

<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7222>

Duloxetina é eficaz no tratamento do TDM isolado ou associado a sintomas dolorosos.

Eficácia e segurança da duloxetina 60 mg, uma vez ao dia, no transtorno depressivo maior: revisão com comentário de especialista

Dr. Nilo Torturella

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença crônica incapacitante associada às reduções da qualidade de vida e do funcionamento¹⁻⁵. Sintomas somáticos frequentemente estão presentes e, por diversas vezes, são as queixas principais dos pacientes¹.

Em um estudo naturalístico com 573 pacientes ambulatoriais com TDM, a dor foi relatada por mais de dois terços dos indivíduos⁶. Os pacientes com queixas dolorosas apresentam maior comprometimento funcional e maior risco de resistência ao tratamento ou recidiva^{7,8}.

Duloxetina

A duloxetina é um inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS) que se mostrou eficaz no tratamento do TDM em diversos estudos fase III¹. O mecanismo de ação dual é responsável por seus efeitos terapêuticos, sendo mínima (sem significado) a afinidade por outros receptores neuronais⁹⁻¹³. Estudos subsequentes mostraram eficácia também nos tratamentos do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), da neuropatia diabética periférica (NDP), da fibromialgia e da dor musculoesquelética crônica¹.

Médico Especialista em Psiquiatria pela ABP
Especialista em Psicologia Positiva
MBA de Gestão em Saúde
Especialista em Psicologia Médica e Psicossomática
Professor nos Cursos de Formação e Pós-Graduação em Psicologia Positiva (Psi+)
Professor de Neurociências no Curso de Pós-graduação em Terapia Cognitivo-Comportamental (CPAF- RJ)

Recebido: 02 de novembro de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Torturella N. Duloxetina é eficaz no tratamento do TDM isolado ou associado a sintomas dolorosos. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S1-S5.

A presente revisão foi realizada com o objetivo de mostrar as principais evidências, a partir de estudos controlados com placebo, sobre eficácia, tolerabilidade e segurança da dose de duloxetina mais frequentemente utilizada (60 mg, uma vez/dia)¹.

As avaliações de eficácia nos estudos foram realizadas, em geral, pela Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAMD-17) ou pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Resposta foi considerada melhora de 50% da pontuação nessas escalas, enquanto remissão foi considerada pontuação ≤ 7 na escala HAMD-17 ou ≤ 12 na escala MADRS¹.

Estudos de curto prazo

Foram incluídos na revisão nove estudos com duração de 8 a 12 semanas¹. No estudo de Detke, a duloxetina se associou à melhora mais acentuada da pontuação HAMD-17 em comparação ao placebo¹. A duloxetina também foi mais eficaz na melhora da escala analógica visual (EAV) de dor (dor global, cefaleia, dor em ombros, interferência da dor na vida diária e tempo com dor). A resposta também foi significativamente mais frequente no grupo duloxetina (65%) do que no grupo placebo (42%; $p = 0,004$)¹⁴.

Resultados semelhantes foram observados em outro estudo do mesmo autor, com taxas de resposta de 62% com duloxetina e 29% com placebo ($p < 0,001$). As taxas de remissão também foram maiores no grupo duloxetina (44% vs. 16%; $p < 0,001$)¹⁵.

O estudo de Nierenberg et al. também mostrou melhora mais acentuada da pontuação total HAMD-17, assim como da escala Impressão Clínica Global – Gravidade (CGI-S), com a duloxetina, em comparação ao placebo¹⁶.

Oakes et al. realizaram dois estudos nos quais a duloxetina foi superior ao placebo na melhora da pontuação total HAMD-17 ($p = 0,013$ e $p < 0,001$). A duloxetina ainda foi melhor no item “trabalho/atividades” [(desfecho primário; $p = 0,051$ e $p < 0,001$) | (58 a e b)]. Também se observaram maiores taxas de resposta ($p = 0,016$) e remissão com a duloxetina ($p = 0,022$)¹⁷.

Os próximos estudos apresentados tiveram como característica a necessidade da presença de sintomas dolorosos para inclusão. Já o estudo de Brecht et al. demonstrou que a duloxetina se associa à melhora mais acentuada da pontuação MADRS em comparação ao placebo ($p < 0,05$). Também houve superioridade relacionada à CGI-S com a duloxetina¹⁸. As taxas de resposta (61% vs. 38%) e remissão (57% vs. 29%; $p < 0,001$) também foram maiores no grupo duloxetina¹⁸.

Resultados semelhantes foram observados no estudo de Gaynor et al., com a duloxetina se associando à melhora significativamente mais acentuada da pontuação MADRS ($p < 0,001$) e apresentando maiores taxas de resposta ($p < 0,001$) e remissão ($p = 0,001$), além de melhora na Escala de Incapacidade de Sheehan ($p = 0,019$), em comparação ao placebo¹⁹. Outro estudo dos mesmos autores observou resultados semelhantes, confirmando a eficácia da duloxetina²⁰.

Estudos de longo prazo

Em estudo de prevenção de recidiva, os pacientes que receberam duloxetina apresentaram significativamente maior tempo até a recidiva do TDM em comparação aos que ingeriram placebo ($p = 0,004$). Além disso, uma proporção menor de pacientes do grupo duloxetina manifestaram

recidiva (probabilidades de recidiva de 19,7% no grupo duloxetina e de 38,3% no grupo placebo)²¹.

Um estudo com 278 pacientes mostrou que as taxas de recidiva foram de 10% no grupo duloxetina e de 21% no grupo placebo. De forma importante, 74% dos pacientes do grupo placebo com recidiva apresentaram resposta com a duloxetina²².

Em outro estudo, os pacientes que utilizaram duloxetina nas fases de manutenção e continuação tiveram tempo mais longo até um novo episódio depressivo do que os indivíduos tratados com placebo ($p = 0,001$)²³.

Duloxetina em populações especiais

Em análise integrada de dois estudos, observou-se a eficácia da duloxetina em pacientes com TDM e sintomas ansiosos. Houve melhora mais acentuada do item “ansiedade psíquica” da escala HAMD com a duloxetina, em comparação ao placebo ($p < 0,0001$), assim como do subfator “ansiedade” ($p = 0,0003$)²⁴.

Em pacientes com TDM leve (pontuação HAMD-17 entre 15 e 18), uma análise post hoc de dois estudos randomizados mostrou melhora mais acentuada da pontuação HAMD-17 no grupo duloxetina, em comparação ao grupo placebo. Também houve maiores taxas de resposta (47,9% vs. 29,3%; $p = 0,02$) e remissão (40,8% vs. 24,4%; $p = 0,037$) com a duloxetina²⁵.

A eficácia também foi observada em mulheres com idades entre 40 e 55 anos, incluindo resposta na EAV de dor²⁶.

Idosos (idade ≥ 65 anos) com TDM tratados com duloxetina apresentaram melhora mais acentuada da Escala Geriátrica de Depressão do que os do grupo placebo ($p < 0,001$), além de

maiores taxas de resposta ($p < 0,001$) e remissão ($p < 0,02$)²⁷. Uma análise post hoc realizada por Nelson et al. mostrou resultados semelhantes, com a duloxetina sendo superior ao placebo na melhora da escala HAMD-17 em indivíduos com idades ≥ 55 anos²⁸.

Tratamento da dor no TDM

Uma análise integrada de quatro estudos, realizada por Robinson et al., mostrou que a duloxetina se associa à melhora superior da EAV, em comparação ao placebo, para todas as avaliações, exceto cefaleia²⁹.

Em outra análise, a duloxetina se mostrou superior ao placebo em medidas de gravidade da dor da escala BPI (Inventário Breve de Dor) e em seis de sete itens de interferência da dor da BPI. Esses achados suportam a teoria de efeito analgésico direto da duloxetina, já que a redução dos sintomas dolorosos foi independente da melhora dos sintomas depressivos^{1,30,31}.

Outros estudos com pacientes com TDM e dor significativa mostraram resultados semelhantes, com melhora mais acentuada da pontuação BPI total com duloxetina em comparação ao placebo ($p = 0,0008$)¹⁸. Também se observou que o efeito analgésico da duloxetina parece ser independente de sua ação antidepressiva^{1,18}.

Em análise post hoc de dois estudos, o tempo para a resposta analgésica foi menor do que aquele para a resposta antidepressiva ($p < 0,001$), sugerindo que as melhoras da dor e dos sintomas antidepressivos são independentes com o uso da duloxetina^{1,32}.

Comparação com outros fármacos

Alguns estudos compararam a duloxetina com outros fármacos. Um deles a comparou com

o escitalopram; ambos foram semelhantes na maioria das avaliações, porém a duloxetina se associou a maiores taxas de resposta que o placebo ($p = 0,04$), enquanto o escitalopram foi semelhante ao placebo¹⁶. Outros estudos mostraram resultados discordantes, com o escitalopram demonstrando eficácia semelhante ou pouco superior à da duloxetina¹.

Segurança e tolerabilidade

Uma análise integrada de estudos controlados e duplos-cegos mostrou que náuseas, cefaleia, boca seca, diarreia, tontura, constipação, fadiga, insônia e redução do apetite foram os efeitos adversos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes. Com exceção da cefaleia e da insônia, tais reações foram mais comuns com duloxetina do que com placebo¹. De forma importante, não houve diferenças nas taxas e nos tipos de efeitos adversos entre a duloxetina e o placebo¹.

Também não houve diferenças entre os grupos duloxetina e placebo quanto à pressão arterial sistólica, mas houve aumento mínimo, ainda que estatisticamente significativo, de 0,95 mmHg com a duloxetina¹. Não houve diferenças em relação à frequência cardíaca¹. Os pacientes que utilizaram duloxetina apresentaram maior perda de peso do que aqueles que receberam placebo (-1,06 kg vs. -0,13 kg; $p < 0,001$)¹.

CONCLUSÃO

A duloxetina 60 mg/dia é eficaz no tratamento em curto e longo prazos do TDM. Ainda, a duloxetina é uma opção terapêutica importante para os pacientes com sintomas dolorosos associados ao TDM.

Comentário do especialista

Dr. Michael Thase

Os dados apresentados nesta revisão mostram que a duloxetina 60 mg/dia é eficaz e bem tolerada para o tratamento do TDM, tanto na fase aguda como na prevenção de recidiva de novos episódios depressivos¹.

Nos estudos que envolveram pacientes com queixas dolorosas, observou-se que, além da duloxetina ser eficaz nos tratamentos do TDM e da dor, seus efeitos analgésicos não são explicados apenas pela melhora dos sintomas depressivos¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ball SG, Desai D, Zhang Q, Thase ME, Perahia DGS. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in major depressive disorder: a review with expert commentary. *Drugs Context*. 2013;2013:212245.
2. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. 2002;72(3):227–36.
3. Simon GE, Chisholm D, Treglia M, Bushnell D; LIDO Group. Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(5):328–35.
4. Lepine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7(suppl 1):3–7.
5. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. [Internet]. Geneva: WHO; 2004. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html. Acesso em: junho de 2021.
6. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med*. 2004;66(1):17–22.
7. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433–45.
8. Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 7):5–11.
9. Fuller RW, Hemrick-Luecke SK, Snoddy HD. Effects of duloxetine, an antidepressant drug candidate, on concentrations of monoamines and their metabolites in rats and mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;269(1):132–6.
10. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):167–74.

11. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, Reid LR, Krushinski JH, Robertson DW. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993;8(1):23–33.
12. Bymaster FP, 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.
13. Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke MJ. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(3):161–9.
14. 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;63:308–15.
15. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002;36:383–90.
16. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:401–16.
17. Oakes TM, Myers AL, Marangell LB et al. Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:47–56.
18. Brecht S, Courtecuisse C, Debievre C 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;68:1707–16.
19. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1849–58.
20. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W 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;27:1859–67.
21. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188:346–53.
22. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* 2006;40:328–36.
23. Kelin K, Berk M, Spann M et al. Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: post hoc analyses from a recurrence prevention study. *Int J Clin Pract* 2010;64:719–26.
24. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 2003;18:53–61.
25. Perahia DG, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, Tylee A. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2006;60:613–20.
26. Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics* 2005;46:345–54.
27. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900–9.
28. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:227–35.
29. Robinson MJ, Ahl J, Meyers AL, McCarberg BH, Iyengar S. Management of painful symptoms with duloxetine: a review of the efficacy in pre-clinical and clinical studies. *Current Drug Therapy* 2011;6:121–36.
30. 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;39:43–53.
31. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129–38.
32. Fishbain DA, Detke MJ, Wernicke J, Chappell AS, Kajdasz DK. The relationship between antidepressant and analgesic responses: findings from six placebo-controlled trials assessing the efficacy of duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3105–15.