



# Raio-X da Fluvoxamina e do Transtorno Depressivo Maior (TDM)



## Cenário atual do TDM

O TDM é uma doença relativamente comum, com prevalência anual estimada entre 3% e 11% da população. O TDM está associado a problemas como incapacitação funcional, perda de qualidade de vida, limitação física e das atividades. Trata-se da quarta doença que mais promove incapacitação<sup>28</sup>.

O TDM é uma doença crônica e recorrente, com aproximadamente 80% dos pacientes apresentando pelo menos um segundo episódio do transtorno durante a vida. Apesar de sua alta prevalência e importância, o TDM continua sendo uma doença subdiagnosticada, para a qual frequentemente os pacientes não recebem o tratamento adequado<sup>28,29</sup>.

## Ação da Fluvoxamina

A fluvoxamina é um inibidor da recaptação de serotonina (ISRS) utilizado há trinta anos, e existem numerosos estudos que demonstram sua eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior, do transtorno obsessivo-compulsivo e de diferentes transtornos de ansiedade, incluindo um estudo multicêntrico nacional e metanálises<sup>1-4,8-25</sup>.

A fluvoxamina apresenta a mesma eficácia antidepressiva dos demais ISRSs, porém traz diversas vantagens em relação aos outros fármacos de sua classe devido à sua maior ação sobre os receptores sigma-1<sup>5-7</sup> e à menor incidência de alguns efeitos adversos<sup>26,27</sup>.

Evidências crescentes mostram que os receptores sigma-1 estão envolvidos em diversos transtornos psiquiátricos. A fluvoxamina é o ISRS com maior ação sobre esses receptores; com isso, ela tem início de ação mais rápido<sup>6</sup> e é mais eficaz no tratamento da depressão psicótica<sup>5</sup>. Outras vantagens da fluvoxamina, em comparação aos demais antidepressivos, são a menor incidência de disfunção sexual e o efeito neutro sobre o peso<sup>26,27</sup>.

## 10 Pontos Chave Fluvoxamina

### 1. Um potente inibidor seletivo da recaptação de serotonina com amplas evidências favoráveis

A fluvoxamina é um potente inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) que se associa a maiores frações extracelulares de serotonina do que a fluoxetina, a paroxetina e a sertralina<sup>1</sup>. A fluvoxamina é utilizada há trinta anos na Europa e há mais de vinte anos nos EUA, com o suporte de numerosos estudos que referendam o seu uso no transtorno depressivo maior<sup>2-4</sup>.

### 2. Ação agonista no receptor sigma-1

A fluvoxamina é o antidepressivo com maior ação sobre os receptores sigma-1<sup>5</sup>. Evidências sugerem que os receptores sigma-1 têm um papel importante no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, como o transtorno depressivo maior<sup>6</sup>. Por sua ação sobre os receptores sigma-1, a fluvoxamina apresenta início de ação mais rápido e favorece a melhora do funcionamento cognitivo<sup>6,7</sup>. Além disso, devido à sua ação nesse receptor, a fluvoxamina é eficaz no tratamento da depressão psicótica<sup>5</sup>.

### 3. Rápido início da ação antidepressiva

Um estudo multicêntrico e duplo-cego mostrou que a fluvoxamina tem início de ação antidepressiva mais rápido que a fluoxetina. Após duas semanas de uso, observou-se que uma proporção maior de pacientes do grupo fluvoxamina respondeu ao tratamento, em comparação com os integrantes do grupo fluoxetina, em uma avaliação feita pela escala de depressão de Hamilton (29% vs. 16%;  $p < 0,05$ ). A proporção de pacientes respondedores à fluvoxamina aumentou progressivamente nas semanas seguintes de uso<sup>8</sup>.

### 4. Eficácia antidepressiva semelhante à dos demais ISRSs

Dois estudos comparativos diretos com a fluoxetina mostraram eficácia semelhante da fluvoxamina (odds ratio [OR] de 1,06; IC 95%: 0,59-1,91; e

OR de 0,89; IC 95%: 0,40-2,03, respectivamente)<sup>8,9</sup>. Estudos comparativos também demonstraram que a eficácia da fluvoxamina é semelhante à da sertralina (OR: 0,81; IC 95%: 0,36-1,83; e OR: 1,88; IC 95%: 0,77-4,63)<sup>10,11</sup>, do citalopram (OR: 0,90; IC 95%: 0,50-1,62)<sup>12</sup> e da paroxetina (OR variando de 0,70 a 1,14)<sup>13-15</sup>.

### 5. Eficácia antidepressiva comprovada em metanálise/revisão sistemática

A revisão sistemática Cochrane, que incluiu 5.122 pacientes de 54 estudos, mostrou que a eficácia da fluvoxamina é semelhante à dos antidepressivos tricíclicos (OR para resposta: 0,97; IC 95%: 0,73-1,29) e à dos outros ISRSs (OR para resposta: 0,96; IC 95%: 0,74-1,25)<sup>4</sup>.

### 6. Eficácia antidepressiva comprovada na população brasileira

Um estudo multicêntrico realizado no Brasil observou que aproximadamente 70% dos pacientes com transtorno depressivo maior sob uso de fluvoxamina tiveram uma resposta favorável (redução  $\geq 50\%$  na pontuação da escala de depressão de Hamilton) e que mais da metade dos pacientes apresentou remissão. Também foi observada uma melhora significativa na escala de impressão clínica global<sup>16</sup>.

### 7. Eficácia nos transtornos de ansiedade

A fluvoxamina é eficaz no tratamento do transtorno de pânico e do transtorno de estresse pós-traumático. Diversos estudos controlados com placebo demonstraram que o tratamento com fluvoxamina está associado a uma redução significativa das crises de pânico (entre 54% e 100%) e, ainda, apresenta efeitos adicionais à terapia cognitivo-comportamental nos pacientes com esse perfil<sup>18-21</sup>. A fluvoxamina se mostrou eficaz no tratamento da fobia social e do transtorno de estresse pós-traumático<sup>22-24</sup>.

## 8. Segurança cardiovascular

A fluvoxamina não tem efeitos significativos sobre a frequência cardíaca, pressão arterial, contratilidade miocárdica ou eletrocardiograma, tanto em pacientes sem doença cardiovascular, como em pacientes com doença cardiovascular (hipertensão arterial, extrassístoles ventriculares, doença valvar ou doença coronariana estável)<sup>17,25</sup>.

## 9. Efeito neutro sobre o peso corporal

Uma metanálise que incluiu diversos antidepressivos ISRSs, tricíclicos, inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina e inibidores da MAO

demonstrou que a fluvoxamina não promove alterações do peso em seguimento de quatro meses, enquanto outros fármacos, como a mirtazapina, a paroxetina e a amitriptilina, se associaram a ganho de peso<sup>26</sup>.

## 10. Menor incidência de disfunção sexual

Uma metanálise de 31 estudos que avaliaram a função sexual de pacientes sob uso de antidepressivos mostrou que a fluvoxamina está associada à menor incidência de disfunção sexual do que fármacos como escitalopram, duloxetina, imipramina, citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina<sup>27</sup>.

# Opinião do Especialista

**Dra Alexandrina Meleiro CRM SP: 36139**

• Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria - ABP • Doutora em Medicina – Departamento de Psiquiatria da FMUSP • Membro da Comissão de Atenção à Saúde Mental do Médico da ABP • Coordenadora da Comissão de Estudo e Prevenção de Suicídio da ABP • Membro do Conselho Científico da Associação Brasileira de familiares e portadores de transtorno afetivo - ABRATA

O primeiro ensaio clínico do papel da fluvoxamina na depressão data de 1976<sup>1</sup>. Trata-se de um potente inibidor seletivo de recaptação da serotonina (ISRS), com ação comparável à dos demais antidepressivos e com acentuada eficácia, que se manteve em todos os guidelines para tratamento da depressão<sup>2</sup>.

A fluvoxamina é o antidepressivo que tem maior afinidade, como agonista, pelo receptor sigma-1, que é uma proteína chaperona no retículo endoplasmático dos neurônios, próximo à mitocôndria, e regula a sinalização do Ca<sup>2+</sup> e a sobrevivência celular<sup>3,4</sup>. As alterações nas funções mitocondrial e bioenergética neuronal estão presentes na depressão<sup>5</sup>.

Devido à ação do receptor sigma-1, a fluvoxamina estimula o crescimento de neuritos induzidos pelo nerve growth factor (NGF), promove a neuroplasticidade e evita a apoptose<sup>6-8</sup>. Ela também reduz o estresse oxidativo no retículo endoplasmático e pode promover a melhora da função cognitiva em diversos transtornos<sup>4</sup>. Estudos demonstraram que, para a maioria dos pacientes que utilizaram a fluvoxamina, o peso corporal se manteve estável ao longo do tratamento (acima de quatro meses); além disso, observou-se baixo nível de disfunção sexual<sup>9</sup>.

A fluvoxamina é um antidepressivo eficaz para depressões graves e se mostrou bem-sucedida para a neuroproteção e a cognição. Alguns indivíduos continuam a descrever dificuldades de desempenho no local de trabalho, notadamente dificuldades na área de cognição<sup>10</sup>.

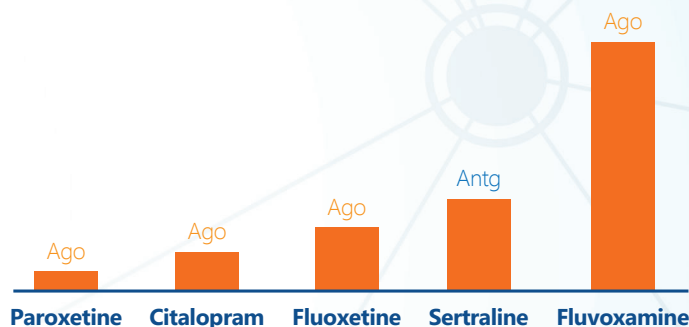


Figura 1: Relação de afinidade pelo receptor sigma-1 entre antidepressivos.

## Referências Bibliográficas:

- Ortiz J, Artigas F. Effects of monoamine uptake inhibitors on extracellular and platelet 5-hydroxytryptamine in rat blood; diferente effects of clomipramine and fluoxetine. *British Journal of Pharmacology* 1992;105:941-946.
- Benfield P, Ward A. Fluvoxamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986;32:313-334.
- Ordacaj L, Mendlowicz MV, Fontenelle FL. Management of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine extended release. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:301-308.
- Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD006114.
- Stahl SM. The sigma-1 receptor: can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition? *J Clin Psychiatry* 2008;69:1673-1674.
- Ishikawa M, Hashimoto K. The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research* 2010;3:25-36.
- Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des* 2012;18:875-883.
- Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(5):379-84.
- Rapaport M, Coccaro E, Sheline Y, Perse T, Holland P, Fabre L, Bradford D. A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1996; 16(5):373-8.
- Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J, Lydiard RB, Feighner J, Patterson WM, Greist JH. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. *Depression*. 1995;3(4):163-9.
- 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(5):471-5.
- Haffmans PM, Timmerman L, Hoogduin C. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study. *The lucifer group. International Clinical Psychopharmacology*. 1996; 11(3):157-64.
- Anseau M, Gabriels A, Loyens J, Bartholome F, Evrard JL, De Nayer A, Linhart R, Wirtz J, Bruynooghe F, Surinx K, Clarysse H, Marganne R, Papart P. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Human Psychopharmacology*. 1994;9:329-36.
- Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Nagata M, Nobuhara K, Ochi T, Ikenaga Y, Fukuda T, Fukuda K, Azuma J, Kinoshita T. Clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism in patients with affective disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 2004;19(3):175.
- Kiev A, Feiger A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1997; 58(4):146-52.
- Porto JAD, Mello AF, Kerr-Correa F, Santos Jr. A, Moreno RA, Santos CHR, Chaves AV, et al. Fluvoxamine in the treatment of major depressive disorder: an open multicenter study. *J Bras Psiquiatr* 2007;56(1):17-22.
- Figgitt DP, McClellan KJ. Fluvoxamine An Updated Review of its Use in the Management of Adults with Anxiety Disorders *Drugs* 2000;60(4): 925-954.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(5):321-6.
- vanMegenHJM,Westenberg HGM, den Boer JA, et al. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine on CCK-4 induced panic attacks. *Psychopharmacology* 1997;129:357-64.
- Den Boer JA, Westenberg HGM. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology* 1990;102:85-94.
- Bakish D, Hooper CL, Filteau M-J, et al. Double-blind placebo controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(1):135-41.
- Stein MB, Fyer AJ, Davidson JRT, et al. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1999; 156:756-60.
- van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HGM. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology* 1994; 115: 128-34.
- Davidson JRT, Weisler RH, Malik M, et al. Fluvoxamine in civilians with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(1): 93-5.
- Wilde MI, Plosker GL, Benfield P. Fluvoxamine An Updated Review of its Pharmacology, and Therapeutic Use in Depressive Illness. *Drugs* 1993;46(5):895-924.
- Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:1259-72.
- Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):259-66.
- Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, del Porto JA, Brasil MA, Jurueña MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(Supl 1):S7-17.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1000-6.

## Referências Bibliográficas Opinião do Especialista:

- Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*. 2006; 60(4):482-91.
- Hayashi T, Stahl SM. The sigma-1 receptor and its role in the treatment of mood disorders. *Drugs Future*. 2009; 34(29):137-46.
- Hayashi T, Su TP. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca<sup>2+</sup> signaling and cell survival. *Cell*. 2007;131(3):596-610.
- Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(1):6-9.
- Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol*. 2016;1-19. doi:10.1007/s12035-016-0032-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510505>. Acesso em: 01/02/2017.
- Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):742-64.
- Pilar-Cuellar F, Vidal R, Díaz A, Castro E, dos Anjos S, Pascual-Brazo J, Linge R, Vargas V, Blanco H, Martínez-Villayandre B, Pazos A, Valdiñán EM. Neural plasticity and proliferation in the generation of antidepressant effects: hippocampal implication. *Neural Plast*. 2013; 2013:537265. doi: 10.1155/2013/537265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23862076>. Acesso em: 01/02/2017.
- Moylan S, Maes M, Wray NR, et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):595-606.
- Serretti A, Mandelli L. Antidepressant and body weight a comprehensive review and metaanalysis. *J Clin Psych*. 2010;71(10):1259-72.
- Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord*. 2014;152-54:19-27.