

TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: COMPARAÇÃO DA FLUVOXAMINA COM OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das principais causas de incapacidade e piora da qualidade de vida em todo o mundo¹. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) compõem, atualmente, o tratamento farmacológico de primeira linha para o TDM². A fluvoxamina, quando comparada a outros fármacos do mesmo grupo, demonstra ser um antidepressivo eficaz e com boa margem de segurança²⁻⁴.

O transtorno depressivo maior é a terceira doença mais comum em todo o mundo, atrás das infecções das vias aéreas e do HIV/AIDS, e afeta 4,5% da população¹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que haverá um aumento da incidência do TDM nos próximos vinte anos¹. O TDM está associado a importante morbidade individual, social e econômica, com perda de rendimento e produtividade da pessoa afetada, o que causa

grande demanda e sobrecarga dos serviços de saúde¹. Embora os antidepressivos clássicos sejam eficazes no tratamento do TDM, eles frequentemente são associados a efeitos adversos como boca seca, tremores, diminuição da pressão arterial e eventos cardiovasculares; isso dificulta a aderência terapêutica e pode trazer prejuízos à saúde². Por outro lado, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina são considerados, atualmente, a opção farmacológica de primeira linha para o tratamento do TDM, pois, além de apresentar eficácia comparável à dos antidepressivos tricíclicos, eles estão associados ao melhor perfil de segurança e tolerabilidade². Apesar disso, existem poucos estudos clínicos que tenham comparado diretamente a eficácia e a segurança dos diferentes ISRSs entre si e destes com outras classes de antidepressivos².

EFICÁCIA ANTIDEPRESSIVA: FLUVOXAMINA VERSUS OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

Os ISRSs apresentam eficácia semelhante à dos antidepressivos tricíclicos, porém com a vantagem de melhor perfil de segurança e tolerabilidade, especialmente em termos de cardiotoxicidade e piora cognitiva³.

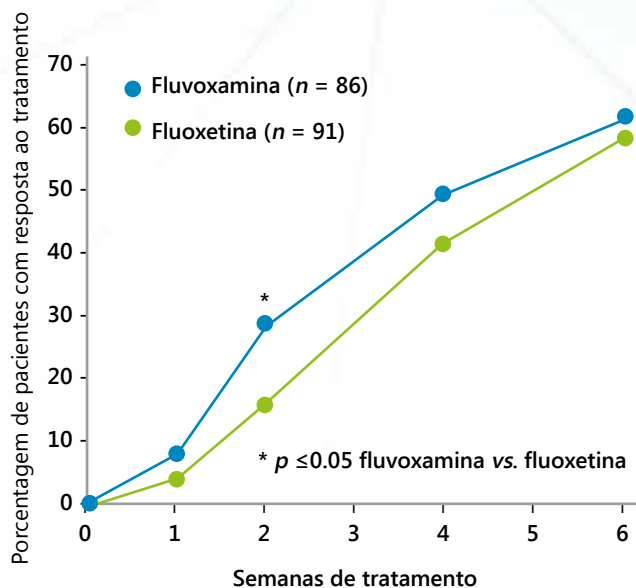
Dados indicam que existem diferenças na eficácia dos vários ISRSs e que os pacientes que respondem a determinado ISRS não necessariamente responderão de forma semelhante a outro ISRS³.

Estudo clínico multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego e prospectivo comparou diretamente a eficácia da fluvoxamina com a da fluoxetina em 184 pacientes ambulatoriais com episódio de TDM e pontuação ≥ 17 na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) de dezessete itens². Os pacientes foram randomizados para receber fluvoxamina 100 mg/dia (n = 90) ou fluoxetina 20 mg/dia (n = 94) durante seis semanas². O desfecho primário de eficácia foi a área sob a curva (AUC) correspondente à variação da pontuação total da HAM-D em comparação com a área no nível basal². Os desfechos secundários foram o número de pacientes com resposta ao tratamento (definida como uma redução $\geq 50\%$ da pontuação HAM-D), pontuação na escala impressão clínica global, pontuações nas subescalas de irritabilidade, depressão e ansiedade e avaliação do sono².

No final do estudo, ambos os grupos apresentaram eficácia semelhante no controle dos sintomas depressivos, sem diferenças significativas nas AUCs entre os tratamentos². Entretanto, na semana 2, a porcentagem de pacientes com resposta ao tratamento foi significativamente maior no grupo fluvoxamina (29% vs. 16%; $p < 0,05$), o que indica início de ação mais rápido deste fármaco (Figura 1)². A fluvoxamina foi superior à fluoxetina na pontuação da melhora clínica global na semana 2 de tratamento ($p < 0,05$) (figura 2)². Em pacientes com episódio de TDM, a fluvoxamina apresenta vantagens em relação à fluoxetina durante as fases iniciais do tratamento². Ainda, observou-se redução na pontuação total da escala de irritabilidade, depressão e ansiedade de ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles². Contudo, a análise da subescala de depressão nas semanas 1 (-1,2 vs. -0,4; $p < 0,05$), 2 (-2,3 vs. -0,8; $p < 0,05$) e 4 (-1,2 vs. -0,4; $p < 0,05$) mostrou melhora significativamente mais acentuada com a fluvoxamina². A fluvoxamina também apresentou eficácia superior na melhora dos distúrbios do sono durante as últimas semanas do estudo (semana 4: -2,3 vs. -1,6; $p < 0,05$; e semana 6: -2,4 vs. -1,8; $p < 0,05$) (Figura 3)². Assim, o tratamento antidepressivo com fluvoxamina foi associado à melhora da qualidade do sono, em comparação com o uso de fluoxetina². Concluindo, embora a fluvoxamina e a fluoxetina apresentem eficácia e perfil de segurança

FIGURA 1

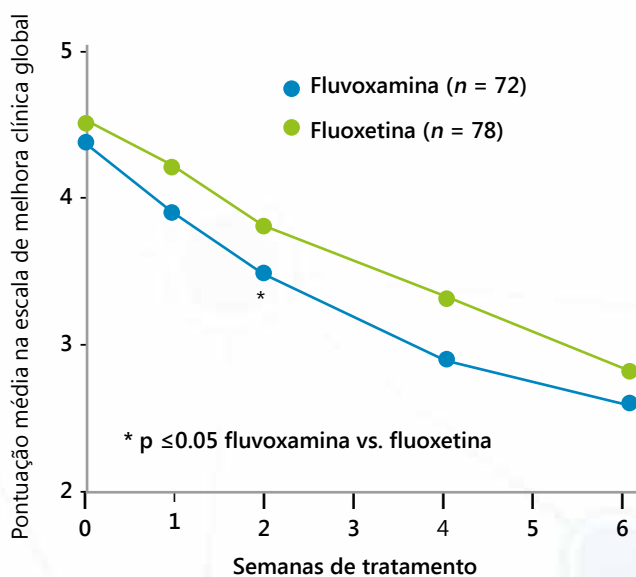
Resposta ao tratamento antidepressivo pela HAM-D:
fluvoxamina versus fluoxetina



Adaptado de Dalery J y Honig A. *Hum Psychopharmacol* 2003²

FIGURA 2

Melhora clínica global em pacientes com episódio de TDM:
fluvoxamina versus fluoxetina

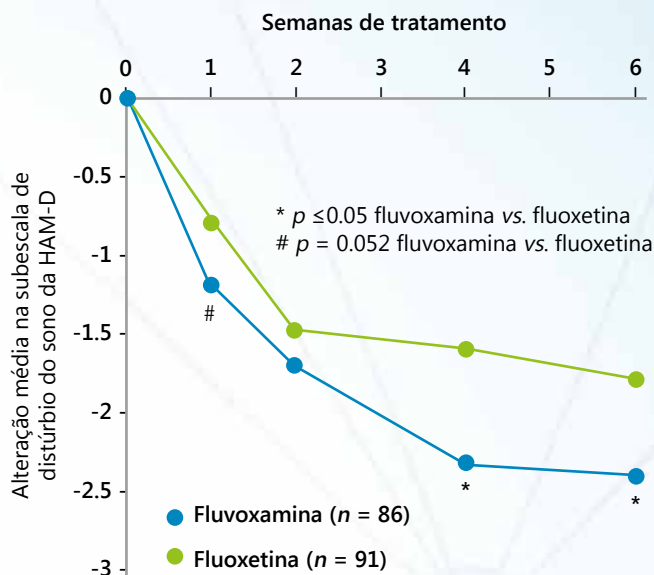


Adaptado de Dalery J y Honig A. *Hum Psychopharmacol* 2003²

semelhantes no tratamento do TDM, observou-se que a fluvoxamina tem início de ação mais rápido e promove melhora mais acentuada da qualidade do sono². As diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacológicas – a fluoxetina tem meia-vida mais longa: de dois a quatro dias contra o intervalo de 17 a 22 horas

FIGURA 3

Qualidade do sono em pacientes com episódio de TDM:
fluvoxamina versus fluoxetina



Adaptado de Dalery J y Honig A. *Hum Psychopharmacol* 2003²

da fluvoxamina; e a fluvoxamina diminui a síntese de dopamina e possui um metabólito com atividade clínica significativa – são aspectos que explicariam a superioridade clínica da fluvoxamina².

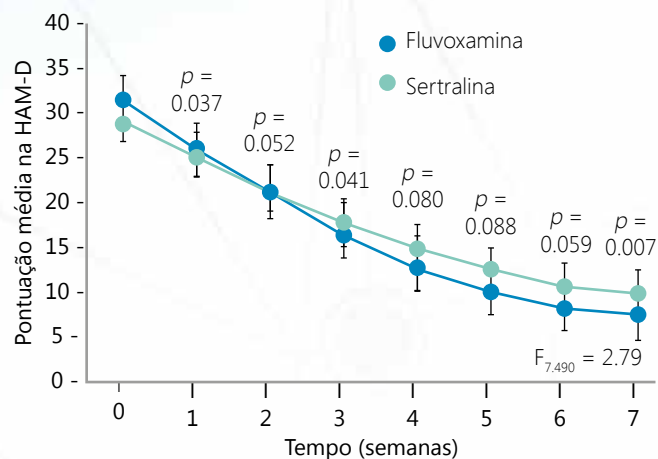
O TDM é uma doença psiquiátrica frequente na população idosa e causa incapacidade, redução da função cognitiva, diminuição do funcionamento social, maiores taxas de suicídio e aumento da utilização dos serviços de saúde³. A esse respeito, Rossini e cols. realizaram um estudo duplo-cego que incluiu 88 indivíduos hospitalizados com idade ≥ 60 anos, com o objetivo de comparar a eficácia e a tolerabilidade da fluvoxamina (n = 40) com as da sertralina (n = 48), um ISRS com eficácia comprovada no tratamento do TDM em idosos³. Os pacientes tiveram o diagnóstico de TDM feito pelos critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) e foram randomizados para receber fluvoxamina (200 mg/dia) ou sertralina (150 mg/dia) durante sete semanas³. A resposta clínica foi definida como a redução de 8 pontos ou mais na HAM-D de 21 itens³. No final do estudo, as taxas de resposta foram de 71,8% e 55,6% com fluvoxamina e sertralina, respectivamente³. A análise de variância de medidas repetidas demonstrou efeito relevante do tempo nos sintomas depressivos ($F_{7,574} = 189,55$; $p < 0,00001$) e interação significativa entre as variáveis tempo x grupo ($F_{7,490} = 2,79$; $p = 0,007$) a favor da fluvoxamina, o que indica que as variações da pontuação HAM-D não correspondem a curvas paralelas (Figura 4)³. Os resultados do estudo estabeleceram que a fluvoxamina é um antidepressivo com eficácia semelhante à da sertralina, mas que se associa a resposta mais rápida no tratamento do TDM em pacientes idosos³. Desta

forma, foi demonstrado que a fluvoxamina é um antidepressivo eficaz e de rápida resposta em pacientes idosos³. A diferença entre a fluvoxamina e a sertralina ocorreu no início do estudo e permaneceu estável durante todo o seguimento³.

A maior afinidade da fluvoxamina pelos receptores sigma-1, envolvidos na ansiedade, na depressão e no desempenho cognitivo, poderia explicar sua superioridade clínica em comparação a outros antidepressivos³. Os ISRSs e os inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRSNs) são os antidepressivos mais utilizados atualmente; porém pouco se sabe a respeito da eficácia comparativa entre os fármacos desses dois grupos, pois eles não apresentam o mesmo efeito em todos os indivíduos em qualquer momento da vida⁴. Conhecer as características dos pacientes seria uma ferramenta útil para determinar quais deles poderiam obter maior benefício com um fármaco antidepressivo⁴.

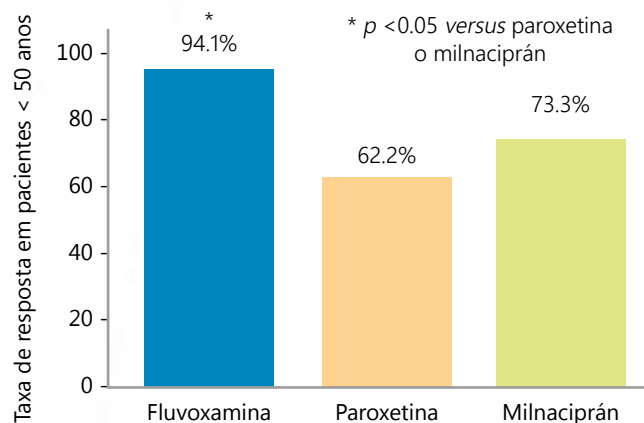
Estudo retrospectivo que incluiu 159 pacientes ambulatoriais com TDM teve como objetivo comparar a resposta antidepressiva com fluvoxamina (n = 42), paroxetina (n = 62) e milnaciprana (n = 55), em função da idade dos pacientes⁴. Todos eles tiveram o diagnóstico de TDM feito pelo DSM-IV e exibiram pontuação de 22 a 32 na HAM-D de 21 itens antes do início do tratamento, que teve duração de dez semanas⁴. Foram utilizadas doses diárias de 75-150 mg de fluvoxamina, 20-40 mg de paroxetina e 30-100 mg de milnaciprana⁴. Consideraram-se respondedores aqueles que tiveram redução ≥ 50% da pontuação HAM-D em comparação com os valores basais⁴. Foram avaliadas as taxas de resposta global ao final do estudo e a resposta conforme a idade (< 50 anos ou ≥ 50 anos)⁴. Após dez semanas de tratamento, não foram observadas diferenças significativas entre as taxas de resposta global dos três antidepressivos (X^2 [qui quadrado] = 2,477; df [graus de liberdade] = 2; $p = 0,2898$)⁴. No entanto, na análise conforme a idade, observou-se que em indivíduos com idade < 50 anos, a taxa de resposta do grupo fluvoxamina (94,1%) foi significativamente maior do que a dos grupos paroxetina (62,2%) e milnaciprana (73,3%) ($X^2 = 5,994$; df = 2; $p < 0,05$) (Figura 5)⁴. Assim, em pacientes com TDM e idade menor que 50 anos, a administração de fluvoxamina se associa a maiores a taxas de resposta do que a paroxetina ou a milnaciprana⁴.

FIGURA 4
Pacientes ≥ 60 anos com TDM. Resposta clínica em função do tempo: fluvoxamina versus sertralina



Adaptado de Rossini D y cols. *J Clin Psychopharmacol* 2005³

FIGURA 5
Resposta ao tratamento antidepressivo em pacientes < 50 anos: fluvoxamina versus paroxetina versus milnaciprana



Adaptado de Morishita S y Arita S. *Hum Psychopharmacol* 2004⁴

CONCLUSÕES

Evidências clínicas mostram que a fluvoxamina tem eficácia semelhante à de outros antidepressivos e apresenta vantagens em termos de rapidez de ação, segurança e tolerabilidade no tratamento do TDM²⁻⁴. A fluvoxamina promove resposta significativamente melhor em pacientes jovens, em comparação com a paroxetina e a milnaciprana, e resposta mais rápida em pacientes idosos, quando comparada à fluoxetina^{2,4}.

REFERÊNCIAS

- 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.
- Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:379-384.

- Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, Zanardi R. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:471-475.
- Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:405-408.

FLUVOXAMINA NA DEPRESSÃO MAIOR

O transtorno depressivo maior (TDM) é a terceira doença mais comum em todo o mundo, atrás das infecções das vias aéreas e do HIV/AIDS¹. O TDM está associado a importante morbidade individual, social e econômica, com perda de rendimento e produtividade

da pessoa afetada, o que causa grande demanda e sobrecarga dos serviços de saúde¹. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são considerados uma opção farmacológica de primeira linha para o tratamento do TDM, porém nem todos os ISRSs são iguais.

VANTAGENS DA FLUVOXAMINA NA REMISSÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

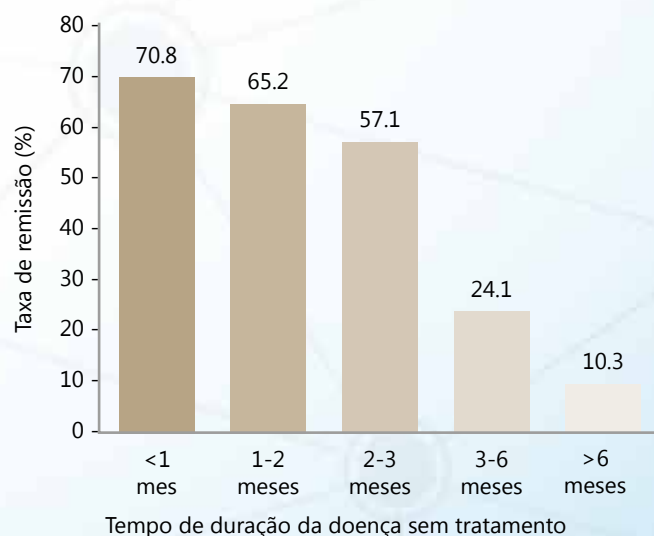
Em diversas ocasiões, foi demonstrado que a resposta do TDM ao tratamento pode ser menor que a esperada². Dessa forma, a identificação de fatores que afetam o prognóstico é importante para melhorar a eficácia do esquema terapêutico². O tempo de duração da doença sem tratamento é um dos fatores que influenciam no prognóstico do TDM². Foi demonstrado que, quando o tratamento é iniciado logo após o surgimento dos primeiros sintomas, aproximadamente 20% dos pacientes se recuperam na primeira semana². Por outro lado, se os sintomas persistirem por seis meses devido à falta de intervenção, a probabilidade de recuperação na semana posterior ao diagnóstico é menor que 1%².

Com o objetivo de avaliar a relação entre o tempo de duração da doença não tratada e os índices de resposta e de remissão com a fluvoxamina, foi realizado um estudo com 133 pacientes ambulatoriais com um primeiro episódio de TDM². Os indivíduos foram diagnosticados segundo os critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), sendo excluídos pacientes com episódios depressivos recorrentes, além daqueles já em tratamento antidepressivo². A duração da doença foi medida desde o início do desenvolvimento do humor depressivo até o início do tratamento². Foi realizada uma avaliação basal e outra após oito semanas de tratamento com fluvoxamina pela escala HAM-D de 17 itens². A resposta ao tratamento foi definida como uma redução $\geq 50\%$ na pontuação HAM-D na semana 8, em comparação com a pontuação basal, enquanto que remissão foi definida como a redução de 7 pontos ou menos na HAM-D na semana 8 de tratamento².

A duração média da doença sem tratamento foi de $19,4 \pm 22,4$ semanas². Ao final do estudo, verificou-se que 56,4% dos pacientes responderam ao tratamento com fluvoxamina, enquanto 43,6% atingiram a remissão². Análise de regressão mostrou que houve associação entre o tempo

de duração da doença e a resposta ao tratamento (odds ratio: 1,07; intervalo de confiança [IC] 95%: 1,04-1,10; $p < 0,0001$)². As porcentagens de remissão atingidas foram: 70,8% se a duração foi menor que um mês; 65,2% se ficou entre um e dois meses (odds ratio: 3,00; IC 95%: 0,691-13,02; $p = 0,043$); 57,1% se foi de dois a três meses (odds ratio: 1,20; IC 95%: 0,93-2,06; $p = 0,023$); 24,1% entre três e seis meses (odds ratio: 1,68; IC 95%: 0,88-3,35; $p = 0,014$) e 10,3% se durou mais que seis meses (odds ratio: 1,86; IC 95%: 0,96-6,52; $p < 0,0001$) (Figura 1)². Assim, foi demonstrado que tratamento precoce dos primeiros episódios depressivos com fluvoxamina está associado à obtenção de melhores taxas de resposta e remissão da doença².

FIGURA 1
Fluvoxamina: taxa de remissão do TDM em função do tempo de doença sem tratamento



Adaptado de Okuda A y cols. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010⁵

DEPRESSÃO GRAVE: SUPERIORIDADE CLÍNICA DA FLUVOXAMINA

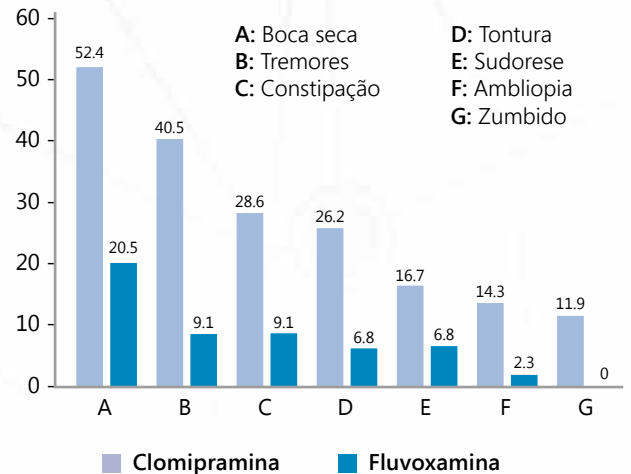
A depressão grave afeta significativamente o funcionamento social e ocupacional dos pacientes, e existe uma relação direta entre a gravidade da depressão e tentativas de suicídio³. O TDM é uma doença crônica, recidivante e recorrente, em que cada episódio tende a ser mais grave³. Apesar de os ISRSs apresentarem melhor perfil de segurança e tolerabilidade que os antidepressivos tricíclicos, sua eficácia na depressão grave ainda está sendo estudada³. Alguns estudos relataram que os antidepressivos tricíclicos foram mais eficazes que a fluoxetina em pacientes com pontuação inicial elevada na HAM-D e que a paroxetina em indivíduos hospitalizados pelo TDM³.

Nesse sentido, foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego que incluiu 86 pacientes hospitalizados com diagnóstico de episódio grave de TDM. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia e a segurança da fluvoxamina com o desempenho da clomipramina, um antidepressivo tricíclico comprovadamente eficaz no TDM grave³. O episódio grave de TDM foi definido por pontuação ≥ 25 na HAM-D de 17 itens³. Após um período de adaptação de sete dias com placebo, os pacientes foram randomizados para receber fluvoxamina (100-250 mg/dia) ou clomipramina (100-250 mg/dia) durante oito semanas³. A fluvoxamina apresentou eficácia semelhante à da clomipramina no tratamento da depressão grave, sem diferenças significativas na redução média da pontuação HAM-D (fluvoxamina: -17,2; clomipramina: -18,2) ou da gravidade da doença (-2,8 com fluvoxamina e -2,9 com clomipramina)³. Da mesma forma, ambos os fármacos foram semelhantes na avaliação pela escala de depressão de Montgomery-Asberg (fluvoxamina: -13,5 pontos e clomipramina: -12,7)³. Ao final do estudo, não foram observadas diferenças significativas na porcentagem de pacientes com resposta ao tratamento – definida como melhora $\geq 50\%$ na HAM-D (fluvoxamina: 71% e clomipramina: 69%)³.

Por outro lado, em termos de segurança, a fluvoxamina foi associada à menor incidência de eventos adversos do que a clomipramina (Figura 2)³. A porcentagem de pacientes que abandonou o tratamento devido aos efeitos adversos foi duas vezes maior no grupo clomipramina (24% vs. 11%)³. Em pacientes com depressão grave, o tratamento com fluvoxamina teve eficácia semelhante à clomipramina, mas com melhor perfil de segurança e tolerabilidade³. Diferente do que observado com a fluvoxamina, a falta de seletividade farmacológica da clomipramina poderia explicar sua ação sobre os receptores colinérgicos, histamínicos e $\alpha 1$ -adrenérgicos e ser a causa dos efeitos adversos significativos dos antidepressivos tricíclicos³.

FIGURA 2
Efeitos adversos associados ao tratamento antidepressivo: fluvoxamina versus clomipramina

Porcentagem de eventos associados ao tratamento, em pelo menos 10% dos pacientes



Adaptado de Zohar J y cols. *Hum Psychopharmacol* 2003⁶

CONCLUSÕES

Na depressão grave, a fluvoxamina se mostrou tão eficaz quanto a clomipramina, porém com melhor perfil de segurança e tolerabilidade³. Quando a fluvoxamina é administrada precocemente nos primeiros episódios depressivos, há melhora significativa das taxas de remissão da doença².

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Okuda A, Suzuki T, Kishi T, Yamanouchi Y, Umeda K, Haitoh H, Hashimoto S, Ozaki N, Iwata N. Duration of untreated illness and antidepressant fluvoxamine response in major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:268-273.
3. Zohar J, Keegstra H, Barrelet L. Fluvoxamine as effective as clomipramine against symptoms of severe depression: results from a multicentre, double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:113-119.

