

USO OFF LABEL DA FLUOXETINA E SUA PRESCRIÇÃO ABUSIVA POR MÉDICOS NÃO-PSQUIATRAS

USE OFF LABEL FLUOXETINE AND THEIR PRESCRIPTION FOR ABUSIVE MEDICAL NOTSHRINKS

GLENDIA CAROLINE AZEVEDO SANTOS¹, SABRINA HELENA EVANGELISTA SILVA¹, STÉPHANIE PAULA NERIS NASTAS¹, ANDRÉ VINÍCIUS COSTA CARNEIRO DOURADO², JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE SOUZA³

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade FAMINAS-BH; 2. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade FAMINAS-BH 3. Médico ginecologista e obstetra pela Universidade Federal de Minas Gerais, Docente do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade FAMINAS- BH;

* Rua Coronel Rocha Santos, Jardim Brasília, Resende, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 27515-000, e-mail: stephanienastas@hotmail.com

Recebido em 23/05/2016. Aceito para publicação em 14/06/2016

RESUMO

A depressão é uma afecção psiquiátrica comum, acometendo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 350 milhões de pessoas no mundo. Apesar desta alta prevalência em populações clínicas, a depressão ainda é subdiagnosticada, quando diagnosticada corretamente, é tratada de forma incorreta. Historicamente, desde a descoberta dos antidepressivos em 1950, a maioria dos fármacos desenvolvidos para a depressão apresenta efeito terapêutico variável, sendo comuns a ocorrência de efeitos colaterais e adversos. Nesse cenário, a busca por novos fármacos evidenciou em meados dos anos 80 a fluoxetina que tem a capacidade de inibir a proteína responsável pela recaptação de serotonina pelo neurônio pré-sináptico, o que aumenta a quantidade de serotonina disponível na sinapse. Foi realizada uma revisão bibliográfica atualizada nas bases de dados PubMed, Scielo, Medline, BVS e em livros acadêmicos utilizando-se artigos publicados em português, inglês e espanhol com objetivo de abordar a utilização terapêutica da fluoxetina, como apurar o seu uso *off-label* na prescrição por médicos não-psiquiatras e demonstrar os efeitos colaterais. Em suma, foi observado que a depressão está sendo tratada de forma incorreta devido ao subdiagnóstico, como seu uso *off-label* para perda de peso pode trazer riscos à saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Fluoxetina, uso indiscriminado, antidepressivos, depressão.

ABSTRACT

Depression is a common psychiatric disorder, affecting, according to the World Health Organization (WHO), 350 million people worldwide. Despite this high prevalence in clinical populations, depression is still underdiagnosed, when properly diagnosed is treated incorrectly. Historically, since the discovery of antidepressants in 1950, most developed drugs for depression shows variable therapeutic effect, being common the occurrence of side effects and adverse effects. In the 80's, fluoxetine was discovered, which has the ability to inhibit the protein responsible for the reuptake of serotonin by the presynaptic neuron, which increases the amount of serotonin available at the synapse. An updated literature review was conducted in the databases PubMed, Scielo, Medline, BVS and academic books using articles published in Portuguese, English and

Spanish in order to address the therapeutic use of fluoxetine, as ascertain its *off-label* use the prescription by doctors not psychiatrists and demonstrate the side effects. In short, it was observed that depression is being treated incorrectly due to underdiagnosis its *off-label* use for weight loss can bring health risks.

KEYWORDS: Fluoxetine, indiscriminate use, antidepressants, depression.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma afecção que pode ser caracterizada por uma diversidade de sintomas neurovegetativos, afetivos e instintivos, como tristeza, apatia, anedonia, déficit de atenção e mutismo¹. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 350 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão. Apesar desta alta prevalência em populações clínicas, a depressão ainda é subdiagnosticada e, quando corretamente diagnosticada, é muitas vezes tratada de forma inadequada, com subdoses de medicamentos e manutenção de sintomas residuais, que comprometem a evolução clínica dos pacientes. Apenas 35% dos doentes são diagnosticados e tratados adequadamente². É importante que o reconhecimento da depressão e, ao menos, noções básicas de seu tratamento façam parte do conhecimento médico em sua formação e prática clínica habitual³.

De acordo com a OMS, 2001 existe um uso racional dos medicamentos quando os pacientes recebem um tratamento apropriados para sua situação clínica, nas doses que satisfaçam suas necessidades individuais, por um período adequado, em seu menor custo possível. Porém, não é isso que vem acontecendo, principalmente com os antidepressivos, que seu uso deve limitar-se as situações em que haja alterações importantes do humor ou sentimentos vitais, não passíveis de abordagem por outros métodos, como por exemplo, psicoterapias. Conquanto possam ser utilizados em outros quadros que não os quadros depressivos, as preocupações devem ser as mesmas, por exemplo, os danos efetivos que o paciente traz a sua vida no momento. Os

antidepressivos não substituem o atendimento e a escuta do paciente, seu uso só tem sentido quando ajuda a viabilizar o atendimento e essa escuta. Os critérios da melhor indicação envolvem diferenças quanto a ação em outros grupos sintomáticos, características químicas, custo financeiro e efeitos colaterais³.

A descoberta no final da década de 50 de drogas antidepressivas e sua utilização na prática clínica trouxe um avanço importante no tratamento e no entendimento de possíveis mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos. Atualmente, temos diversas classes de antidepressivos, os inibidores seletivos da receptação de serotonina começaram a ser utilizados por meados dos anos 80, nesse contexto temos a fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptção da serotonina no nível do córtex cerebral, neurônios serotoninérgicos e das plaquetas.

Assim, o objetivo deste trabalho é revisar a abordagem terapêutica da fluoxetina, apurar o seu uso *off-label* na prescrição por médicos não-psiquiatras e demonstrar os efeitos colaterais que isso podem causar ao paciente⁴.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esse trabalho foi elaborado com base em uma revisão bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, Medline, BVS e em livros acadêmicos. Os descritores usados foram: fluoxetina, uso indiscriminado, antidepressivos e depressão. Foram utilizados como critérios de inclusão o ano de publicação, entre os anos de 2008 a 2012, artigos publicados em português, inglês e espanhol, dessa forma excluiu-se da pesquisa os artigos publicados em anos anteriores, em outros idiomas e que não estejam disponíveis o texto completo, sendo acrescentados artigos anteriores ao período determinado que possuíssem relevância para o presente estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

A depressão é um transtorno de humor crônico e recorrente, que ocasiona forte impacto na qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Considerando o aumento no número de casos e suas consequências sociais, constitui sério problema de saúde, é uma síndrome clínica comum de causa multifatorial. Pode ser desencadeada por problemas psicológicos ou emocionais de origem variada, alterações do funcionamento cerebral - ou de algumas partes do cérebro - e, ainda, ser secundária a enfermidades clínicas como o hipotireoidismo, diabetes mellitus e síndrome de Cushing. A depressão pode apresentar, além de alterações do humor, alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas, sempre causando algum prejuízo ao indivíduo.

É uma doença incapacitante e atinge 10% a 15% da população ao ano, sendo mais prevalente em mulheres na proporção de 2:1. Há relatos de que, nos homens, a depressão se apresentaria com sintomas não tão característicos, o que dificultaria o diagnóstico (dores físicas, irritabilidade, explosões, insônia, diminuição de libido, etc⁵).

Há, geralmente quatro tipos de depressão: a primária, secundária ou reativa, menor ou distímia, maior ou unipolar.

A depressão primária não tem uma causa detectável, já a secundária é decorrente de outras doenças ou ao uso de medicamentos. A depressão maior consiste em pelo menos um episódio de grave humor deprimido em qualquer época da vida, a depressão menor é caracterizada por longos períodos de depressão intercalados com episódios de mania (euforia)⁶.

O diagnóstico da depressão leva em conta: sintomas psicóticos; físicos; e evidências comportamentais. Os psicóticos, são as ideias delirantes de conteúdo negativo, como: culpa, não existência do mundo, ilusões auditivas ou visuais ou não inexistência do mundo; os sintomas físicos, como: desânimo, hipersonia e perda/aumento do apetite⁶.

Abordagem terapêutica

Dois tipos de abordagens terapêuticas têm sido empregadas para tratar pessoas com transtornos depressivos, incluindo os jovens: psicoterapia e terapia medicamentosa com antidepressivos. Em casos de depressão severa ou resistente à psicoterapia, o tratamento farmacológico é necessário⁷. A esse respeito, a literatura revela que o uso de psicofármacos tem aumentado nas últimas décadas, principalmente dos antidepressivos⁸.

O aumento do consumo de antidepressivos, nesta década, possivelmente está relacionado com o surgimento de novas medicações, com a ampliação das indicações terapêuticas, bem como o crescimento do diagnóstico das doenças depressivas na população em geral, em especial nas mais jovens⁹.

O primeiro grupo de fármacos para o tratamento da depressão surgiu na década de 1960, designado como tricíclicos (ADT), tendo a imipramina e a amitriptilina como os protótipos desta geração. O segundo grupo é representado pelos inibidores da monoaminooxidase (IMAO), com aparecimento também nos anos 1960, sendo a iproniazida o primeiro fármaco. Em 1987, a agência reguladora de medicamentos e alimentos, *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, aprovou o primeiro fármaco (fluoxetina) do grupo dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). Atualmente, foram descobertas novas classes de antidepressivos, as quais modulam a sinalização monoaminérgica. Entretanto, ainda há um grande número de pacientes que não apresentam resposta terapêutica às classes de fármacos disponíveis¹⁰. Os ISRS é a classe de antidepressivos mais utilizada no tratamento de jovens, incluindo estudantes, devido a sua ação seletiva apresentar um perfil mais tolerável de efeitos.

Aspectos farmacológicos da fluoxetina

A fluoxetina é bem absorvida após administração oral, e seu pico de concentração plasmática ocorre seis a sete horas após a ingestão da dose inicial¹¹. A meia vida é de um a quatro dias para a fluoxetina e de sete a 15 dias para seu metabólito ativo, a norfluoxetina. A metabolização é hepática e a excreção ocorre via renal, sendo menos de 10% eliminada na urina¹¹.

Os efeitos colaterais decorrentes do uso da fluoxetina são

náuseas, cansaço, dor de cabeça, insônia, diminuição do apetite (incluindo anorexia), diminuição de libido e em casos raros ocorre a crise de euforia (mania). A fluoxetina tem a capacidade de inibir a proteína responsável pela recaptação de serotonina pelo neurônio pré-sináptico, o que aumenta a quantidade de serotonina disponível na sinapse, levando ao aumento global da neurotransmissão serotoninérgica no sistema nervoso central¹¹. A serotonina é uma amina vasoativa que age no sistema límbico, regulando o humor, sono, diminuindo a ansiedade, e assim, reduzindo a sintomatologia da depressão.

Prescrição indiscriminada da fluoxetina pelos médicos não-psiquiatras

No momento da prescrição, se efetiva um pilar da medicina. O médico, após concluir a anamnese, realizar exames clínicos e fazer a reflexão que cada caso exige, toma a decisão sobre qual o caminho para o tratamento ideal do paciente. Sabe-se que a ciência e a tecnologia vem avançando constantemente, e que nos dias atuais existem diversas opções para buscar o melhor tratamento do paciente. Concomitantemente a isso, este favorável cenário exige dos médicos uma responsabilidade proporcional de uma prescrição adequada¹².

Jamais médicos obtiveram de tantas opções farmacológicas no tratamento de seus pacientes como agora; já que, as indústrias farmacêuticas lançam fórmulas inovadoras e com uma propaganda comercial que lhes atribui uma eficácia indiscutível e suprimem seus efeitos colaterais. Pequenas quantidades destes novos medicamentos resistem a uma década de uso; já que grande parte desses fármacos são abandonados quando se percebe a sua baixa eficácia ou sua grande toxicidade, o que muitas vezes são omitidas em suas bulas¹³.

Os erros de medicação representam uma triste realidade no trabalho dos profissionais de saúde e podem acarretar sérias consequências para os pacientes¹⁴. Caso não ocorra uma boa anamnese ou uma prescrição ou administração incorreta, a terapia medicamentosa pode não ser bem-sucedida¹⁵. De acordo com estudos na área, pode-se observar diversos erros originados no momento da prescrição e transcrição dos medicamentos.

de 30% a 50% dos casos de depressão são subdiagnosticados¹⁶. Esse mal diagnóstico é devido a razões relacionadas aos pacientes e aos médicos. Visto que, os médicos muitas vezes apresentam falta de treinamento, falta de tempo e reconhecem apenas os sintomas físicos da depressão e identificam os sintomas como uma reação “compreensível”. Em relação aos pacientes, podem apresentar um preconceito em relação ao seu diagnóstico^{17,18}.

É importante saber instrumentalizar os sistemas classificatórios em psiquiatria, para o diagnóstico de depressão, para facilitar seu reconhecimento e a comunicação científica entre profissionais (Tabela 1). Na Tabela 2, são expostas algumas perguntas que podem melhorar a constatação do diagnóstico da depressão pelo médico não-psiquiatra¹⁶.

Tabela 1 - Critério diagnóstico de Episódio depressivo segundo a CID-10* (Baseado em²¹)

Sintomas fundamentais	1) Humor deprimido 2) Perda de interesse 3) Faticabilidade
Sintomas acessórios	1) concentração e atenção reduzidas 2) auto-estima e auto-confiança reduzidas 3) idéias de culpa e inutilidade 4) visões desoladas e pessimistas do futuro 5) idéias ou atos autolésivos ou suicídio 6) sono perturbado 7) apetite diminuído

*Episódio leve: 2 fundamentais + 2 sintomas acessórios
Episódio moderado: 2 fundamentais + 3 a 4 sintomas acessórios
Episódio grave: 3 sintomas fundamentais + >4 acessórios

Fonte: Fleck *et al.*, 2009¹⁶.

É significativo fazer uma correlação entre a depressão e outras comorbidades clínicas que indicam a necessidade de se analisar as razões para um eventual subdiagnóstico e subtratamento da depressão. A análise apropriada dos sintomas depressivos em pacientes que apresentam condições médicas associadas é dificultada pela justaposição dos sintomas da patologia clínica, como por exemplo: fadiga, inapetência, dor, insônia, lentificação e condições associadas à internação e à percepção das consequências adversas das doenças, como, a baixa auto-estima. O principal contratempo da depressão no paciente com doenças médicas é o subdiagnóstico pelos clínicos gerais e especialistas. Uma vez que o não tratamento da depressão em pacientes com

Tabela 2- Perguntas para rastreamento de depressão. (Baseado¹³)

Teste de 2 questões²²

- 1) Durante o último mês você se sentiu incomodado por estar para baixo, deprimido ou sem esperança?
- 2) Durante o último mês você se sentiu incomodado por ter pouco interesse ou prazer para fazer as coisas?

Sim para as 2 questões: Sensibilidade= 96%. Especificidade=57%

Escala de Goldberg para detecção de depressão²³

- 1) Você vem tendo pouca energia?
- 2) Você vem tendo perda de interesses?
- 3) Você vem tendo perda de confiança em você mesmo?
- 4) Você tem sentido sem esperança?
- (Se sim para qualquer uma, continue...)
- 5) Você vem tendo dificuldade para concentrar-se?
- 6) Você vem tendo perda de peso (devido a pouco apetite)?
- 7) Você tem acordado cedo?
- 8) Você vem se sentindo mais devagar?
- 9) Você tende a se sentir pior de manhã?

Sim para 3 ou mais: Sensibilidade: 85%. Especificidade:90%

Subdiagnóstico da depressão

Na atenção primária ou outros serviços médicos gerais,

doenças médicas tende a ocorrer com mais frequência ou tende a se prolongar mais.

Se um médico for um especialista que apresenta como

base um determinado sistema do corpo humano, pode ocorrer uma negligência dos sintomas somáticos da depressão¹⁸. A Fluoxetina é considerado um fármaco moderno para a depressão: que seria uma ansiedade recorrente associados ao tédio e a melancolia. Tais sintomas costumam ser ambigualmente interpretados como sintomas de autêntica depressão.¹⁹

Fonte: Fleck *et al.*, 2009¹⁶.

Uso off-label da fluoxetina

O termo *off label* significa “fora da bula”, consiste na administração do medicamento para uma condição clínica que não foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), órgão governamental americano responsável pelo controle de medicamentos, no Brasil é equivalente a ANVISA. Por exemplo, fluoxetina é um antidepressivo, no entanto é muito prescrita para o tratamento da obesidade, o que é condenado pela FDA e pela ANVISA. A utilização desse fármaco para a perda de peso pode produzir graves reações adversas, como metrorragia, amenorreia, hiperglicemia, alucinações, ideação suicida, etc.

4. CONCLUSÃO

Em virtude do exposto, pode-se inferir que a depressão está sendo subdiagnosticada e tratada de forma inadequada, médicos não-psiquiatras estão recomendando a fluoxetina para simples crises de ansiedade. O uso *off-label* desse antidepressivo visando a perda de peso pode trazer sérios riscos à saúde. Evidências acerca dos efeitos adversos no organismo humano mostra que a fluoxetina pode estar relacionada com a destruição neurológica a longo prazo. Nesse sentido deve-se avaliar a relação risco-benefício de utilizar a fluoxetina, além disso, há uma necessidade de novos estudos para promover um maior esclarecimento aos profissionais da área médica com o intuito de minimizar prescrições inadequadas desse fármaco, visando empregá-lo com maior segurança.

REFERÊNCIAS

- [1] Bressan RA. A depressão na esquizofrenia. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2000 Maio; 22(Suppl 1): 27-30. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S1516-44462000000500010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462000000500010>.
- [2] Programa de Saúde e Assistência Social. Segundo OMS [acesso 10 de maio de 2016]. Disponível em: <http://www.planas-siste.mpu.mp.br/news/segundo-oms-121-milhoes-de-pessoas-sofrem-de-depressao-em-todo-o-mundo>
- [3] Silva NM. Uso racional de antidepressivo na rede pública no município de Bom Jesus RS [Internet].2012. Disponível em: <http://200.18.15.27/bitstream/1/1071/1/Nayume%20Magaldi%20da%20Silva.pdf>
- [4] Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 1999 Maio; 21(Suppl 1): 24-40. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S1516-44461999000500006&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>.
- [5] Neira LR. Aspectos generales y clínicos de La depresión. In: Grupo de psiquiatras latinoamericanos para la docencia en depresión. Diagnóstico y tratamiento de La enfermedad depresiva. México: AWWE, 2013. p. 19-26. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S1516-44461999000500006
- [6] Mario Rodrigues Louzã. Livro psiquiatria básica, segunda edição.
- [7] Clavenna A, Bonati M, Rossi E, Rosa M. Increase in non-evidence based use of antidepressants in children is cause for concern. Br Med J 2004; 328(7441): 711-712.
- [8] Rodrigues MAP, Facchini LA, Lima MS. Modificações nos padrões de uso de psicofármacos em localidade do Sul do Brasil. Rev Saude Publica 2006; 40(1):1-14.
- [9] Schmitt R, Gazalle FK, Lima MS, Cunha A, Souza J, Kapczinski F. The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. Rev Bras Psiquiatr 2005; 27(1):18-24.
- [10] Campigotto KF, Teixeira JJV, Cano FG, Sanches ACC, Cano MFF, Guimarães DSL. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. Rev. Psiquiatr. Clín. [Internet]. 2008.
- [11] Bastos AG, & Trentini CM. (2013). Psicoterapia psicodinâmica e tratamento biológico com fluoxetina: comparação de resposta cognitiva em pacientes deprimidos. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 29(4), 437-44.
- [12] Manual de orientações básicas para prescrição médica. Manual of basic guidelines for prescription. V. 29, n. 114: 2012. Arquivos do Conselho Regional de Medicina. [acesso 10 mai. 2016].
- [13] Troiano AR. and Trevisol-Bittencourt, P. C. (2009), Re: Chorea-acanthocytosis: Report of two Brazilian cases. Mov. Disord. 2009 Jun; 24: 1253–1254.
- [14] Carvalho VT. Erros na administração de medicamentos: análise de relatos dos profissionais de enfermagem [dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP; 2000.
- [15] Sarin L. Clasificación y evolución de La enfermedad depresiva. In: Grupo de psiquiatras latinoamericanos para la docencia en depresión. Diagnóstico y tratamiento de La enfermedad depresiva. México: AWWE, 2013. p. 35-42.
- [16] Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, *et al* . Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. Maio 2009; 31(Suppl 1): S7-S17.
- [17] Tylee A, Freeling P, Kerry T. How does the content of consultations affect the recognition by general practitioners of major depression in women? Br J Gen Practice 1995;45:575-8.
- [18] Davidson JRT, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 7):4-9.
- [19] Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Del PJA, Brasil MA, Juruena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). Rev. Bras. Psiquiatr. 2003 Jun; 25(2): 114-122.