

Eficácia da duloxetina nos tratamentos da **DOR NEUROPÁTICA E DA FIBROMIALGIA**

Autores: Lunn MP, Hughes RAC, Wiffen PJ.

Artigo original: *Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia (Review)*

Fonte: Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 3; (1):CD007115.

INTRODUÇÃO

A dor é um sintoma comum nas doenças que acometem os nervos periféricos. Dor neuropática é aquela que ocorre por consequência direta de lesão ou de doença que afeta o sistema somatossensitivo¹. A neuropatia periférica dolorosa crônica atinge, respectivamente, 16,2% e 4,9% dos indivíduos com e sem diabetes².

A duloxetina é um novo fármaco antidepressivo que inibe, de forma relativamente balanceada, as recaptações de serotonina e de noradrenalina³. Essa ação faz da duloxetina um bom modulador da dor⁴⁻⁶, pois aumenta a transmissão nas vias descendentes fisiológicas antinociceptivas e com isso diminui a transmissão nociceptiva aferente nas vias dolorosas ascendentes de dor⁵. Sua ação analgésica independe de seus efeitos antidepressivos^{5,7}.

O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar os benefícios e riscos da duloxetina nos tratamentos da neuropatia dolorosa e dos diferentes tipos de dor crônica⁵.

MÉTODOS

Foram incluídos estudos clínicos randomizados e duplos-cegos com a duloxetina nos tratamentos da neuropatia dolorosa, da dor neuropática crônica, da dor crônica sem causa identificada ou da fibromialgia⁵. Foram excluídos pacientes em que a dor crônica não fosse neuropática⁵.

O desfecho primário foi a melhora da dor em curto prazo (até 12 semanas) em avaliação por escalas de intensidade de dor. A melhora da dor foi considerada quando seu alívio surgiu em porcentagem ≥ 50 , considerando a escala numérica⁵. Os desfechos secundários incluíram alívio da dor em longo prazo (> 12 semanas), melhora da dor $\geq 30\%$, aprimoramento $\geq 30\%$ da qualidade de vida, avaliação por impressão global de mudança clínica relatada pelo paciente (PGIC)⁵. Também foi analisada a incidência de eventos adversos (EA)⁵.

RESULTADOS

Foram incluídos 18 estudos nesta revisão, com um total de 6.407 pacientes. Oito estudos ($n = 2.728$) avaliaram a duloxetina no tratamento da neuropatia diabética periférica dolorosa; seis estudos ($n = 2.249$) em pacientes com fibromialgia; três estudos ($n = 1.382$) em pacientes com dor no contexto de transtorno depressivo maior (TDM) sem diagnóstico alternativo conhecido; e um estudo ($n = 48$) em pacientes com dor neuropática central⁵.

NEUROPATIA DIABÉTICA PETRIFÉRICA

duloxetina versus placebo

Em cinco estudos que utilizaram o desfecho primário desta revisão, o risco relativo (RR) de melhora $\geq 50\%$ da dor foi de 1,53 (intervalo de confiança [IC]: 1,19-1,96) com duloxetina em qualquer dose (de 20 a 120 mg/dia), em comparação ao placebo^{5,8-12}. A duloxetina foi significativamente melhor que o placebo nas doses 40 mg, 60 mg e 120 mg/dia, mas não com

20 mg/dia (RR: 1,43; IC 95%: 0,98-2,09)⁵. Não foi observado efeito dose-dependente⁵.

Houve semelhança entre os resultados para melhora da dor nos parâmetros maiores ou iguais a 30% e a 50% (RR de melhora: 1,45; IC 95%: 1,30-1,63), verificando-se alívio significativo com duloxetina nas doses de 40, 60 e 120 mg/dia^{5,9-13}.

Em relação à qualidade de vida, avaliada pelo questionário SF-36, houve melhora significativa, em comparação ao pla-

cebo, com as doses de 60 e 120 mg/dia⁵. O mesmo ocorreu com os valores da escala PGIC (Patient Global Improvement Change Scale) e do Inventário Breve de Dor (BPI), com a dose 20 mg/dia, sempre em comparação ao placebo⁵.

NEUROPATIA PERIFÉRICA DOLOROSA

duloxetine versus amitriptilina

Um único estudo comparou a duloxetine (titulada até 60 mg/dia) com a amitriptilina (titulada até 50 mg/dia), porém apenas 65% e 48% dos pacientes atingiram a dose-alvo da duloxetine e da amitriptilina, respectivamente. O alívio da dor $\geq 50\%$ foi atingido por 59% e 55% dos pacientes dos grupos "duloxetine" e "amitriptilina", nessa ordem¹⁵.

FIBROMIALGIA

duloxetine versus placebo

Seis estudos controlados avaliaram a duloxetine no tratamento da dor na fibromialgia¹⁶⁻²¹. A melhora da dor $\geq 50\%$ após 12 semanas foi significativamente mais frequente com a duloxetine 60 mg/dia (RR: 1,57; IC 95%: 1,20-2,06; n = 528) e 120 mg/dia (RR: 1,69; IC 95%: 1,40-2,03; n = 1.234) do que com o placebo⁵. A duloxetine 20 mg/dia teve efeito semelhante ao do placebo⁵.

A melhora da dor $\geq 50\%$ após 28 semanas foi significativamente mais comum com a duloxetine do que com o placebo (RR: 1,40; IC 95%: 1,09-1,79), sem diferenças entre 60 e 120 mg/dia⁵.

A duloxetine também se associou a maior número de pacientes com melhora da dor $\geq 30\%$ (RR: 1,38; IC 95%: 1,22-1,56; n = 1.673), porém esse efeito foi observado apenas com 60 mg/dia (RR: 1,52; IC 95%: 1,24-1,85; n = 528) e 120 mg/dia (RR: 1,46; IC 95%: 1,26-1,69; n = 1.020). Não houve diferenças entre a duloxetine 20 mg ou 30 mg/dia e o placebo⁵.

Em relação à qualidade de vida e levando-se em conta a comparação com o placebo, houve melhora significativa do componente mental com duloxetine 30, 60 e 120 mg/dia, do

componente dor corporal com 60 e 120 mg/dia e do componente físico com 120 mg/dia⁵.

SINTOMAS FÍSICOS DOLOROSOS NO CONTEXTO DE TDM, NÃO EXPLICADOS POR DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO

duloxetine versus placebo

Três estudos (n = 1.023) avaliaram a dor em pacientes com TDM e demonstraram que, comparada ao placebo, a duloxetine 60 mg/dia se associa à proporção significativamente maior de pacientes que atingem melhora da dor $\geq 50\%$ (RR: 1,37; IC 95%: 1,19-1,59)²⁴⁻²⁶. Resultado semelhante foi observado em relação ao alívio da dor $\geq 30\%$ (RR: 1,27; IC 95%: 1,15-1,40)²²⁻²⁴.

DOR NEUROPÁTICA CENTRAL

duloxetine versus amitriptilina

Houve apenas um estudo pequeno que incluiu 48 pacientes e que não conseguiu mostrar efeito da duloxetine no alívio da dor, embora tenha sido observada melhora na Impressão Clínica Global de Melhora (PGI-I) com a duloxetine, em comparação ao placebo (RR: 2,75; IC 95%: 1,02-7,44)²⁵. Também foi observada melhora da alodinia²⁵.

EVENTOS ADVERSOS

Os EA foram avaliados conjuntamente. Aqueles graves foram infreqüentes e com incidências semelhantes com duloxetine (qualquer dose) e placebo. Foram 42 eventos em 2.785 pacientes tratados com duloxetine e 39 eventos em 2.191 indivíduos do grupo "placebo"; RR: 0,85; IC 95%: 0,53-1,25⁵.

Os EA menos graves foram frequentes, tanto com a duloxetine (2.033 eventos em 2.796 pacientes), como com o placebo (1.530 eventos em 2.462 indivíduos; RR: 1,15; IC 95%: 1,11-1,20)⁵. Os EA mais comuns foram náuseas, boca seca, tontura, sonolência, sudorese e rinite; ainda, eles foram mais comuns com 120 mg/dia do que com 60 mg/dia⁵.

CONCLUSÃO

A duloxetine nas versões 60 mg/dia e 120 mg/dia é eficaz nos tratamentos da dor neuropática diabética, da fibromialgia e da dor associada a sintomas depressivos.

Referências Bibliográficas 1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-35. 2. Daoussi C, Macfarlane IA, Woodward A, Nummikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic Med*. 2004;21(9):976-82. 3. Scheussler B. What do we know about duloxetine's mode of action? Evidence from animals to humans. *BIOG*. 2006;113(Suppl 1):5-9. 4. Bymaster PP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(6):871-80. 5. Lunn MP, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3;(1):CD007115. 6. Bymaster PP, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Jyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346-56. 7. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Jyengar S, Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-18. 8. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Jyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346-56. 9. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Jyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20. 10. Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(22):3184-92. 11. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving painful diabetic neuropathic pain: results of a randomized controlled trial in Japan [A superiority study of LY248686 versus placebo in the treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain]. *J Diabetes Investig*. 2011;2(2):132-9. 12. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the α_2 -2 neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain [Safety and efficacy study in subjects with diabetic neuropathic pain]. *Pain*. 2012;153(4):862-8. 13. Tesfaye S, Wilhelm S, Uedo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBODN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616-25. 14. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(4):818-22. 15. Arnold LM, Lu Y, Crofford L, Wohlreich M, Detke MJ, Jyengar S, et al. A double-blind multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119(1-3):5-15. 16. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2010;37(12):2578-86. 17. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain*. 2012;28(9):775-81. 18. Chappell AS, Bradley LA, Witte C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med*. 2009;30(1):91-102. 19. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month randomized double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136(3):432-44. 20. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Han D, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(10):1849-58. 21. Brecht S, Courteuisse C, Debieveux C, Croenlein J, Desai D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1707-16. 22. Wankan JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Krus MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2011;152(2):267-73.

© 2019 MEDPHARMA PUBLISHERS

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da Medpharma Publishers com base no artigo original citado. O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que o escreveram e não reflete necessariamente a opinião do laboratório Farmoquímica.

Indexado na SIIC Data Bases - https://siicsalud.com/pdf/tc_me237_80818.pdf

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, flecaína, 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 comuns (>1/100 e <1/10): cefaleia e náusea. Reações comuns (>1/100 e <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 ejaculação e impotência, fadiga e piroxia. Reações incomuns (>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 raras (>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 10 mg/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 5 mg 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. **Farmaquologia 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 INTERRUPTÃO DO CLORIDRATO DE DULOXETINA ATÉ O INÍCIO DE UM TRATAMENTO COM UM IMAO.

Abretria® (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 seis meses). **Contra-indicações:** Este medicamento é contra-indicado 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 alíftivos. **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. **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 prezarem 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 administração 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: 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:** 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-Varfarina, um substrato da CYP2C9, não foi significativamente afetada pela duloxetina. **Álcool:** 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. 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. Conseqüentemente, 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.

Referências Bibliográficas: (1)Bula do produto Zesten® (2)Bula do produto Desirée® (3)Bula do produto Rohypno® (4)Bula do produto Prefiss® (5)Bula do produto Traco® (6)Bula do produto Abretria® (7)Bula do produto Unitrarm®

ZESTEN®

Olanzapina



INDICAÇÕES¹

- Esquizofrenia
- Transtorno bipolar

Desirée®

Cloridrato de memantina



INDICAÇÃO²

- Doença de Alzheimer moderada à grave

Rohypnol®

flunitrazepam



INDICAÇÃO³

- Tratamento de curta duração da insônia

Prefiss®

pregabalina



INDICAÇÕES⁴

- Dor Neuropática
- Fibromialgia
- Transtorno de ansiedade generalizada

TRACOX®

Quetiapina



INDICAÇÕES⁵

- Esquizofrenia
- Transtorno bipolar

ABRETIA®

Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática

Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

1600007302 - Janeiro 2019

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.