

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 recaptação 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 duloxetina 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 duloxetina 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 duloxetina 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 duloxetina 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. Kornstein 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*. 2009;19(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, Capurro 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.

## CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À DULOXETINA OU A QUALQUER UM DOS SEUS EXCIPIENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAO): COM BASE NA MEIA-VIDA DA DULOXETINA, DEVEM-SE PASSAR, NO MÍNIMO, CINCO DIAS DA INTERRUPÇÃO DO CLORIDRATO DE DULOXETINA ATÉ O INÍCIO DE UM TRATAMENTO COM UM IMAO.

**Abretia** (cloridrato de duloxetina). **Apresentações:** Cápsula dura de liberação retardada 30 mg; cloridrato de duloxetina - embalagem contendo 7 e 30 cápsulas. **Indicações:** é indicado para o tratamento de: transtorno depressivo maior; dor neuropática periférica diabética; fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM); estados de dor crônica associados à dor lombar crônica; estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; transtorno de ansiedade generalizada. Transtorno de ansiedade generalizada (ansiedade e preocupação excessivas, presentes na maioria dos dias, por pelo menos seis meses). **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetina ou a qualquer um dos seus excipientes. O cloridrato de duloxetina não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO) e deve ser administrado, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida da duloxetina, deve-se aguardar, no mínimo, 5 dias após a interrupção do tratamento com este medicamento, antes de se iniciar o tratamento com um IMAO. **Advertências:** **Suicídio:** a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente ao transtorno depressivo maior e a outros transtornos psiquiátricos e pode persistir até que ocorra uma remissão significativa dos sintomas depressivos. Os médicos devem incentivar seus pacientes a relatarem, a qualquer momento, quaisquer tipos de pensamentos ou sentimentos afilivos. **Ativação de mania / hipomania:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de mania. **Convulsões:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de convulsão. **Miúrias:** deve-se tomar cuidado ao se prescrever este medicamento para pacientes com aumento da pressão intraocular ou para aqueles com risco de glaucoma de ângulo fechado. **Insuficiência renal ou hepática:** foram descritas concentrações plasmáticas elevadas de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) ou com insuficiência hepática grave. **Elevação das enzimas hepáticas:** elevações nas enzimas hepáticas foram vistas em alguns pacientes tratados com cloridrato de duloxetina em estudos clínicos. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que façam uso considerável de álcool ou que tenham evidência de doença hepática preexistente. **Aumento da pressão sanguínea:** o cloridrato de duloxetina está associado ao aumento da pressão sanguínea em alguns pacientes. **Hiponatremia:** casos de hiponatremia (índice sérico de sódio menor que 110 mmol/L) foram relatados muito raramente. **Sangramento anormal:** pode ocorrer risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais. Por isso, deve-se ter cuidado ao se administrar este medicamento em pacientes que façam uso de anticoagulantes e/ou substâncias que afetem a coagulação (por exemplo: Aspirina<sup>®</sup> e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs). **Carcinogênese e Mutagênese:** É desconhecida a relevância destas informações obtidas em estudos com camundongos e em humanos. **Danos à fertilidade:** em um estudo de fertilidade em fêmeas, o nível sem efeito observável (NOEL) para toxicidade materna, toxicidade reprodutiva e toxicidade relativa ao desenvolvimento foi de 10 mg/Kg/dia. **Gravidez (categoria C):** não houve estudos bem-controlados e adequados em mulheres grávidas. Devido ao fato dos estudos de reprodução animal nem sempre predizerem a resposta em humanos, este medicamento deve ser usado em gestantes somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Sintomas de descontinuação (por exemplo: hipotonia, tremor, nervosismo, dificuldade de alimentação, desconforto respiratório e convulsões) podem ocorrer no recém-nascido caso a mãe use cloridrato de duloxetina próximo ao parto. A maioria dos casos ocorreu no nascimento ou poucos dias após: **Lactação:** a duloxetina é excretada no leite materno. A dose infantil diária estimada, baseada em mg/Kg, é de aproximadamente 0,14% da dose materna. Devido à segurança de cloridrato de duloxetina em crianças ser desconhecida, não é recomendável amamentar durante o tratamento com este medicamento. **Trabalho de parto e no parto:** o efeito de cloridrato de duloxetina sobre o trabalho de parto e no parto em humanos é desconhecido. Este medicamento deve ser usado durante o trabalho de parto e no parto somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Efeitos não teratogênicos:** recém-nascidos expostos a IRSR ou IRSN no final do 3º trimestre desenvolveram complicações, exigindo hospitalização prolongada, suporte respiratório e alimentação via sonda. **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:** Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Avaliação de pacientes quanto ao transtorno bipolar:** Embora não haja estudos clínicos estabelecidos sobre o assunto, acredita-se que o tratamento de tais episódios com um antidepressivo isolado possa aumentar a probabilidade de antecipação de um evento maníaco/misto em pacientes com risco para desenvolverem o transtorno bipolar. **Este medicamento não está aprovado para o tratamento de depressão bipolar. Síndrome serotoninérgica:** o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial risco de vida ao paciente pode ocorrer com o uso com cloridrato de duloxetina, em particular com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos) e com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs). **Uso pediátrico: este medicamento não é indicado para uso em pacientes menores de 18 anos. Atenção diabéticos: contém açúcar. Interações medicamentosas: Inibidores da monoaminooxidase (IMAO):** houve relatos de reações graves, às vezes fatais, em pacientes recebendo um inibidor da recaptação de serotonina em combinação com um IMAO. **Antidepressivos tricíclicos (ATC):** deve-se ter cuidado com a administração simultânea de antidepressivos tricíclicos (ATC) e duloxetina, pois esta pode inibir o metabolismo dos ATC. **Drogas metabolizadas pela CYP1A2:** em um estudo clínico, a farmacocinética da teofilina, um substrato da CYP1A2, não foi afetada de forma significativa pela coadministração com cloridrato de duloxetina (60 mg, duas vezes ao dia). **Inibidores da CYP1A2:** Aconhesa-se cautela ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP1A2 (por exemplo: alguns antibióticos à base de quinolona) e, nesse caso, uma dose mais baixa de cloridrato de duloxetina deve ser usada. **Drogas metabolizadas pela CYP2D6:** deve-se ter cuidado quando se administrar cloridrato de duloxetina com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e com índice terapêutico estreito. **Inibidores da CYP2D6:** Aconhesa-se cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: IRSR). **Drogas metabolizadas pela CYP3A:** não se espera um aumento ou diminuição no metabolismo de substratos da CYP3A (por exemplo: contraceptivos orais ou outras drogas esteroidais) associado ao tratamento com cloridrato de duloxetina. No entanto, estudos clínicos ainda não foram realizados para avaliar este parâmetro. **Drogas metabolizadas pela CYP2C9:** Em um estudo clínico, a farmacocinética da S-warfarina, um substrato da CYP2C9, não foi significativamente afetada pela duloxetina. **Alcool:** três pacientes tratados com cloridrato de duloxetina tiveram lesões hepáticas manifestadas através da elevação de ALT e bilirrubina total, com evidência de obstrução. **Antiácidos e antagonistas H2:** é aconselhável cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina para pacientes que possam apresentar retardo no esvaziamento gástrico (por exemplo: alguns pacientes diabéticos). Medicamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem promover uma liberação precoce de duloxetina. **Fitoterápicos:** a ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum durante o uso concomitante de cloridrato de duloxetina com preparações fitoterápicas que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*). **Drogas com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas:** a duloxetina encontra-se altamente ligada a proteínas plasmáticas (> 90%). Portanto, a administração de cloridrato de duloxetina a pacientes tomando outra droga que esteja altamente ligada a proteínas plasmáticas pode causar aumento das concentrações livres da outra droga. **Triptanos:** houve raros relatos de síndrome serotoninérgica com o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e um triptano. **Exames laboratoriais e não laboratoriais:** em estudos clínicos para o tratamento da dor neuropática periférica diabética, observou-se um pequeno aumento na glicemia de jejum e no colesterol total dos pacientes que usaram cloridrato de duloxetina. Já em estudos clínicos para transtorno depressivo maior, observou-se pequenos aumentos médios nos exames para dosagem de TGP (ALT, TGO (AST), CK (CPK) e fosfatase alcalina. **Nicotina:** a biodisponibilidade de cloridrato de duloxetina parece ser cerca de um terço mais baixa em fumantes do que em não-fumantes. **Reações adversas:** Durante os estudos para o tratamento do transtorno depressivo maior, observou-se alguns eventos adversos foram descritos com o uso de cloridrato de duloxetina (N=3.779): **Reações muito comum (> 10%):** boca seca, náusea, fadiga, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça, constipação, diarreia, vômito, miúria, visão borrada, sonolência e insônia. **Reações comuns (> 1% e < 10%):** palpitação, zumbido no ouvido, vertigem, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispneia, dor abdominal, flatulência, fadiga, sede, queda, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, rigidez muscular, achados laboratoriais relacionados a alterações de enzimas hepáticas, dor musculoesquelética, espasmo muscular, parestesia, tontura, sonolência, tremor, parestesia, insônia, aumento da pressão sanguínea, alteração do organismo, diminuição da libido, ansiedade, agitação, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio de ejeção e atenção, bruxismo, suores noturnos, disfunção erétil, retardo na ejeção, disúria, dor orofaríngea, dor, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Reação incommon (> 0,1% e < 1%):** taquicardia, vertigem, dor de ouvido, miúria, distúrbio visual, ressecamento ocular, eructação, gastroenterite, hipotireoidismo, gastrite, hemorragia gastrointestinal, estomatite, disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal estar, sede, calafrio, laringite, aumento de peso, constipação muscular, distúrbio de atenção e da marcha, aumento do colesterol, desidratação, rigidez muscular, letargia, disgeusia, mioclonia, baixa qualidade do sono, distúrbios do sono, bruxismo, desorientação, apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, diminuição do fluxo urinário, noctúria, poliúria, diminuição do fluxo urinário, dor testicular, disfunção sexual, distúrbio menstrual, reação de fotossensibilidade, suor frio, dermatite de contato, maior tendência à contusão, extremidades frias e hipotensão ortostática. **Reação rara (> 0,01% e < 0,1%):** dor de ouvido, halitose, reação de fotossensibilidade, dermatite de contato, hipotensão ortostática, mioclonia, dor urinário anormal, distúrbio menstrual, sintomas da menopausa e constrição da orofaringe. **Posologia:** Abretia<sup>®</sup> deve ser administrado por via oral, independentemente das refeições. Não administrar mais que a quantidade total de Abretia<sup>®</sup> recomendada para períodos de 24 horas. Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que lembrar. Entretanto, se for quase a hora da próxima dose, o paciente deverá pular a dose esquecida e tomar imediatamente a dose planejada. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Tratamento inicial** para transtorno depressivo maior, dor neuropática periférica diabética, fibromialgia, estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho, transtorno da ansiedade generalizada e doses para pacientes com insuficiência renal: O tratamento com cloridrato de duloxetina deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia. Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes adaptem-se à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia. Não há evidências de que doses superiores a 60 mg/dia confirmem benefícios adicionais. A segurança de doses acima de 120 mg, uma vez ao dia não foi adequadamente avaliada. É consenso que os episódios agudos do transtorno depressivo maior e de ansiedade generalizada (TAG) necessitam de uma terapia farmacológica de manutenção, geralmente por vários meses ou mais longa. Este medicamento deve ser administrado em uma dose total de 60 mg e de 60-120 mg (TAG), uma vez ao dia. **Dor neuropática periférica diabética -** A eficácia de cloridrato de duloxetina deve ser avaliada individualmente, já que a progressão da dor neuropática periférica diabética é bastante variável e o controle da dor é empírico. **Fibromialgia -** A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento da fibromialgia foi demonstrada em estudos placebo-controlados por até 3 meses. **Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho -** A eficácia de cloridrato de duloxetina não foi estabelecida em estudos placebo-controlados além de 13 semanas. **Interrupção do tratamento -** Quando o tratamento com cloridrato de duloxetina precisar ser interrompido é recomendável que se faça uma redução gradual de sua dose (devendo ser reduzida pela metade ou administrada em dias alternados) por um período, de no mínimo, 2 semanas antes da interrupção completa do tratamento. Se após a diminuição da dose de cloridrato de duloxetina, ou sua suspensão, surgirem sintomas intoleráveis, deve-se considerar retornar à dose de cloridrato de duloxetina usada antes de sintomas serem descritos. Posteriormente, a interrupção poderá ser novamente instituída, mas com uma diminuição mais gradual da dose. **Dose para pacientes com insuficiência hepática:** não é recomendada a administração de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência hepática. Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa, uma dose mais baixa e menos frequente de Cloridrato de duloxetina deverá ser considerada. **Dose para pacientes idosos:** para transtorno da ansiedade generalizada, o tratamento com cloridrato de duloxetina deve iniciar com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, antes de aumentar a dose para 60 mg. Consequentemente, pacientes podem se beneficiar de doses acima de 60 mg, uma vez ao dia. A dose máxima estudada é de 120 mg por dia. Para todas as outras indicações, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos. MS: 1.0390.0192. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site [www.fqm.com.br](http://www.fqm.com.br).

## CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA PACIENTES QUE APRESENTAM HIPERSENSIBILIDADE AO ESCITALOPRAM OU A QUALQUER UM DE SEUS COMPONENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** COMBINAÇÕES CONTRAINDICADAS: INIBIDORES NÃO SELETIVOS IRREVERSÍVEIS DA MAO (MONOAMINOXIDASE), PIMOZIDA, INIBIDOR SELETIVO REVERSÍVEL DA MAO-A (MOCLOBEMIDA), INIBIDOR NÃO SELETIVO REVERSÍVEL DA MAO (LINEZOLIDA), INIBIDOR SELETIVO IRREVERSÍVEL DA MAO-B (SELEGILINA), PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT.

**Unitram**<sup>®</sup> (oxalato de escitalopram). **Apresentações:** Comprimidos Revestidos de 10, 15 e 20 mg - embalagens com 07 ou 30 comprimidos. **Indicações:** indicado para tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão; tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia; tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG); tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social) e tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um de seus componentes. O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminooxidase) não-seletivos irreversíveis é contraindicado. A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex: moclobemida) reversíveis ou linezolida (IMAO não-seletivo reversível) é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do QT longo. Uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT. Não usar Unitram<sup>®</sup> durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento. Se o Unitram<sup>®</sup> for usado durante a gravidez, não interromper abruptamente. A descontinuação deverá ser gradual. Lactação: O escitalopram é excretado no leite materno. Mulheres em fase de amamentação não devem ser tratadas com escitalopram. Fertilidade: Estudos em animais mostraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma. **Advertências e precauções: Ansiedade paradoxal:** Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 02 semanas durante o tratamento contínuo. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansio gênico paradoxal. **Convulsões:** Os IRSR podem diminuir o limiar convulsivo. Aconhesa-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo) (tricíclicos, IRSR) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) melloquina, bupropiona e tramadol). **Mania:** Descontinuar os IRSRs em qualquer paciente que entre em fase maníaca. **Diabetes:** Em pacientes diabéticos, o tratamento com IRSRs poderá alterar o controle glicêmico (hipoglicemia ou hiperglicemia), possivelmente devido à melhora dos sintomas depressivos. **Suicídio/pensamentos suicida ou piora clínica:** Como não há uma melhora expressiva nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que uma melhora significativa ocorra. É observado na prática clínica um aumento do risco de suicídio no início do tratamento, quando há uma pequena melhora parcial. As mesmas precauções indicadas nos casos de tratamento dos pacientes com depressão devem ser aplicadas quando são tratados pacientes com outros transtornos psiquiátricos. **Acetasia/agitação psicomotora:** O uso de IRSR e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acetasia, caracterizada por uma inquietude desagradável ou desconfortável e necessidade de se movimentar associada à incapacidade de ficar sentado ou em pé, parado. Quando ocorre é mais comum nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que desenvolverem estes sintomas podem piorar dos mesmos com o aumento da dose. **Hiponatremia:** provavelmente relacionada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de IRSRs. Geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Deve-se ter cautela com pacientes de risco, como idosos, cirróticos ou em uso concomitante de medicamentos que sabidamente podem causar hiponatremia. **Hemorragia:** Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e purpura. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento com IRSRs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas. **Eletroconvulsoterapia (ECT):** A experiência clínica no uso combinado de IRSRs e ECT é limitada, portanto recomenda-se cautela. **Síndrome serotoninérgica:** Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como o sumatriptano ou outros triptanos, como tramadol e triptofano. **Erva de São João:** A utilização concomitante de IRSRs e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar no aumento da incidência de reações adversas. **Sintomas de descontinuação:** Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta. **Doença coronariana:** Devido à limitada experiência clínica, recomenda-se cautela em pacientes com doença coronariana. **Prolongamento do intervalo QT:** O escitalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa, ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou com insuficiência cardíaca descompensada. Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG. **Glaucoma de ângulo fechado:** Os IRSRs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em miúria. **Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Interações medicamentosas: Combinações contraindicadas:** Inibidores não seletivos Irreversíveis da MAO (Monoaminooxidase), Pimozida, inibidor seletivo reversível da MAO-A (Moclobemida), Inibidor não seletivo reversível da MAO (Linezolida), inibidor seletivo irreversível da MAO-B (Selegilina), prolongamento do intervalo QT. **Combinações que exigem precaução quando utilizadas:** Drogas de ação serotoninérgica, medicamentos que diminuem o limiar convulsivo, lítio, triptofano, Erva de São João, hemorragia, álcool, medicamentos indutores de hipocalcemia/hipomagnesemia. **Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram:** É necessária cautela na administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (por ex.: omeprazol, azomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Poderá ser necessária a redução da dose do escitalopram baseada na monitoração dos efeitos colaterais durante o tratamento concomitante. **Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos:** O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrado com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima e cujo índice terapêutico é estreito, por exemplo, flecainida, propafenona e metoprolol (quando usados para tratamento de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que agem no sistema nervoso central e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, por exemplo antidepressivos como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário o ajuste da dose. **Reações adversas:** As reações adversas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento. Reações muito comum (>1/10): cefaleia e náusea. Reações comum (>1/100 a <1/10): diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento do peso, ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina, insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores, sinusite, bocejo, diarreia, constipação, vômitos, boca seca, aumento da sudorese, artralgias, mialgias, em homens distúrbios na ejeção e impotência, fadiga e pirexia. Reações incommon (>1/1000 e <1/100): perda de peso, bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional, alterações no paladar e no sono, síncope, miúria, distúrbios visuais, tinnitus, taquicardia, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, urticária, alopecia, eritema (rash), prurido, em mulheres metrorragia e menorreia, edema. **Dose para pacientes com insuficiência renal:** >1/10000 e <1/10000) Reação anafilática, agressividade, despersonalização, alucinações, síndrome serotoninérgica e bradicardia. **Posologia:** Os comprimidos são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los. A segurança de doses acima de 20 mg não foi demonstrada. **Tratamento da depressão e prevenção de recaídas:** A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg diários. Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para consolidação da resposta. **Tratamento do transtorno do pânico com ou sem agorafobia:** Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar a dose para 10 mg por dia, para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. **Tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social):** A dose usual é de 10 mg/dia. Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente. **Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG):** A dose inicial usual é de 10mg/dia. Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada para um máximo de 20 mg/dia. **Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC):** A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg/dia ou aumentar até um máximo de 20 mg/dia. **Pacientes idosos:** Considerar a dosagem inicial de 5mg uma vez ao dia. Dependendo da resposta individual do paciente a dose pode ser aumentada até 10 mg diariamente. **ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO EM CRIANÇAS.** M.S.: 1.0390.0197. **Farmacológica S/A.** CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site [www.fqm.com.br](http://www.fqm.com.br). Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

# 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.