

## Fluoxetina: Uma Alternativa no Tratamento da Depressão Maior

SÉRGIO P. MACHADO\*  
ADELIR BOLZZONI\*\*  
ULISSES DE SANTANA\*\*  
VICENTE CORRÊA JUNIOR\*\*

### SINOPSE

Os autores apresentam uma revisão de literatura quanto ao uso de fluoxetina no tratamento da depressão maior. A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptção neuronal de serotonina na fenda sináptica, sendo tão eficaz quanto os antidepressivos tricíclicos nos quadros depressivos moderados e leves, porém com menores efeitos adversos, devido à mínima afinidade com outros receptores ali presentes. A posologia é de 20 mg diários, sendo que doses mais elevadas têm a mesma eficácia e maiores efeitos adversos, reservando-se aos casos não responsivos. Inúmeras investigações clínicas indicam que a fluoxetina é um antidepressivo bem tolerado, efetivo e seguro no tratamento da depressão maior.

UNITERMOS: Cloridrato de fluoxetina, Depressão maior

### INTRODUÇÃO

Há geral concordância no grande número de estudos realizados até o momento, de que a escassez relativa de um neurotransmissor (neurepinefrina e serotonina) ou a inativação ou a subregulação dos receptores pós-sinápticos no SNC está correlacionada à etiologia dos episódios depressivos. A inibição da recaptção da norepinefrina e serotonina nos recep-

### ABSTRACT

*Fluoxetine: An Alternative in the Treatment of Major Depression*

*The authors present a review the literature concerning the use of fluoxetine in the treatment of major depression. Fluoxetine is one selective inhibitor of the serotonine neuronal reuptake in the synaptic cleft being so efficient as the tricyclic antidepressive in moderate to severe depressive conditions, but with less adverse effects due to a minimum affinity with other receptors presente there. The recommended dosage is 20mg daily and large doses have the same effectiveness with greater adverse effects beeing at reserved for monresponsive cases. Several clinical research demonstrate that fluoxetine is an effective safe and well tolerated antidepressive in the treatment of major depression.*

KEYWORDS: Cloridrato to fluoxetine, Major depression

tores pré-sinápticos pelos antidepressivos tricíclicos suporta esta hipótese<sup>1</sup>.

A tendência atual no tratamento da depressão maior é a busca de fármacos que agem seletivamente em um ou outro tipo de neurotransmissor que pode estar envolvido na sua etiologia. A fluoxetina é um novo agente antidepressivo que atua como inibidor seletivo da recaptção neuronal de serotonina. Ela tem mínima afinidade pelos receptores muscarínicos, histamínicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos. Esta especialidade, testada clinicamente, demonstrou sua efetividade e segurança como fármaco antidepressivo<sup>2, 3</sup>. A revisão tem o propósito de esclarecer, baseada em informações publicadas, a farmacocinética e a farmacodinâmica da fluoxetina no tratamento da depressão unipolar.

### ESTRUTURA QUÍMICA

Trata-se de um composto que difere dos antide-

pressivos tricíclicos, como imipramina e amitriptilina, porque carece dos três anéis fundidos, neles presentes. A estrutura química é +-)- N - metil-3-fenil-3-(a,a,a-trifluoro-p-tolil) oxi propilamina<sup>2, 3</sup>.

### FARMACOLOGIA

#### Mecanismo de ação

A fluoxetina age especificamente na bomba de recaptção da serotonina, através da inibição do seu carregador na membrana dos neurônios<sup>3, 4</sup>. Parece não ter efeito sobre outros receptores, incluindo alfa 1 e 2 noradrenérgicos, M 1 e 2 muscarínicos colinérgicos, H 1 histamínicos e 5 HT 1 e 2 serotoninérgicos<sup>5</sup>.

A eficácia "in vivo" da fluoxetina, inibindo o carregador da captação de serotonina na membrana dos neurônios, tem sido demonstrada por seu bloqueio no carregador medidor da liberação de serotonina, pela P-cloroanfetamina (PCA). A PCA diminui a serotonina cerebral por mecanismo carreador dependente. Essa inibição causa aumento na concentração de serotonina na fenda sináptica, o que acarreta maior ativação de receptores sinápticos para serotonina, causando a redução do seu "turnover"<sup>3</sup>.

#### Farmacocinética

A fluoxetina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal<sup>2, 5</sup> não sendo afetada pela presença de alimentos<sup>5</sup>. Sua biodisponibilidade oral, determinada em cães, é de 72% da dose endovenosa<sup>5, 6, 7, 8</sup>. O pico de concentração plasmática é alcançado após 6 a 8 horas de ingestão<sup>2, 6, 9</sup>. Noventa e cinco por cento da fluoxetina ligam-se às proteínas plasmáticas<sup>2, 6, 7, 8</sup>. Sua meia vida é de 1 a 3 dias, já seu metabólito ativo (principal) a norfluoxetina, varia de 7 a 15 dias<sup>2, 5</sup>. Em estudo com fluoxetina marcada com C14, verificou-se que 80% da dose administrada é excretada na urina e 10% nas fezes, após período aproximado de 30 dias<sup>5</sup>. A fluoxetina é metabolizada por N-desmetilação hepática, o que exerce pouco impacto sobre seu mecanismo de ação, pois, metabólito principal, a norfluoxetina também é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, o que aumenta muito a duração da ação<sup>2, 3</sup>.

Após 24 horas, provavelmente, a norfluoxetina é a responsável pela ação. Isto não ocorre com os antidepressivos tricíclicos, porque o metabolismo geralmente afeta a seletividade ou a potência<sup>5</sup>. O volume aparente de distribuição da fluoxetina é de aproximadamente 25,91/kg<sup>2, 5</sup>. A insuficiência renal não afeta a farmacologia significativamente<sup>2, 5, 6, 7, 8</sup>, porém é afetada pela presença de disfunção hepática, o que eleva sua meia vida e diminui seu "clearance" plasmático<sup>5</sup>.

#### Efeitos adversos

O efeito adverso mais comum é a náusea, relatada em aproximadamente 25% dos pacientes<sup>3, 10, 11</sup>. Esta é leve e raramente associada a vômitos e, em ge-

ral, declina com a continuação do tratamento. Também foram relatados, em menor magnitude, nervosismo, insônia e ansiedade. Não há evidência de toxicidade renal, hepática e de medula óssea. No entanto, a relação causal entre a fluoxetina e a elevação de enzimas hepáticas e leucopenia não pode ser excluída em todos os casos. Esta probabilidade é similar à do uso de antidepressivos tricíclicos (ADT)<sup>11</sup>.

Copes (1988), avaliando 4.336 pacientes, observou que 3% daqueles tratados com fluoxetina desenvolveram "rash" e este parece ser o mais comum dos efeitos adversos potencialmente sérios, enquanto que 4% dos pacientes recebendo ADT apresentaram "rash" e placebo 2%<sup>11</sup>.

Uma das maiores desvantagens dos ADT são os efeitos da "overdose". Sua ação é basicamente sobre o coração e o SNC, sendo que aproximadamente 3,5% dos pacientes têm evolução fatal. Em estudos com fluoxetina, com doses variando de 80 a 300 mg, os efeitos adversos mais comuns foram náuseas, vômitos, agitação, insônia e tremores. Alterações eletrocardiográficas foram leves e inconstantes, consistindo, basicamente, em taquicardia sinusal, alterações na onda T e segmento ST. Logo, estes dados sugerem que a "overdose" de fluoxetina é geralmente bem tolerada em adultos<sup>11</sup>.

Outros paraefeitos têm sido relatados, como acatisia, mania, anorgasmia e compulsão suicida, porém ainda faltam estudos controlados a respeito<sup>12, 13, 14, 15, 16</sup>.

Não são esperados efeitos da retirada, devido à longa meia vida do fármaco e dos seus metabólitos ativos<sup>11</sup>.

Também não há evidência de distúrbios fetais, porém, deve ter indicações claras na gestação. Não é sabido se é excretada no leite materno. Não há aumento de peso com o tratamento contínuo<sup>11</sup>. Devido ao seu efeito anorético leve, uma redução do apetite pode levar a perda temporária no peso, durante as primeiras seis semanas de tratamento<sup>2, 6, 9, 17, 18, 19, 20</sup>.

#### Interação com fármacos

Foram feitos testes entre os efeitos da fluoxetina e a farmacodinâmica e farmacocinética do warfarim, tolbutamida, clorotiazida e diazepam, os quais têm várias rotas metabólicas, servindo como modelo de fármacos para interações. A fluoxetina não tem efeitos significativos na meia vida dos mesmos, embora haja a sugestão de que a meia vida do metabólito do diazepam (N-desmetil diazepam) aumente em alguns pacientes<sup>2, 11</sup>.

A combinação de fluoxetina e etanol não produz maior distúrbio da função psicomotora e da "performance", do que quando o etanol é administrado só<sup>2, 5</sup>. Contudo, outros trabalhos demonstram que o fármaco pode antagonizar os efeitos do etanol<sup>21</sup>. Nenhuma evidência de interações com analgésicos, sedativos, lítios, antiácidos, anti-histamínicos, antibióticos, diuréticos, bloqueadores H<sub>2</sub>, anti-hipertensivos ou hormônios foi relatada. Steiner & Fontaine (1986) relataram uma relação tóxica com a co-administração

\* Professor do Departamento de Psiquiatria da UFRGS.

\*\* Alunos do Curso de Graduação da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Endereço: Adelar Bolzzoni, Rua Felipe Camarão, n.º 686 - 201. CEP 90210 - Porto Alegre, RS. Tel. 223-3776.

Recebido em 28/01/91. Para modificação do autor em 21/06/91. Recebido da última modificação em 14/08/91. Aceito para publicação em 09/09/91.

da fluoxetina e triptofânio, como: agitação, sonolência, insônia, náuseas, espasmos abdominais e piora do quadro obsessivo-compulsivo<sup>11</sup>.

#### Indicações

A fluoxetina mostrou-se eficaz no tratamento de pacientes com depressão maior moderada e severa, assim como da ansiedade associada<sup>2, 15, 22, 23</sup>. Sua eficácia em pacientes com depressão leve não se mostrou superior à do placebo<sup>2, 24</sup>. Também é eficaz na profilaxia e redução de novos episódios depressivos, quando comparada ao placebo<sup>25</sup>.

A dose indicada no tratamento e profilaxia das crises depressivas é de 20 mg diários. Estudos com doses maiores mostraram a mesma eficácia, com aumento dos efeitos adversos<sup>2, 6, 22, 26, 27</sup>. Doses maiores, até 80 mg diários, são reservadas aos casos não responsivos<sup>2, 26</sup>. Três semanas de tratamento são necessárias para atingir-se o equilíbrio na sua concentração plasmática<sup>2</sup>. Uma vez que o alívio dos sintomas é atingido, a dosagem é mantida por vários meses, e, depois disso, a droga é administrada na menor dose efetiva, pelo tempo que a depressão continuar. Isso envolve a redução gradual da dose, até o paciente não necessitar mais medicação, processo que usualmente leva 6 ou mais meses do início da depressão<sup>2, 27</sup>.

A fluoxetina também mostrou eficácia e segurança no tratamento da depressão geriátrica<sup>28</sup>, do distúrbio obsessivo-compulsivo em adultos<sup>19</sup>, no distúrbio dismórfico do corpo<sup>29</sup> e nas esquizofrenias resistentes ao tratamento<sup>30</sup>.

#### CONCLUSÃO

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina na fenda sináptica, sendo desprovida de efeitos sobre outros receptores ali presentes. Ela demonstrou ser tão eficaz quanto os ADT no tratamento da depressão maior moderada a severa. Porém, levando-se em conta a menor frequência e severidade dos efeitos adversos, ela leva vantagem sobre os mesmos. A fluoxetina é uma alternativa aos ADT no tratamento da depressão maior em adultos, principalmente naqueles pacientes que não toleram os efeitos adversos autonômicos dos mesmos e naqueles com problemas de ganho de peso com o tratamento contínuo.

A fluoxetina também parece efetiva no tratamento do distúrbio obsessivo-compulsivo em adultos e, provavelmente, será útil no tratamento de crianças e adolescentes com sintomas depressivos, pelos baixos efeitos adversos que apresenta.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lewis LJ, Leighton YH. Principais distúrbios afetivos. In: Harrison, Medicina Interna 11ª Ed., Editora Guanabara Koogan S.A. 1988, 1929-32.
- Tacke MDU. Fluoxetine: An Alternative to the tricyclics in the treatment of Major Depression? The American Journal of the Medical Sciences. August 1989, vol 298, number 2, 126-29.
- Michael J. Schmid, Fuller R, Wong DT. Fluoxetine, a highly Selective serotonin reuptake inhibitor: A review of preclinical studies. British Journal of Psychiatry 1988, 153 (suppl. 3) 47-50.
- Riddle M, Brown N, Dzubinski D, Jetmalani A, Law Y, Woollston J. Fluoxetine overdose in an adolescent. Case study J. AM. CAD. Child Adolesc. Psychiatry, 1989, 28, 4: 587-8.
- Bergstrom RF, Lemberger L, Farid NA, Wolem RL. Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics of Fluoxetine: A Review. British Journal of Psychiatry. 1988; 153 (suppl. 3) 47-50.
- Debus JR, Rush AJ, Himmel C, Tyler D, Polatin P, Weissenburger J. Fluoxetine versus trazodone in the treatment of outpatients with major depression. J. Clin Psychiatry 49: 422-6.
- Lemberger L, Bergstrom RF, Wolen RL, et al. Fluoxetine: Clinical Pharmacology and Physiologic disposition. J. Clin Psychiatry. 1985; 46 (3, sec 2) 14-9.
- Aronoff GR, Bergstrom RF, Pottratz ST, et al. Fluoxetine Kinetics and protein binding in normal and impaired renal function Clin Pharmacol Ther. 1984; 36-138-43.
- Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. Drugs, 1986; 32: 481-508.
- Muisem M, Roy Silverstone T, Mehmet H, Cristie M. A Comparative Clinical trial of fluoxetine, Mianserin and placebo in depressed outpatients. Acta Psychiatr Scand, 1988; 78: 384-90.
- Cooper GL. The Safety of Fluoxetine - An Update, British Journal of Psychiatry. 1988; 153 (suppl. 3) 77-86.
- Lipinski JF, Mallaya G, Zimmargen RN, Pope HP. Fluoxetine-Induced Akatisia: Clinical and Theoretical Implications. J. Clin Psychiatry 1989; 50: 339-42.

- Nakra B, Szwabo P, Grosberg, G. Mania Resulting from Lithium-Fluoxetine. Am J Psychiatr 1989; 146: 11, 1515-6.
- Hadley A, Cason MP. Mania Resulting from Lithium-fluoxetine combination. Am J Psychiatr 1989; 146: 12, 1637-37.
- Kline MD. Fluoxetine and anorgasmia. Am J Psychiatr 1989; 146: 6, 804-5.
- Martin H, Carol G, Jonatham C. Emergence of Intensive Suicidal Preoccupation during Fluoxetine and Lithium Carbonate. Am J Psychiatr 1989; 147: 2, 207-10.
- Young JP, Coleman A, Lader MH. A Controlled Comparison of Fluoxetine and Amitriptyline in Depressive Outpatients. Br J Psychiatr 1987; 151: 337-40.
- Levine S, Deo R, Mahadevan K. Comparative Trial of a New Antidepressant, Fluoxetine. Br J Psychiatr 1987; 150: 653-55.
- Levine S, Hoffman JS, Knepple ED, Kenin M. Long Term Fluoxetine Treatment of a Large Number of Obsessive-compulsive Patients. J Clin Psychopharmacol Aug 1989; 9: 5, 281-3.
- Perry PJ, Garvey MJ, Kelly MW, Cook BL, Dunner FJ, Winokur G. A Comparative Trial of Fluoxetine versus Trazodone in Outpatients with Major Depressive. J Clin Psychiatry 1989; 50: 290-4.
- Hindmarch I. A Pharmacological Profile of Fluoxetine and other Antidepressant on Aspects of Skilled Performance and Car Handling Ability. Br J. Psychiatr 1988; 153 (suppl 3) 99-104.
- Altamura AC, Montgomery SA, Wernicke JF. The Evidence for 20 mg a day of Fluoxetine as the Optimal Dose in the Treatment of Depression. Br J Psychiatr 1988; 153 (suppl. 3) 109-12.
- Hall J. Fluoxetine: Efficacy against Placebo and by Dose - An Overview. Br J Psychiatr 1988; 153 (suppl. 3) 59-63.
- Fabre LF, Putman P. A Fixed-dose Clinical Trial of Fluoxetine in Outpatients with Major Depression. J Clin Psychiatry 1987; 48: 406-8.
- Montgomery SA, Dufour H, Brion S. et al. The Prophylactic Efficacy of Fluoxetine in Unipolar Depression. Br J Psychiatr 1988; 153 (suppl. 3) 69-76.
- Lader M. Fluoxetine Efficacy us Comparative Drugs an Overview. Br J Psychiatr 1988; 153 (suppl. 3) 51-58.

- Wernicke JF, Dunlop SR, Dornseif BE, et al. Fixed-dose Fluoxetine Therapy for Depression. Psychopharmacol BV22 1987; 23: 164-8.
- Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson G. An Overview of Fluoxetine in Geriatric Depression. Br J Psychiatr 1988; 153 (suppl. 3) 105-8.

- Hollander E, Liebowitz MR, Winchel R, Klein D. Treatment of Body Dismorphic Disorder with Serotone Reuptake Blockers. Am J Psychiatr 1989; 146: 6, 768-70.
- Goff D, Brotman A, Waites M, McCormick S. Trial of Fluoxetine Added to Neuroleptics for Treatment Resistant Schizophrenic Patients. Am J Psychiatr 1990; 147-4, 492-4.