



Accesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet

Duloxetina:

**análise resumida de sua eficácia
em transtornos psiquiátricos e
não psiquiátricos**

Duloxetina:

análise resumida de sua eficácia em transtornos psiquiátricos e não psiquiátricos

A era dos antidepressivos de segunda geração

Após um longo período em que somente os antidepressivos clássicos encontravam-se disponíveis para o tratamento dos transtornos depressivos e das síndromes que cursavam com dor crônica, o advento de uma segunda geração de antidepressivos veio mudar drasticamente tal cenário, até então estático. Atualmente, além dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), dispomos de uma boa variedade de antidepressivos de segunda geração (**Tabela 1**) que, além de eficácia comprovada, apresentam melhor perfil de tolerabilidade e segurança em comparação aos de primeira geração.¹

Considerando-se o uso dos antidepressivos de segunda geração, estudos randomizados mostraram a eficácia dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) e dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) no manejo tanto de transtornos depressivos quanto de ansiedade (como o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno de pânico).¹ Metanálises com mais de 15 estudos e 1.700 pacientes, todavia, mostraram que pacientes com transtornos depressivos responderam melhor aos IRSNs do que aos ISRSs, já a partir de uma ou duas semanas de tratamento, havendo também maior índice de remissão por parte dos que receberam IRSNs (52% vs. 29%, respectivamente).¹ Além disso, os IRSNs também têm um papel importante no tratamento da dor crônica, incluindo pacientes com neuropatia periférica diabética, fibromialgia e dor musculoesquelética crônica.³

Classes de antidepressivos de primeira e segunda geração

Antidepressivos de primeira geração	Antidepressivos de segunda geração
<ul style="list-style-type: none">• Antidepressivos tricíclicos.• Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).	<ul style="list-style-type: none">• Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs).• Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs).• Antidepressivos atípicos.• Moduladores de serotonina.

Adaptado de: Fleck MP, et al. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(Supl 1):S7-17.²

Tabela 1

Mecanismo de ação dos IRSNs

Os IRSNs bloqueiam a ação das proteínas pré-sinápticas transportadoras de serotonina e noradrenalina, inibindo assim a recaptação desses dois neurotransmissores

e deixando-os em maior quantidade para o estímulo dos receptores pós-sinápticos. No entanto, os IRSNs variam quanto à afinidade pelas proteínas transportadoras de serotonina e norepinefrina, inclusive de forma dose-dependente, sendo que, enquanto o levomilnaciprano bloqueia preferencialmente a recaptção de noradrenalina, a duloxetina, a venlafaxina e a desvenlafaxina são inibidores mais potentes da recaptção de serotonina do que de noradrenalina.^{3,4}

Em que a duloxetina se diferencia dos demais IRSNs

Apesar de compartilhar o mecanismo de ação dos demais IRSNs, a duloxetina apresenta uma estrutura peculiar e uma farmacocinética distinta, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas após sua absorção. A propósito, a duloxetina é bem absorvida, com biodisponibilidade oral variando de 30% a 80% e meia-vida de cerca de 12 horas, atingindo o pico de concentração plasmática em 6 a 10 horas. A administração com alimentos provoca retardo no pico de concentração, porém não afeta os níveis de concentração máxima.^{3,5,6} Com metabolização e eliminação quase que total pelo fígado (menos de 1% é eliminado de forma inalterada na urina), a duloxetina é metabolizada pelas isoenzimas 2D6 e 1A2 do citocromo P450, produzindo metabólitos efêmeros ou sem atividade clínica significativa.⁴ Em contraste, os outros IRSNs são eliminados principalmente pelos rins, sendo mais provável a necessidade de ajuste de dose em caso de insuficiência renal.⁴

Especificamente, a duloxetina apresenta seletividade dez vezes maior para inibir a recaptção de serotonina do que para inibir a recaptção de noradrenalina.⁴

Tais características fazem da duloxetina um IRSN de destaque entre os demais de sua classe, o que justifica, inclusive, ser o IRSN com o maior número de indicações aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), incluindo usos não psiquiátricos.⁵

A duloxetina no tratamento dos transtornos depressivos

Antes de abordarmos especificamente o manejo dos transtornos depressivos, vale a uma pena uma rápida revisão de alguns termos importantes.

Inicialmente, o termo “depressão” ainda pode gerar algum tipo de confusão, uma vez que pode se referir a um simples estado alterado de humor ou ser parte de uma síndrome psicopatológica com ampla gama de sintomas e sinais de intensidade variada, incluindo o transtorno depressivo maior (depressão maior unipolar), o transtorno bipolar, a esquizofrenia e transtornos induzidos por drogas ou outras condições clínicas.⁷

O fato é que a maioria dos adultos com um transtorno depressivo maior significativo acaba procurando inicialmente um médico da atenção primária em vez de um psiquiatra, motivo pelo qual o diagnóstico da depressão, assim como seu tratamento, podem e devem fazer parte do dia a dia do clínico geral.

Principais sintomas a serem considerados nos transtornos depressivos

- **Humor deprimido (disforia):** pode manifestar-se de muitas formas, como tristeza, falta de esperança ou desânimo, muitas vezes associadas a sentimentos de frustração, irritabilidade ou hostilidade, principalmente nos pacientes com depressão maior.⁸
- **Perda de interesse ou prazer em atividades anteriormente prazerosas (anedonia):** além do risco de provocar afastamento dos amigos, pode estar associada à perda de libido.⁸
- **Alteração no apetite ou no peso:** ambos podem diminuir ou aumentar durante episódios depressivos, com o agravante de que alguns pacientes têm aumentado seu desejo por alimentos muito calóricos, como *junk foods*.⁸
- **Distúrbios do sono:** podem manifestar-se como insônia (insônia inicial ou terminal ou ainda dificuldade em voltar a dormir no meio da noite) ou hipersonia (sono noturno prolongado ou sono diurno). Muitos pacientes deprimidos descrevem seu sono como não reparador e relatam dificuldade para sair da cama pela manhã.⁸
- **Fadiga ou perda de energia:** cansaço, exaustão e apatia gerando necessidade de descansar durante o dia, sensação de peso em seus membros ou dificuldade para iniciar ou concluir atividades.⁸
- **Disfunção neurocognitiva:** capacidade prejudicada para elaborar e flexibilizar pensamentos, processar informações, concentrar-se, planejar e tomar decisões. Os pacientes também costumam se distrair facilmente ou queixar-se de falta de memória. O importante aqui é diferenciar pacientes realmente deprimidos daqueles com *delirium* ou demência. Muitas vezes, pacientes mais velhos com problemas de memória apresentam “pseudodemência”, cujos sintomas costumam diminuir com o sucesso do tratamento da síndrome depressiva. Por outro lado, alguns quadros de demência apresentam inicialmente um episódio de depressão, que também inclui dificuldades de memória, dificultando o diagnóstico inicial.⁸
- **Agitação ou retardo psicomotor:** apesar de os distúrbios psicomotores serem menos comuns que os outros sintomas, sua presença indica maior gravidade da depressão.⁸
- **Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva:** a autopercepção de pacientes deprimidos pode ser marcada por sentimentos de inferioridade, fracasso, falta de utilidade ou culpa inadequada, frequentemente se manifestando por interpretações errôneas de eventos simples ou pequenos contratempos decorrentes de falhas pessoais.⁸
- **Ideação e comportamento suicidas:** a ideação suicida pode ser apenas passiva, com pensamentos de que a vida não vale a pena

ou de que os outros ficariam melhor após sua morte; ou ser uma ideação suicida ativa, marcada pelo real desejo de morrer ou cometer suicídio. Essa ideação pode ficar apenas nos planos (selecionar um horário e local para o suicídio, comprar medicamentos ou uma arma ou escrever uma nota de suicídio) ou avançar para tentativas reais de suicídio. Quadro ainda mais grave é a depressão com características psicóticas, com o relato de alucinações auditivas que incitam os pacientes a cometerem o suicídio.⁸

Classificação da depressão de acordo com o DSM-5

Segundo a quinta e última edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria, os transtornos depressivos podem ser classificados conforme mostrado na **tabela 2**.⁷

Classificação geral do DSM-5 para os transtornos depressivos

- Depressão maior unipolar (transtorno depressivo maior).
- Transtorno depressivo persistente (distímia).
- Transtorno disruptivo da desregulação do humor.
- Transtorno disfórico pré-menstrual.
- Transtorno depressivo induzido por drogas/medicações.
- Transtorno depressivo devido a outra condição médica.
- Outro transtorno depressivo específico (por exemplo, depressão menor).
- Transtorno depressivo inespecífico.

Adaptado de: Lyness JM. Unipolar depression in adults: assessment and diagnosis. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?topicRef=91774&source=see_link.

Tabela 2

O transtorno depressivo maior segundo o DSM-5

O transtorno depressivo maior, também conhecido como depressão maior unipolar, é altamente prevalente e recorrente, sendo considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a 11ª maior causa de incapacidade e mortalidade no mundo. Além disso, como a duração média de um episódio de depressão é de 16 a 20 semanas, associa-se frequentemente à queda na qualidade de vida e em sentimentos de insatisfação.^{8,9}

O diagnóstico do transtorno depressivo maior é feito em pacientes que passaram por, pelo menos, um episódio depressivo de acordo com os critérios do DSM-5.⁷ (**Tabela 3**), com a ressalva que devem ser avaliados também de forma global, a fim de se descartarem causas secundárias para o quadro psiquiátrico. Contudo, pacientes com quadro de depressão maior unipolar devem ser obrigatoriamente diferenciados daqueles com depressão bipolar, o que inicialmente é feito descartando-se a presença de mania ou hipomania. E isso é fundamental do ponto de vista terapêutico, uma vez que o tratamento da depressão bipolar difere do tratamento da depressão unipolar.¹⁰⁻¹²

Princípios do tratamento do transtorno depressivo maior

Para o tratamento do transtorno depressivo maior, estudos randomizados indicam a combinação farmacoterapia-psicoterapia como mais eficaz do que uma das duas isoladamente.¹

Crítérios do DSM-5 para um episódio de depressão maior

- A** Cinco ou mais dos seguintes sintomas, presentes durante duas semanas, desde que representem uma mudança em relação ao estado anterior do paciente e não possam ser claramente atribuídos a outra condição médica:
NOTA: Pelo menos um dos sintomas deve ser humor deprimido ou perda de interesse ou prazer.
1. Humor deprimido a maior parte do dia, quase diariamente; pode ser um relato subjetivo ou feito por terceiros. Em crianças e adolescentes, o humor pode tender à irritabilidade.
 2. Interesse ou prazer marcadamente diminuídos em todas ou quase todas as atividades, na maior parte do dia, quase diariamente (relato subjetivo ou feito por terceiros).
 3. Perda de peso significativa (sem dieta) ou ganho de mais de 5% do peso em um mês ou ainda redução ou aumento do apetite quase diariamente. Em crianças, pode ser o não atingimento do peso esperado para a idade.
 4. Insônia ou hipersonia quase diariamente.
 5. Agitação ou retardo psicomotor notados quase diariamente (relato de terceiros, e não apenas subjetivo).
 6. Fadiga ou perda de energia quase diariamente.
 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva/inadequada quase diariamente.
 8. Diminuição da capacidade de elaborar pensamentos, de concentração ou de decisão, quase diariamente (relato subjetivo ou feito por terceiros).
 9. Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
- B** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo nas áreas sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes.
- C** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos diretos de uma droga ou a outra condição médica.
- D** O episódio depressivo não pode ser explicado por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro espectro de esquizofrenia especificado ou não ou outros transtornos psicóticos.
- E** Nunca ter havido um episódio de mania ou hipomania, a não ser que induzidos por drogas ou atribuíveis aos efeitos fisiológicos de outra condição médica.

Adaptado de: Lyness JM. Unipolar depression in adults: assessment and diagnosis. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?topicRef=91774&source=see_link; Simon G. Unipolar major depression in adults: choosing initial treatment. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?topicRef=1721&source=see_link.

Tabela 3

Apesar disso, o uso isolado de antidepressivos tem sido estudado e mais frequentemente aplicado do que o tratamento combinado ou apenas a psicoterapia, uma vez que eles são geralmente mais disponíveis e convenientes do que a psicoterapia.¹

Duloxetina no tratamento do transtorno depressivo maior

Para o tratamento do transtorno depressivo maior, as drogas que bloqueiam a recaptção da serotonina e da norepinefrina (IRSNs) parecem ser mais eficazes que os ISRSs. Uma revisão de 93 estudos randomizados com mais de 17 mil pacientes comparou drogas das classes IRSN e ISRS, e verificou

maior número de pacientes respondedores no primeiro grupo (64% versus 59%; $p=0,003$).³

Um estudo duplo-cego multicêntrico avaliou 245 adultos com transtorno depressivo maior e sintomas de dor associados, randomicamente alocados para receber 60 mg por dia de duloxetina ou placebo, durante nove semanas.¹³

A duloxetina mostrou-se significativamente superior ao placebo ($p<0,001$) já a partir da segunda semana, enquanto a probabilidade estimada de remissão para os pacientes tratados com duloxetina foi de 44%, quase três vezes maior do que no grupo placebo (16%).¹³

Adicionalmente, a duloxetina reduziu significativamente os sintomas de dor em comparação ao grupo placebo, segundo escalas visuais analógicas. O estudo concluiu que a duloxetina pode ser considerada um tratamento de primeira linha para pacientes com transtorno depressivo maior e sintomas de dor associados.¹³

Em outro estudo duplo-cego multicêntrico, 173 pacientes com transtorno depressivo maior, entre 18 e 65 anos de idade, foram alocados para receber duloxetina, fluoxetina ou placebo, durante oito semanas. Ao fim do estudo, a duloxetina mostrou-se superior ao placebo quanto à melhora dos escores da HAM-D-17 ($p=0,009$); com superioridade igualmente observada nas estimativas de resposta e remissão: 64% e 56%, respectivamente, contra 52% e 30% para a fluoxetina e 48% e 32% para o placebo. Em geral, a duloxetina foi bem tolerada, sendo insônia e astenia os únicos eventos relatados de forma significativamente maior que o placebo ($p<0,05$).¹⁴

Fava *et al.*¹⁵ analisaram os resultados de dois estudos duplo-cegos comparando a duloxetina (60 mg por dia) ao placebo, em um total de 512 pacientes adultos com transtorno depressivo maior. Os pacientes tratados com duloxetina apresentaram melhora significativamente maior quanto à dor em geral ($p=0,016$), dor nas costas ($p=0,002$) e dor nos ombros ($p=0,021$) ao fim dos estudos, em comparação ao grupo placebo. Aproximadamente 50% da melhora na dor global foram independentes da melhora nos escores da HAM-D-17, e essa melhora

foi associada a maiores probabilidades de remissão da depressão ($p<0,001$). A taxa de remissão para os que responderam à dor foi o dobro da observada para os que não responderam (36,2% *versus* 17,8%; $p<0,001$). A conclusão foi de que a dose de 60 mg por dia de duloxetina reduziu significativamente a dor, acontecimento esse atribuído igualmente ao efeito direto da duloxetina e à melhora na gravidade da depressão.

Experiência com a duloxetina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

O TAG é um dos transtornos mentais mais comuns em unidades de atenção primária, sendo caracterizado basicamente por preocupações excessivas e persistentes, difíceis de ser controladas. Em geral, causam sofrimento significativo ao paciente, com sentimentos de apreensão e irritabilidade, além de sintomas físicos como fadiga e tensão muscular.^{16,17}

O TAG está associado a um grau significativo de comprometimento funcional, semelhante ao da depressão maior, além de problemas cardiovasculares e doença coronariana.¹⁶ Curiosamente, o TAG é aproximadamente duas vezes mais comum em mulheres do que em homens, e é provavelmente o transtorno de ansiedade mais comum entre a população idosa.¹⁶

A maioria dos casos de TAG apresenta comorbidade com episódios de depressão maior ou outros transtornos de ansiedade. Em uma pesquisa realizada

nos Estados Unidos, 66% dos indivíduos com TAG relatavam pelo menos um outro distúrbio concomitante, entre eles fobia social, uma fobia específica ou transtorno do pânico.¹⁶

Tratamentos eficazes para o TAG incluem terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia, incluindo ISRSs e IRSNs.

Alaka *et al.*¹⁷ avaliaram de forma duplo-cega 291 pacientes com mais de 65 anos de idade e diagnóstico de TAG, randomizados para receber duloxetina (30 a 120 mg por dia) ou placebo. Após 10 semanas de tratamento, a duloxetina mostrou-se superior ao placebo quanto à melhora dos escores obtidos pela Escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade (HAM-A). De um valor inicial médio de 24, o grupo com duloxetina obteve redução média de 15,9 contra 11,7 do grupo com placebo ($p < 0,001$); resultado semelhante foi obtido em relação ao restabelecimento funcional do paciente medido pela Escala de Sheehan (SDS), com queda de 8,6 pontos contra 5,4 do grupo com placebo ($p < 0,001$). Em termos de tolerabilidade, apenas o evento boca seca foi significativamente superior ao grupo placebo.

Duloxetina no tratamento de afecções não psiquiátricas: dor neuropática central, fibromialgia e dor musculoesquelética crônica

A dor neuropática central decorre de qualquer alteração patológica no sistema nervoso central (SNC) ou periférico, seja ela provocada por uma compressão

mecânica que afete a função de um nervo ou pelo uso de certos medicamentos que causem dor como evento adverso.¹⁸ Nesses casos, aliviar a compressão ou interromper o uso do medicamento muitas vezes pode ser o bastante para resolver o sintoma; por outro lado, quando apenas isso não for suficiente ou a etiologia do problema for mais complexa, a escolha terapêutica deverá ser guiada pela fisiopatologia da síndrome dolorosa e pela presença de outros sintomas e comorbidades.^{18,19} Apesar do grande número de opções de terapias não farmacológicas, o tratamento medicamentoso ainda é a opção terapêutica mais utilizada para o controle da dor crônica persistente, havendo diversas classes de agentes apropriados para cada situação em especial **(Tabela 4)**.¹⁸

Principais classes de medicamentos indicados para o tratamento da dor crônica

- o Analgésicos não opioides
- o Analgésicos opioides
- o Agonistas alfa-2 adrenérgicos
- o Antidepressivos
- o Drogas antiepilépticas
- o Relaxantes musculares
- o Antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)
- o Analgésicos tópicos

Adaptada de: Rosenqist EWK. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain?search=dor%20neuropática§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H185828303&source=machineLearning&selectedTitle=1-150&display_rank=1#H195876576.¹⁸

Tabela 4

Todavia, o manejo adequado da dor crônica muitas vezes é dificultado não somente por sua fisiopatologia complexa, que pode incluir alterações sensoriais centrais e periféricas, mas também pelas limitações quanto à eficácia ou segurança dos analgésicos simples,

opioídeos e anti-inflamatórios, principalmente em altas doses e utilizados cronicamente. Dessa forma, a falta de eficácia dessas drogas ou a necessidade de doses mais elevadas pode sugerir que não correspondam de forma ideal ao mecanismo da dor. Nesse aspecto, o papel das vias inibitórias descendentes na modulação da dor tem sido melhor compreendido, corroborando que existem pelo menos dois alvos principais para as drogas analgésicas: a inibição das vias aferentes da dor ou o estímulo às vias eferentes atenuantes da dor. Os principais neurotransmissores envolvidos nas vias descendentes inibitórias da dor são a serotonina e a norepinefrina.⁶

Embora o mecanismo exato da eficácia da duloxetina na dor crônica não seja conhecido, acredita-se estar relacionado a suas propriedades inibidoras da recaptação de serotonina e noradrenalina, potencializando as atividades serotoninérgica e noradrenérgica nas sinapses do sistema nervoso central (SNC), inibindo as vias descendentes de transmissão da dor. Uma vez que se imagina que a serotonina e a noradrenalina trabalhem conjuntamente para um efeito analgésico, a ação combinada da duloxetina sobre ambas as substâncias pode oferecer maior grau de analgesia do que o efeito isolado de qualquer um dos neurotransmissores.⁶

Dados sobre a eficácia da duloxetina:⁶

- Diretrizes da Academia Americana de Neurologia, Associação Americana de Medicina Neuromuscular e Eletrodiagnósticos e da Academia Americana de Medicina Física e Reabilitação afirmam que a

duloxetina pode ser eficaz no tratamento de primeira linha da dor neuropática diabética.

- Metanálises e outros dados analisados conjuntamente respaldam o uso de duloxetina no manejo da dor neuropática diabética.
- A Força-Tarefa das Sociedades da Federação Europeia de Neurologia também recomenda a duloxetina para o tratamento de certas síndromes dolorosas neuropáticas.
- Nos pacientes que respondem à duloxetina, a dose de 60 mg por dia foi suficiente para manter o controle da dor durante seis meses; doses superiores não são recomendadas nesses casos.
- Uma série de estudos com grande número de pacientes tem comprovado a eficácia e a segurança da duloxetina no tratamento da fibromialgia.
- Dados de quatro estudos cegos controlados por placebo mostraram que a duloxetina trouxe melhoras significativas não só na dor de pacientes com fibromialgia, mas também em sua capacidade funcional. A melhora no nível de dor pode ser resultado tanto do efeito analgésico direto do medicamento quanto de seu efeito sobre o humor. Outra análise conjunta de estudos realizados com duloxetina em pacientes com fibromialgia mostrou que cerca de 69% da melhora deveram-se ao efeito analgésico direto, enquanto 31% foram resultado indireto da melhora do humor.

- Estudos clínicos sugerem que 50% a 60% dos pacientes com osteoartrite de joelho ou quadril ou lombalgia crônica tratados com 60 a 120 mg por dia de duloxetina apresentaram melhora clinicamente importante. Dois estudos duplo-cegos controlados por placebo (n=487) mostraram que pacientes com osteoartrite do joelho sintomática que receberam 60 ou 120 mg por dia de duloxetina foram 33% mais propensos a responder ao tratamento ($p < 0,001$), e um número significativamente maior de pacientes com duloxetina relatou melhora de pelo menos 30% e 50% na dor desde o início do tratamento ($p < 0,001$, para ambos). A recuperação da função também foi significativamente maior nos pacientes com duloxetina ($p = 0,009$).
- Em um estudo duplo-cego controlado por placebo (n=524), de duração de 10 semanas, pacientes com osteoartrite de joelho que receberam um anti-inflamatório não hormonal associado à duloxetina apresentaram maior redução da dor na semana 8 ($p < 0,001$), com melhora na função física ($p < 0,001$) e maior sensação de melhora ($p < 0,001$) do que os pacientes que receberam apenas o anti-inflamatório.

Dados sobre o perfil de segurança da duloxetina:⁶

- Em uma análise retrospectiva de três estudos controlados por placebo, em que pacientes com diabetes e dor neuropática periférica receberam 60 mg por dia de duloxetina, as taxas de eventos adversos foram de 8,4% para pacientes com comorbidades cardiovasculares

e de 8,6%, para pacientes sem comorbidades. Assim, a duloxetina não parece aumentar o risco de eventos cardiovasculares em diabéticos.

Duloxetina: apresentações²⁰

Cápsulas duras de liberação retardada com 33,7 ou 67,3 mg de cloridrato de duloxetina, respectivamente equivalentes a 30 ou 60 mg de duloxetina.

Indicações de Duloxetina²⁰

- Transtorno depressivo maior; havendo resposta ao tratamento inicial, mantém a melhora clínica durante um tratamento contínuo por até seis meses.
- Dor neuropática periférica diabética.
- Fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior.
- Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica.
- Estados de dor crônica associados à osteoartrite de joelho em pacientes acima de 40 anos.
- Transtorno de ansiedade generalizada.

Posologia e modo de usar²⁰

- Duloxetina deve ser administrado por via oral, sem ser partido ou mastigado, independentemente das refeições.

Tratamento inicial (Tabela 5)

Transtorno depressivo maior	60 mg uma vez ao dia	Pode ser conveniente iniciar com 30 mg/dia, durante uma semana, de forma a permitir adaptação inicial. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose máxima de 60 mg, duas vezes ao dia, apesar da falta de evidências de benefícios adicionais. Não há evidências de que doses maiores confirmam benefícios adicionais significativos.
Dor neuropática periférica diabética		Pode ser conveniente iniciar com 30 mg/dia, durante uma semana, de forma a permitir adaptação inicial. Não há evidências de que doses maiores confirmam benefícios adicionais significativos, mesmo em pacientes não responsivos.
Fibromialgia		Pode ser conveniente iniciar com 30 mg/dia, durante uma semana, de forma a permitir adaptação inicial. Alguns pacientes podem se beneficiar de uma dose máxima de 60 mg, duas vezes ao dia.
Dor lombar crônica e dor devida à osteoartrite de joelho		Pode ser conveniente iniciar com 30 mg/dia, durante uma semana, de forma a permitir adaptação inicial. Embora tenha sido mostrada a eficácia de 120 mg/dia, não há evidências de benefícios adicionais com doses superiores a 60 mg/dia. No entanto, se essa for a decisão, o aumento da dose deve ser em incrementos de 30 mg, sempre uma vez ao dia, até um máximo de 120 mg/dia.
Transtorno de ansiedade generalizada		

Adaptado de: Abreitia® [bula].²⁰

Tabela 5

Tratamento prolongado ou de manutenção (Tabela 6)

Transtorno depressivo maior	60 mg uma vez ao dia	É consenso que os episódios agudos necessitam de terapia farmacológica de manutenção, geralmente por vários meses. Reavaliar periodicamente para determinar a necessidade da manutenção e a dose mais adequada.
Dor neuropática periférica diabética		Avaliar individualmente, já que a progressão desse tipo de dor é bastante variável e o controle da dor é empírico. A eficácia da duloxetina não foi avaliada sistematicamente por períodos superiores a 12 semanas.
Fibromialgia		A eficácia foi demonstrada em estudos controlados por até três meses. Portanto, o tratamento contínuo deve ser baseado na resposta individual do paciente. A eficácia não foi estabelecida em estudos controlados por mais de 13 semanas.
Dor lombar crônica e dor devida à osteoartrite de joelho	60 a 120 mg uma vez ao dia	
Transtorno de ansiedade generalizada		É comumente aceita a necessidade de tratamento por vários meses, inclusive como monoterapia. Reavaliar periodicamente para determinar a necessidade da manutenção e a dose mais adequada.

Adaptado de: Abreitia® [bula].²⁰

Tabela 6

Interrupção do tratamento

Recomenda-se a redução gradual da dose de duloxetina (reduzir pela metade ou administrar em dias alternados) por um período mínimo de duas semanas antes da interrupção completa do tratamento.

Ajustes de doses em populações especiais de pacientes

- Apenas em idosos acima de 65 anos com transtorno de ansiedade generalizada deve-se iniciar o tratamento com uma dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, antes de se

umentar a dose para 60 mg, uma vez ao dia, ou doses eventualmente maiores (a dose máxima estudada é de 120 mg/dia).

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

- Não se recomenda o uso da duloxetina em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor que 30 mL/min) ou necessidade de diálise, a não ser quando os benefícios do tratamento justificarem os potenciais riscos (iniciar com 30 mg, uma vez ao dia).
- Não se recomenda o uso da duloxetina em pacientes com insuficiência hepática crônica ou cirrose, a não ser quando os benefícios do tratamento justificarem os potenciais riscos.

Eventos adversos²⁰

Durante os estudos controlados por placebo, incluindo estudos em indicações aprovadas e em outras condições que estão sendo estudadas (n=12.722), seja para o tratamento de qualquer uma de suas indicações aprovadas, boca seca, náusea e dor de cabeça foram os eventos adversos mais comumente relatados pelos pacientes em uso de duloxetina.

Deve-se tomar cuidado em pacientes com aumento da pressão intraocular ou naqueles com risco de glaucoma de ângulo fechado. Em pacientes com hipertensão conhecida e/ou outra doença cardíaca, recomenda-se o monitoramento da pressão arterial.

Contraindicações²⁰

Pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetina ou a qualquer um dos excipientes do produto.

Uso na gravidez (categoria C) e lactação²⁰

A duloxetina deve ser usada em gestantes somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Como a duloxetina é excretada no leite materno, sendo a dose no bebê estimada em aproximadamente 0,14% da dose materna, não é recomendável amamentar durante o tratamento com duloxetina.

Interações com outras drogas e alterações laboratoriais²⁰

A duloxetina não deve ser administrada concomitantemente com IMAOs e deve ser administrada, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO.

Deve-se aguardar, no mínimo, cinco dias após a interrupção do tratamento para então se iniciar o tratamento com um IMAO.

Deve-se ter cuidado com a administração simultânea da duloxetina com antidepressivos tricíclicos, pois ela pode inibir o metabolismo. Aconselha-se cautela ao se administrar a duloxetina com inibidores da CYP1A2 (como alguns antibióticos da classe das quinolonas); nesse caso, deve ser usada uma dose mais baixa de duloxetina.

Deve-se ter cuidado com o uso concomitante a medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 (como os ISRS) e com índice terapêutico estreito.

Deve-se ter cautela ao se administrar a duloxetina em pacientes com possível retardo no esvaziamento gástrico (pacientes diabéticos) ou com medicamentos que aumentem o pH gastrointestinal, pois pode haver liberação precoce da duloxetina. O uso concomitante de outras drogas com atividade serotoninérgica [como ISRS, IRSN, triptanos, triptofano, tramadol, linezolida, lítio ou erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*)] ou drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs) pode resultar em síndrome serotoninérgica com potencial risco de vida (alterações no estado mental, instabilidade autonômica, sintomas neuromusculares, convulsões e/ou sintomas gastrointestinais).

A administração da duloxetina concomitante a outra droga com alto índice de ligação a proteínas plasmáticas pode causar aumento da concentração livre dessa outra droga.

Quando a duloxetina e o álcool foram administrados em tempos diferentes, de forma que seus picos de concentração coincidiram, notou-se que a duloxetina não aumentou o prejuízo do álcool sobre as habilidades mental e motora. Estudos mostraram lesões hepáticas manifestadas por elevação de ALT e bilirrubina total, com evidências de obstrução, em pacientes em uso concomitante de duloxetina e uma quantidade significativa de álcool.

Em estudos para o tratamento do transtorno depressivo maior, observaram-se pequenos aumentos nos valores de ALT, AST, CPK, fosfatase alcalina e no colesterol total. Adicionalmente, houve alterações pouco frequentes, discretas e transitórias nos níveis de potássio. Em três estudos com pacientes com dor neuropática diabética, foi observado pequeno aumento da glicemia de jejum em pacientes tratados com duloxetina, enquanto a hemoglobina glicada manteve-se estável. Na fase de extensão desses estudos por até 52 semanas, o aumento médio na hemoglobina glicada foi 0,3% maior no grupo tratado com duloxetina.

Referências bibliográficas

1. Simon G. Unipolar major depression in adults: choosing initial treatment [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?topicRef=1721&source=see_link.
2. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(Supl I):S7-17.
3. Nelson C. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): pharmacology, administration, and side effects [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-snr-is-pharmacology-administration-and-side-effects?search=Serotonin-norepinephrine%20reuptake%20inhibitors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
4. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11(3-4):37-42.
5. Duloxetine Hydrochloride [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: <https://www.medpagetoday.com/drugs/Duloxetine-Hydrochloride/928196>.
6. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, Rodriguez G, Nalamachu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract.* 2013;13(3):239-52.
7. Lyness JM. Unipolar depression in adults: assessment and diagnosis [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?topicRef=91774&source=see_link.
8. Lyness JM. Unipolar depression in adults: clinical features [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-clinical-features?sectionName=COMORBIDITY&topicRef=1721&anchor=H28610561&source=see_link#H28610561.
9. Simon G. Unipolar depression in adults and initial treatment: general principles and prognosis [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-and-initial-treatment-general-principles-and-prognosis?search=euthymia&source=search_result&selectedTitle=4~29&usage_type=default&display_rank=4.
10. Suppes T. Bipolar disorder in adults: assessment and diagnosis [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=Bipolar%20disorders&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
11. Menezes IC, Juruena MF. Diagnóstico de depressões unipolares e bipolares e seus especificadores. *Medicina (Ribeirão Preto Online).* 2017;50(Supl 1):64-71.
12. Duailibi K, Silva ASM. Depressão: critérios do DSM-5 e tratamento. *Rev Bras Clin Terap.* 2014;40(1):27-32.
13. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(4):308-15.
14. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(3):225-31.
15. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):521-30.
16. Baldwin D. Generalized anxiety disorder in adults: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis [internet; citado em 12 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?topicRef=101879&source=see_link.
17. Alaka KJ, Noble W, Montejo A, Dueñas H, Munshi A, Strawn JR, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(9):978-86.
18. Rosenqist EWK. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain [internet; citado em 31 maio 2018]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain?search=dor%20neuropática§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H185828303&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H195876576.
19. Dobecki DA, Schocket SM, Wallace MS. Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2006;10(3):185-90.
20. Abretia® [bula].

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS
Produção editorial: Europa Press
Tiragem: 0.000 exemplares
10693_FQM_BRA_MAR_v5

The logo for Europa Press, featuring a stylized blue figure with arms raised above a curved line, followed by the text "europa press®" in a lowercase sans-serif font.
Jornalista responsável: Pedro S. Erramouspe

COPYRIGHT 2018
Desenho: Europa Press
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação

ABRETIA®

Cloridrato de duloxetina



30 cápsulas duras de liberação retardada **60 mg**

30 cápsulas duras de liberação retardada **30 mg**

Duloxetina no tratamento da depressão: **MELHORA**, em alguns pacientes, **NAS DUAS PRIMEIRAS SEMANAS.**¹

- Transtorno **depressivo** maior;²
- **Fibromialgia (FM)** em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM);²
- Transtorno de **ansiedade** generalizada (TAG).²

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.

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, 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 alítrios. **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. **Miopia:** 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. **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: 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 outros 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. **Álcool:** três pacientes tratados com cloridrato de duloxetina tiveram lesões hepáticas manifestadas através da elevação de ALT e bilirrubina total, com evidência de obstrução. **Anticídios 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. **Fitorápicos:** 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 comuns (> 10%):** boca seca, náusea, fadiga, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça, constipação, diarreia, vômito, midríase, visão borrada, sonolência e insônia. **Reações comuns (1% e < 10%):** palpitação, zumbido no ouvido, vertigem, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispnéia, 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 orgasmo, diminuição da libido, ansiedade, agitação, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejeção e atenção, bruxismo, suores noturnos, disfunção erétil, retardo na ejeção, distúria, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Reação incomum (> 0,1% e < 1%):** taquicardia, vertigem, dor de ouvido, midríase, distúrbio visual, aumento do conteúdo 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, ressecamento do colesterol, desidratação, rigidez muscular, letargia, disgeusia, miclonia, baixa qualidade do sono, distúrbios do sono, bruxismo, desorientação, apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, diminuição do fluxo urinário, noctúria, polúria, 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, hálitose, reação de fotossensibilidade, dermatite de contato, hipotensão ortostática, miclonia, ou urinação 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 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 da 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 080000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br. **Referências:** 1.Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, Delke MJ Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety*, 2005;21(4):170-72. Bula do produto.



Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM FARMA®
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE