosos de ambos os sexos	K = 9 RCTs	n = 806	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administração s que variam de 2 semanas do pré-operatório a 8 semanas do pós-operatório)	Placebo	Dor em repouso ou durante a deambulação, consumo de opioides e eventos adversos (náusea/vômito, tontura, insônia, sonolência, boca seca e constipação)	NRS	OME	As evidências atuais mostram efeitos de redução do uso de opioides de baixos a moderados com o uso perioperatório de duloxetina e uma redução estatisticamente, mas não clinicamente significativa nos índices de dor. Os pacientes tratados com duloxetina apresentaram um risco aumentado de sonolência e letargia
		Artroplastia do joelho, cirurgias da coluna vertebral, mastectomias radicais modificadas, histerectomias abdominais, cirurgia ginecológica laparoscópica e colecistectomia, cirurgia do quadril, cirurgia do ombro, colectomias abertas e cirurgia de câncer abdominal	Adultos e idosos de ambos os sexos	K= 29 RCTs	n = 2043	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administração s que variam de 2 dias do pré-operatório a 2 semanas do pós-operatório)	Placebo	Dor relatados pelos pacientes (antes de 2, 2, 6, 12, 24 e 48 horas em repouso), consumo de opioides (necessidade de morfina intravenosa (IV) às 24 e 48 horas), efeitos colaterais (náusea e vômito pós-operatórios, prurido, sonolência, dor de cabeça, tontura, insônia e boca seca) da duloxetina até 48 horas após a cirurgia e tempo até a primeira analgesia de resgate	VAS/NRS (VAS scores were re-scaled to numeric rating scales)	IVME (equivalentes de morfina intravenosa em mg)	Há evidência de baixa a moderada para defender o uso da duloxetina no tratamento da dor pós-operatória. Embora quase todos os estudos mostrem resultados positivos a favor dos benefícios analgésicos terapêuticos da duloxetina em coortes cirúrgicas específicas, alguns estudos apresentam muitos vieses, amostras de pequeno porte e inconsistências na metodologia

Bourgeois et al., 2024	Não	Colecistectomia laparoscópica	Não especificado	K = 1 RCT	Não disponível	Duloxetina 60mg pré-operatória (sem mais especificações)	Placebo	Dor pós-operatória	VAS/NRS	Não especificado	O uso de duloxetina resultou em uma redução significativa nos índices de dor em todos os intervalos de tempo avaliados até 12 horas após a cirurgia, assim como diminuição no uso de de opioides.Não foram relatados efeitos colaterais adicionais.
Harder et al., 2024	Não	Cirurgia ortopédica	Não especificado	K = 6 RCTs e 1 estudos de coorte retrospectivos	Não disponível	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 75mg com administrações que variam de 2 dias do pré-operatório a 6 semanas do pós-operatório)	Placebo	Intensidade da dor e consumo de opioides	VAS	Unidades Equivalentes de Morfina (MEU)	Como coadjuvante à gabapentina , 60 mg de duloxetina antes e após a cirurgia podem reduzir a dor pós-operatória e diminuir a dependência de opioides ao inibir a recaptação noradrenérgica
Zhong et al., 2024	Sim	Artroplastia total de joelho e quadril	Adultos e idosos de ambos os sexos	K = 9 RCTs	n = 806	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 10 semanas do pré-operatório a 8 semanas do pós-operatório)	Placebo	Dor ao repouso e dor ao movimento, consumo pós-operatório de opioides e efeitos adversos (fadiga, boca seca, sonolência, náusea/vômito, constipação, insônia e tontura)	VAS	MME	A duloxetina no período perioperatório diminuiu significativamente a dor pós-operatória e o consumo de opioides, apresentando bons perfis de segurança

Noshahr et al., 2024	Não	Cirurgia de coluna	Não especificado	K = 5 RCTs, 1 estudo piloto e 1 estudo retrospectivo	n = 487	Duloxetina no perioperatório (doses de 20 a 60mg com administrações que variam de 2 semanas do pré-operatório a mais de 3 meses do pós-operatório) podendo estar associada com outros medicamentos (etoricoxibe)	Placebo	Dor pós-operatória, consumo de opioides e eventos adversos	NRS, Escala numérica verbal, Inventário Breve da Dor e VAS	Consumo total de morfina	Dois estudos demonstraram redução significativa no consumo de opioides com a administração da duloxetina. A duloxetina foi, em geral, bem tolerada, sem eventos adversos graves nem preocupações relativas à segurança e tolerabilidade. Já quanto à redução da dor, a duloxetina apresentou benefícios analgésicos em alguns estudos, porém os resultados foram inconsistentes.
Lin et al., 2024	Sim	Artroplastia total de quadril ou joelho	Adultos e idosos de ambos os sexos	K = 8 RCTs	n = 695	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 2 semanas do pré-operatório a 8 semanas do pós-operatório)	Placebo	Consumo total de opioides no período perioperatório, escores de dor em repouso ou em atividade ao longo do tempo, eventos adversos gastrointestinais, eventos adversos neurológicos e outras reações adversas	Não especificado	Total opioid consumption	A duloxetina reduziu o consumo geral de opioides no período perioperatório e aliviou os níveis de dor nas três semanas após a cirurgia, sem aumentar o risco de eventos adversos relacionados ao medicamento.

De Liyis et al., 2024	Sim	Cirurgias ginecológicas, coluna, joelho, obstétricas, abdominal, amigdalectomia, hemorroidectomia e quadril	Adultos e idosos de ambos os sexos	K = 15 RCTs	n= 1440	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administrações que variam de 3 dias do pré-operatório a 6 semanas do pós-operatório)	Placebo	Dor em repouso (às 2, 4, 6, 12, 24 e 48 horas), eventos adversos (vômitos, prurido, sonolência, tontura, dores de cabeça, náusea, sedação e boca seca)	Não especificado	Não avaliado	Houve redução significativa na pontuação da dor em repouso às 24 horas em pacientes que receberam duloxetina. A duloxetina se mostrou altamente eficaz na redução significativa dos índices de dor.
Ifarraguerri et al., 2024	Não	Osteotomia tibial alta	Adultos e idosos de ambos os sexos	K = 1 estudo prospectivo controlado	n = 217	Duloxetina perioperatória (20 mg/dia durante 1 semana, seguida de 40 mg/dia por 2 semanas no pré-operatório e manutenção de 40 mg/dia por 2 semanas no pós-operatório)	Sem duloxetina	Escores de dor do paciente e consumo de AINEs e opioides	VAS/NRS	Não especificado	Os pacientes em tratamento com duloxetina apresentaram pontuações significativamente mais baixas na Escala Numérica de Dor (NRS) aos 1, 7 e 14 dias após a cirurgia e um uso significativamente menor de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ao longo do período pós-operatório de duas semanas.

Laigaard et al., 2025	Sim	Artroplastia total de joelho e quadril	Adultos	K = 7 RCTs	Não disponível	Duloxetina perioperatória (doses de 30 a 60mg com administração s que variam de 2 semanas do pré-operatório a 7 semanas do pós-operatório)	Placebo	Dor de 3 a 24 meses após a cirurgia, avaliada em repouso e durante o movimento, número de pacientes com dor persistente ou uso de opioides de 3 a 24 meses após a cirurgia e número de pacientes que apresentaram 1 ou mais eventos adversos graves dentro de 24 meses após a cirurgia	VAS	Não especificado	A duloxetina esteve associada à redução estatisticamente significativa dos escores de dor durante o movimento entre 3 e 24 meses após a cirurgia, principalmente em pacientes submetidos à artroplastia total de joelho. No entanto, essa redução não atingiu relevância clínica.
Barros et al., 2025	Não	Reconstrução do manguito rotador	Adultos de ambos os sexos	K = 1 RCT	n = 120	Duloxetina no perioperatório (sem mais especificações)	Placebo ou não tratamento	Intensidade da dor e efeitos adversos	VAS e outras	Não especificado	A duloxetina promoveu redução estatisticamente significativa da dor nos dois primeiros dias de pós-operatório; entretanto, esse benefício não foi clinicamente relevante e esteve associado a maior incidência de náuseas e vômitos.
Aleid et al., 2025	Sim	Cirurgia de coluna	Adultos e idosos de ambos os sexos	K = 5 RCT + 2 estudos observacionais	n = 273	Duloxetina perioperatória (doses de 20 a 60mg com administração s que variam de 2 dias do pré-operatório a 1 semana do pós-operatório)	Placebo	Dor pós-operatória (2, 24 e 48 horas após a cirurgia), consumo ou a necessidade de analgésicos nas 24 horas seguintes às cirurgias, tempo até a necessidade de analgesia de resgate e eventos adversos (sintomas gastrointestinais, sonolência, prurido e erupções cutâneas após as cirurgias)	NRS/ VAS/Verbal Numeric scale (VNS)	Não especificado	Os resultados deste estudo sugerem que a duloxetina é eficaz na redução da dor 24 horas após a cirurgia da coluna vertebral.

Barbosa et al., 2025	Sim	Cirurgias laparoscópicas (2 ginecológicas, 2 colecistectomias)	Adultos	K = 4 RCTs	n = 227	Duloxetina pré-operatória (60 mg duas horas antes da cirurgia)	Placebo	Dor (2, 4, 8, 12 e 24 horas após a cirurgia), tempo até a primeira necessidade de analgésico e os efeitos adversos (náusea/vômito, tontura, dor de cabeça e sonolência)	VAS	Não especificado	A meta-análise indica que a administração de duloxetina antes da cirurgia laparoscópica resulta em melhorias substanciais a curto prazo na recuperação pós-operatória. A duloxetina reduziu a dor pós-operatória, prolongou o tempo até a primeira necessidade de analgésicos e diminuiu o risco de náuseas/vômitos pós-operatórios
---------------------------------	-----	--	---------	------------	---------	--	---------	---	-----	------------------	---

Abreviações: VAS = escala visual analógica (*visual analog scale*); NRS = escala numérica de dor (*numeric rating scale*); IVME = equivalentes de morfina intravenosa (*intravenous morphine equivalents*); MME = equivalentes de miligramas de morfina (*morphine milligram equivalents*); OME = equivalentes orais de morfina (*oral morphine equivalents*); RCT = ensaio clínico randomizado (*randomized controlled trial*).

Desfechos principais

Dor em repouso - 2 horas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, sete revisões sistemáticas com meta-análise (Zorrilla-Vaca et al., 2019; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Aleid et al., 2025; Barbosa et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; Baradwan et al., 2022; Govil et al., 2023) incluíram o desfecho de dor em repouso 2 horas do pós-operatório, sendo que uma delas (Zorrilla-Vaca et al., 2019) apresentou duas meta-análises distintas para esse desfecho, estratificadas por diferentes tipos cirúrgicos. As revisões incluíram cirurgias de coluna, ortopédicas (joelho e quadril), ginecológicas, mamárias, laparoscópicas e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 12, com amostras entre 115 e 427 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com 5 estudos reportando alta ($I^2 \geq 50\%$) e 2 baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com o I^2 variando de 0% a 94%. Sete análises utilizaram modelos de efeitos aleatórios e uma modelo de efeitos fixos.

Entre as sete meta-análises, cinco apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas. Do mesmo modo, entre as três análises não significativas, todas apresentaram efeitos negativos. Quanto às medidas de efeito empregadas, cinco meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD) como medida de tamanho de efeito, sendo três baseadas na escala VAS, uma na NRS e uma sem escala especificada, com estimativas variando de -1,04 a -0,26. Além disso, três meta-análises empregaram diferença média padronizada (SMD), cujas estimativas variaram de -2,65 a -0,20. No entanto, na maioria das análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Ainda, observa-se que os maiores efeitos estatisticamente significativos foram reportados majoritariamente por meta-análises com menor número de estudos, especialmente aquelas com dois ou três estudos, correspondendo a três das cinco análises significativas. No entanto, duas meta-análises estatisticamente significativas incluíram maior número de estudos, com sete e doze estudos, apresentando estimativas de efeito negativas de menor magnitude (MD -0,26 e MD -0,51, respectivamente). Esse padrão indica incerteza quanto à magnitude dos efeitos observados, particularmente devido à predominância de maiores estimativas de efeito em meta-análises com pequeno número de estudos.

Dor em repouso - 4 horas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, três revisões sistemáticas com meta-análise (Barbosa et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de dor

em repouso 4 horas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias de coluna, ortopédicas (joelho), ginecológicas, mamárias, laparoscópicas e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos incluídos por meta-análise foi de dois em todas as análises, com amostras entre 107 e 152 participantes. Observou-se heterogeneidade variável entre os estudos, com uma meta-análise reportando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e duas baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com o I^2 variando de 0% a 88%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as três meta-análises, duas apresentaram resultados estatisticamente significativos, ambas com estimativas negativas. A análise não significativa também apresentou efeito negativo. Quanto às medidas de efeito empregadas, todas as meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo duas baseadas na escala VAS e uma sem escala especificada, com estimativas variando de -1,28 a -0,51. No entanto, nas três análises, os intervalos de confiança de 95% incluíram ou se aproximaram do valor nulo, sugerindo incerteza quanto à magnitude do efeito.

Ainda, observa-se que todas as meta-análises incluíram número muito reduzido de estudos, com apenas dois ensaios, o que limita a robustez das estimativas e aumenta a incerteza dos achados. Apesar da consistência na direção dos efeitos, essa limitação no número de estudos incluídos restringe a confiabilidade dos achados.

Dor em repouso - 6 horas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, cinco revisões sistemáticas com meta-análise (Baradwan et al., 2022; De Liyis et al., 2024b; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Wang et al., 2022; Zorrilla-Vaca et al., 2019, 2019) incluíram o desfecho de dor em repouso 6 horas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias de coluna, ortopédicas (joelho e quadril), ginecológicas, mamárias e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos variou de 5 a 18, com amostras entre 319 e 1126 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável, com três meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), uma moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$) e uma baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com valores de I^2 variando de 33% a 78%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as cinco meta-análises, quatro apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas. A análise não significativa também apresentou efeito negativo. Quanto às medidas de efeito empregadas, quatro meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD) como medida de tamanho de efeito, sendo três baseadas na escala VAS e uma sem escala especificada, com estimativas variando de -2,21 a -0,68. Além disso, uma meta-análise

empregou SMD, cujo efeito foi -0,49. No entanto, na maioria das análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, com duas análises baseadas em apenas dois e três estudos. Apesar da consistência na direção dos efeitos, essa limitação no número de estudos incluídos restringe a confiabilidade dos achados.

Dor em repouso - 12 horas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Baradwan et al., 2022; Barbosa et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; Wang et al., 2022) incluíram o desfecho de dor em repouso 12 horas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias laparoscópicas ginecológicas, cirurgias laparoscópicas variadas e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 12, com amostras entre 117 e 755 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com as quatro meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 76% a 96%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as quatro meta-análises, duas apresentaram resultados estatisticamente significativos, ambas com estimativas negativas. Entre as duas análises não significativas, ambas apresentaram efeitos negativos. Quanto às medidas de efeito empregadas, todas as meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD) como medida de efeito, sendo três baseadas na escala VAS e uma sem escala especificada, com estimativas variando de -1,80 a -0,68. No entanto, nas quatro análises, os intervalos de confiança de 95% incluíram ou se aproximaram do valor nulo, sugerindo incerteza quanto à magnitude do efeito.

Ainda, observa-se que as meta-análises estatisticamente significativas foram aquelas com menor número de estudos incluídos, sendo uma baseada em dois estudos e outra em três estudos. Apesar da consistência na direção dos efeitos, essa limitação no número de estudos incluídos restringe a confiabilidade dos achados.

Dor em repouso - 24 horas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatorze revisões sistemáticas com meta-análise (Aleid et al., 2025; Azimi et al., 2023; Baradwan et al., 2022; Barbosa et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Jones et al., 2023; Wang et al., 2022; Yang et al., 2023; Zhang et al., 2023; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de dor em repouso 24 horas do pós-operatório.

Desses, 3 estudos incluíram mais de uma meta-análise (Zhou et al., 2023; De Liyis et al., 2024; Zorrilla-Vaca et al., 2019) para esse desfecho, estratificadas por diferentes características metodológicas ou clínicas. As revisões incluíram cirurgias de coluna, artroplastias de joelho e quadril, cirurgias laparoscópicas ginecológicas, cirurgias laparoscópicas variadas e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 22, com amostras entre 115 e 1603 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com quinze meta-análises apresentando alta ($I^2 \geq 50\%$), duas moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$) e uma baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com valores de I^2 variando de 33% a 78%. com o I^2 variando de 76% a 96%. Duas análises não reportaram o I^2 . Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as 21 meta-análises, 12 apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas. Entre as nove análises não significativas, oito apresentaram efeitos negativos e uma apresentou efeito positivo. Quanto às medidas de efeito empregadas, dezesseis meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo nove baseadas na escala VAS, duas na escala NRS, e cinco sem escala especificada, com estimativas variando de -8,56 a 0,06. Além disso, cinco meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -1,11 a -0,33. No entanto, na maioria das análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Embora algumas análises tenham apresentado significância estatística, nota-se que parte substancial delas foi baseada em um número reduzido de estudos ($n = 2$ a 4), o que limita a precisão das estimativas e aumenta a susceptibilidade a vieses e à superestimação de efeitos. Por outro lado, meta-análises com maior número de estudos (por exemplo, 16, 18 e 22 estudos) apresentaram também resultados significativos, porém associados a elevada heterogeneidade (I^2 frequentemente $> 90\%$), o que indica considerável variabilidade entre os estudos incluídos e reduz a confiabilidade da estimativa agregada..

Dor em repouso - 48 horas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, 10 revisões sistemáticas com meta-análise (Aleid et al., 2025; Azimi et al., 2023; De Liyis et al., 2024b; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Schnabel et al., 2021; Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023; Zhou et al., 2023; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de dor em repouso 48 horas do pós-operatório, sendo que uma delas (Zorrilla-Vaca et al., 2019) apresentou duas meta-análises distintas para esse

desfecho, estratificadas por diferentes tipos cirúrgicos. As revisões incluíram cirurgias de coluna, artroplastias de joelho e quadril e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 16, com amostras entre 124 e 1217 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com 8 meta-análises reportando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), 1 baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$) e 1 heterogeneidade moderada, com o I^2 variando de 38% a 98%. Uma meta-análise não reportou o I^2 . Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as onze meta-análises, sete apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas, sugerindo redução da dor. Entre as quatro análises não significativas, três apresentaram efeitos negativos e uma apresentou efeito positivo. Quanto às medidas de efeito empregadas, oito meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo quatro baseadas na escala VAS, duas na escala NRS, uma com VAS/NRS e uma sem escala especificada, com estimativas variando de -10,31 a -0,42. Além disso, três meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -1,26 a -0,14. No entanto, na maioria das análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Dor em repouso - 72 horas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023) incluíram o desfecho de dor em repouso 72 horas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril) e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 22, com amostras entre 115 e 1603 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com duas meta-análises apresentando alta ($I^2 \geq 50\%$), e duas baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com valores de I^2 variando de 0% a 97%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as quatro meta-análises, três apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas, sugerindo redução da dor. Por outro lado, uma meta-análise não apresentou significância estatística, apesar de também indicar efeito negativo. Quanto às medidas de efeito empregadas, todas as meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo três baseadas na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas variando de -11,71 a -0,52. No entanto, em três análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram ou incluíram o valor nulo, sugerindo incerteza quanto à magnitude do efeito.

Dor em repouso - 1 semana do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, seis revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Lin et al., 2024; Wang et al., 2022; Yang et al., 2023; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de dor em repouso 1 semana do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril) e grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 6, com amostras entre 219 e 488 participantes, sendo que uma meta-análise incluiu apenas três estudos. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com 4 estudos reportando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e 2 baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com o I^2 variando de 44% a 95%. Cinco revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios e uma utilizou modelo de efeitos fixos.

Entre as seis meta-análises, cinco apresentaram resultados estatisticamente significativos, sendo todas com estimativas negativas. A única análise não significativa apresentou efeito negativo. Quanto às medidas de efeito empregadas, quatro meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo três baseadas na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas variando de -0,80 a -0,60. Além disso, duas meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -0,56 a -0,49. No entanto, na maioria das análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Dor em repouso - 2 semanas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, seis revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Lin et al., 2024; Yang et al., 2023; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de dor em repouso 2 semanas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 5, com amostras entre 266 e 573 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com 5 estudos reportando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e 1 baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com o I^2 variando de 0% a 94%. Cinco revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios e uma utilizou modelo de efeitos fixos.

Entre as seis meta-análises, quatro apresentaram resultados estatisticamente significativos, sendo todas com estimativas negativas. Entre as duas análises não significativas, ambas apresentaram efeitos negativos. Quanto às medidas de efeito empregadas, três meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo uma baseada na escala VAS e duas na escala NRS, com estimativas variando de -1,38 a -0,49. Além disso, três meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -0,73 a -0,54. No entanto, na maioria das análises, os intervalos de

confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Ainda, observa-se que duas meta-análises incluíram número reduzido de estudos, sendo uma composta por apenas dois e outra por três ensaios, o que limita a robustez das estimativas e aumenta a incerteza dos achados. Apesar da consistência na direção dos efeitos, essa limitação no número de estudos incluídos restringe a confiabilidade dos resultados.

Dor em repouso - 6 semanas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Yang et al., 2023; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de dor em repouso 6 semanas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 5, com amostras entre 218 e 464 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com todas as meta-análises reportando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 87% a 97%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as quatro meta-análises, duas apresentaram resultados estatisticamente significativos, ambas com estimativas negativas. Entre as duas análises não significativas, ambas apresentaram efeitos negativos. Quanto às medidas de efeito empregadas, três meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo duas baseadas na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas variando de -2,01 a -0,43. Além disso, uma meta-análise empregou SMD, cujo efeito foi -0,78. No entanto, em três das análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Ainda, observa-se que o maior efeito estatisticamente significativo foi reportado em uma meta-análise com três estudos, enquanto outra meta-análise com mesmo número de estudos não apresentou significância estatística. Esse padrão não evidencia uma relação clara entre o número de estudos incluídos e a magnitude do efeito, sugerindo inconsistência entre os achados.

Dor em repouso - 12 semanas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Yang et al., 2023; Zhong et al., 2024) incluíram o desfecho de dor em repouso 12 semanas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 6, com amostras entre 215 e 493 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com quatro meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 64% a 96%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as quatro meta-análises, nenhuma apresentou resultado estatisticamente significativo, embora todas tenham apresentado estimativas negativas. Quanto às medidas de efeito empregadas, duas meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD ou WMD), sendo uma baseada na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas variando de -0,66 a -0,18. Além disso, duas meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -0,36 a -0,19. No entanto, em todas as análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, com duas análises baseadas em apenas três estudos. Apesar da consistência na direção dos efeitos, essa limitação no número de estudos incluídos restringe a confiabilidade dos achados.

Dor em repouso - 6 meses do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, duas revisões sistemáticas com meta-análise (Wang et al., 2022; Yang et al., 2023) incluíram o desfecho de dor em repouso 6 meses do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias de artroplastia total e joelho e grupo cirúrgico heterogêneo.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 3, com amostras entre 350 e 508 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com duas meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 90% a 91%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as duas meta-análises, nenhuma apresentou resultado estatisticamente significativo, embora todas tenham apresentado estimativas negativas. Quanto às medidas de efeito empregadas, uma meta-análise utilizou diferença de médias brutas (MD), baseada na escala VAS, com estimativa de -0,95. Além disso, uma meta-análise empregou SMD, cujo efeito foi de 0,16.

Ainda, observa-se que as meta-análises incluíram um número reduzido de estudos, com uma análise baseada em três e outra em apenas dois estudos. Além disso, os resultados mostraram-se inconsistentes, com direções de efeito opostas e estimativas próximas do valor nulo, sugerindo ausência de efeito consistente da duloxetina para esse desfecho.

Dor ao movimento - 24h do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, sete revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Jones et al., 2023; Yang et al., 2023; Zhang et al., 2023; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de dor ao movimento em 24 horas do pós-operatório. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril), além de grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 4 a 8, com amostras entre 315 e 695 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com todas as meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 66% a 93%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as sete meta-análises, seis apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas. A única análise não significativa apresentou efeito negativo. Quanto às medidas de efeito empregadas, quatro meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD ou WMD), sendo três baseadas na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas variando de -1,22 a -0,61. Além disso, três meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -0,56 a -0,39. No entanto, em todas as análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Dor ao movimento - 48h do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, três revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Zhang et al., 2023) incluíram o desfecho de dor ao movimento em 48 horas do pós-operatório. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril), além de grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 4, com amostras entre 170 e 423 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com duas meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e uma heterogeneidade moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$), com o I^2 variando de 46% a 95%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as três meta-análises, nenhuma apresentou resultado estatisticamente significativo, embora todas tenham apresentado estimativas negativas. Quanto às medidas de efeito empregadas, duas meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo uma baseada na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas de -1,42 e -0,26. Além disso, uma meta-análise empregou SMD, cujo efeito foi de -0,39.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, com duas análises baseadas em apenas três estudos. No entanto, nota-se que as estimativas de efeito

foram consistentes na direção de redução da dor, porém sem significância estatística, restringindo a confiabilidade dos achados.

Dor ao movimento - 72h do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, três revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Zhang et al., 2023) incluíram o desfecho de dor ao movimento em 72 horas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 4 a 6, com amostras entre 320 e 488 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com uma meta-análise apresentando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$) e duas apresentando heterogeneidade moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$), com o I^2 variando de 12% a 47%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as três meta-análises, todas apresentaram resultados estatisticamente significativos, com estimativas negativas. Quanto às medidas de efeito empregadas, todas as meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo duas baseadas na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas variando de -0,68 a -0,49. No entanto, em todas as análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Assim, observa-se que os efeitos estatisticamente significativos foram consistentes entre as meta-análises, evidenciando o efeito de redução da dor nesse desfecho.

Dor ao movimento - 1 semana do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Lin et al., 2024; Yang et al., 2023; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de dor ao movimento em 1 semana do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 4 a 5, com amostras entre 279 e 382 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com duas meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e duas heterogeneidade moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$), com o I^2 variando de 40% a 57%. A maioria das revisões utilizou modelos de efeitos aleatórios, com exceção de uma que utilizou modelo de efeitos fixos.

Entre as quatro meta-análises, todas apresentaram resultados estatisticamente significativos, com estimativas negativas. Quanto às medidas de efeito empregadas, duas meta-análises utilizaram

diferença de médias brutas (MD), sendo uma baseada na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas de $-1,09$ e $-0,96$. Além disso, duas meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos foram de $-0,74$ e $-0,64$. No entanto, em todas as análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Assim, observa-se que os efeitos estatisticamente significativos foram consistentes entre as meta-análises, evidenciando o efeito de redução da dor nesse desfecho.

Dor ao movimento - 2 semanas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, cinco revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Lin et al., 2024; Yang et al., 2023; Zhong et al., 2024) incluíram o desfecho de dor ao movimento em 2 semanas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 4 a 6, com amostras entre 382 e 490 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com quatro meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e uma heterogeneidade moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$), com o I^2 variando de 44% a 83%. A maioria das revisões utilizou modelos de efeitos aleatórios, com exceção de uma que utilizou modelo de efeitos fixos.

Entre as cinco meta-análises, todas apresentaram resultados estatisticamente significativos, com estimativas negativas. Quanto às medidas de efeito empregadas, duas meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo uma baseada na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas de $-1,09$ e $-1,02$. Além disso, três meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de $-0,83$ a $-0,62$. No entanto, em todas as análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Assim, observa-se que os efeitos estatisticamente significativos foram consistentes entre as meta-análises, evidenciando o efeito de redução da dor nesse desfecho.

Dor ao movimento - 6 semanas do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Yang et al., 2023; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de dor ao movimento em 6 semanas do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 5, com amostras entre 218 e 524 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com todas as

meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 91% a 97%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as quatro meta-análises, duas apresentaram resultados estatisticamente significativos, ambas com estimativas negativas. Entre as duas análises não significativas, ambas apresentaram efeitos negativos. Quanto às medidas de efeito empregadas, três meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo duas baseadas na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas variando de -1,41 a -0,71. Além disso, uma meta-análise empregou SMD, cujo efeito foi de -0,99. No entanto, em todas as análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, com duas análises baseadas em apenas três estudos, sendo uma delas significativa. No entanto, nota-se que todas as estimativas de efeito foram consistentes na direção de redução da dor, a despeito de variações na significância estatística. Ainda assim, o limitado número de estudos restringe a confiabilidade dos achados.

Dor ao movimento - 3 meses do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Jones et al., 2023; Yang et al., 2023; Zhong et al., 2024) incluíram o desfecho de dor ao movimento em 3 meses do pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 6, com amostras entre 215 e 493 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com todas as meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 71% a 86%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as quatro meta-análises, três apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas. A única análise não significativa também apresentou efeito negativo. Quanto às medidas de efeito empregadas, duas meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo uma baseada na escala VAS e uma na escala NRS, com estimativas de -0,80 e -0,59. Além disso, duas meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos foram de -0,59 e -0,47. No entanto, em todas as análises, os intervalos de confiança de 95% se aproximaram do valor nulo, indicando incerteza quanto à magnitude da redução da dor.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, com duas análises baseadas em apenas três estudos, sendo uma delas significativa. No entanto, nota-se

que todas as estimativas de efeito foram consistentes na direção de redução da dor, a despeito de variações na significância estatística.

Consumo de opioides 24h do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, dez revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Branton; Hopkins; Nemec, 2021; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Jones et al., 2023; Wang et al., 2022; Yang et al., 2023; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de consumo de opioides em 24 horas do pós-operatório. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril), além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos de coluna, ginecológicos, mamários, odontológicos e cardíacos.

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 16, com amostras entre 243 e 1205 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com nove meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e uma baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com o I^2 variando de 0% a 98%. A maioria das revisões utilizou modelos de efeitos aleatórios, com exceção de uma que utilizou modelo de efeitos fixos.

Entre as dez meta-análises, sete apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas com estimativas negativas. Entre as três análises não significativas, todas apresentaram efeitos negativos. Quanto às medidas de efeito empregadas, seis meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo três baseadas na escala MME (*Morphine Milligram Equivalents*), duas na escala OME (*Oral Morphine Equivalents*) e uma sem escala especificada, com estimativas variando de -31,91 a -2,64. Além disso, quatro meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -2,24 a -0,71. No entanto, em diversas análises, os intervalos de confiança de 95% foram amplos, indicando incerteza quanto à magnitude da diminuição do uso de opioides.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, com duas análises baseadas em apenas três estudos. No entanto, nota-se que as estimativas de efeito foram consistentes na direção da diminuição do consumo de opioides.

Consumo de opioides 48h do pós-operatório

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, sete revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Branton; Hopkins; Nemec, 2021; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Jones et al., 2023; Wang et al., 2022, 2022; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de consumo de opioides em 48 horas do pós-operatório. As revisões incluíram

majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastias de joelho e quadril), além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos de coluna, ginecológicos, mamários, odontológicos e cardíacos.

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 9, com amostras entre 223 e 540 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com seis meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e 1 moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$) com o I^2 variando de 45% a 98%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as sete meta-análises, todas apresentaram resultados estatisticamente significativos, com estimativas negativas. Quanto às medidas de efeito empregadas, quatro meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD ou WMD), sendo duas baseadas na escala MME e duas na escala OME com estimativas variando de -30,90 a -10,0. Além disso, três meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos variaram de -2,48 a -2,13. No entanto, em diversas análises, os intervalos de confiança de 95% foram amplos, indicando incerteza quanto à magnitude da diminuição do uso de opioides.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, com duas análises baseadas em apenas três estudos. No entanto, nota-se que as estimativas de efeito foram consistentes na direção da diminuição do consumo de opioides, com todas as análises apontando para redução do seu uso.

Tempo de permanência hospitalar

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, duas revisões sistemáticas com meta-análise (Baradwan et al., 2022; Zhang et al., 2023) incluíram o desfecho de tempo de permanência hospitalar em dias. Uma revisão avaliou cirurgias ginecológicas laparoscópicas, enquanto outra avaliou procedimentos de artroplastia total de joelho.

O número de estudos por meta-análise foi de 2 em ambas as análises, com amostras entre 137 e 266 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com uma meta-análise apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$) e uma baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com o I^2 de 0% e 95%. As revisões utilizaram diferentes modelos de efeitos, sendo uma com modelo de efeitos aleatórios e outra com modelo de efeitos fixos.

Nenhuma das meta-análises apresentou resultado estatisticamente significativo, sendo uma com estimativa negativa e outra com estimativa nula. Quanto às medidas de efeito empregadas, ambas as meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), com estimativas de -0,52 e 0.

Ainda, observa-se que ambas as meta-análises incluíram apenas dois estudos, o que limita a robustez das estimativas. Esse padrão, associado à ausência de significância estatística, sugere que

não há evidências consistentes de benefício da duloxetina na redução do tempo de permanência hospitalar.

Tempo de primeiro pedido de analgesia

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, cinco revisões sistemáticas com meta-análise (Aleid et al., 2025; Baradwan et al., 2022; Barbosa et al., 2025; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023) incluíram o desfecho de tempo até o primeiro pedido de analgesia. As revisões incluíram cirurgias ginecológicas laparoscópicas, de coluna e cirurgias laparoscópicas, além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos ortopédicos (coluna, joelho e quadril) e cirurgias mamárias.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 13, com amostras entre 107 e 830 participantes. Observou-se heterogeneidade considerável entre os estudos, com todas as meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com o I^2 variando de 74% a 97%. Todas as revisões utilizaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as cinco meta-análises, todas apresentaram resultados estatisticamente significativos, com estimativas positivas, indicando aumento no tempo até o primeiro pedido de analgesia. Quanto às medidas de efeito empregadas, três meta-análises utilizaram diferença de médias brutas (MD), sendo a mensuração feita em minutos, com estimativas variando de 43,36 a 128,38. Além disso, duas meta-análises empregaram SMD, cujos efeitos foram de 1,27 e 2,07. No entanto, em diversas análises, os intervalos de confiança de 95% foram amplos, indicando incerteza quanto à magnitude do aumento do tempo de primeiro pedido de analgesia.

Ainda, observa-se que parte das meta-análises incluiu número reduzido de estudos, incluindo uma análise com apenas dois estudos e duas análises compostas por três estudos. Apesar dessa limitação, os achados mostraram-se consistentes quanto à direção dos efeitos, sugerindo prolongamento do tempo até a necessidade do primeiro pedido de analgesia no grupo tratado com duloxetina.

Desfechos secundários - Efeitos adversos

Náuseas e vômitos

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, dez revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Barbosa et al., 2025; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Lin et al., 2024; Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de náuseas e vômitos no pós-operatório (PONV), sendo que uma delas (Zorrilla-Vaca et al., 2019) apresentou quatro meta-análises distintas para esse

desfecho, estratificadas por diferentes tipos cirúrgicos. Dessa forma, foram identificadas treze meta-análises. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril), ginecológicas, laparoscópicas e de coluna, além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos ortopédicos, cirurgias mamárias, ginecológicas, cardíacas e odontológicas.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 25, com amostras entre 113 e 1211 participantes. Observou-se heterogeneidade variável entre os estudos, com duas meta-análises apresentando alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), quatro moderada (I^2 entre 25% e 50%) e quatro baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com valores de I^2 variando de 4% a 55,4%. Três meta-análises não reportaram o I^2 . Nove meta-análises utilizaram modelos de efeitos aleatórios, enquanto quatro empregaram modelos de efeitos fixos.

Entre as treze meta-análises, sete apresentaram resultados estatisticamente significativos, todas indicando redução de náuseas e vômitos no grupo intervenção. Entre as seis análises não significativas, a maioria apresentou estimativas na direção de benefício, com intervalos de confiança abrangendo o valor nulo, além de uma meta-análise com estimativa próxima da ausência de efeito (RR 1,01). Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre RR=0,46 - 1,01 e OR=0,56 - 0,72, evidenciando variação na magnitude e direção dos efeitos entre as meta-análises.

Adicionalmente, observa-se predominância de estimativas na direção de redução de náuseas e vômitos associada ao uso da duloxetina, embora nem todas as meta-análises tenham alcançado significância estatística. Resultados significativos foram identificados em diferentes contextos cirúrgicos e tamanhos amostrais.

Prurido

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, sete revisões sistemáticas com meta-análise (Aleid et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de prurido no pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias de coluna e artroplastia total de joelho, além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos ortopédicos, cirurgias mamárias, ginecológicas, cardíacas e odontológicas.

O número de estudos por meta-análise variou de 1 a 13, com amostras entre 47 e 545 participantes. Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com seis meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$) e uma não reportando o I^2 , com valores variando de 0% a 6%. Três meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos, enquanto quatro empregaram modelos de efeitos aleatórios.

Nenhuma das meta-análises apresentou resultados estatisticamente significativos. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,71 - 1,09$ e $OR=0,33 - 1,21$, evidenciando variação na direção dos efeitos, incluindo estimativas tanto de possível benefício quanto de ausência de efeito ou até aumento do risco.

Adicionalmente, verifica-se consistência entre as meta-análises quanto à ausência de efeito estatisticamente significativo, independentemente do tamanho amostral ou do tipo de cirurgia avaliada. Dessa forma, não foi observada evidência de associação entre o uso de duloxetina e aumento ou redução da ocorrência de prurido no pós-operatório, em comparação ao grupo controle.

Cefaleia

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, oito revisões sistemáticas com meta-análise (Barbosa et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023; Zhou et al., 2023; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de cefaleia no pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril) e laparoscópicas, além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos ortopédicos, cirurgias mamárias, de coluna, ginecológicas, cardíacas e odontológicas.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 12, com amostras entre 110 e 533 participantes. Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com todas as meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$). Quatro meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos, enquanto quatro empregaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as oito meta-análises, apenas uma apresentou resultado estatisticamente significativo (Govil et al., 2023), indicando maior ocorrência de cefaleia no grupo intervenção. As demais análises não significativas apresentaram estimativas na direção tanto de benefício quanto de risco, com intervalos de confiança abrangendo o valor nulo. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,52$ e $1,89$ e $OR=1,56$ a $1,70$, evidenciando variação na direção dos efeitos, incluindo estimativas tanto de possível redução quanto de aumento do risco de cefaleia.

Adicionalmente, não se observa consistência entre os achados, uma vez que a única meta-análise significativa aponta para aumento do risco, enquanto as demais não demonstram diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, não há evidência consistente de associação entre o uso de duloxetina e aumento ou redução da ocorrência de cefaleia no pós-operatório em comparação ao grupo controle.

Tontura

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, onze revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Barbosa et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Lin et al., 2024; Schnabel et al., 2021; Wang et al., 2022; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023; Zorrilla-Vaca et al., 2019) incluíram o desfecho de tontura no pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril) e laparoscópicas, além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos ortopédicos, cirurgias mamárias, de coluna, ginecológicas, cardíacas e odontológicas.

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 16, com amostras entre 168 e 1072 participantes. Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com nove meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$) e duas moderadas ($25\% \leq I^2 < 50\%$), com valores variando de 0% a 28%. Cinco meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos, enquanto seis empregaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as onze meta-análises, duas apresentaram resultados estatisticamente significativos (De Liyis et al., 2024b; Schnabel et al., 2021), ambas indicando aumento da ocorrência de tontura no grupo intervenção. As demais análises não significativas apresentaram estimativas em direções divergentes, com intervalos de confiança abrangendo o valor nulo. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,51 - 1,72$ e $OR=1,02 - 2,53$, evidenciando variação na direção dos efeitos, incluindo estimativas tanto de possível redução quanto de aumento do risco de tontura.

Adicionalmente, não se observa consistência entre os achados, uma vez que as meta-análises significativas indicam aumento do risco, enquanto a maioria das análises não demonstra diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, não há evidência consistente de associação entre o uso de duloxetina e aumento ou redução da ocorrência de tontura no pós-operatório em comparação ao grupo controle.

Sonolência

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, dez revisões sistemáticas com meta-análise (Aleid et al., 2025; Azimi et al., 2023; Barbosa et al., 2025; De Liyis et al., 2024b; De Oliveira Filho; Kammer; Dos Santos, 2020; Govil et al., 2023; Lin et al., 2024; Wang et al., 2022; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de sonolência no pós-operatório. As revisões incluíram cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril), de coluna e laparoscópicas, além de grupos cirúrgicos heterogêneos, com procedimentos ortopédicos, cirurgias mamárias, de coluna, ginecológicas, cardíacas e odontológicas.

O número de estudos por meta-análise variou de 2 a 16, com amostras entre 110 e 786 participantes. Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com oito meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$) e duas moderadas ($25\% \leq I^2 < 50\%$), com valores variando de 0% a 27%. Quatro meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos, enquanto seis empregaram modelos de efeitos aleatórios.

Entre as dez meta-análises, três apresentaram resultados estatisticamente significativos (Azimi et al., 2023; Lin et al., 2024; Zhong et al., 2024), todas indicando maior ocorrência de sonolência no grupo intervenção. As demais análises não significativas apresentaram estimativas em direções divergentes, com intervalos de confiança abrangendo o valor nulo. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,90 - 1,87$ e $OR=0,93 - 1,87$, evidenciando variação na direção dos efeitos, incluindo estimativas tanto de possível redução quanto de aumento do risco de sonolência.

Adicionalmente, observa-se ausência de consistência entre os achados, uma vez que parte das meta-análises indica aumento do risco, enquanto a maioria não demonstra diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, não há evidência consistente de associação entre o uso de duloxetine e aumento ou redução da ocorrência de sonolência no pós-operatório em comparação ao grupo controle.

Xerostomia

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, seis revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; De Liyis et al., 2024b; Govil et al., 2023; Lin et al., 2024; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de xerostomia no pós-operatório. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril) além de grupos cirúrgicos heterogêneos.

O número de estudos por meta-análise variou de 4 a 8, com amostras entre 274 e 382 participantes. Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com cinco meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$) e uma alta heterogeneidade ($I^2 \geq 50\%$), com valores variando de 0% a 50%. Cinco meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos, enquanto uma empregou modelo de efeitos aleatórios.

Entre as seis meta-análises, duas apresentaram resultados estatisticamente significativos (De Liyis et al., 2024b; Govil et al., 2023), ambas indicando maior ocorrência de xerostomia no grupo intervenção. As demais análises não significativas apresentaram estimativas próximas da ausência de efeito, com intervalos de confiança abrangendo o valor nulo.

Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,97 - 1,28$ e $OR=0,98 - 2,21$, evidenciando variação na direção dos efeitos, incluindo estimativas tanto de ausência de efeito quanto de aumento do risco de xerostomia.

Adicionalmente, observa-se ausência de consistência entre os achados, uma vez que apenas parte das meta-análises indica aumento do risco, enquanto a maioria não demonstra diferença estatisticamente significativa. Dessa forma, não há evidência consistente de associação entre o uso de duloxetina e aumento ou redução da ocorrência de xerostomia no pós-operatório em comparação ao grupo controle.

Constipação

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Lin et al., 2024; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de constipação no pós-operatório. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise variou de 4 a 5, com amostras entre 315 e 382 participantes. Observou-se heterogeneidade baixa a moderada entre os estudos, com três meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$) e uma moderada ($25\% \leq I^2 < 50\%$), com valores variando de 8% a 35%. Três meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos, enquanto uma empregou modelo de efeitos aleatórios.

Entre as quatro revisões, nenhuma das meta-análises apresentou resultados estatisticamente significativos. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,79 - 0,90$ e $OR=0,73$, evidenciando estimativas consistentemente na direção de possível redução do risco de constipação no grupo intervenção.

Adicionalmente, observa-se consistência entre as meta-análises quanto à ausência de efeito estatisticamente significativo, apesar da direção uniforme das estimativas sugerir possível benefício. Dessa forma, não foi observada evidência de associação entre o uso de duloxetina e redução ou aumento da ocorrência de constipação no pós-operatório, em comparação ao grupo controle.

Perda de apetite

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, duas revisões sistemáticas com meta-análise (Lin et al., 2024; Zhou et al., 2023) (Zhou et al., 2023; Lin et al., 2024) incluíram o desfecho de perda de apetite no pós-operatório. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril).

O número de estudos por meta-análise foi de 2 em ambas as análises, com amostras de 119 participantes. Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com ambas as meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com valores de I^2 iguais a 0%. Ambas as meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos.

Entre as duas revisões, nenhuma das meta-análises apresentou resultados estatisticamente significativos. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,91 - 0,94$, evidenciando estimativas consistentes na direção de possível redução do risco de perda de apetite no grupo intervenção.

Adicionalmente, observa-se consistência entre as meta-análises quanto à ausência de efeito estatisticamente significativo, apesar da direção uniforme das estimativas sugerir possível benefício. Dessa forma, não foi observada evidência de associação entre o uso de duloxetina e redução ou aumento da ocorrência de perda de apetite no pós-operatório, em comparação ao grupo controle.

Fadiga

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, três revisões sistemáticas com meta-análise (Lin et al., 2024; Zhong et al., 2024; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de fadiga no pós-operatório. O número de estudos por meta-análise variou de 4 a 5, com amostras entre 315 e 382 participantes. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril).

Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com as três meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com valores de I^2 iguais a 0%. Em relação aos modelos de efeito, todas as meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos .

Entre as três revisões, nenhuma das meta-análises apresentou resultados estatisticamente significativos. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,92 - 0,94$ e $OR=0,88$, evidenciando estimativas consistentemente na direção de possível redução da ocorrência de fadiga no grupo intervenção.

Adicionalmente, observa-se consistência entre as meta-análises quanto à ausência de efeito estatisticamente significativo, apesar da direção uniforme das estimativas sugerir possível benefício. Dessa forma, não foi observada evidência de associação entre o uso de duloxetina e redução ou aumento da ocorrência de fadiga no pós-operatório, em comparação ao grupo controle.

Insônia

Dos 29 estudos avaliados nesta revisão, quatro revisões sistemáticas com meta-análise (Azimi et al., 2023; Govil et al., 2023; Lin et al., 2024; Zhou et al., 2023) incluíram o desfecho de

insônia no pós-operatório. As revisões incluíram majoritariamente cirurgias ortopédicas (artroplastia de joelho e quadril), além de grupos heterogêneos variados.

O número de estudos por meta-análise variou de 3 a 4, com amostras entre 215 e 330 participantes. Observou-se baixa heterogeneidade entre os estudos, com todas as meta-análises reportando baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$), com valores de I^2 iguais a 0%. Em relação aos modelos de efeito, três meta-análises utilizaram modelo de efeitos fixos, enquanto uma empregou modelo de efeitos aleatórios.

Entre as quatro revisões, nenhuma das meta-análises apresentou resultados estatisticamente significativos. Em relação às estimativas de efeito, as medidas variaram entre $RR=0,99 - 1,40$, evidenciando estimativas predominantemente próximas da ausência de efeito.

Adicionalmente, observa-se consistência entre as meta-análises quanto à ausência de efeito estatisticamente significativo, com estimativas de efeito próximas de 1 e intervalos de confiança relativamente estreitos. Dessa forma, não foi observada evidência de associação entre o uso de duloxetina e aumento ou redução da ocorrência de insônia no pós-operatório, em comparação ao grupo controle.

Risco de viés

A qualidade metodológica geral das revisões sistemáticas incluídas foi classificada como criticamente baixa de acordo com o AMSTAR 2 (Tabela 2), principalmente devido à alta frequência de deficiências em domínios críticos fundamentais. Notavelmente, uma proporção substancial das revisões não apresentava registro prévio do protocolo (Q2), o que suscitou preocupações quanto à divulgação seletiva e à transparência metodológica. Além disso, muitos estudos não forneceram uma lista dos estudos excluídos com justificativa (Q7), limitando a reprodutibilidade e aumentando o risco de viés de seleção. A avaliação do viés de publicação (Q15) também estava frequentemente ausente ou foi abordada de forma inadequada, comprometendo ainda mais a confiabilidade dos resultados. Embora alguns domínios, como a adequação da estratégia de busca (Q4) e a avaliação do risco de viés (Q9), tenham sido geralmente bem relatados, esses pontos fortes foram insuficientes para compensar a presença de múltiplas falhas críticas. De modo geral, o acúmulo de mais de uma deficiência crítica na maioria das revisões incluídas justifica sua classificação como confiança criticamente baixa, indicando que os resultados devem ser interpretados com cautela.

Tabela 2 - Avaliação dos estudos pela ferramenta AMSTAR 2

Autor, ano	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Confiança global
Zorrila-Vaca, 2019	Yes	PY	Yes	PY	Yes	Yes	No	PY	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Bayoumi, 2019	No	No	Yes	PY	No	No	No	PY	No	No	NA	NA	No	No	NA	Yes	Criticamente baixa
Filho, 2020	Yes	PY	Yes	PY	Yes	Yes	No	PY	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Carley, 2021	Yes	PY	Yes	PY	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Criticamente baixa
Branton, 2021	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Criticamente baixa
Schnabel, 2021	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	PY	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Criticamente baixa
Bae, 2022	Yes	Yes	Yes	Py	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Wang, 2022	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Baradwan, 2022	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Criticamente baixa
Karbasfrushan, 2022	Yes	No	Yes	PY	Yes	No	No	PY	No	No	NA	NA	No	No	NA	Yes	Criticamente baixa
Zhang, 2023	Yes	No	Yes	PY	No	Yes	No	PY	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Yang, 2023	Yes	Yes	Yes	PY	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Jones, 2023	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	PY	PY	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Criticamente baixa
Kouhestani, 2023	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Y/N	No	NA	NA	No	No	NA	Yes	Criticamente baixa
Zhou, 2023	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Criticamente baixa
Nair, 2023	Yes	PY	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	NA	NA	No	Yes	NA	Yes	Criticamente baixa
Azimi, 2023	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Govil, 2023	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Burgeois, 2024	Yes	Yes	No	PY	No	No	No	PY	Yes	No	NA	NA	No	No	NA	No	Criticamente baixa
Harder, 2024	No	No	Yes	PY	No	No	No	Yes	No	No	NA	NA	No	No	NA	Yes	Criticamente baixa
Zhong, 2024	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Criticamente baixa
Noshahr, 2024	Yes	No	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Y/N	No	NA	NA	Yes	Yes	NA	Yes	Criticamente baixa
Lin, 2024	Yes	PY	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Criticamente baixa
Liyis, 2024	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	Yes	Criticamente baixa
Ifarraguerri, 2024	No	No	Yes	PY	No	No	No	Yes	Yes	No	NA	NA	No	No	NA	No	Criticamente baixa
Laigaard, 2024	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Criticamente baixa

De Moura Barros, 2025	Yes	PY	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Criticamente baixa
Aleid, 2025	Yes	Yes	Yes	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Criticamente baixa
Barbosa, 2025	Yes	Yes	No	PY	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Criticamente baixa

Yes, (sim); No, (não); PY, partial yes (sim parcial); NA, no meta-analysis conducted (sem meta-análise conduzida); Y/N, yes/no (sim/não).

Q1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão da revisão incluíram os componentes do PICO?

Q2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos antes da sua realização e justificava quaisquer desvios significativos em relação ao protocolo?

Q3. Os autores da revisão explicaram a sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?

Q4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de busca bibliográfica?

Q5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?

Q6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?

Q7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?

Q8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?

Q9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos na revisão?

Q10. Os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?

Q11. Caso tenha sido realizada uma meta-análise, os autores da revisão utilizaram métodos adequados para a combinação estatística dos resultados?

Q12. Caso tenha sido realizada uma metanálise, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de bias (RoB) em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou de outra síntese de evidências?

Q13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de bias (RoB) em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Q14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e uma discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Q15. Caso tenham realizado uma síntese quantitativa, os autores da revisão investigaram adequadamente o viés de publicação (viés de estudos pequenos) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Q16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?

DISCUSSÃO

A presente revisão guarda-chuva avaliou 29 revisões sistemáticas e 19 meta-análises. De forma geral, observou-se um padrão consistente de redução da dor em repouso e ao movimento associado ao uso de duloxetina. No entanto, a magnitude desse efeito permanece incerta, uma vez que, apesar das estimativas predominantemente favoráveis a um benefício da droga, os intervalos de confiança de 95% foram frequentemente amplos e próximos do valor nulo, sugerindo imprecisão da magnitude do efeito de redução da dor.

Sabe-se que a transmissão anômala de serotonina e norepinefrina pode causar sintomas somáticos, como tensão muscular e dor neuropática e musculoesquelética, sendo sua ocorrência comum em doenças psiquiátricas (Liu et al., 2019; Rodrigues-Amorim et al., 2020). Isso ocorre em decorrência de alterações fisiológicas nas vias descendentes de modulação da dor, que comprometem a sinalização serotoninérgica e noradrenérgica por meio da redução da liberação desses neurotransmissores na fenda sináptica, bem como por modificações no número e na função de seus receptores pós-sinápticos, resultando em transdução prejudicada do sinal e alterações no processamento intracelular (Liu et al., 2019). Assim, nota-se a sobreposição entre os mecanismos fisiológicos da dor e dos transtornos depressivos (Nekovarova et al., 2014).

Desse modo, o principal mecanismo proposto relacionado ao efeito analgésico de fármacos antidepressivos, está relacionado à potencialização dos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico descendentes da antinocicepção - que operam principalmente através dos receptores de serotonina 5-HT_{1A} e 5-HT₂ (Campbell; Clauw; Keefe, 2003) -, inibindo a recaptação desses neurotransmissores e aumentando sua disponibilidade na medula espinhal (Nekovarova et al., 2014). Ainda, as vias noradrenérgicas atuam na diminuição da disponibilidade de substância P, molécula que atua na modulação da dor, sendo mediadora das fibras C e desencadeando hiperalgesia (Jasmin et al., 2002).

Com isso, a duloxetina vem sendo cada vez mais estudada no contexto cirúrgico, como possível fármaco para a analgesia adjuvante do período pós-operatório. No entanto, seus resultados têm se demonstrado mistos, com os estudos destacando sua atuação na diminuição de uso de opioides (Fanelli; Weller; Liu, 2021), mas sem evidências clínicas robustas de diminuição da dor.

Na presente revisão, a dor em repouso foi avaliada em múltiplos momentos do pós-operatório- 2, 4, 6, 12, 24, 48 e 72 horas, 1, 2, 6 e 12 semanas, e 6 meses. De forma geral, observa-se que a duloxetina esteve associada à redução da dor em diversos períodos, incluindo fases precoces e tardias do pós-operatório. Nos tempos iniciais (2–24 horas), embora algumas meta-análises tenham demonstrado reduções estatisticamente significativas, houve considerável variabilidade entre as estimativas, com resultados frequentemente conflitantes e intervalos de

confiança próximos ao valor nulo. Esse padrão de inconsistência também se manteve nos períodos subsequentes, incluindo 48 e 72 horas, bem como nas avaliações em semanas, nas quais coexistem resultados significativos e não significativos. Assim, não se observa um padrão temporal claro de maior eficácia em períodos específicos, mas sim um efeito heterogêneo ao longo do tempo, possivelmente influenciado por diferenças entre populações, tipos cirúrgicos e protocolos de intervenção.

Quanto à dor em movimento, foi avaliada em 24, 48 e 72 horas, 1, 2 e 6 semanas, e 3 e 12 meses no pós-operatório. Observa-se um padrão mais consistente de benefício associado ao uso da duloxetina ao longo do tempo. Nos períodos iniciais, especialmente em 24 horas, a maioria das meta-análises demonstrou redução significativa da dor, embora ainda com alguma variabilidade entre os resultados. Em 48 horas, esse efeito mostrou-se menos consistente, com predominância de estimativas não significativas. No entanto, a partir de 72 horas, observa-se um padrão mais robusto, com resultados consistentemente favoráveis à duloxetina. Esse efeito se mantém nas avaliações de 1 e 2 semanas, nas quais todas as meta-análises identificadas demonstraram reduções estatisticamente significativas da dor ao movimento. Em períodos mais tardios, como em 6 semanas e 3 meses, o benefício persiste, embora com maior heterogeneidade entre os estudos. Já em longo prazo, como em 12 meses, não se observa evidência de efeito. Esse conjunto de achados sugere que a duloxetina apresenta impacto mais consistente sobre a dor ao movimento do que em repouso, principalmente em cirurgias ortopédicas de artroplastia de joelho e quadril.

Em relação ao consumo de opioides, a duloxetina demonstrou associação com redução da necessidade de analgesia no pós-operatório, com um padrão mais consistente do que aquele observado para os desfechos de dor. Em 24 horas, a maioria das meta-análises apresentou resultados estatisticamente significativos em favor da duloxetina, embora alguns estudos não tenham demonstrado significância, evidenciando variabilidade entre os achados. Em 48 horas, esse efeito mostrou-se mais robusto, com predominância absoluta de resultados estatisticamente significativos entre as meta-análises. Ainda assim, a elevada heterogeneidade observada e a amplitude dos intervalos em diversas análises indicam que esses achados devem ser interpretados com cautela. Em conjunto, os resultados sugerem que a duloxetina pode exercer efeito mais consistente na redução do consumo de opioides do que na intensidade da dor, particularmente no período pós-operatório imediato.

Em relação aos eventos adversos, os achados desta revisão refletem aqueles descritos na seção de resultados, nos quais efeitos como náuseas e vômitos pós-operatórios (PONV), tontura, sonolência e xerostomia foram frequentemente reportados como desfechos secundários. No entanto, a análise das meta-análises demonstra que esses efeitos não seguem um padrão uniforme. A

incidência de PONV apresentou resultados inconsistentes, com alguns estudos demonstrando redução — possivelmente associada à menor necessidade de opioides — enquanto outros não identificaram diferenças entre os grupos. Entre os efeitos adversos centrais, tontura e sonolência apresentaram resultados mistos, com evidência de aumento em algumas análises, o que pode estar relacionado ao mecanismo de ação da duloxetina no sistema nervoso central. A xerostomia também apresentou resultados variáveis, com sinal de aumento em parte das análises. Por outro lado, diversos eventos adversos, como prurido, constipação, fadiga, insônia e perda de apetite, não demonstraram associação consistente com o uso da duloxetina, apresentando resultados predominantemente não significativos. Em conjunto, esses achados sugerem ausência de um padrão uniforme de efeitos adversos, com possível redução de eventos relacionados ao uso de opioides, como o PONV, contraposta a um potencial aumento de efeitos centrais, evidenciando um equilíbrio entre benefícios e riscos no uso perioperatório da duloxetina.

Esta revisão-guarda-chuva apresenta várias limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, como é inerente às revisões-guarda-chuva, existe uma possível sobreposição de estudos primários entre as revisões sistemáticas incluídas, o que pode levar à dupla contagem de evidências e à superestimativa da consistência dos resultados. Em segundo lugar, observou-se heterogeneidade clínica substancial entre os estudos, particularmente no que diz respeito aos regimes de dosagem da duloxetina, ao momento da administração (pré-operatório e pós-operatório), à duração do tratamento e ao tipo de procedimento cirúrgico, o que limita a comparabilidade dos resultados e pode influenciar a magnitude dos efeitos observados. Além disso, muitas metanálises incluíram um pequeno número de estudos primários, e várias estimativas foram caracterizadas por amplos intervalos de confiança, sugerindo precisão limitada. Por fim, a qualidade metodológica geral das revisões incluídas variou, e a presença de alta heterogeneidade entre múltiplas análises reduz a robustez das estimativas combinadas. Em conjunto, essas limitações reforçam a necessidade de maior padronização metodológica entre futuras revisões sistemáticas e meta-análises, bem como da condução de estudos primários de alta qualidade com protocolos mais homogêneos.

Diante desses achados, algumas implicações clínicas e perspectivas futuras podem ser consideradas. Embora a duloxetina esteja consistentemente associada a uma redução da dor pós-operatória, a magnitude desse efeito permanece incerta e possivelmente limitada do ponto de vista clínico. Por outro lado, sua associação mais robusta com a diminuição do consumo de opioides sugere um papel relevante como adjuvante em estratégias de analgesia multimodal, especialmente no contexto da redução da exposição a opioides no pós-operatório. Esse padrão pode refletir uma modulação indireta da experiência dolorosa, sem necessariamente se traduzir em reduções

expressivas nos escores de dor. Além disso, o efeito mais consistente observado na dor ao movimento, particularmente no período subagudo, levanta a hipótese de que a duloxetina possa ter maior impacto em desfechos funcionais. A elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos reforça a necessidade de futuras pesquisas com maior padronização dos protocolos, especialmente em relação à dose, ao momento de administração e à duração do tratamento. Estudos futuros também devem priorizar desfechos clinicamente relevantes e padronizados, a fim de melhor elucidar o papel da duloxetina no manejo da dor perioperatória.

CONCLUSÃO

Em conclusão, as evidências sugerem que a duloxetina promove uma redução consistente da dor pós-operatória em repouso e ao movimento em diferentes contextos cirúrgicos, com destaque para seu efeito na redução do consumo de opioides, especialmente nas primeiras 24 e 48 horas. No entanto, a magnitude desses benefícios permanece incerta e possivelmente de limitada relevância clínica. Diante da heterogeneidade e das limitações das evidências disponíveis, estudos futuros, bem delineados, são necessários para melhor definir seu papel clínico e estabelecer regimes terapêuticos ideais.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar, que inclui a Tabela de Extração de Dados das metanálises, está disponível no Open Science Framework (OSF), por meio do link: https://osf.io/bzfeg/overview?view_only=e429210256a443cfa724d0b6824c4266

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados a este estudo.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram que não houve financiamento para a realização deste estudo.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os dados que sustentam os achados deste estudo estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente, por e-mail.

REFERÊNCIAS

ABDELGHAFAR, Ekramy M. *et al.* The role of duloxetine in reducing opioid consumption after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. **Minerva Anestesiologica**, v. 88, n. 10, p. 780–788, out. 2022.

ALEID, Abdulsalam Mohammed *et al.* Efficacy of Duloxetine for Postspine Surgery Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Brain and Behavior**, v. 15, n. 1, p. e70217, 2025.

AZIMI, Amirali *et al.* Effect of duloxetine on opioid consumption and pain after total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Pain Medicine**, v. 24, n. 9, p. 1035–1045, 1 set. 2023.

BAE, Sandy *et al.* Efficacy of perioperative pharmacological and regional pain interventions in adult spine surgery: a network meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. **British Journal of Anaesthesia**, v. 128, n. 1, p. 98–117, jan. 2022.

BARADWAN, Saeed *et al.* Preoperative duloxetine on postoperative pain after laparoscopic gynecological surgeries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 51, n. 3, p. 102305, 1 mar. 2022.

BARBOSA, Eduardo Cerchi *et al.* Efficacy and safety of preoperative duloxetine in reducing post-laparoscopic surgery pain: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 47, n. 2, p. 294–303, 1 abr. 2025.

BARROS, Edivando de Moura *et al.* Effectiveness of oral medications in the perioperative period of rotator cuff injuries - systematic review. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 33, n. 2, p. e286067, 2025.

BAYOUMI, Ahmed B. *et al.* Antidepressants in Spine Surgery: A Systematic Review to Determine Benefits and Risks. **Asian Spine Journal**, v. 13, n. 6, p. 1036–1046, dez. 2019.

BELLINGHAM, Geoff A.; PENG, Philip W. H. Duloxetine: a review of its pharmacology and use in chronic pain management. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 35, n. 3, p. 294–303, 2010.

BONILLA-JAIME, Herlinda *et al.* Depression and Pain: Use of Antidepressants. **Current Neuropharmacology**, v. 20, n. 2, p. 384–402, 17 fev. 2022.

BOURGEOIS, Camille *et al.* Pain management after laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 41, n. 11, p. 841–855, 1 nov. 2024.

BRANTON, Mark W.; HOPKINS, Thomas J.; NEMEC, Eric C. Duloxetine for the reduction of opioid use in elective orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 43, n. 2, p. 394–403, abr. 2021.

CAMPBELL, Lisa C.; CLAUW, Daniel J.; KEEFE, Francis J. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 399–409, 1 ago. 2003.

CARLEY, Meg E. *et al.* Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **Anesthesiology**, v. 135, n. 2, p. 304–325, 1 ago. 2021.

CASTRO-ALVES, Lucas J. *et al.* Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. **Anesthesia and Analgesia**, v. 122, n. 1, p. 98–104, jan. 2016.

Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version) | Cochrane. Disponível em: <<https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current>>. Acesso em: 30 nov. 2025.

DE LIYIS, Bryan Gervais *et al.* Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in managing neuropathic pain following spinal and non-spinal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 239, p. 108223, abr. 2024a.

DE LIYIS, Bryan Gervais *et al.* Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in managing neuropathic pain following spinal and non-spinal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 239, p. 108223, 1 abr. 2024b.

DE OLIVEIRA FILHO, Getúlio Rodrigues; KAMMER, Raquel Spilere; DOS SANTOS, Heloísa de Cássia. Duloxetine for the treatment acute postoperative pain in adult patients: A systematic review with meta-analysis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 63, p. 109785, 1 ago. 2020.

FANELLI, David; WELLER, Gregory; LIU, Henry. New Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Their Anesthetic and Analgesic Considerations. **Neurology International**, v. 13, n. 4, p. 497–509, 1 out. 2021.

GAN, Tong J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. **Journal of Pain Research**, v. 10, p. 2287–2298, 2017.

GOVIL, Nishith *et al.* Perioperative duloxetine as part of a multimodal analgesia regime reduces postoperative pain in lumbar canal stenosis surgery: a randomized, triple blind, and placebo-controlled trial. **The Korean Journal of Pain**, v. 33, n. 1, p. 40–47, 1 jan. 2020.

GOVIL, Nishith *et al.* Postoperative acute pain management with duloxetine as compared to placebo: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. **Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain**, v. 23, n. 7, p. 818–837, set. 2023.

HAIDER, Nida *et al.* Effect of Preoperative Duloxetine Hydrochloride on Reducing Postoperative Morphine Requirement after Open Radical Cholecystectomy in Cancer Patients: A Randomized Controlled Study. **Anesthesia, Essays and Researches**, v. 16, n. 3, p. 316–320, 2022.

HARDER, Taylor *et al.* Antineuropathic Pain Management After Orthopedic Surgery: A Systematic Review. **Orthopedic Reviews**, v. 16, 17 mar. 2024.

HETTA, Diab Fuad *et al.* Preoperative Duloxetine to improve acute pain and quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: A dose-ranging randomized controlled trial. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 67, p. 110007, dez. 2020.

- IFARRAGUERRI, Anna M. *et al.* Perioperative non-opioid analgesia strategies after high tibial osteotomy: a systematic review of prospective studies. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology: Orthopedie Traumatologie**, v. 34, n. 5, p. 2315–2330, jul. 2024.
- JASMIN, Luc *et al.* The NK1 receptor mediates both the hyperalgesia and the resistance to morphine in mice lacking noradrenaline. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 2, p. 1029–1034, 22 jan. 2002.
- JONES, Ian A. *et al.* Duloxetine for Postoperative Pain Control Following Knee or Hip Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthroplasty Today**, v. 20, 1 abr. 2023.
- KARIMIYARANDI, Hosein; KARBASFRUSHAN, Ali. Effect of duloxetine on pain relief in patients undergoing arthroplasty surgery: a systematic review. **Gomal Journal of Medical Sciences**, v. 20, n. 4, p. 213–220, 29 dez. 2022.
- KOUHESTANI, Emad *et al.* The analgesic effect and safety of duloxetine in total knee arthroplasty: A systematic review. **Journal of Orthopaedic Surgery**, v. 31, n. 2, p. 10225536231177482, 2023.
- LAIGAARD, Jens *et al.* Perioperative Analgesic Interventions for Reduction of Persistent Postsurgical Pain After Total Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. **Anesthesia and Analgesia**, v. 141, n. 4, p. 765–778, 1 out. 2025.
- LIN, Yicai *et al.* Duloxetine reduces opioid consumption and pain after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 19, n. 1, p. 181, 13 mar. 2024.
- LIU, Yi *et al.* Dysfunction in Serotonergic and Noradrenergic Systems and Somatic Symptoms in Psychiatric Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 286, 2019.
- MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 jul. 2009.
- NAIR, Abhijit *et al.* Analgesic efficacy and safety of duloxetine premedication in patients undergoing hysterectomy - A systematic review. **Indian Journal of Anaesthesia**, v. 67, n. 9, p. 770–777, set. 2023.
- NEKOVAROVA, Tereza *et al.* Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 8, p. 99, 2014.
- NOSHAHR, Reza Minaei *et al.* The effect of duloxetine on postoperative pain and opium consumption in spine surgery: A systematic review. **North American Spine Society Journal**, v. 17, p. 100303, mar. 2024.
- OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, dez. 2016.
- PORRECA, Frank; OSSIPOV, Michael H.; GEBHART, G. F. Chronic pain and medullary descending facilitation. **Trends in Neurosciences**, v. 25, n. 6, p. 319–325, jun. 2002.
- RODRIGUES-AMORIM, Daniela *et al.* A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 554899, 2020.

SCHNABEL, Alexander *et al.* Efficacy and adverse events of selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitors in the management of postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 75, p. 110451, 1 dez. 2021.

SHEA, Beverley J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, p. j4008, 21 set. 2017.

SMALL, C.; LAYCOCK, H. Acute postoperative pain management. **The British Journal of Surgery**, v. 107, n. 2, p. e70–e80, jan. 2020.

SOMMER, M. *et al.* The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 25, n. 4, p. 267–274, abr. 2008.

SZOK, Délia *et al.* Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. **Behavioural Neurology**, v. 2019, p. 8685954, 2019.

WANG, Li *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors as adjuncts for postoperative pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Journal of Anaesthesia**, v. 128, n. 1, p. 118–134, 1 jan. 2022.

WYLDE, V. *et al.* Systematic review of management of chronic pain after surgery. **The British Journal of Surgery**, v. 104, n. 10, p. 1293–1306, set. 2017.

YANG, Jia-Man *et al.* Duloxetine for rehabilitation after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 109, n. 4, p. 913, abr. 2023.

ZHANG, Lu-Kai *et al.* Effect of duloxetine on pain relief after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 102, n. 10, p. e33101, 10 mar. 2023.

ZHONG, Hongzhi *et al.* Effect of duloxetine on pain and opioid consumption after total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 46, n. 1, p. 14–25, 1 fev. 2024.

ZHOU, Yongqiang *et al.* The efficacy and safety of duloxetine for the treatment of patients after TKA or THA: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 102, n. 34, p. e34895, 25 ago. 2023.

ZORRILLA-VACA, Andrés *et al.* Perioperative duloxetine for acute postoperative analgesia: a meta-analysis of randomized trials. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, p. rapm-2019-100687, 1 ago. 2019.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a elaboração do projeto de pesquisa, do relatório e do artigo científico, torna-se evidente a importância de reunir, por meio de uma revisão guarda-chuva, as evidências disponíveis acerca do uso da duloxetina no manejo da dor perioperatória. Diante do crescente número de revisões sistemáticas sobre o tema, muitas vezes com resultados heterogêneos e interpretações divergentes, a síntese integrada dessas evidências permitiu uma compreensão mais clara do real impacto da duloxetina, especialmente no que se refere à sua eficácia analgésica e ao seu papel na redução do consumo de opioides no período pós-operatório.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. A heterogeneidade entre os estudos incluídos, particularmente quanto aos tipos de cirurgia, esquemas de dose, momento de administração e desfechos avaliados, dificultou a comparabilidade direta dos resultados. Além disso, a qualidade metodológica variável das revisões sistemáticas, frequentemente classificada como criticamente baixa segundo o AMSTAR 2, reduz a confiabilidade das evidências sintetizadas. A presença de meta-análises com pequeno número de estudos primários, associada a intervalos de confiança amplos, também contribui para a imprecisão das estimativas e limita a interpretação clínica dos achados.

Dessa forma, embora a duloxetina apresente benefícios consistentes, especialmente na redução do consumo de opioides nas primeiras 24 e 48 horas após a cirurgia, ainda há incertezas quanto à magnitude de seu efeito analgésico e à sua relevância clínica. Assim, reforça-se a necessidade de estudos futuros, bem delineados e metodologicamente robustos, que permitam definir com maior precisão seu papel na analgesia perioperatória e orientar sua aplicação na prática clínica.