

FLUVOXAMINA: EFICÁCIA ANTIDEPRESSIVA

O transtorno depressivo maior (TDM) afeta aproximadamente 350 milhões de indivíduos em todo o mundo¹ e é uma das principais causas de incapacidade. Estudos clínicos mostram que a fluvoxamina tem eficácia semelhante à dos demais antidepressivos e representa uma alternativa também eficaz para crianças e adolescentes com fobia social, transtorno de ansiedade de separação e transtorno de ansiedade generalizada^{2,3}. Estima-se que o transtorno depressivo maior afete mais de 16% da população adulta em algum momento da vida e pode envolver, entre os fatores incapacitantes, limitações físicas, mentais e sociais, além de se associar ao aumento do risco de morte prematura¹. O TDM se inicia em idade jovem e é mais comum em mulheres (10,4%) do que em homens¹.

A doença compromete significativamente o funcionamento habitual dos pacientes e a sua qualidade de vida¹. Estudos recentes demonstraram que o TDM promove maior incapacidade do que outras doenças crônicas, como diabetes, doenças respiratórias, doenças cardíacas ou artrite¹. No México, o TDM é a principal causa de perda de anos de vida ajustados pela incapacidade em mulheres e a nova causa entre os homens¹. Apesar de existirem diversos tipos de psicoterapia, a intervenção farmacológica é a primeira opção no tratamento do TDM, e os antidepressivos desempenham um papel importante^{2,4}. Estima-se que aproximadamente 27 milhões de indivíduos recebam terapia antidepressiva nos EUA, sendo os antidepressivos de segunda geração os mais prescritos, já representando a quarta classe de medicamentos mais vendida⁴.

DEPRESSÃO: PERFIL FARMACOLÓGICO DA FLUVOXAMINA

Os antidepressivos de segunda geração incluem os ISRSs (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina), os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina) e outros fármacos com mecanismos de ação relacionados (bupropiona, mirtazapina, trazodona, nefazodona)⁴.

Os ISRSs são diferentes quimicamente entre si e diferentes dos antidepressivos de outras classes, como os tricíclicos e tetracíclicos⁶. A fluvoxamina é o único ISRS com estrutura monocíclica; ela pertence aos éteres de oxima de aminoetilo alquil-cetonas, o que explica o seu perfil farmacológico distinto⁶. Os ISRSs exercem efeito antidepressivo pelo bloqueio seletivo dos transportadores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) no cérebro⁶.

Por sua ação sobre os receptores neuronais sigma-1, a fluvoxamina tem efeito neuroprotetor, o que ajuda a melhorar o desempenho cognitivo dos pacientes com depressão⁷. Foi demonstrado que a fluvoxamina tem alta afinidade pelos receptores sigma-1, que têm papel importante em disfunções como psicose e agressividade⁵. A afinidade pelo receptor sigma-1, acompanhada da baixa afinidade pelos demais receptores, explicaria a maior eficácia da fluvoxamina na depressão psicótica⁵.

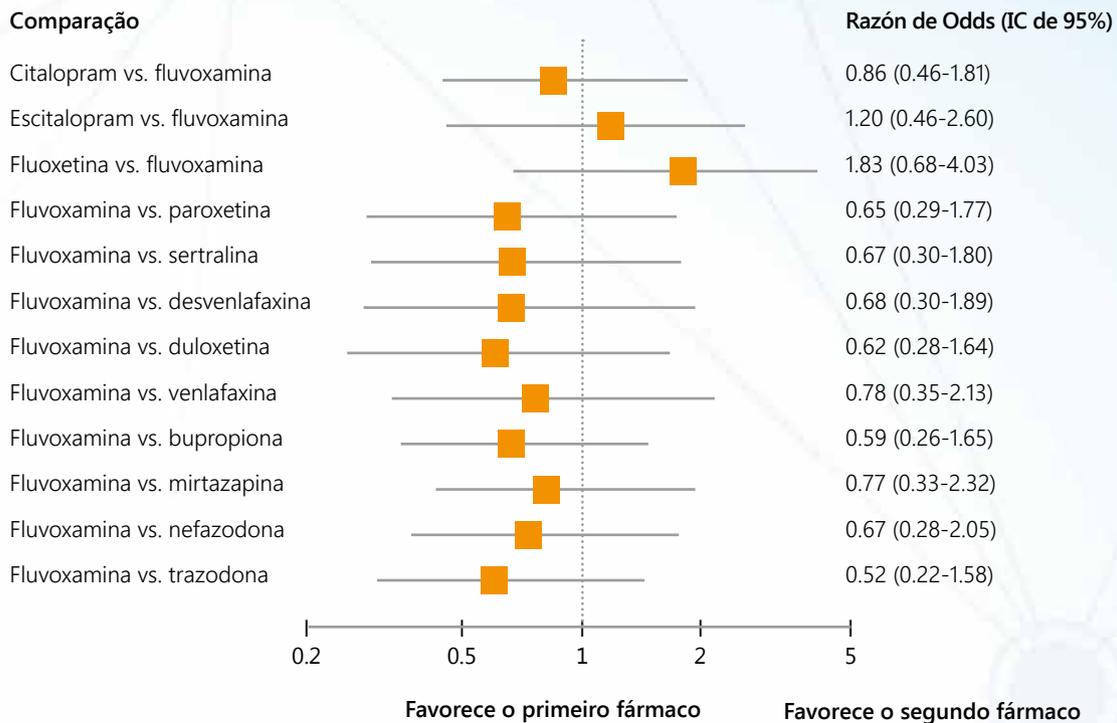
O funcionamento normal do sistema cognitivo é um importante mecanismo de defesa contra o estresse e minimiza os sintomas residuais que interferem na remissão da doença e na recuperação do paciente⁷. Uma característica dos indivíduos com TDM é a piora cognitiva causada por atrofia neuronal in-

duzida pelo estresse⁷. Os fármacos que têm ligação específica com receptores sigma-1 apresentam perfil farmacológico único, pois a ativação desses receptores promove a neurogênese e induz a plasticidade neuronal adaptativa como mecanismos de proteção ao estresse⁷. A fluvoxamina é um potente agonista dos receptores sigma-1 que se associou à melhora de modelos animais portadores de psicose, depressão, estresse, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e agressividade, além de ter diminuído a piora cognitiva⁷. Em seres humanos, a fluvoxamina poderia reparar a atrofia do sistema nervoso central e restaurar a função cognitiva⁷.

FLUVOXAMINA: EFICÁCIA ANTIDEPRESSIVA

Embora os antidepressivos de segunda geração, como a fluvoxamina, sejam considerados os fármacos de escolha para o tratamento do TDM, existem controvérsias quando são comparados seus benefícios e riscos com os de diferentes antidepressivos⁴. Foi realizada uma metanálise com 234 estudos clínicos randomizados e controlados para comparar os efeitos benéficos e adversos dos diferentes antidepressivos de segunda geração no tratamento das fases aguda, de continuação e de manutenção do TDM⁴. Demonstrou-se que, apesar de não haver diferenças clinicamente relevantes de eficácia entre os diversos antidepressivos de segunda geração, incluindo a fluvoxamina (Figura 1), existem diferenças significativas quanto ao início da ação e à incidência de efeitos adversos⁴.

FIGURA 1
 Comparação da eficácia na fase aguda do tratamento do TDM: *fluvoxamina* versus outros antidepressivos de segunda geração



Adaptado de Gartlehner G y cols. *Ann Intern Med* 2011¹

O transtorno de ansiedade é a doença psiquiátrica mais frequente em crianças, porém a maioria delas não recebe tratamento³. Na população pediátrica, a fobia social, o transtorno de ansiedade de separação e o transtorno de ansiedade generalizada são causas de estresse e angústia que interferem no funcionamento escolar e social³. Por outro lado, os transtornos de ansiedade que se iniciam na infância são preditores de aumento do risco de distúrbios psiquiátricos posteriores na ordem de duas a cinco vezes – como TDM, tentativa de suicídio, internação hospitalar por doença psiquiátrica, entre outros³. Os ISRSs são fármacos eficazes no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do humor e ansiedade; contudo, ainda são limitados os dados sobre a segurança e a eficácia em crianças com transtornos de ansiedade³.

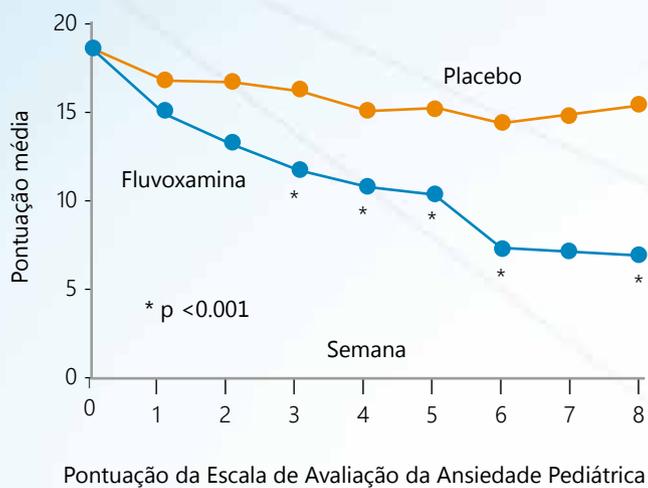
Dessa forma, nos EUA, foi realizado um estudo randomizado e duplo-cego que incluiu 128 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos e diagnóstico de fobia social, transtorno de ansiedade de separação ou transtorno de ansiedade generalizada (segundo os critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais [DSM]) que não haviam apresentado melhora após três semanas de tratamento psicológico³. Os pacientes foram randomizados para receber fluvoxamina (n = 63) ou placebo (n = 65) por oito semanas; a cada sete dias foi aferida a pontuação da Escala de Avaliação da Ansiedade Pediátrica, que variou de zero a 25, sendo 25 o maior grau de ansiedade; ao final do estudo, também foi

medida a evolução pela escala de Impressão Clínica Global de Melhora, com pontuação total variando de 1 a 87. A dose da fluvoxamina foi aumentada em 50 mg/ semana até o máximo de 300 mg/dia em adolescentes e de 250 mg/dia em crianças com menos de 12 anos de idade³.

O grupo fluvoxamina apresentou redução média de 9,7±6,9 pontos na Escala de Avaliação da Ansiedade Pediátrica, enquanto o grupo placebo exibiu redução média de 3,1±4,8 pontos (p < 0,001)³. A superioridade da fluvoxamina foi observada a partir da terceira semana de tratamento, com aumento progressivo até a sexta semana e, então, manutenção do efeito até o final do estudo (Figura 2)³. Pela escala de Impressão Clínica Global de Melhora, 76% das crianças do grupo fluvoxamina apresentam resposta ao tratamento – definida como pontuação menor que 4 –, enquanto que no grupo placebo o índice foi de apenas 29% (p < 0,001) (Figura 3)³. A fluvoxamina é um fármaco eficaz em crianças e adolescentes com fobia social, transtorno de ansiedade de separação ou transtorno de ansiedade generalizada³.

FIGURA 2

Escala de Avaliação da Ansiedade Pediátrica durante oito semanas de tratamento: *fluvoxamina* versus placebo



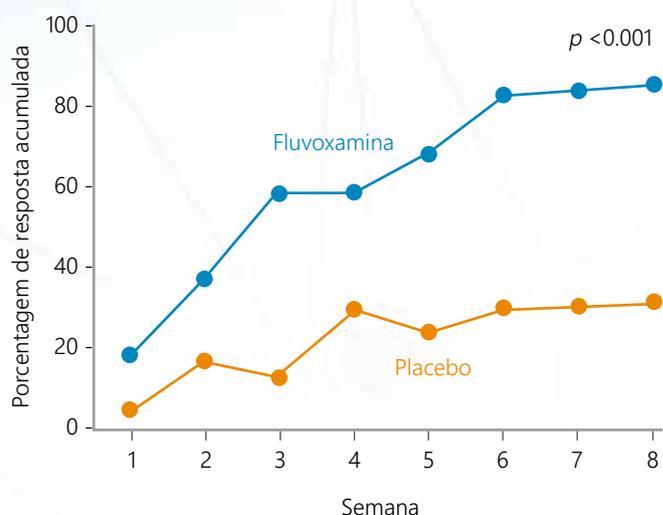
Semana	Fluvoxamina							
0	1	2	3	4	5	6		8
18.7 ± 2.9	15.4 ± 5.4	13.4 ± 5.7	12.0 ± 5.4	11.1 ± 6.0	10.6 ± 6.1	7.6 ± 5.6		7.1 ± 6.1

Semana	Placebo							
0	1	2	3	4	5	6		8
19.0 ± 3.0	17.0 ± 3.6	16.8 ± 4.3	16.7 ± 4.0	15.4 ± 4.6	15.3 ± 4.4	14.5 ± 5.0		15.7 ± 5.4

Adaptado de Walkup JT y cols. *N Engl J Med* 2001⁷

FIGURA 3

Ansiedade na população pediátrica: avaliação da melhora clínica global durante oito semanas: *fluvoxamina* versus placebo



Adaptado de Walkup JT y cols. *N Engl J Med* 2001⁷

CONCLUSÕES

Estudos clínicos e relatos de farmacovigilância demonstraram que a fluvoxamina é tão eficaz quanto os demais fármacos de seu grupo no tratamento do TDM, sendo eficaz também no tratamento dos transtornos de ansiedade.

REFERÊNCIAS

1. Berenzon S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depression: state of the art and the need for public policy and action plans in Mexico. *Salud Pública Mex* 2013;55:74-80.
2. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MAN-GA) Study Group. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2009;23:539-550.
3. Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, y cols.; The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001;344:1279-1285.

4. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfefer U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772-785.
5. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006;60:482-491.
6. Arima Y, Kubo C, Tsujimoto M, Ohtani H, Sawada Y. Improvement of dry mouth by replacing paroxetine with fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2005;39:567-571.
7. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:193-200.

FLUVOXAMINA: PERFIL DE SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

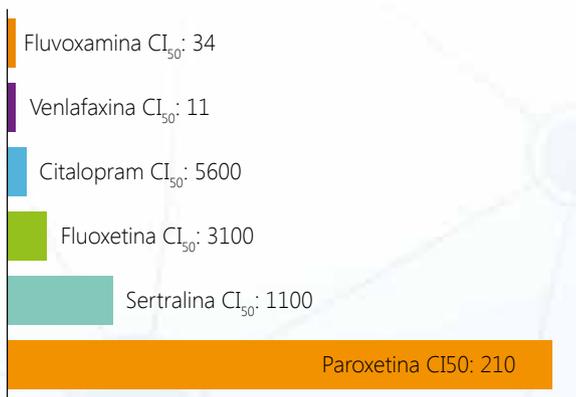
O transtorno depressivo maior (TDM) afeta até 16% da população adulta em algum momento da vida, sendo uma das principais causas de incapacidade¹. As propriedades farmacológicas da fluvoxamina, como a baixa afinidade pelos receptores muscarínicos e histamínicos, a diferenciam de outros antidepressivos e conferem a ela o atributo da incidência reduzida de efeitos adversos². O tratamento farmacológico é a primeira opção no TDM, com destaque para os fármacos antidepressivos^{2,4}. Desde o desenvolvimento dos clássicos antidepressivos tricíclicos, tem sido crescente o uso de outros fármacos dessa natureza, especialmente depois do surgimento dos antidepressivos de segunda geração, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), que são mais bem tolerados que os tricíclicos³.

Os ISRSs exercem efeito antidepressivo pelo bloqueio seletivo dos transportadores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) no cérebro². Contudo, seu espectro de ação se estende para além do bloqueio serotoninérgico, podendo envolver a inibição de receptores para outros neurotransmissores, o que contribui para o surgimento de efeitos adversos².

Dessa forma, a sertralina apresenta certa potência sobre o receptor α 1-adrenérgico, enquanto a fluoxetina tem afinidade significativa pelos receptores 5-HT₂ C². Em comparação com outros ISRSs, a paroxetina possui maior seletividade pelo receptor muscarínico, motivo pelo qual, em doses altas, ou doses baixas em indivíduos com metabolismo lento, ela pode causar efeitos adversos colinérgicos, como boca seca, constipação, tontura, taquicardia, embaçamento visual, retenção urinária e fadiga (Figura 1)². Outros efeitos colinérgicos não desejados são problemas de memória, confusão, dificuldade de concentração e disfunção sexual². A paroxetina ainda apresenta alta afinidade pelos transportadores de noradrenalina (Figura 2)².

FIGURA 1

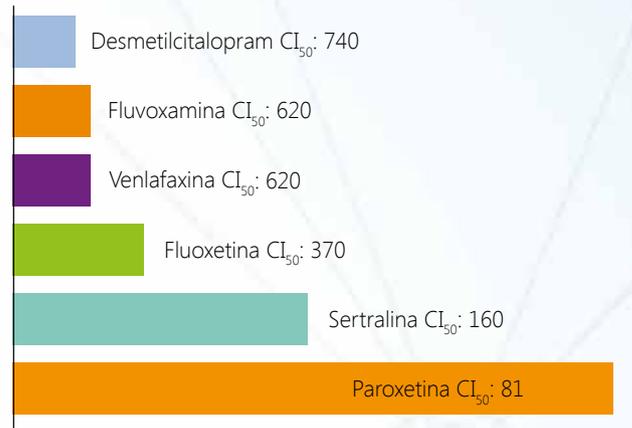
Potência relativa de ligação a receptores muscarínicos. Valores comparativos da concentração inibitória média (CI₅₀): fluvoxamina versus outros antidepressivos



Adaptado de Westenberg HG e Sandner C. *Int J Clin Pract* 2006⁴

FIGURA 2

Potência relativa de ligação ao transportador de noradrenalina. Valores comparativos da concentração inibitória média (CI₅₀): fluvoxamina versus outros antidepressivos



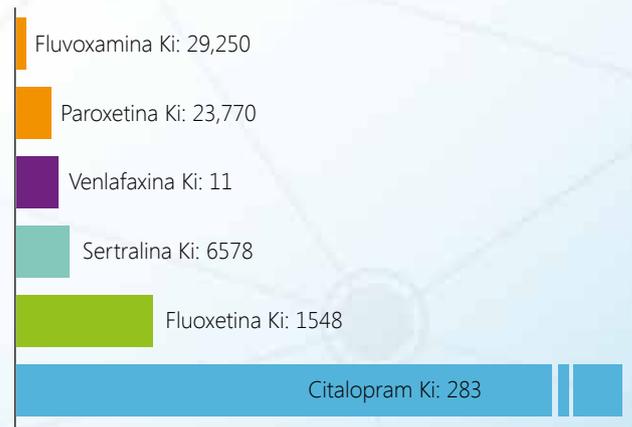
Desmetilcitalopram: componente ativo do citalopram
Adaptado de Westenberg HG e Sandner C. *Int J Clin Pract* 2006⁴

Os antidepressivos com afinidade pelos receptores muscarínicos e histamínicos frequentemente se associam a efeitos adversos². A fluvoxamina é o único ISRS com estrutura monocíclica; ela pertence aos éteres de oxima de aminoetilo alquil-cetonas, o que explica o seu perfil farmacológico distinto². Por outro lado, a fluvoxamina exibe baixa ligação com os receptores muscarínicos e histamínicos H₁ e com os transportadores de noradrenalina². Um estudo demonstrou que a substituição da paroxetina pela fluvoxamina 50 mg/dia melhora o sintoma de boca seca desde o primeiro mês⁵.

Entre os ISRSs, o citalopram tem a maior afinidade pelos receptores histamínicos H₁ (Figura 3)². Frequentemente, essa

FIGURA 3

Potência relativa de ligação a receptores histamínicos H₁. Valores comparativos de Ki (constante de dissociação): fluvoxamina versus outros antidepressivos



Adaptado de Westenberg HG e Sandner C. *Int J Clin Pract* 2006⁴

propriedade é associada a sonolência, sedação, disfunção sexual, ganho de peso, problemas de memória, déficit de atenção e alterações psicomotoras².

Ainda, diversos antidepressivos podem provocar piora cognitiva relevante devido a suas ações α -adrenérgicas, anticolinérgicas e anti-histamínicas⁶. Por sua vez, a fluvoxamina, por ação agonista sobre os receptores sigma-1, se associa a redução da piora cognitiva⁶.

PERFIL DE SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA FLUVOXAMINA: VANTAGENS SOBRE OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

Desde o início da comercialização, os ISRSs e os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) apresentaram diversas vantagens sobre os antigos antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase, especialmente em relação à segurança e à tolerabilidade². Apesar de serem os fármacos de primeira linha para o tratamento do TDM e dos transtornos de ansiedade, os antidepressivos de segunda geração não estão isentos de efeitos adversos^{2,4}. Em pacientes com TDM e doença cardiovascular, foi demonstrado que os ISRSs são mais adequados que os antidepressivos tricíclicos devido ao melhor perfil de segurança cardiovascular².

A fluvoxamina foi amplamente estudada, e os resultados indicam que ela não apresenta efeitos cardiovasculares em indivíduos sem doença cardiovascular e é segura nos pacientes com doença cardiovascular².

Por outro lado, a venlafaxina foi associada ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial². Em estudo com 3.744 pacientes com TDM, a venlafaxina provocou aumento dose-dependente da pressão arterial diastólica e favoreceu a ocorrência de crises hipertensivas, o que obrigou a monitoração regular da pressão arterial dos participantes e suscitou a recomendação de sua interrupção nos pacientes que apresentaram aumento sustentado da pressão arterial².

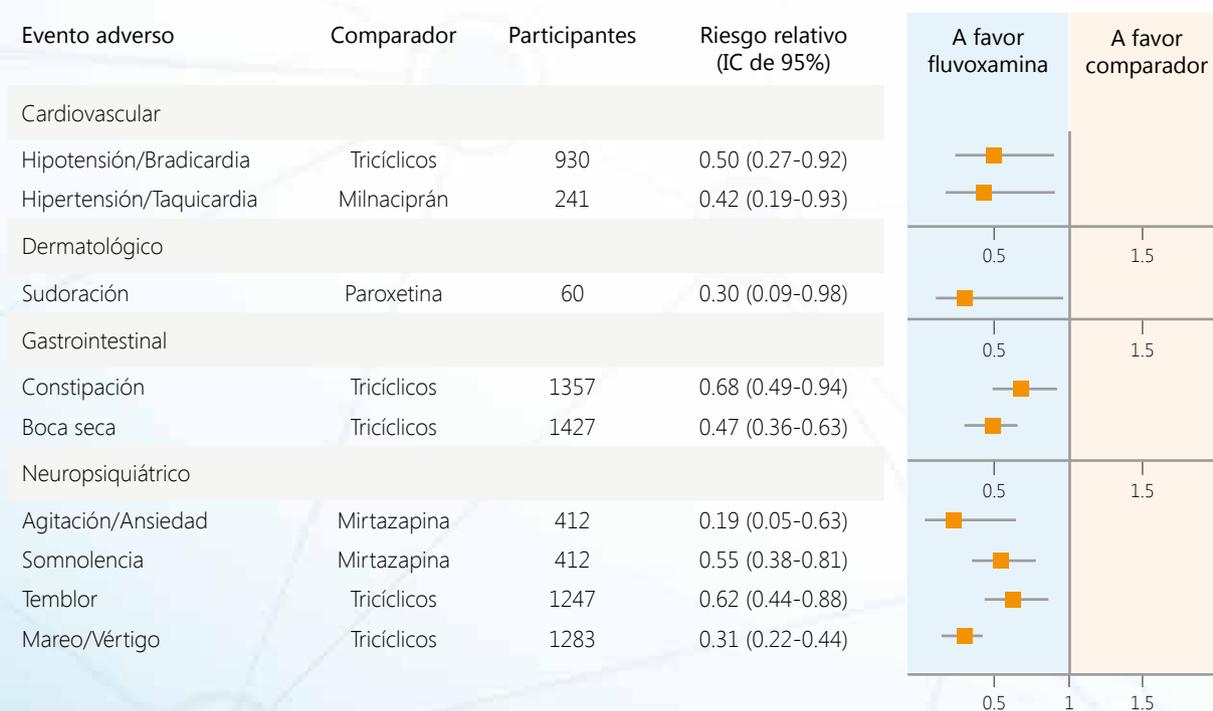
Por sua vez, os antidepressivos tricíclicos se associaram a maior número de casos de hipotensão ou bradicardia do que a fluvoxamina, enquanto que hipertensão ou taquicardia foram mais frequentes nos indivíduos que receberam milnaciprana do que naqueles que receberam fluvoxamina³. Devido ao seu perfil de segurança cardiovascular, a fluvoxamina é uma opção segura nos pacientes com doença cardiovascular².

Entre as reações adversas dermatológicas, foi observada maior incidência de sudorese nos pacientes tratados com paroxetina, em comparação àqueles do grupo fluvoxamina³. Efeitos adversos gastrointestinais, como constipação e boca seca, foram menos frequentes no grupo fluvoxamina do que com os antidepressivos tricíclicos³.

Também foi observado melhor perfil de segurança neuropsiquiátrica com a fluvoxamina, em termos de ansiedade, agitação e sonolência, do que com a mirtazapina³. O uso de antidepressivos tricíclicos foi associado à maior incidência de tremores, tontura ou vertigem do que o uso da fluvoxamina (Figura 4)³.

Pode-se dizer que um dos fatores decisivos para a aderência terapêutica é o impacto que ele provoca sobre a função sexual do paciente². Foi demonstrado que pacientes com

FIGURA 4
Perfil de segurança no tratamento do transtorno depressivo maior: *fluvoxamina* versus outros antidepressivos



Adaptado de Omori IM y cols. *J Psychopharmacol* 2009³

TDM têm probabilidade duas vezes maior de apresentar disfunção erétil. Além desse inconveniente, os pacientes tratados com ISRSs podem apresentar disfunção sexual como efeito adverso da medicação². Nesse sentido, foi relatado que a paroxetina, a sertralina e o citalopram acarretam retardo na ejaculação². Em estudo randomizado, duplo-cego e comparativo que incluiu sessenta pacientes com ejaculação precoce, observou-se que nem a fluvoxamina, nem o placebo, tiveram efeitos sobre o tempo de ejaculação durante as seis semanas de tratamento, enquanto a paroxetina, a fluoxetina e a sertralina aumentaram significativamente o tempo de latência para a ejaculação ($p < 0,05$)². Assim, os ISRSs foram associados à disfunção sexual na seguinte ordem decrescente de indução: paroxetina, fluoxetina, citalopram, sertralina e fluvoxamina².

Dados de farmacovigilância pós-comercialização indicam que a administração de fluvoxamina é segura e bem tolerada

no tratamento do transtorno depressivo maior⁷. A farmacovigilância pós-comercialização oferece vantagens por avaliar a segurança de um medicamento nas condições clínicas cotidianas; trata-se de uma ferramenta útil para a detecção de efeitos adversos com incidência menores, de até 1:10.000⁷. Foi realizado um estudo do perfil de segurança da fluvoxamina com base em dados obtidos durante dezessete anos de vigilância pós-comercialização sobre uma população estimada de 28 milhões de pacientes em todo o mundo⁷. Foi confirmado o perfil de segurança favorável da fluvoxamina observado em estudos clínicos⁷: há níveis muito reduzidos de tendência suicida, alteração para estado de mania ou disfunção sexual⁷. A síndrome serotoninérgica é uma complicação muito raramente associada ao tratamento com fluvoxamina e não foram relatados casos de síndrome de abstinência após sua interrupção⁷.

CONCLUSÕES

Os antidepressivos de segunda geração apresentam diferenças em seu perfil de segurança e tolerabilidade, os quais determinar a escolha de um antidepressivo específico. Resultados de estudos clínicos e relatos de farmacovigilância mostraram que a fluvoxamina apresenta baixo risco de efeitos adversos, devido a suas propriedades farmacocinéticas e à baixa seletividade pelos receptores muscarínicos e histamínicos, que a diferenciam dos demais antidepressivos. Assim, a fluvoxamina é um fármaco seguro no tratamento do TDM.

REFERÊNCIAS

1. Berenson S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depression: state of the art and the need for public policy and action plans in Mexico. *Salud Pública Mex* 2013;55:74-80.
2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006;60:482-491.
3. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2009;23:539-550.
4. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda

- P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfader U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772-785.
5. Arima Y, Kubo C, Tsujimoto M, Ohtani H, Sawada Y. Improvement of dry mouth by replacing paroxetine with fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2005;39:567-571.
6. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:193-200.
7. Buchberger R, Wagner W. Fluvoxamine: safety profile in extensive post-marketing surveillance. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:101-108.

