

ARTIGO COMENTADO

ESCITALOPRAM É EFICAZ E BEM TOLERADO PARA ONDAS DE CALOR ASSOCIADAS À MENOPAUSA

Prof.^a Dr.^a Carmita H. N. Abdo
CRM-SP: 22.932 | RQE Psiquiatria: 6.285

ESCITALOPRAM É EFICAZ E BEM TOLERADO PARA ONDAS DE CALOR ASSOCIADAS À MENOPAUSA

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

Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial

Autores: Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, Carpenter JS, Anderson GL, Larson JC, Ensrud KE, Reed SD, Newton KM, Sherman S, Sammel MD, LaCroix AZ.

Fonte: Journal of the American Medical Association (JAMA). 2011;305(3):267–74.

INTRODUÇÃO

Ondas de calor (fogachos ou sintomas vasomotores) são frequentes na menopausa, atingindo até 88% das mulheres^{1,2}, muitas vezes causando incômodo significativo e interferindo na vida diária³. A terapia de reposição hormonal (TRH) (estrogênio com ou sem progestágeno) permanece como a terapia padrão-ouro para ondas de calor, porém seu uso tem diminuído significativamente^{4,5}: a divulgação dos resultados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) teve impacto imediato na descontinuação da terapia hormonal e de estrogênio isolado, e é provavelmente responsável pelos declínios de 46% e 28%, respectivamente, no início dessas terapias, devido aos riscos encontrados⁶.

Tratamentos alternativos, incluindo agentes farmacológicos não hormonais e abordagens não farmacológicas, têm apresentado resultados inconclusivos⁷⁻¹⁰, bem como estudos com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina (IRNSs)¹¹⁻²³.

O presente estudo teve como objetivo determinar a eficácia do ISRS escitalopram na redução da frequência e/ou intensidade das ondas de calor em mulheres na menopausa e avaliar se menopausa, etnia e presença de humor depressivo ou ansioso influenciam o tratamento com escitalopram²⁴.

MÉTODOS

Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, com duração de oito semanas, as pacientes foram randomizadas para escitalopram 10 mg/dia ou placebo. A dose foi aumentada para 20 mg/dia (ou dois comprimidos de placebo, de forma cega) na semana quatro para as pacientes que não apresentaram redução $\geq 50\%$ da frequência ou da intensidade das ondas de calor²⁴.

Foram incluídas mulheres com idades entre 40 e 62 anos, as quais se encontravam na transição para a menopausa (amenorreia ≥ 60 dias no último ano), na pós-menopausa (≥ 12 meses desde a última menstruação ou após ooforectomia bilateral) ou hysterectomizadas com preservação de um ou ambos os ovários, e FSH > 20 mUI/mL e estradiol ≤ 50 pg/mL. As pacientes deveriam apresentar boa saúde geral, conforme avaliação por história clínica, exame físico e exames laboratoriais padrões²⁴.

Eram necessários quatro ou mais episódios de ondas de calor ou sudorese noturna por dia (24 horas; 28 ou mais episódios de ondas de calor/sudorese noturna por semana), registrados em diário de ondas de calor durante três semanas de período de rastreamento. As ondas de calor/sudorese noturna deveriam ser consideradas incômodas ("moderadamente" ou "muito") em quatro ou mais dias da semana. Foram excluídas pacientes em uso de medicações psicotrópicas ou outras

medicações para as ondas de calor nos últimos 30 dias, terapia hormonal nos últimos dois meses ou com episódio depressivo agudo, doença clínica grave ou abuso de álcool no último ano²⁴.

Depois da randomização e após uma semana, foi feito contato telefônico para avaliar adesão terapêutica e eventos adversos; consultas foram realizadas nas semanas 4 e 8. Foi feito novo contato telefônico na semana 11 para avaliar retorno de sintomas, efeitos adversos e sintomas de abstinência. Os diários de ondas de calor foram completados ao longo de todo o estudo²⁴.

Os desfechos primários foram a frequência e a intensidade das ondas de calor/sudorese noturna. A intensidade foi classificada de 1 a 3 ("leve", "moderada", "severa"). Os desfechos secundários foram o incômodo causado pelas ondas de calor, classificado de 1 a 4 ("nenhum", "pouco", "moderado", "muito"), e a melhora clínica (definida como redução $\geq 50\%$ na frequência das ondas de calor/sudorese noturna em oito semanas)²⁴.

Também foram avaliados: saúde global autorrelatada em escala de cinco pontos, humor depressivo ou ansioso por domínios do questionário *Patient Health Questionnaire* (PHP-9^{25,26} e GAD-7²⁷), fator de ansiedade *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL)²⁸, tabagismo, etilismo, índice de massa corpórea e variáveis demográficas²⁴.

RESULTADOS

Foram randomizadas 205 mulheres (104 para escitalopram e 101 para placebo). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às características no *baseline*. A idade média foi de 54 ± 4 anos; 50% de etnia branca, 46% de afro-americanas e 4% de outras etnias. Do total, 81% estavam na pós-menopausa e 19% na transição para a menopausa. Menos de 6% das pacientes apresentaram pontuação alta nas medidas de depressão (PHQ-9) ou ansiedade (GAD-7)²⁴.

No início do estudo a frequência de ondas de calor era de $9,78 \pm 5,60$ por dia. O escitalopram se associou à redução significativa dessa frequência, em comparação ao placebo e após ajuste para etnia e frequência de ondas de calor no *baseline* ($p < 0,001$ para efeito global do tratamento)²⁴.

No grupo "escitalopram" houve maior redução das ondas de calor (redução de 4,6 [47%] ondas de calor/dia na semana 8, em comparação ao *baseline*), enquanto que no grupo "placebo" houve redução de 3,20 (33%) episódios/dia ($p = 0,004$)²⁴. A frequência de ondas de calor na semana 4 também foi significativamente menor no grupo "escitalopram" do que no grupo "placebo" ($p = 0,001$). Uma análise posterior mostrou que a diferença de tratamento entre o escitalopram e o placebo foi significativa em todas as semanas, desde a semana 1 ($p < 0,001$ a $p < 0,02$)²⁴.

Não houve interações significativas entre o tratamento e a frequência basal de ondas de calor ($p = 0,38$), etnia ($p = 0,61$), estado da menopausa ($p = 0,57$), índice de massa corpórea ($p = 0,47$), depressão PHQ-9 ($p = 0,38$) e ansiedade GAD-7 ($p = 0,14$)²⁴.

A proporção de mulheres que apresentou melhora clínica (redução $\geq 50\%$ da frequência de ondas de calor) na semana 8 foi significativamente maior no grupo "escitalopram" do que no grupo "placebo" (55% vs. 36%; $p = 0,009$)²⁴.

A intensidade basal das ondas de calor foi de $2,17 \pm 0,45$. O escitalopram se associou à redução significativa da intensidade das ondas de calor, em comparação ao placebo, após ajuste para etnia e intensidade basal ($p < 0,001$ para efeito global do tratamento). Na semana 8, houve redução de 0,52 (24%) da intensidade das ondas de calor no grupo "escitalopram" e de 0,30 (14%) no grupo "placebo" ($p = 0,03$). Na semana 8, houve redução de 0,63 (20%) do incômodo no grupo "escitalopram" e de 0,39 (18%) no grupo "placebo"²⁴.

Após o término do tratamento, houve aumento da frequência de ondas de calor no grupo "escitalopram", até atingir níveis semelhantes aos do grupo "placebo". De forma semelhante, houve aumento da intensidade e do incômodo entre as semanas 8 e 11 no grupo "escitalopram", tendo permanecido constantes no grupo "placebo"²⁴.

Uma maior proporção de mulheres do grupo "placebo" do que do grupo "escitalopram" aumentou a dose na semana 4 por falta de melhora (74% vs. 55%; $p < 0,01$). A dose média de escitalopram na semana 8 foi de 15,5 mg/dia. A satisfação com o tratamento foi maior no grupo "escitalopram" do que no grupo "placebo" (70% vs. 43%; $p < 0,001$). Apenas 16% das mulheres do grupo "escitalopram" relataram ausência de benefício com o tratamento²⁴.

Efeitos adversos emergentes com o tratamento foram semelhantes nos dois grupos: 53% no grupo "escitalopram" e 63% no grupo "placebo" ($p = 0,20$). Sintomas novos, emergentes com o tratamento, relatados por mais de 10% das pacientes do grupo "escitalopram", foram tontura (14%), sonhos vívidos (13%), náuseas (11%) e sudorese excessiva (11%)²⁴.

CONCLUSÃO

O escitalopram é uma opção não hormonal eficaz e bem tolerada para o tratamento das ondas de calor associadas à menopausa em mulheres saudáveis²⁴.

Prof.^a Dr.^a Carmita H. N. Abdo
CRM-SP: 22.932 | RQE Psiquiatria: 6.285

- 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).

Esse estudo foi o primeiro a demonstrar a eficácia do escitalopram em relação ao placebo para ondas de calor na menopausa. Ampla os resultados de outros estudos com ISRSs e IRSNs para tratamento de ondas de calor^{11-18,20} e confirma um estudo piloto de escitalopram como tratamento eficaz para esses sintomas²⁹.

Com escitalopram, de 10 a 20 mg/dia, 55% das mulheres na menopausa (*versus* 36% no grupo "placebo") referiram redução de 50% ou mais na frequência de ondas de calor, um padrão clínico indicador de melhora²⁴. Diminuições na severidade e no desconforto também foram significativas e comparáveis à diminuição na frequência. Especialmente mulheres não deprimidas ou ansiosas responderam ao escitalopram, com melhora significativamente maior em comparação ao placebo, após uma semana de tratamento. Além disso, quando as participantes interromperam o escitalopram, os sintomas de ondas de calor pioraram rapidamente.

Embora o mecanismo exato seja desconhecido, a melhora rápida e a eficácia verificadas em mulheres não deprimidas sugerem que esse mecanismo possa diferir da ação dos ISRSs/IRSNs em condições psiquiátricas.

São importantes considerações para terapias administradas na menopausa a tolerância à medicação e o perfil de efeitos adversos. No presente estudo²⁴, a maioria relatou efeitos adversos rotineiros do escitalopram. Das 107 mulheres que receberam escitalopram, somente sete o interromperam, devido a efeitos adversos. Quarenta e quatro por cento melhoraram com a dose inicial (10 mg/dia). Outros 11% que não responderam após quatro semanas melhoraram com aumento da dose para 20 mg/dia. Ainda que a resposta à dose inicial possa aumentar com o tempo, o aumento da dose é uma opção razoável, com

base na evidência de que foi bem tolerada e promoveu melhora.

Alguns estudos, mas não todos, indicam que especialmente as afro-americanas - mais do que as brancas - relatam ondas de calor^{19,30-35}. Entretanto, a etnia não teve efeito significativo na resposta ao escitalopram no presente estudo.

Os pontos fortes dessa pesquisa incluem a avaliação prospectiva das ondas de calor (que foram relatadas em diários ao longo do estudo) e um índice de abandono muito baixo (com 95% fornecendo dados de resposta na semana oito). O seguimento de três semanas após a interrupção do tratamento mostrou que as ondas de calor retornaram no grupo "escitalopram", mas não no grupo "placebo", fornecendo mais evidências do efeito do medicamento.

Quanto às limitações do estudo, a duração do tratamento de oito semanas, apesar de curta, mostrou-se suficiente para determinar a eficácia em longo prazo. Potenciais fatores moduladores da resposta terapêutica foram selecionados com base em estudos anteriores e nos objetivos do tratamento, havendo provavelmente outros fatores associados a essa resposta. A amostra foi aleatória da comunidade, mas as participantes podem pertencer a um grupo seleto e motivado a procurar tratamento. Os achados são de mulheres menopausadas afro-americanas e brancas, urbanas e saudáveis, não podendo ser generalizados para outros grupos geográficos, étnicos ou clínicos.

Pode-se concluir que escitalopram é uma opção *off-label* não hormonal, eficaz e bem tolerada para o tratamento de ondas de calor em mulheres saudáveis na menopausa. Mais estudos são necessários para comparar diretamente a eficácia relativa dos ISRSs/IRSNs com a terapia hormonal no tratamento das ondas de calor.

Referências Bibliográficas: 1. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol.* 2000;152(5):463–73. 2. Williams RE, Kalliani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric.* 2008;11(1):32–43. 3. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):1003–13. 4. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerkhowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):184–8. 5. Buist DS, Newton KM, Miglioretti DL, Beverly K, Connelly MT, Andrade S, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1042–50. 6. Hees G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beesford SA, Brzycki R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008;299(9):1036–45. 7. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(14):1453–65. 8. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(17):2057–71. 9. Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy.* 2009;29(11):1357–74. 10. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Jenggar M, Diekmann B, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2831–7. 11. Carpenter JS, Stornio AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist.* 2007;12(1):124–35. 12. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Maillard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;356(9247):2059–63. 13. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J.* 2006;12(2):114–22. 14. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe BB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):161–6. 15. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):77–87. 16. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6919–30. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8549. 17. Soares CN, Joffe H, Viguiera AC, Pettilo L, Ryzewski M, Yehzekel R, et al. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. *Am J Med.* 2008;121(2):159–62. e1. 8. Gordon PR, Yervin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause.* 2006;13(4):568–75. 19. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greenleaf GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006;96(7):1226–35. 20. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar H, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):172.e1–10. 21. Suvarito-Luukkainen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häviä-Mäntinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005;12(1):18–26. 22. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):823–30. 23. Kaley AE, Demir B, Haber A, Kaley M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on dimorphic symptoms. *Menopause.* 2007;14(2):223–9. 24. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(3):267–74. 25. Löwe B, Untzinger J, Galhahn CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care.* 2004;42(12):1194–201. 26. Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt S. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2007;22(11):1596–602. 27. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092–7. 28. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behav Sci.* 1974;19(1):1–15. 29. DeFronzo Dobkin R, Menza M, Allen LA, Marin H, Benifait KL, Tu J, et al. Escitalopram reduces hot flashes in nondepressed menopausal women: a pilot study. *Ann Clin Psychiatry.* 2009;21(2):70–6. 30. Applying S, Paez K, Allen J. Ethnicity and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(8):1130–8. 31. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):230–40. 32. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):264–72. 33. Simpkins JW, Brown K, Bae S, Ratka A. Role of ethnicity in the expression of features of hot flashes. *Maturitas.* 2009;63(4):341–6. 34. Guttuso T, Evans M. Minimum trial duration to reasonably assess long-term efficacy of nonhormonal hot flash therapies. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(4):699–702. Loprinzi CL, Diekmann B, Novotny PL, Stearns V, Sloan JA. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: a discussion of trial duration. *Menopause.* 2009;16(5):883–7.

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 (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 linezolid (IMAO não-seletivo reversível) é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do DT longo. Uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT. Não usar Unitram durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento. Se o Unitram 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 ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo (tríclicos, ISRS) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) melfloquina, bupropiona e tramadol). **Mania:** Descontinuar os ISRS em qualquer paciente que entre em fase maníaca. **Diabetes:** Em pacientes diabéticos, o tratamento com ISRSs 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. **Acatisia/agitação psicomotora:** O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, 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 ISRSs. 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 púrpura. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento com ISRSs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas. **Eletroconvulsoterapia (ECT):** A experiência clínica no uso combinado de ISRSs 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 ISRSs 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 apresentem 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 ISRSs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em midíase. **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 (Linezolid), 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 comuns (>1/100 e <1/10): diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento do peso, ansiedade, inquietude, sonos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina, insônia, sonolência, tonturas, parestasias, tremores, sinusite, bocejo, diarreia, constipação, vômitos, boca seca, aumento da sudorese, artralgias, mialgias, em homens distúrbios na ejaculação e impotência, fadiga e pirexia. Reações incomum (>1/1000 e <1/100): perda de peso, bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional, alterações no paladar e no sono, síncope, midríase, distúrbios visuais, tinitus, taquicardia, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, urticária, alopecia, eritema (rash), prurido, em mulheres metrorragia e menorreia, edema. Reações raro (>1/10000 e <1/1000): 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 a máxima 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. **Farmacologia 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. Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

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 e cápsula dura de liberação retardada 60 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 sete 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 relacionar, a qualquer momento, quaisquer tipos de pensamentos ou sentimentos aflitivos. **Avisação / 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. **Midríase:** 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® 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 ISRS 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. **Deve-se observar que 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: contêm açúcar. Interações medicamentosas: Inibidores da monoaminooxidase (IMAO):** houve relatos de reações graves, as 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:** Aconselha-se cautela ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP1A2 (por exemplo: antibióticos aglutinantes 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:** Aconselha-se cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: ISRS). **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, os seguintes 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, contipação, diarreia, vômito, midríase, visão borrada,sonolência e insônia. **Reações comuns (> 1% e < 10%):** palpitação, zumbido no ouvido, vertigem, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispécia, dor abdominal, flatulência, fadiga, sede, queda, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, rigidez muscular, achados laboratoriais relacionados à 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, sonos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação e atenção, bruxismo, suores noturnos, disfunção erétil, retardo na ejaculação, disúria, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Reação incomum (> 0,1% e < 1%):** taquicardia, vertigem, dor de ouvido, midríase, 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, contração 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, halirose, reação de fotossensibilidade, dermatite de contato, hipotensão ortostática, mioclonia, odor urinário anormal, distúrbio menstrual, sintomas da menopausa e constrição da orofaringe. **Posologia:** Abretia® deve ser administrado por via oral, independentemente das refeições. Não administrar mais que a quantidade total de Abretia® 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. M.S.: 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.

Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES¹

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

Abretia®

Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES²

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática

1600007720 - UN-MP-JAN19-ART COM.ESCITALOPRAM 2

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.