

ARTIGO COMENTADO

# DULOXETINA MELHORA SINTOMAS DEPRESSIVOS E ONDAS DE CALOR DIURNAS DURANTE A TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carmita H. N. Abdo

CRM-SP: 22.932 | RQE Psiquiatria: 6.285

---

---

# DULOXETINA MELHORA SINTOMAS DEPRESSIVOS E ONDAS DE CALOR DIURNAS DURANTE A TRANSIÇÃO PARA A MENOPAUSA

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da Medpharma Publishers com base no artigo original:**

*Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition*

**Autores:** Freeman MP, Hirschberg AM, Wang B, Petrillo LF, Connors S, Regan S, Joffe H, Cohen LS.

**Fonte:** Maturitas. 2013;75(2):170–4.

---

---

## INTRODUÇÃO

Um grande número de mulheres apresenta transtorno depressivo maior (TDM) e ondas de calor (fogachos) associados à transição para a menopausa<sup>1-3</sup>. Estudos prospectivos demonstraram maior risco de início de TDM durante a transição para a menopausa<sup>3-5</sup>. É comum que depressão e ondas de calor ocorram simultaneamente durante a transição para a menopausa e que ondas de calor representem maior risco para TDM<sup>2</sup>. Ansiedade também é frequente no TDM e representa mais um fator de risco para ondas de calor durante a transição para a menopausa<sup>6</sup>.

Muitas mulheres preferem tratamento não hormonal dos sintomas relacionados à menopausa, devido aos

possíveis riscos da terapia hormonal<sup>7,8</sup>.

A duloxetina é um inibidor da recaptção da noradrenalina e da serotonina (IRNS), utilizado no tratamento do TDM. Diversos estudos demonstraram a eficácia de antidepressivos, incluindo a duloxetina<sup>9</sup>, com atividade serotoninérgica no tratamento do TDM associado à transição para a menopausa<sup>10-14</sup>, assim como no tratamento dos fogachos associados à menopausa<sup>9,11,15-17</sup>.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto do tratamento com duloxetina sobre os sintomas depressivos, os sintomas vasomotores diurnos e noturnos e os sintomas de ansiedade em mulheres com TDM na peri e pós-menopausa<sup>7</sup>.

---

---

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo aberto com duração de oito semanas que incluiu mulheres na peri ou pós-menopausa, com idades  $\geq 40$  anos e diagnóstico de TDM (Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional; MINI), cuja pontuação foi  $\geq 15$  na Escala de Depressão de Hamilton com 17 itens (HAM-D<sub>17</sub>). Foram excluídas mulheres em uso de antidepressivos, terapia de reposição hormonal, ideação suicida aguda, história de TDM resistente, história de mania, hipomania ou psicose, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, doença clínica grave ou instável - incluindo abuso de álcool ou outras substâncias -, doenças cardiovasculares, hepáticas, respiratórias, endócrinas, hematológicas e neuralgias<sup>7</sup>.

As pacientes receberam placebo por uma semana.

Na sequência, receberam duloxetina 30 mg/dia por uma semana, seguida de sete semanas com duloxetina 60 mg/dia. Foram excluídas as mulheres que responderam ao placebo (redução  $\geq 50\%$  da pontuação da HAM-D<sub>17</sub>), na primeira semana<sup>7</sup>.

Nas visitas, os sintomas depressivos foram avaliados pela escala HAM-D<sub>17</sub> e os de ansiedade pela escala *Generalized Anxiety Disorder 7-question* (GAD-7). Sintomas vasomotores foram quantificados por um diário de ondas de calor e pelas escalas *Hot Flash-Related Daily Interference Scale* (HFRDIS) e *Greene Climacteric Scale* (GCS). Também foram aplicadas a Escala de Impressão Clínica Global (CGI) e a Escala de Avaliação Global (GAF)<sup>7</sup>.

## RESULTADOS

Foram incluídas 22 mulheres na primeira semana do estudo, com placebo. Destas, dezenove (idade:  $52,1 \pm 5,1$  anos; variação: 43 – 64 anos) iniciaram o tratamento com duloxetina (três foram excluídas por responderem ao placebo). Onze (37,9%) estavam na perimenopausa, sete (36,8%) em pós-menopausa natural e uma (5,2%) na pós-menopausa cirúrgica<sup>7</sup>.

Das 19 mulheres que iniciaram com a duloxetina, treze completaram as oito semanas do estudo e 16 estavam disponíveis para análise baseada na última avaliação realizada (duas pacientes perderam o seguimento entre a visita inicial e a segunda visita, e uma relatou, antes da segunda visita, que não tinha mais interesse em continuar no estudo). Das pacientes que não completaram as oito semanas, duas abandonaram o estudo por efeitos adversos e uma teve perda de seguimento<sup>7</sup>.

A taxa de resposta do TDM foi de 56,3% (redução  $\geq 50\%$  da escala HAM-D<sub>17</sub>) e a de remissão foi de 56,3% (pontuação HAM-D<sub>17</sub>  $\leq 7$ ). Todas as pacientes que responderam também entraram em remissão. A pontuação

na HAM-D<sub>17</sub> apresentou melhora significativa em relação ao *baseline* ( $p = 0,0006$ ). O mesmo ocorreu com as pontuações das escalas CGI, GAF, GAD-7 e GCS<sup>7</sup>.

A frequência e a intensidade das ondas de calor diminuíram significativamente em comparação ao início do estudo ( $p = 0,009$  e  $p = 0,008$ , respectivamente), e a pontuação da HFRDIS também apresentou melhora significativa ( $p = 0,002$ )<sup>7</sup>.

A frequência total e a intensidade das ondas de calor, avaliadas por diário, apresentaram reduções significativas ( $p = 0,03$  e  $p = 0,04$ , respectivamente), assim como a frequência e a intensidade diurnas ( $p = 0,04$  e  $p = 0,007$ , respectivamente). As reduções da frequência e da intensidade das ondas de calor no período noturno não foram significativas ( $p = 0,2$  e  $p = 0,1$ , respectivamente)<sup>7</sup>.

Não ocorreram efeitos adversos graves. Duas pacientes abandonaram o tratamento por, respectivamente, náuseas, cefaleia e tontura ( $n = 1$ ) e possível *rash* relacionado ao fármaco ( $n = 1$ ). Durante a fase aberta com placebo, nove pacientes relataram efeitos adversos<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

A duloxetina é um inibidor da recaptção da noradrenalina e da serotonina que pode ser utilizado no tratamento do TDM relacionado à transição para a menopausa, favorecendo a redução dos sintomas depressivos, de ansiedade e as ondas de calor diurnas<sup>7</sup>.

- Livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

Em função do número significativo de mulheres na peri e pós-menopausa que sofrem de depressão e temem os potenciais riscos da terapia hormonal, os antidepressivos constituem uma importante alternativa de tratamento. As ondas de calor são mais prováveis em mulheres com sintomas depressivos moderados ou graves, e podem ser experimentadas como severas, quando comparadas àquelas de mulheres com sintomas de humor leves ou moderados<sup>18</sup>.

Os resultados do estudo em tela apoiam o uso de duloxetine para o tratamento da depressão relacionada à transição menopáusica, observando-se diminuição significativa nos sintomas de depressão, ansiedade e ondas de calor diurnas<sup>7</sup>. Tais achados confirmam resultados anteriores<sup>9</sup> e incluem melhora das ondas de calor durante o dia. A possibilidade de tratar múltiplos aspectos da transição perimenopáusica com um só medicamento é bastante interessante.

Foram demonstradas melhoras significativas nas ondas de calor em geral e diurnas, mas não nas ondas de calor noturnas<sup>7</sup>, sugerindo que, algumas mulheres, por experimentarem ondas de calor noturnas, ficam vulneráveis a distúrbios do sono. Uma estratégia para combater essa condição é associar um hipnótico ao antidepressivo, uma vez que já foi demonstrada melhora das ondas de calor noturnas, mas não diurnas, com o uso de hipnóticos, os quais melhoram também o sono e a qualidade de vida de mulheres que sofrem de ondas de calor noturnas<sup>19,20</sup>.

Na atualidade, ainda é difícil determinar se um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS) ou um IRSN tem maior probabilidade de eficácia nos tratamentos da depressão e dos sintomas vasomotores na menopausa, em função de haver poucas comparações *head-to-head*<sup>7</sup>.

É reconhecido que todos os antidepressivos podem ter efeitos adversos, sendo um mais tolerável do que outro para

cada mulher, o que torna fundamental haver opções de tratamento baseadas em evidências. Mulheres em tratamento com tamoxifeno, para prevenir a recidiva do câncer de mama, devem evitar ISRSs e IRSNs específicos que sejam potentes inibidores da interação do citocromo P450, devido à possível diminuição da eficácia do tamoxifeno<sup>21-23</sup>. Dado que a duloxetine é um inibidor moderado do CYP2D6, os IRSNs com inibição mínima ou nula do CYP2D6 (isto é, a venlafaxina e a desvenlafaxina) devem ser preferencialmente utilizados em mulheres que tomam tamoxifeno<sup>21</sup>.

Os pontos fortes desse estudo comentado incluem: diagnóstico de depressão validado no início do estudo, gravidade definida no *baseline*, critérios claros de desfecho para sintomas depressivos (em termos de classificações validadas), além de critérios de remissão e resposta. Some-se a isso a medição cuidadosa dos sintomas de ansiedade e o monitoramento completo das ondas de calor diurnas e noturnas, permitindo uma descrição mais acurada do efeito do tratamento de todos esses sintomas com IRSN. Essa possibilidade ganha relevância, em função da alta concomitância de depressão, ansiedade e ondas de calor na população peri e pós-menopausada.

As limitações desse estudo incluem: pequeno tamanho da amostra, falta de grupo-controle e taxa substancial de desistência (das 22 pacientes que iniciaram, apenas 13 completaram o estudo).

Vale ressaltar que essa pesquisa complementa achados anteriores, os quais apontam que a duloxetine alivia a depressão, a ansiedade e os sintomas vasomotores experimentados durante a transição menopáusica, sendo bem tolerada<sup>9</sup>.

Um ensaio randomizado, com amostra maior e controlado com placebo será fundamental para determinar o real papel da duloxetine em mulheres na peri e pós-menopausa com depressão, sintomas de ansiedade e sintomas vasomotores.

**Referências Bibliográficas:** 1. Avis N, Brambilla D, McKinlay S, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: results from the Mass, Women's Health Study. *Annals of Epidemiology*. 1994;4(3):214-20. 2. Joffe H, Hall J, Soares C, Hennen J, Reilly CJ, Carlson, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause*. 2002;9(6):392-8. 3. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Apr;63(4):385-90. 4. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Apr;63(4):375-82. 5. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug 15;158(4):347-56. 6. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S, Ferdousi T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. *Menopause*. 2005 May-Jun;12(3):258-66. 7. Freeman MP, Hirschberg AM, Wang B, Pettilo LF, Connors S, Regan S, et al. Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition. *Menopause*. 2013;20(2):170-4. 8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. 9. Joffe H, Soares CN, Pettilo LF, Viguera AC, Somley BL, Koch JK, et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):943-50. 10. Korstein SG, Jiang Q, Reddy S, Musungu JJ, Guico-Pabia CJ. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Aug;71(8):1088-96. 11. Freeman EW, Guthrie KA, Gan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 Jan 19;305(3):267-74. 12. Joffe H, Groninger H, Soares CN, Nonacs R, Cohen LS. An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine*. 1999;8(10):999-1004. 13. Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL, Cohen LS. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2003 Apr;64(4):473-9. 14. Soares CN, Thase ME, Clayton A, Guico-Pabia CJ, Focht K, Jiang Q, et al. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):700-11. 15. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause*. 2006 Jul-Aug;13(4):568-75. 16. Stearns V. Serotonergic agents as an alternative to hormonal therapy for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Treat Endocrinol*. 2006;5(2):83-7. 17. Rada G, Caputo D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD004923. 18. Reed SD, Ludman EJ, Newton KM, Grothaus LC, LaCroix AZ, Nekhyudov L, et al. Depressive symptoms and menopausal burden in the midlife. *Menopause*. 2009 Mar 20;16(3):306-10. 19. Joffe H, Pettilo L, Viguera A, Koukopoulos A, Silver-Hellman K, Farrell A, et al. Escitalopram improves insomnia and depressive and anxious symptoms in perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):171.e1-171.e11. 20. Joffe H, Partridge A, Giobbie-Hurder A, Li X, Habin K, Goss P, et al. Augmentation of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors with zolpidem improves sleep and quality of life in breast cancer patients with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010 Sep-Oct;17(5):908-16. 21. Desmarais JE, Loofer KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry*. 2009 Dec;70(12):1688-97. 22. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*. 1996 Mar;153(3):311-20. 23. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KJ, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010 Feb 8;340:c693.



# ABRETIA®

Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES¹

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática

# Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES²

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

1600007721 - AR-MP-JAN19-ART.COM.DULOXETINA

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

0800 025 0110  
sac@fqm.com.br

FQM FARMA®  
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

Uma divisão do FQM GRUPO.