

<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9821>

Razões para prescrição Duloxetina

Dr. Felipe Henriques Carvalho Soares

Resumo

O artigo científico discute a duloxetina como uma opção de tratamento para a dor crônica e depressão, especialmente quando ocorrem em conjunto. O medicamento atua como um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), aumentando os níveis desses neurotransmissores no cérebro, o que contribui para o alívio da dor e melhora do humor. O fármaco também aumenta os níveis de dopamina no córtex pré-frontal, o que pode estar relacionado aos seus efeitos antidepressivos. Estudos indicam que a duloxetina é eficaz no tratamento da dor física associada à depressão, mesmo em casos em que não há melhora significativa dos sintomas depressivos. O artigo demonstra que a duloxetina é geralmente segura e bem tolerada nas doses recomendadas, com bom perfil cardiovascular e efeitos modestos na frequência cardíaca e pressão arterial. A dose inicial e seu aumento gradual devem ser individualizados de acordo com a condição clínica do paciente e a tolerabilidade ao medicamento. O artigo conclui que a duloxetina se apresenta como uma ferramenta valiosa no tratamento da dor crônica e de certos transtornos mentais, particularmente quando essas condições se manifestam em conjunto.

Abstract

The scientific article discusses duloxetine as a treatment option for chronic pain and depression, particularly when these conditions co-occur. Duloxetine functions as a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), increasing the levels of these neurotransmitters in the brain, which contributes to pain relief and mood improvement. The drug also raises dopamine levels in the prefrontal cortex, which may be related to its antidepressant effects. Studies show that duloxetine is effective in treating physical pain associated with depression, even in cases where there is no significant improvement in depressive symptoms. The article demonstrates that duloxetine is generally safe and well-tolerated at recommended doses, with a favorable cardiovascular profile and modest effects on heart rate and blood pressure. Initial dosing and its gradual increase should be individualized based on the patient's clinical condition and tolerance to the drug. The article concludes that duloxetine is a valuable tool in the treatment of chronic pain and certain mental disorders, especially when these conditions occur simultaneously.

Doutorando pelo Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
Médico assessor do Departamento de Dor/Neurologia do HCFMUSP.
Membership - International Association for the Study of Pain (IASP).
Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN).
Membro Titular em Dor pela Associação Médica Brasileira (AMB).
Residência em Dor/Neurologia pelo HCFMUSP.
Residência Médica em Neurologia pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU UFJF).
Graduado em Medicina pela FAME.

Recebido: 02 de novembro de 2023

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Carvalho Soares FH. Razões para prescrição duloxetina. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S5-S8.

INTRODUÇÃO

A dor crônica é definida como aquela que persiste ou recorre por mais de três meses. Nas síndromes de dor crônica, ela pode ser a queixa única ou a principal e requer tratamento e cuidados especiais¹. Estima-se uma prevalência de 18% na população geral, em países em desenvolvimento. A dor crônica tem associações com humor deprimido, fadiga e pensamentos catastróficos².

A depressão é um transtorno que pode ser classificado nas categorias de transtornos psiquiátricos não orgânicos e transtornos do humor. Trata-se de uma condição em que o tônus do humor perde sua flexibilidade, diminui e não é mais influenciado por eventos externos favoráveis³.

A característica mais evidente da depressão na idade adulta é um humor triste, uma atitude melancólica, solitária e apática. O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença psiquiátrica com alta incidência; nos Estados Unidos, por exemplo, é a mais prevalente dentre os distúrbios mentais e tem sido reconhecido como um alvo crítico de intervenção no campo psiquiátrico⁴. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a depressão é uma das dez principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo⁵. Os esforços para prevenir o aparecimento da depressão representam, portanto, uma importante prioridade de saúde pública, principalmente devido à falta de acesso a tratamentos eficazes para muitos indivíduos⁴.

Tanto a depressão quanto a dor crônica são patologias incapacitantes e, muitas vezes, concomitantes, consideradas dois dos principais problemas atuais de saúde pública⁶. Sintomas somáticos, como tensão muscular, dor neuropática e musculoesquelética, fadiga ou tontura, são comuns no TDM, entre outros transtornos psiquiátricos, como resultado da neurotransmis-

são aberrante de serotonina (5-HT) em relação à de norepinefrina (NE)⁶. Essas monoaminas estão envolvidas na fisiopatologia da depressão e também modulam a neurotransmissão nociceptiva espinhal ascendente por meio da via descendente inibitória da dor⁷.

DULOXETINA

O cloridrato de duloxetina é um antidepressivo incluído na classe farmacológica dos inibidores da recaptação da serotonina (5-HT) e da norepinefrina (NE) (ISRSNs), inibindo preferencialmente a recaptação de 5-HT, mais do que a de NE. Assim, há a combinação de dois mecanismos terapêuticos em um único agente para tratar a depressão e a ansiedade⁸.

Além disso, a duloxetina aumenta os níveis de dopamina no córtex pré-frontal⁷. O mecanismo de ação por trás do aumento dos níveis de dopamina envolve a inibição dos transportadores de norepinefrina. Esses transportadores têm uma afinidade significativa pela dopamina, resultando na capacidade do transportador de atuar tanto na dopamina quanto na norepinefrina⁷.

Outros mecanismos potenciais ligados à atividade antidepressiva da duloxetina envolvem seus efeitos nas esferas das neurotrofinas e da plasticidade neuronal⁸.

Devido ao seu perfil clínico e ao seu mecanismo de ação, a duloxetina pode ser uma opção valiosa para os tratamentos de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e TDM⁸.

Inicialmente, em 2004, a duloxetina foi aprovada para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) pela *Food and Drug Administration* (FDA, agência reguladora ligada ao departamento de saúde dos EUA) e, posteriormente, pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) na Europa⁸.

Indicações

- Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)⁹.
- Transtorno depressivo maior⁹.
- Tratamento da dor crônica envolvendo dor neuropática periférica diabética, fibromialgia (FM), dor lombar crônica e dor por osteoartrite de joelho em maiores de 40 anos^{6,9}.

Segurança

- A droga é geralmente segura e bem tolerada em todas as indicações aprovadas para adultos, em doses variando de 60 mg a 120 mg/dia⁹.
- As reações adversas mais comumente relatadas ($\geq 5\%$ e pelo menos duas vezes a incidência de pacientes tratados com placebo) foram náusea, boca seca, sonolência, constipação, diminuição do apetite e hiperidrose, que ocorreram principalmente nos estágios iniciais do tratamento e desapareceram após as primeiras semanas dessa abordagem⁸.
- Em relação à segurança cardiovascular, uma análise agrupada de ensaios clínicos sobre TDM mostrou que a duloxetina teve efeitos modestos na frequência cardíaca e na pressão arterial e nenhum efeito clinicamente significativo nos perfis de eletrocardiograma (ECG); os efeitos cardiovasculares do fármaco foram comparáveis aos de outros antidepressivos¹⁰.

Eficácia

Tratamento da fibromialgia: 30 mg uma vez ao dia, podem ser administrados por uma semana;

depois, a dose pode ser aumentada para 60 mg uma vez ao dia. Dose máxima: 60 mg/dia⁷.

Tratamento do TAG: em uma revisão sistemática de 2020, na qual foram incluídos dez estudos focados no TAG, envolvendo 2.608 pacientes tratados com 20 mg-120 mg de duloxetina, com duração média de tratamento de $10 \pm 6,59$ semanas, foi encontrada significância estatística ($P \leq 0,05$) quando mediram a eficácia (90,9%), a segurança e a tolerabilidade (ambas com 27,3%)⁶. A duloxetina foi mais eficaz, segura e bem tolerada do que o placebo ou outros antidepressivos (escitalopram e venlafaxina). A dosagem habitual de até 60 mg pode ser administrada desde o início do tratamento, porém, dependendo da tolerância do paciente, é possível começar com 30 mg uma vez ao dia, durante uma semana; depois, a dose pode ser elevada para 60 mg uma vez ao dia^{7,9}.

Tratamento do transtorno depressivo maior unipolar: 30 a 60 mg/dia podem ser administrados em dose única ou dividida em duas doses. Pode ser necessário iniciar com 30 mg/dia, por uma semana, com aumento posterior para 60 mg/dia. Manutenção: 60 mg/dia⁷.

Manejo da dor associada à neuropatia periférica diabética: a duloxetina é apontada, por diversos estudos, como tratamento de primeira linha para condições de dor neuropática⁶. Dose máxima: 60 mg/dia⁷.

Manejo da dor lombar crônica e da dor por osteoartrite de joelho: 30 mg podem ser administrados uma vez ao dia, durante uma semana, e aumentados para 60 mg uma vez ao dia, conforme tolerado como terapia adjuvante. Dose máxima: 120 mg/dia^{7,9}.

Dor e depressão

Um crescente corpo de evidências sugere que terapias com atividade combinada de 5-HT e

NE, como a duloxetina, podem ter um espectro de ação mais amplo, em comparação com ISRSs, e demonstrar maior eficácia no tratamento de sintomas emocionais e físicos dolorosos da depressão¹¹.

Em um estudo, a duloxetina (60 mg) mostrou ser um tratamento eficaz para os sintomas físicos dolorosos frequentemente associados à depressão. Melhorias na gravidade da dor ocorreram independentemente das mudanças na gravidade dos sintomas depressivos¹².

ORIENTAÇÕES PARA USO RACIONAL DA DULOXETINA

A duloxetina atinge a concentração plasmática máxima em aproximadamente seis horas e tem meia-vida de cerca de 12 horas¹³. Sua eliminação ocorre por biotransformação hepática e por excreções renal (70%) e fecal (20%)¹⁴.

- O uso não é recomendado para pacientes com insuficiência renal em fase terminal (necessitando de diálise) ou com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa e os benefícios do tratamento com cloridrato de duloxetina justificarem os potenciais riscos para pacientes com insuficiência renal clinicamente significativa, recomenda-se uma dose inicial de 30 mg, administrada uma vez ao dia^{8,9}.
- É necessária cautela ao prescrever duloxetina para a população geriátrica, visto que o fármaco pode ter correlações com hiponatremia em idosos¹⁵. Para transtorno da ansiedade generalizada nessa população, 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 mg⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al.; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-9.
2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: WHO; 2018.
3. Monteleone F, Caputo M, Tecce MF, Capasso A. Duloxetine in the treatment of depression: an overview. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011 Sep 1;11(3):174-83.
4. McLaughlin KA. The public health impact of major depression: a call for interdisciplinary prevention efforts. *Prev Sci*. (2011) 12:361–71.
5. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy—lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996;274(5288):740-3.
6. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry*. 2020 Oct 23;11:554899.
7. Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31747213.
8. Muscatello MRA, Zoccali RA, Pandolfo G, Mangano P, Lorusso S, Cedro C, et al. Duloxetine in Psychiatric Disorders: Expansions Beyond Major Depression and Generalized Anxiety Disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Oct 25;10:772.
9. Bula do produto DUAL: cápsula dura de liberação retardada. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
10. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* (2005) 25:132–40.
11. Bochsler L, Olver JS, Norman TR. Duloxetine in the acute and continuation treatment of major depressive disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011 Nov;11(11):1525-39. doi: 10.1586/ern.11.133. PMID: 22014130.
12. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2005 Jan;39(1):43-53.
13. Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan H-Y, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* (2003) 31:1142–50.
14. Harma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* (2000) 40:161–7.
15. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94.