

Fluoxetina: indícios de uso inadequado

Fluoxetine: indication of inadequate use

Elisaldo A. Carlini¹, Ana Regina Noto¹, Solange Aparecida Nappo¹, Zila van der Meer Sanchez¹, Vera Lúcia da Silva Franco², Luiz Carlos Franco Silva², Vilmar Ezequiel dos Santos², Décio de Castro Alves²

RESUMO

Objetivo: Investigar o uso da fluoxetina na cidade de Santo André, SP, por meio de coleta e análise das receitas especiais (RE) prescritas por médicos e arquivadas nas farmácias e drogarias daquela cidade. **Métodos:** Foram coletadas as receitas especiais retidas durante os meses de agosto do ano de 2005 a julho de 2006, em 13 farmácias de manipulação e em 27 drogarias em diferentes regiões de Santo André. Cada receita especial foi analisada em relação à presença de fluoxetina, em associação ou não a outros princípios ativos, e o sexo do(a) paciente foi anotado. **Resultados:** Foram analisadas 39.782 RE – 16.124 coletadas das farmácias magistrais e 23.658 das drogarias. Desses totais, 10.919 prescrições continham fluoxetina – 9.259 provenientes das farmácias magistrais (84,8%) e apenas 1.660 (15,2%) das drogarias. As prescrições de fluoxetina eram predominantemente destinadas a mulheres (79,8%). Na imensa maioria das RE, a fluoxetina foi prescrita em associação com um grande número de outras substâncias ativas, inclusive anfetaminas anoréticas, chegando a mais de dez outras em quase a metade das prescrições. Esse tipo de prescrição múltipla, principalmente para mulheres, é comparado com as prescrições de fórmulas magistrais para emagrecer, muito utilizadas no Brasil. **Conclusão:** Os dados obtidos sugerem que a utilização de fluoxetina teria um fim estético (perda de peso), e não um fim terapêutico (tratamento de depressão). Discute-se a relação risco-benefício desse possível uso, que poderia ser classificado de inadequado dado as conhecidas reações adversas da fluoxetina e a sua interferência no sistema citocromo P450.

Palavras-chave

Fluoxetina, uso irracional, farmácia magistral, perda de peso, antidepressivo.

ABSTRACT

Objective: Investigate the use of fluoxetine in Santo André city, SP, by collecting and analyzing special prescriptions (SP) issued by physicians and filed in compounding pharmacies and drugstores of that city. **Methods:** Special prescriptions were collected during August 2005 to July 2006 in 13 compounding pharmacies and 27 drugstores, in different regions of Santo André. Each prescription has been examined for the presence of fluoxetine, in combination or not with other active ingredients, and sex (a) patient was noted. **Results:** We examined 39,782 SP; 16,124 of them were collected from compounding pharmacies and 23,658 from drugstores. Of these totals, 10,919

Recebido em
23/3/2009
Aprovado em
21/5/2009

1 Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Departamento de Psicobiologia, Núcleo Comunitário do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Cebrid), de Diadema, SP.

2 Secretaria da Saúde, Departamento de Assistência à Saúde, Departamento de Vigilância à Saúde, Prefeitura Municipal de Santo André, SP.

Endereço para correspondência: Elisaldo A. Carlini
Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas
Departamento de Psicobiologia da Unifesp
Rua Napoleão de Barros, 925, 1º andar, Vila Clementino – 04024-002 – São Paulo, SP
E-mail: carlini@psicobio.epm.br

Keywords

Fluoxetine, misuse, compounding pharmacy, weight loss, antidepressant.

prescriptions contained fluoxetine as follows: 9,259 from the compounding pharmacies (84.8%) and only 1,660 (15.2%) from drugstores. Fluoxetine was mainly prescribed for women (79.8%). In the vast majority of SP, fluoxetine was prescribed in combination with a large number of other active substances reaching more than ten others in almost half of the prescriptions. **Conclusion:** It is suggested that the large use of fluoxetine possibly aims to an aesthetic objective (to lose weight) and not as a therapeutic aim (treatment of depression). This work discusses the risk/benefit of this use which could be described as inappropriate, given the known adverse reactions of fluoxetine and its interference with the cytochrome P450 system.

INTRODUÇÃO

A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), é uma substância reconhecidamente eficaz para o tratamento dos sintomas da depressão humana^{3,13}. Entretanto, como ocorre com outros ISRS, ela pode produzir uma série de reações adversas⁸. Uma reação adversa, segundo a OMS¹², é definida como “qualquer resposta a medicamentos que seja nociva e indesejável e que ocorre nas doses utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças, ou para modificação de uma função fisiológica”. A bula brasileira do produto comercial Prozac®, um antidepressivo à base de fluoxetina, cita um total de 62 reações adversas, várias delas de marcante gravidade. Muitos trabalhos científicos enfatizam esses inconvenientes dos ISRS, inclusive da fluoxetina, citando a possível ocorrência de ideação suicida^{4,19}.

O Drugdex Evaluation, 2007 (Micromedex® Healthcare Series), enumera reações adversas da fluoxetina que ocorrem nos sistemas: cardiovascular (em número de 15, incluindo prolongamento do intervalo QT), respiratório (n = 4), digestório (n = 10), hematológico (n = 7), endócrino/metabólico (n = 9), neurológico (n = 13), hepático (n = 6); renal/urogenital (n = 19) e distúrbios psiquiátricos (n = 6), inclusive pensamento suicida. Esse compêndio descreve, ainda, interações indesejáveis da fluoxetina quando administrada simultaneamente com pelo menos 94 substâncias medicamentosas, entre as quais alprazolam, amoxapina, ácido acetilsalicílico, carbamazepina, desipramina, diazepam, diclofenaco, dipirona, *Ginkgo biloba*, fenitoína, sibutramina, zolpidem etc.

Uma das reações adversas observadas durante o tratamento dos sintomas depressivos com fluoxetina é a perda de peso^{16,17}, sendo esta inconvenientemente utilizada para o tratamento da obesidade⁷.

Sabe-se ainda que a fluoxetina é metabolizada no homem por duas enzimas do sistema citocromo P450: as isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19^{2,6}; curiosamente, a fluoxetina também inibe essas enzimas^{5,14}. Estas podem existir em quantidades diferentes no homem, de acordo com o patrimônio genético de cada um. Pertinente para o presente

estudo é o conhecimento de que em outros países podem existir até 5% a 10% da população com baixa taxa da enzima CYP2D6 e até 21% com baixa taxa da enzima CYP2C19¹⁸. Essas pessoas são denominadas metabolizadores pobres ou lentos, pois metabolizam a fluoxetina vagarosamente, aumentando significativamente a probabilidade do aparecimento de reações adversas. Embora não existam dados brasileiros conclusivos sobre essas enzimas, devem também haver esses metabolizadores na população em questão, devendo ser estes particularmente sujeitos aos efeitos adversos da fluoxetina.

O presente trabalho procurou estabelecer, por meio do exame das prescrições médicas aviadas nas farmácias e drogarias da cidade de Santo André, na grande São Paulo, as características da prescrição e dispensação da fluoxetina.

MÉTODOS

A cidade de Santo André, com 649.331 habitantes em 2005, é atendida por 73 farmácias e 135 drogarias. Estas últimas, de acordo com a legislação sanitária vigente, dispensam somente medicamentos acabados, produzidos por laboratórios farmacêuticos devidamente certificados pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no que diz respeito às Boas Práticas de Fabricação.

As farmácias, também identificadas por farmácias magistrais ou farmácias de manipulação, caracterizam-se por aviar receitas com formulações de medicamentos criadas pelo próprio médico para cada paciente. Seriam fórmulas individualizadas que supostamente atenderiam às necessidades de saúde de cada paciente. Das 73 farmácias, 28 (38,9%) manipulam substâncias controladas e das 135 drogarias, 53 (39,1%) dispensam produtos (medicamentos acabados) controlados. As farmácias necessitam de licença especial, concedida pela Anvisa, para lidar com as substâncias controladas listadas na Portaria nº 344/1998. Ambas, drogarias e farmácias, necessitam ainda cumprir vários outros requisitos legais e específicos para lidar com substâncias controladas.

A fluoxetina, por sua vez, tem a sua comercialização controlada pela Portaria nº 344/1998, da Anvisa, sendo exigida

a prescrição em uma receita especial (Lista C1 da Portaria nº 344), a qual fica retida nas farmácias ou drogarias para futuro controle da Vigilância Sanitária. A Lista C1 da Portaria nº 344/1998 contém um total de 175 substâncias, entre elas: antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, inibidores da MAO etc.

Coleta das receitas especiais

Foram coletadas as receitas especiais retidas durante os meses de agosto do ano de 2005 a julho de 2006, em 13 farmácias (46% do total das que lidam com substâncias controladas) e em 27 drogarias (51% das que vendem medicamentos controlados). As farmácias e drogarias estavam localizadas em diferentes regiões de Santo André e foram sorteadas de maneira a representar cada região da cidade, levando-se em conta o número de estabelecimentos em cada uma delas; por exemplo, relativamente à região central, onde estão 40% de todas as farmácias e drogarias da cidade, foram sorteados 16 estabelecimentos, permitindo-se, assim, uma amostragem representativa de toda a cidade.

A coleta foi feita pelos técnicos (farmacêuticos) do Departamento de Vigilância à Saúde, Departamento de Assistência à Saúde, da Secretaria da Saúde da Prefeitura Municipal de Santo André. Os estabelecimentos foram antecipadamente informados sobre essa atividade por meio de memorando enviado para esse órgão.

Cada receita especial foi analisada em relação à presença de fluoxetina, em associação ou não a outros princípios ativos, e o sexo do(a) paciente foi anotado.

O teste do qui-quadrado foi utilizado para verificar as diferenças de proporções, com nível de significância $p \leq 0,001$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp (Proc. 097005).

RESULTADOS

Das 13 farmácias pesquisadas, foram coletadas 16.124 receitas especiais e das 27 drogarias, obtiveram-se 23.658 receitas especiais, perfazendo um total de 39.782 documentos examinados.

Relativamente às receitas especiais das farmácias, 9.259 eram para a fluoxetina; para as drogarias o número de prescrições para fluoxetina foi de apenas 1.660, perfazendo 5,8 prescrições nas farmácias para cada prescrição em drogarias. Considerando-se o total de prescrições de fluoxetina (9.259 + 1.660), tem-se que as farmácias aviaram 84,8% desse total.

Em síntese, das 39.782 receitas especiais examinadas, 10.919 (27,4%) continham a fluoxetina, sendo as restantes 72,6% destinadas para todas as 174 demais substâncias constantes da Lista C1 da Portaria nº 344/1998.

A distribuição das receitas especiais para fluoxetina nas farmácias e drogarias mostra resultados diferentes de acordo com o gênero dos(as) pacientes. Relativamente às farmácias, de um total de 9.259 documentos contendo fluoxetina, 8.074 (87,2%) eram destinados para as mulheres e apenas 1.185 (12,8%), para os homens (diferença estatisticamente significativa, $p \leq 0,001$). Nas 1.660 receitas com fluoxetina recolhidas das drogarias, os dados foram semelhantes, ou seja, predominaram as prescrições para as mulheres (1.326 receitas/79,8%) em relação aos homens (334/20,2%) (diferença estatisticamente significativa, $p \leq 0,001$). No total (farmácias e drogarias), a grande maioria (86,0%) das prescrições (9.400) foi destinada às mulheres e apenas 1.519 (14%) foram destinadas aos homens (diferença estatisticamente significativa, $p \leq 0,001$).

É importante ressaltar, ainda, que das 9.259 receitas especiais recolhidas das farmácias, apenas 27 continham prescrição por nome comercial. Já em relação às receitas especiais de fluoxetina obtidas das drogarias, 914 delas (55,1% do total) apresentavam nomes comerciais, sendo as restantes medicamentos genéricos.

Outro achado relevante refere-se ao número de associações da fluoxetina com outros agentes terapêuticos. Essas associações não constavam em nenhuma receita especial das provenientes das drogarias; eram, portanto, prescrições para produtos monodroga. Já nas receitas obtidas das farmácias, as associações estavam sempre presentes e com grande número de substâncias; as associações mais frequentes continham de 4 a 7 diferentes substâncias, existindo prescrições com até mais de 10 componentes; uma delas continha o exagerado número de 22 substâncias.

Entre as substâncias psicoativas mais comumente associadas à fluoxetina eram prescritos benzodiazepínicos (em 62,5% das prescrições), anoréticos anfetamínicos como fenproporex, anfepramona e mazindol (em 45,8%) e um amplo número de outras substâncias como extratos de plantas medicinais, hormônios, diuréticos, laxantes, vitaminas, metais, sais minerais etc.

DISCUSSÃO

A relação risco-benefício com o uso da fluoxetina descrita neste trabalho merece ser mais bem analisada. Essa substância é um ISRS de grande utilidade para o tratamento das depressões, mas pode produzir reações adversas graves, conforme acentuado na introdução, inclusive ideação suicida. De fato, o sistema de psicofarmacovigilância (Psifavi) do Cebrid (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas do Departamento de Psicobiologia da Unifesp) analisou, ao longo de 3 anos, 15 notificações de reações adversas produzidas por fluoxetina, descritas por médicos psiquiatras, tais como ideação suicida, bruxismo, elevação das

enzimas hepáticas, hiperglicemia, alucinação, metrorragia, sintomas extrapiramidais, amenorreia, tremores etc.

É relevante notar no presente estudo que, na imensa maioria das prescrições, a fluoxetina foi indicada para mulheres. Esse achado não encontra justificativa médica ao se verificar que na população brasileira a prevalência de depressão, principal indicação da fluoxetina, atinge a proporção de apenas duas mulheres para cada homem¹; enquanto os dados do presente estudo mostram uma relação muito maior, de 6,8 mulheres para cada homem que recebeu prescrição de fluoxetina.

Merece ainda destaque o fato de a fluoxetina dispensada nas farmácias ter sido prescrita em associações com outras substâncias em praticamente 100% das prescrições. Nessas prescrições aparecem substâncias que não são comumente indicadas para as síndromes depressivas. Ao contrário, essas associações estão quase sempre presentes em fórmulas magistrais para indução de anorexia, visando à perda de peso⁹⁻¹¹. O uso da fluoxetina em fórmulas para emagrecer foi até mesmo condenado pela FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos¹⁵. Diz aquele órgão público americano: “Duas pílulas brasileiras para dieta, a ‘Emagrece Sim Dietary Supplement’ (também conhecida como ‘Brazilian Diet Pill’) e a ‘Herbathin Dietary’ Supplement’, fabricadas pelos Laboratórios Fitoterápicos (também escrito Fytoterápicos) e Phytotherm Sim, contêm drogas ativas, inclusive substâncias controladas, que podem causar reações adversas sérias ou injúria ao paciente, além do mais, ambos os produtos não foram aprovados pelo FDA”. A FDA afirma ainda que ambos os produtos contêm várias substâncias, entre elas, “a ‘fluoxetina’, que está ligada a casos de sérias interações com outros medicamentos e a alguns eventos adversos sérios, incluindo ideação e comportamento suicida em crianças, ansiedade, insônia e hemorragia abdominal” (para mais informações, veja <http://www.fda.gov>).

Acresce-se ainda que a associação da fluoxetina com várias outras substâncias aumentaria a possibilidade de interações farmacológicas desfavoráveis, em virtude da interação com as enzimas do sistema P450.

Pode-se, portanto, supor que a redução de peso foi um dos motivos das prescrições da fluoxetina, uma finalidade inadequada, sem uma relação risco-benefício que as justificassem.

Esta pesquisa foi parcialmente financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), Processo nº 06/52344-1.

REFERÊNCIAS

- Almeida-Filho N, Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, Aquino E, James AS, et al. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: interactions of gender, ethnicity, and social class. *Soc Sci Med*. 2004;59:1339-53.
- Eap CB, Bondlli G, Zullino D, Savary-Consedai L, Golay KP, Kosel M, et al. Concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine after multiple doses of fluoxetine in cytochrome P4502D6 poor and extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:330-4.
- Edwards JC. Drug choice in depression. Selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *CNS Drugs*. 1995;4:141-59.
- Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Herbert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 2005;330: 396-99.
- Hamelin B, Turgeon J, Vallée F, Bélanger PM, Paquer F, Lebel M. The disposition of fluoxetine but not sertraline is altered in poor metabolizers of debrisoquin. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60:512-21.
- Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104:173-92.
- Levine LR, Rosenblatt S, Bosomworth J. Use of a serotonin re-uptake inhibitor, fluoxetine, in the treatment of obesity. *Int J Obesity*. 1987;11(3):185-90.
- Messiha FS. Review: Fluoxetine adverse effects and drug-drug interactions. *Clin Toxicol*. 1993;31:603-30.
- Nappo SA, Oliveira EM, Morosini S. Inappropriate prescribing of compounded antiobesity formulas in Brazil. *Pharmacoepid Drug Safety*. 1998;7:207-12.
- Nappo SA, Tabach R, Noto AR, Galduroz JCF, Carlini EA. Use of anorectic amphetamine – like drugs by Brazilian women. *Eating Behav*. 2002;3:153-65.
- Noto AR, Carlini EA, Mastroianni P, Alves VC, Galduroz JCF, Czimar J, et al. Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the State of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24:68-73.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Brasília: OPAS/OMS; 2004. 18 p.
- O’Shea B. Antidepressants: user and attitudes among consultant psychiatrists. *Br J Psychosocial Med*. 1991;8:167-70.
- Preskorn SH. Debate resolved: there are differential effects of serotonin reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. *J Psychopharmacol*. 1998;13(B):589-97.
- Reactions Weekly. Brazilian diet pills may be harmful, warns FDA. *Reactions Weekly*. 2006;1085:3.
- Schatzberg AF, Dessain E, O’Neil R, Katz DL, Cole JO. Recent studies on selective serotonergic antidepressants: trazodone, fluoxetine, fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol*. 1987; 7(6):445-95.
- Stark P, Hardison CD. A review: multicenter controlled center of fluoxetine vs imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1987;46:53-8.
- Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, Zeweew RA, Leij LFMH, Jonkman JHG. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 in a population of healthy Dutch volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:717-22.
- Tiihonen J, Longvist J, Walbeck K, Klaukka T, Tansknén A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1358-67.