



**CENTRO UNIVERSITÁRIO RITTER DOS REIS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

MAURI JOSÉ CUSTÓDIO MARQUES

**RELAÇÃO ENTRE FLUOXETINA E DEPRESSÃO: Uma revisão
integrativa de literatura**

Porto Alegre 2023

MAURI JOSÉ CUSTÓDIO MARQUES

**RELAÇÃO ENTRE FLUOXETINA E DEPRESSÃO: Uma revisão
integrativa de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado
ao Centro Universitário Ritter dos Reis como parte
das exigências para obtenção do título de bacharel
em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª Ma. Lauren Pohlmann

Porto Alegre 2023

“Se quiser triunfar na vida, faça da perseverança a sua melhor amiga; da experiência, o seu conselheiro; da prudência, o seu irmão mais velho; e da esperança, o seu anjo da guarda”.

(Joseph Addison).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a minha mãe (*in memoriam*), obrigado por todo o esforço, amor e incentivo que sempre me deu para que eu chegasse até aqui.

A minha família, esposa e filhos por todo o apoio e compreensão, para que eu conquistasse essa graduação, obrigado.

Aos professores, por todo apoio e aprendizado, por contribuírem na minha formação profissional. Obrigado.

A minha orientadora, Prof^a Ma. Lauren Pohlmann, pelos ensinamentos, para que pudesse concluir este trabalho. Obrigado.

Agradeço a biomédica, Nathalia Goulart, por me auxiliar na realização deste trabalho.

Agradeço a minha banca, farmacêutico e Dr. André Avelino dos Santos Júnior, por aceitar fazer parte deste trabalho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 02 - Estrutura do cloridrato de fluoxetina

Figura 03 - Mecanismo de ação da fluoxetina

Figura 04 - Fontes de obtenção de fluoxetina. PNAUM, Brasil, 2014.

LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca Registrada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Psicotrópicos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.

Tabela 2 – Antidepressivos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.

Tabela 3 – Motivo de uso de fluoxetina auto-relatado em adultos com vinte ou mais anos. PNAUM, Brasil, 2014.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD's	Atividades Básicas da Vida Diária
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IMAO	Inibidores das monoamina oxidases
ISRS	Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCA	P-cloroanfetamina
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre o Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SUS	Sistema Único de Saúde

ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA BRASILEIRA DE FARMÁCIA

**RELAÇÃO ENTRE FLUOXETINA E DEPRESSÃO: Uma revisão
integrativa de literatura**

Mauri José Custódio Marques^{1*} Lauren Pohlmann¹

¹ Faculdade de Ciências da Saúde – Curso de Farmácia, Centro Universitário Ritter dos Reis –
UniRitter – Porto Alegre, Rio Grande do Sul – Brasil.

*Autor correspondente: Mauri José Custódio Marques

Centro Universitário Ritter dos Reis, UniRitter

Rua Orfanotrófio, 555 - Santa Tereza - CEP 90840-440 - Porto Alegre - RS – Brasil

F: +55.51- 984370152

mj.marques1@hotmail.com

RESUMO

A depressão é uma das doenças mentais mais frequentes, caracterizada por sintomas que incapacitam e diminuem a qualidade de vida das pessoas. Assim, para tratar esta doença, foi criado o Prozac® (cloridrato de fluoxetina), droga sintética da classe dos inibidores seletivos da receptação de serotonina, sendo o antidepressivo mais utilizado no Brasil e primeira escolha no tratamento da depressão. Seus efeitos adversos mais comuns são: náuseas, diarreia, dores de cabeça e tontura. O objetivo é relacionar o uso da fluoxetina no tratamento da depressão por meio de uma revisão de literatura. As bases de dados utilizadas foram Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e PERIÓDICOS CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Os descritores utilizados foram “fluoxetina”, “depressão” e “efeitos adversos”. Os critérios de inclusão foram publicações que abordavam sobre a depressão associada ao uso de fluoxetina e seus eventos adversos. Excluíram-se os estudos que não condizem com os descritores e ao escopo do estudo, pois não havia correlação com o trabalho. Utilizaram-se artigos entre os anos de 2013 e 2023. Este estudo evidenciou as principais manifestações da depressão e o uso da fluoxetina com os principais efeitos clínicos, farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos adversos e contraindicações. Concluiu-se que o tratamento para depressão com a fluoxetina se mostrou eficaz e muito utilizado entre os brasileiros adultos com grande potencial para novos estudos.

PALAVRAS-CHAVE: fluoxetina; depressão; efeitos adversos.

ABSTRACT

Depression is one of the most common mental illnesses, characterized by symptoms that disable people and reduce their quality of life. Thus, to treat this disease, Prozac® (fluoxetine hydrochloride) was created, a synthetic drug from the class of selective serotonin reuptake inhibitors, being the most used antidepressant in Brazil and the first choice in the treatment of depression. Its most common adverse effects are: nausea, diarrhea, headaches and dizziness. The objective is to relate the use of fluoxetine in the treatment of depression through a literature review. The databases used were Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar and PERIÓDICOS CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel). The descriptors used were “fluoxetine”, “depression” and “adverse effects”. Inclusion criteria were publications that addressed depression associated with the use of fluoxetine and its adverse events. Studies that did not match the descriptors and scope of the study were excluded, as there was no correlation with the work. Articles between the years 2013 and 2023 were used. This study showed the main manifestations of depression and the use of fluoxetine with the main clinical effects, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse effects and contraindications. It was concluded that the treatment for depression with fluoxetine proved to be effective and widely used among Brazilian adults with great potential for further studies.

Keywords: fluoxetine; depression; adverse effects.

OBJETIVOS

Objetivo geral

- Relacionar o uso da fluoxetina para o tratamento da depressão por meio de uma revisão de literatura.

Objetivos Específicos

- Compreender a fisiopatologia da depressão e a sua afinidade com a fluoxetina, bem como seus efeitos adversos.

- Analisar o efeito esperado na utilização da fluoxetina para o tratamento da depressão e seus impactos na vida de indivíduos adultos brasileiros.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	14
3 RESULTADOS	16
3.1 CLORIDRATO DE FLUOXETINA	16
3.2 FARMACOCINÉTICA	17
3.3 FARMACODINÂMICA	18
3.4 CONTRAINDICAÇÃO DA FLUOXETINA	20
3.5 EFEITOS ADVERSOS	20
3.6 EFEITOS CLÍNICOS DA FLUOXETINA	21
3.7 FLUOXETINA X DEPRESSÃO	21
4 DISCUSSÕES	28
5 CONCLUSÃO	30
6 REFERÊNCIAS	32

INTRODUÇÃO

A depressão é considerada uma das doenças mentais mais diagnosticadas atualmente, sendo um grande problema em saúde pública. Esta patologia surgiu há mais de 25 séculos e o termo era utilizado para designar sintomas ou caracterizar estados mentais como por exemplo: a chamada melancolia, uma condição emocional de infelicidade, tristeza e desânimo (GREGOLETI, 2016).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é uma doença mental, que pode ser observada a partir de tristeza persistente, falta de interesse nas ABVD's (Atividades Básicas da Vida Diária). Pode ter causas genéticas ou doenças neurodegenerativas, entre outras, pois a depressão pode ser multifatorial. No entanto, entende-se que a depressão está associada ao esgotamento emocional, devido a rotina da sociedade atual, tornando-se assim, muito frequente entre a população brasileira (DE SOUSA PAULINO, 2018).

Como se vê, naturalmente, a pessoa portadora dessa enfermidade, possui: perda de energia, alterações fisiológicas tais como: sono, perda de apetite, ansiedade, dificuldade de concentração, indecisão, baixa autoestima, sente-se inútil, podendo até em casos mais agudos da doença, desenvolver pensamentos autodestrutivos e em algumas situações isoladas consumando o ato do suicídio (DE SOUSA PAULINO, 2018).

Embora, possa ocorrer em todas as idades, sua maior prevalência está na maior faixa etária, gênero feminino, situação conjugal disfuncional, baixos níveis de escolaridade e renda, condições precárias de moradia, suporte social deficiente e presença de eventos estressores (GREGOLETI, 2016).

Desse modo, a fluoxetina, foi o primeiro antidepressivo do grupo dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) a ser desenvolvido, em 1986, pela empresa farmacêutica Eli Lilly, tendo seu nome comercial Prozac® (cloridrato de fluoxetina), o qual possui grande potencial de penetração no tecido nervoso, demonstrando maior potência e ação mais rápida no organismo. A fluoxetina foi o primeiro inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS), aprovado em 1987 por Food and Drug Administration (FDA). Supõe-se que aproximadamente 40 milhões de pessoas utilizam este medicamento por fatores como: baixo custo de aquisição, boa tolerabilidade e efetividade (FURUKAWA et al., 2016).

Entretanto, os ISRS, grupo do qual a fluoxetina pertence, também tem seus efeitos adversos, podendo causar insônia, aumento da ansiedade, irritabilidade e diminuição da libido (MACHADO, 2018).

Os principais efeitos adversos da fluoxetina podem ser: gastrointestinais (diarreia, indigestão, perda de apetite, náusea e xerostomia), neurológicos (astenia, tonturas, insônia, sonolência e tremor), psiquiátricos (ansiedade, confusão e agitação) e respiratórios (faringite, rinite) (MACHADO, 2018).

Também pode causar interações medicamentosas por inibir a CYP2D6 e a CYP3A4 (MACHADO, 2018). Assim, sendo contraindicado para idosos por apresentar maior risco de eventos adversos, tais como: ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas (MACHADO, 2018).

Quanto aos efeitos terapêuticos esperados, a fluoxetina na categoria dos ISRS, foi a que obteve maior sucesso no tratamento da depressão, sendo o antidepressivo mais prescrito para este transtorno. O sucesso deste fármaco pode ser atribuído ao seu metabólito, a norfluoxetina, que, por possuir ação prolongada e ser farmacologicamente ativo, conferindo assim, à fluoxetina uma boa atividade clínica (DE SOUSA PAULINO, 2018).

O objetivo deste trabalho é relacionar o uso da fluoxetina para o tratamento da depressão por meio de uma revisão de literatura.

METODOLOGIA

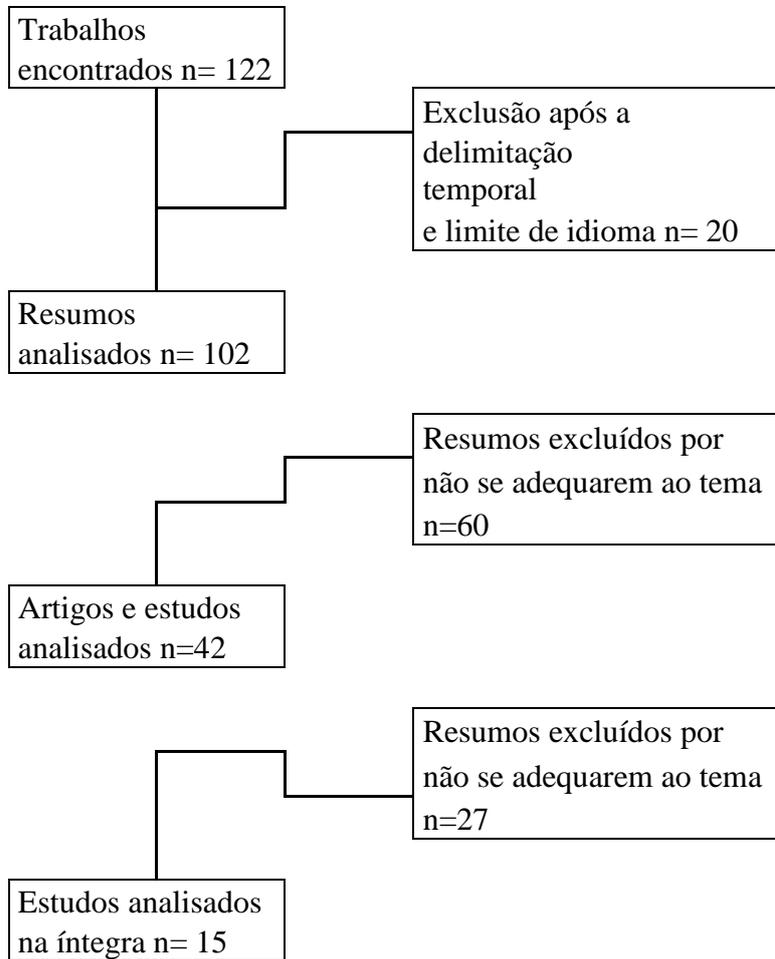
O presente estudo foi feito por meio de uma revisão integrativa de literatura, a qual consiste em reunir amplas publicações para discutir e descrever o desenvolvimento de um determinado assunto sobre o ponto de vista teórico e contextual. O estudo foi construído pela análise da literatura publicada em livros, artigos e revistas que possuem um papel fundamental para uma educação contínua, pois permitem que o leitor adquira e atualize os seus conhecimentos sobre um tema específico em um curto período.

O tema da pesquisa baseia-se em uma atualização sobre o uso do medicamento Prozac® (cloridrato de fluoxetina) para o tratamento da depressão e seus principais efeitos clínicos e adversos.

Dessa forma, a pesquisa foi realizada entre os meses de março a maio de 2023 nas bases de dados: periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico, nos idiomas português, inglês e espanhol, abrangendo artigos publicados de 2013 a 2023. Os descritores utilizados foram: “fluoxetina”, “depressão” e “efeitos adversos”. A pesquisa dos artigos abrangeu um período extenso de 10 (dez) anos, por este estudo tratar de um medicamento muito antigo e com poucas publicações relevantes nos últimos 5 (cinco) anos.

Foi utilizado ainda, um software farmacêutico chamado Micromedex®, com atualizações trimestrais, para auxílio do rastreamento das informações científicas mais recentes do medicamento pesquisado.

Os critérios de inclusão utilizados, foram estudos publicados com enfoque no uso de cloridrato de fluoxetina, no tratamento da depressão em adultos e seus efeitos adversos e colaterais. Por outro lado, foram excluídos os estudos que não estavam relacionados com os descritores e ao escopo do estudo, pois não tratavam diretamente do uso do cloridrato de fluoxetina, como escolha no tratamento da depressão ou indivíduos que não pertenciam ao público investigado, mas fazem uso deste medicamento para outros fins como por exemplo: ansiedade.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

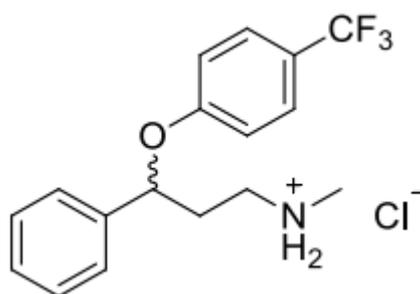
3 RESULTADOS

Para fins de referência, as informações contidas nas seções secundárias 3.2 a 3.6 foram retiradas do software Micromedex®, que oferece dados farmacêuticos. Todas as informações dessas seções supracitadas foram tradução e adaptação própria.

3.1 CLORIDRATO DE FLUOXETINA

O cloridrato de fluoxetina é um medicamento antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), que possui a estrutura química composta: (N-metil-3-fenil-3-(4-(trifluormetil)fenoxi)propan-1- amina), sendo um medicamento de origem sintética utilizado no tratamento da depressão (BELLIS,2019).

Figura 2 - Estrutura do cloridrato de fluoxetina



Fonte: (GANÉO NETO, 2021).

Na década de 50, os primeiros antidepressivos foram descritos, trazendo um maior entendimento de como a depressão atua no organismo passando assim, a ser tratada como uma doença passível de tratamento. Os primeiros medicamentos, pertencentes à classe dos Inibidores das monoamina oxidases (IMAO) e os antidepressivos tricíclicos (ADTs), foram responsáveis por efeitos colaterais mais visíveis, por ter uma baixa especificidade. Assim, em 1987 foi inserido no mercado o primeiro antidepressivo da classe dos Inibidores seletivos da

recaptação de serotonina (ISRS), pela empresa farmacêutica Eli Lilly, comercialmente conhecido como Prozac®, causando então, uma revolução no mercado de antidepressivos (GANÉO NETO, 2021).

A atividade da fluoxetina como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, se correlaciona com a posição dos seus substituintes, assim, como as possíveis interações por eles estabelecidas com o transportador de serotonina para então, entendermos a relação estrutural-atividade do medicamento (GANÉO NETO, 2021).

Desse modo, temos o grupo trifluormetil constante na posição para do anel fenóxi, como um fator importante na seletividade da fluoxetina, sabendo que a substituição por uma metoxila ou uma metila na posição orto, alterou a seletividade do composto, passando a inibir a captação de outro neurotransmissor: a norepinefrina, com isso, a fenila ligada ao carbono “3” aparenta desempenhar uma função relevante e a sua remoção acarretou em uma diminuição na potência do medicamento em 62 vezes, o que estaria associado à formação de interações hidrofóbicas entre a fenila e bolsão hidrofóbico do transportador (GANÉO NETO,2021).

Por tanto, pode-se observar também a existência de uma semelhança entre a cadeia de fenilpropilamina da fluoxetina, comparado a cadeia lateral da serotonina (etilamina), indicando que as duas moléculas podem interagir com a mesma porção do transportador, desde que a primeira seja o inibidor competitivo da segunda e o reconhecimento do substrato e ainda, inibidor sejam diferentes (GANÉO NETO,2021).

3.2 FARMACOCINÉTICA DA FLUOXETINA

A fluoxetina é um fármaco absorvido normalmente pelo trato gastrointestinal, não sendo sofrendo interferência pela presença de alimentos. Sua biodisponibilidade oral é de 72% da dose endovenosa. Possuindo o pico de concentração plasmática entre 6 a 8 horas após a ingestão. Sendo que 95% da fluoxetina liga-se às proteínas plasmáticas, com sua meia vida de 1 a 4 dias, porém seu metabólito ativo, a norfluoxetina, tem variação de 7 a 15 dias (DE SOUSA PAULINO, 2018).

A fluoxetina foi marcada com C14, para realização de um estudo, onde verificou-se que 80% da dose administrada foi excretada na urina e 10% nas fezes, após um período de 30 dias (MACHADO et al, 1991).

Sua metabolização é feita por desmetilação hepática extenso P450 CYP2D6, exercendo pouco efeito sobre seu mecanismo de ação, isso porque o metabólito principal, a norfluoxetina é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, e isso amplia o tempo da ação. Depois de 24 horas a norfluoxetina será a responsável pela resposta no organismo. Já com os antidepressivos tricíclicos isso não acontece, porque o metabolismo pode afetar a seletividade ou a potência do medicamento. A absorção do cloridrato de fluoxetina na administração oral e a concentração plasmática máxima é alcançada em 6 a 8 horas, tendo sua ligação firmemente às proteínas do plasma onde se distribui. A fluoxetina encontra suas concentrações plasmáticas estáveis, após doses contínuas ou com doses prolongadas, sendo semelhantes às concentrações obtidas em 4 a 5 semanas. No fígado, é feita metabolização da fluoxetina em norfluoxetina, o qual é excretado na urina. A eliminação do cloridrato de fluoxetina acontece entre 4 e 6 dias e do seu metabólito ativo é excretado de 4 a 16 dias.

3.3 FARMACODINÂMICA DA FLUOXETINA

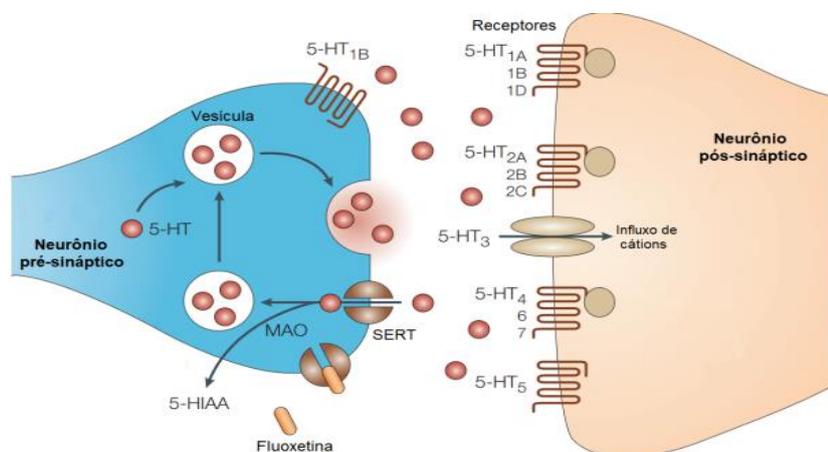
O mecanismo de ação da Fluoxetina é caracterizado na figura 3, onde mostra sua atuação impedindo a recaptção da serotonina para dentro do neurônio pré-sináptico, por uma ligação efetiva com a proteína transportadora desse neurotransmissor, deixando a serotonina liberada na sinapse. Em um curto prazo, acontece a redução na síntese e liberação de serotonina, no entanto, a longo prazo, a administração da fluoxetina acaba por afetar o receptor pós-sináptico

responsável pelo *feedback* negativo na liberação de 5-HT, fazendo com que exista um aumento progressivo nesse processo (WALKER, 2013).

O transportador de serotonina é o responsável pela locomoção de leucina o qual indica a presença de dois íons Na^+ e um íon Cl^- na parte interna da proteína, onde ajuda na transformação conformacional da fluoxetina, com isso, realizando a ligação no transportador de maior afinidade evitando assim, a recaptção da serotonina. O antidepressivo faz esta interação pelo átomo de nitrogênio positivamente carregado da amina com o resíduo de aspartato na posição 98 e um dos íons Na^+ (GANÉO NETO, 2021).

A fluoxetina tem ação específica na bomba de recaptção da serotonina, com a inibição do seu transportador na membrana dos neurônios. Pode ter efeito sobre outros receptores, tais como: α_1 , α_2 e β -adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos H_1 , muscarínicos e receptores do GABA. A fluoxetina teve sua eficácia "*in vivo*" inibindo o carregador da captação de serotonina na membrana dos neurônios, assim, demonstrando seu bloqueio no carregador medidor da liberação de serotonina, pela P-cloroanfetamina (PCA). Dessa forma, a PCA reduz a serotonina cerebral por meio do mecanismo carreador dependente, com essa inibição, acontece o aumento na concentração de serotonina na fenda sináptica, acarretando aumento na ativação de receptores sinápticos para serotonina, diminuindo seu "*turnover*".

Figura 3 - Mecanismo de ação da fluoxetina



Fonte: Adaptado de Wong e colaboradores (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005).

3.4 CONTRAINDICAÇÃO DA FLUOXETINA

A fluoxetina é contraindicada para pacientes em tratamento com os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), ou em um prazo de 14 dias após descontinuação com IMAO, podendo ocorrer o risco de síndrome serotoninérgica entre outros efeitos, podendo ser fatal para o paciente. O medicamento não deve ser usado por pacientes alérgicos à fluoxetina ou a seus excipientes. É contraindicada também na gravidez e lactação.

3.5 EFEITOS ADVERSOS DA FLUOXETINA

Os efeitos adversos mais comuns no uso da fluoxetina são: Gastrointestinais: diarreia, indigestão, perda de apetite, náusea, xerostomia. Efeito Neurológico: Astenia, tontura, insônia, sonolência, dor de cabeça e tremor. Efeito Psiquiátrico: ansiedade, sensação de nervosismo. Efeito Respiratório: faringite, rinite e, sintomas semelhantes aos da gripe e hiponatremia, devido à secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

Também podem ocorrer reações mais graves, tais como: Efeito cardiovascular: Intervalo QT prolongado. Efeito dermatológico: Eritema multiforme. Efeito no metabolismo endócrino: Hiponatremia. Efeito hematológico: Hemorragia anormal. Efeito imunológico: Anafilaxia não alérgica. Efeito neurológico: Convulsão. Efeito psiquiátrico: Depressão, agravamento, mania, pensamentos suicidas, suicídio. Outros efeitos: Síndrome da serotonina. Os efeitos colaterais podem incluir sudorese, perda de peso, dispepsia e anorexia.

A náusea é o efeito adverso mais comum, relatado pelos pacientes, normalmente é leve, eventualmente relacionada a vômitos e diminuem com a continuidade do tratamento. Já os casos de nervosismo, insônia e ansiedade, tem relatos de menor intensidade. Quanto à toxicidade renal, não existe confirmação ou evidência, isso acontece também para hepática e de medula óssea. Entretanto, a relação esporádica entre o uso da fluoxetina, aumento de enzimas hepáticas e leucopenia não deve ser rejeitada.

Em estudo realizado com pacientes tratados com fluoxetina, 3% desenvolveram "rash" (erupção cutânea, manchas vermelhas na pele), sendo um dos mais comuns entre os efeitos

adversos potencialmente mais sérios. Efeitos da retirada do medicamento não são previstos, por possuir uma meia vida longa assim como seus metabólitos ativos.

3.6 EFEITOS CLÍNICOS DA FLUOXETINA

Os efeitos clínicos esperados para a fluoxetina como antidepressivo, por se apresentar como um ISRS, são para uso nos casos de transtorno depressivo, transtorno obsessivo-compulsivo, ataques de pânico e bulimia nervosa. A fluoxetina e seu metabólito ativo norfluoxetina inibem a recaptação de serotonina na fenda sináptica, fazendo assim, que a neurotransmissão serotoninérgica seja aumentada e os sintomas da depressão diminuam.

3.7 FLUOXETINA X DEPRESSÃO

A depressão é considerada a segunda patologia com maior incidência, perdendo apenas da hipertensão arterial sistêmica (HAS). Os transtornos depressivos são classificados como leves, moderados ou graves, podendo ocorrer sintomas psicóticos, humor depressivo, chegando até em alguns casos ao suicídio, causando assim, muito sofrimento aos pacientes e familiares, sendo também considerada a principal causa de incapacidade de pessoas entre 15 e 44 anos no mundo (BARROS, 2017). Desse modo, a OMS, reconhece a depressão como problema de saúde pública (BARROS, 2017).

Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), descreveu a prevalência no diagnóstico de depressão na população adulta brasileira. Os dados revelados mostraram que entre os entrevistados, 11.179 (7,6%) disseram ter sido diagnosticados com depressão em algum período da sua vida, sendo maior a incidência no sexo feminino, ficando com (10,9%) dos casos e o masculino com (3,9%). Entre as pessoas que se consideram brancas verificou-se que (9%) dos casos em indivíduos entre 60 e 64, (11,1%) tiveram o diagnóstico da doença. No que diz respeito à distribuição geográfica dos casos do transtorno depressivo, a região sul ficou com o maior percentual, (12,6%) dos casos, enquanto a região norte teve menor prevalência com (3,1%). Ficando então, assim distribuídos entre os estados brasileiros: Rio Grande do Sul (RS) (13,2%), Santa Catarina (SC) (12,9%) e Paraná (PR) (11,7%), observando estes a maioria dos casos de

depressão. Enquanto: Pará (PA) (1,6%), Amazonas (AM) (2,7%) e no Amapá (AP) (3,4%), tiveram a menor prevalência (STOPA et.al., 2015).

(PRIETSCH,2015).

A fisiologia da depressão pode ser explicada pela diminuição dos níveis das monoaminas na fenda sináptica, sendo uma delas a serotonina. Ainda avaliando os dados do estado do Rio Grande do Sul, mais precisamente na cidade de Pelotas, foi realizado um estudo com análise de 300 prescrições médicas, onde verificou-se uma maior incidência da depressão no sexo feminino em relação ao sexo masculino. Podendo ser considerados fatores importantes, como biológicos e psicossociais ligados às mulheres e também fatores hormonais, tendo como ponto de partida a menarca, para assim, evidenciar a diferença de prevalências da doença entre homens e mulheres, ocasionando alteração no humor, distúrbios no sono e na alimentação, dores musculares, tristeza, falta de libido e energia (ANDREWS et al., 2015).

Então considera-se a hipótese em que depressão pode ser associada à baixa disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais (neurotransmissores) nas fendas sinápticas, como a serotonina, a dopamina e a norepinefrina. Dessa forma, para ter aumento na concentração desses componentes nas sinapses, os antidepressivos têm sua ação diretamente nas fendas, visando o alívio dos sintomas associados à depressão (GANÉO NETO, 2021).

Assim, na busca por antidepressivos mais seletivos, com atuação diretamente sobre a serotonina, que é considerado o principal neurotransmissor responsável pelos transtornos depressivos, foi que na década de 1970, David Wong pesquisador da indústria farmacêutica Eli Lilly, sintetizou um composto com alto nível de bloqueio seletivo sobre a recaptação da serotonina, o Oxalato de Fluoxetina, sendo aprimorado e se tornando Cloridrato de Fluoxetina. Então, em dezembro de 1987 foi lançado nos Estados Unidos (EUA), o medicamento Prozac® (cloridrato de fluoxetina) que revolucionou o mercado farmacêutico da época (DE ÁVILA, 2014). Dessa maneira, com o aumento da popularidade, três anos após seu lançamento, a fluoxetina se tornou o antidepressivo mais prescrito para o tratamento da depressão, comparado aos outros ISRS. O grande sucesso se deve ao seu metabólito, a norfluoxetina, ativo com ação prolongada. Por sua vez, a posologia é de uma vez ao dia, custo e efeitos adversos mais brandos, são também pontos positivos da fluoxetina (MACHADO, 2018).

No Brasil, o cloridrato de fluoxetina é o único na classe de ISRS a ser mencionado na relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) e está presente no elenco do

Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF). Sendo indicado para uso nos casos de transtorno depressivo e transtorno obsessivo compulsivo. A fluoxetina tem sua dispensação regulamentada por meio da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e resoluções da ANVISA que a atualizam, com exigência de prescrição em receita de controle especial em duas vias (Lista C1 da Portaria nº 344), esta, deve ficar retida nas farmácias ou drogarias por um prazo de no mínimo dois anos, sendo sujeita ao controle e fiscalização da Vigilância Sanitária local (MACHADO, 2018).

O uso de medicamentos psicotrópicos, em especial de antidepressivos, aumentaram em todas as faixas de idade nas últimas décadas, essa tendência pode ser considerada pela melhora no diagnóstico dos transtornos depressivos, por campanhas para promover e informar população sobre a saúde mental e a aceitação por parte dos pacientes em relação ao tratamento de saúde mental (VICENTE et al., 2015).

Segundo (MACHADO, 2018), os resultados do estudo baseado na Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), confere que a classe dos antidepressivos foi a mais dispensada entre os psicotrópicos com 38,8%. Em seguida vem, os ansiolíticos (36,6%), estabilizadores do humor (13,5%) e antipsicóticos (11,1%). Neste cenário, a fluoxetina aparece em segundo lugar como psicotrópico mais usado. A tabela 1, apresenta os psicotrópicos referidos pelos entrevistados em ordem decrescente de prevalência. Entre os psicotrópicos a fluoxetina aparece como o segundo mais utilizado (11%). Dentre os cinco psicotrópicos mais utilizados, dois eram antidepressivos

Tabela 1: Psicotrópicos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.

Medicamento	% 1	IC95%
Clonazepam	16%	[14,5 - 17,5]
Fluoxetina	11%	[9,7 - 12,4]
Amitriptilina	10,4	[9,2 - 11,8]
Diazepam	8,6	[7,3 - 10,0]
Carbamazepina	6,1	[4,9 - 7,5]

Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

Fonte: MACHADO, 2018

Como mostra a tabela 2, a fluoxetina é o antidepressivo mais usado, com 28,3% do total dos medicamentos citados pela população questionada na pesquisa.

Tabela 2 – Antidepressivos referidos pelos usuários em ordem decrescente de prevalência. PNAUM, Brasil, 2014.

Medicamento	%1	IC95%
Fluoxetina	28,3	[25,3 - 31,4]
Amitriptilina	26,9	[23,9 - 30,0]
Sertralina	10,6	[8,8 - 12,8]
Citalopram	7,2	[5,6 - 9,4]
Paroxetina	4,8	[3,7 - 6,3]
Nortriptilina	4,2	[3,1 - 5,7]
Venlafaxina	3,7	[1,7 - 7,5]
Imipramina	2,9	[2,0 - 4,2]
Escitalopram	2,7	[1,8 - 4,0]

Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós estratificação segundo idade e sexo.

Fonte: MACHADO, 2018

A tabela 3 mostra como a fluoxetina foi amplamente utilizada no tratamento da depressão ou doenças crônicas (85,0% [80,8 – 88,4], no entanto 15% [11,6 – 19,2] foram usados em momentos da fase aguda da doença. Mas o uso principal da fluoxetina revelado pelos entrevistados, foi para o tratamento da depressão com 71%. Na amostra, a depressão aparece com 5,6% [5,2 – 6,1], desta forma 81,3% [77,5 – 84,7] dos pacientes receberam indicação para tratamento medicamentoso; e 90,3% [87,6 – 92,4] já usavam medicamentos. Outras doenças informadas juntos a depressão, foram hipertensão arterial (48,2% [44,6 – 51,8]), logo após a hipercolesterolemia (27,4% [24,0 – 31,0]) e por fim as doenças reumáticas (21,6% [18,7 – 24,8]) (MACHADO, 2018).

Tabela 3 – Motivo de uso de fluoxetina autorrelatado em adultos com vinte ou mais anos. PNAUM, Brasil, 2014.

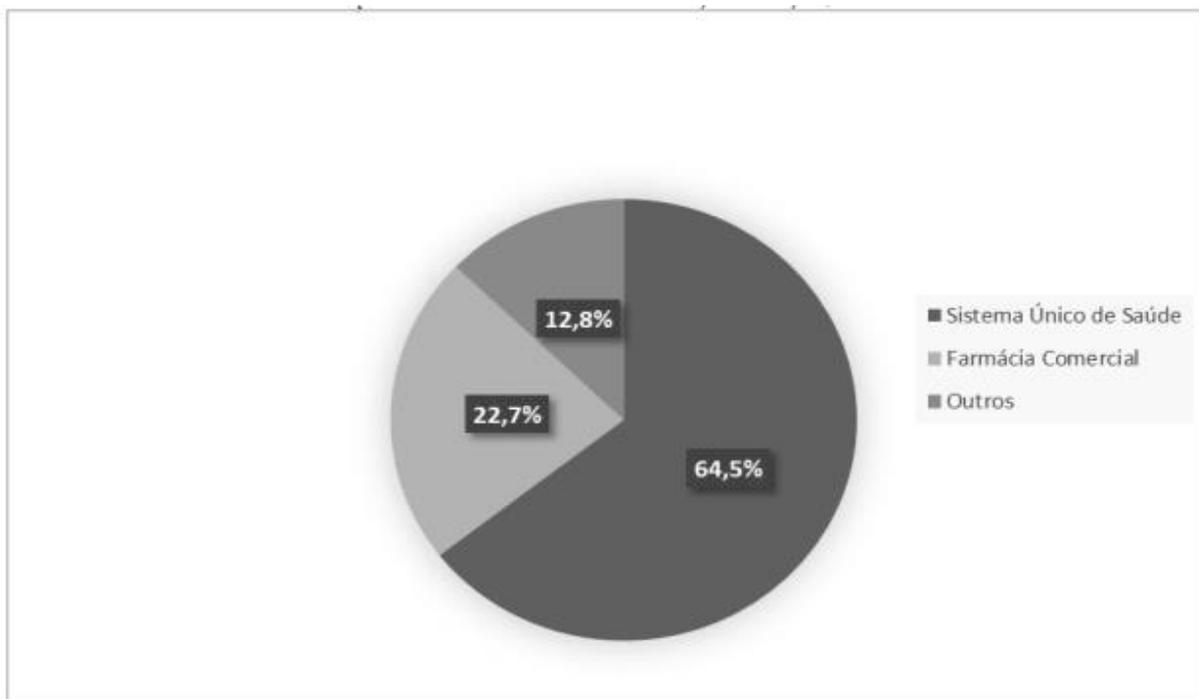
	Motivo de uso	
	% 1	[IC95%]
Doenças crônicas	84,9	[80,8 – 88,4]
Depressão	71,0	[65,3 – 76,2]
Outra doença crônica	13,9	[9,6 – 19,6]
Eventos agudos	15,1	[11,6 – 19,2]
Dormir ou nervos	10,5	[7,6 – 14,3]
Outro evento agudo	4,6	[2,9 – 7,2]

Valores ajustados pelos pesos amostrais e por pós-estratificação segundo idade e sexo.

Fonte: MACHADO, 2018

Conforme mostra a figura 3, foram identificados como maioria da fluoxetina consumida no Brasil, sendo fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (64,5% [57,2 – 71,1]). O Gráfico 1 apresenta os principais locais de obtenção desse medicamento.

Figura 4 - Fontes de obtenção de fluoxetina. PNAUM, Brasil, 2014.



Fonte: MACHADO, 2018

Ainda conforme (MACHADO, 2018), a fluoxetina foi o antidepressivo mais utilizado, com 24,8%, de acordo com um estudo feito em uma Unidade de Saúde da Família do município de Porto Alegre (RS). Este estudo teve a finalidade de conhecer o padrão de consumo de medicamentos de uso psiquiátrico e o perfil dos seus consumidores. Reforçando a constatação que a predominância no uso dos psicofármacos está nas classes de antidepressivos com (63,2%), antiepiléticos com (29,7%) e ansiolíticos com (26,1%) (ROCHA; WERLANG, 2013).

4 DISCUSSÕES

Os tópicos desse estudo foram divididos em histórico do medicamento Prozac® (cloridrato de fluoxetina), farmacocinética, farmacodinâmica, contraindicações, efeitos adversos, efeitos clínicos do fármaco e, por último, retomou-se o objetivo geral do trabalho que é a relação da fluoxetina com a depressão, por meio de uma revisão de literatura.

No presente foi destacado o processo biológico que ocorre no organismo humano, sendo a provável causa da depressão em decorrência da deficiência das monoaminas transmissoras que ocasionam a falta de neurotransmissores nas fendas sinápticas do cérebro, processo este que é causado pela recaptação principalmente da serotonina, que por consequência, influencia diretamente no estado de humor do indivíduo. O transtorno depressivo pode variar dentro do seu escopo individual e pode estar relacionado a doenças neurológicas e fatores genéticos, sendo uma das causas mais comuns, o estresse (PAULINO, 2018). Os principais sintomas da depressão mencionados nos resultados são: tristeza, desânimo, falta de apetite e transtorno do sono. Também há alterações cognitivas, principalmente na memória operacional, na atenção e concentração (BASTOS, 2013).

A fluoxetina é mais seletiva, assim sendo, seu lançamento no mercado na década de 1980, trouxe uma melhor aceitação e adesão ao tratamento da depressão, pois são ingeridos apenas uma dose ao dia e seus efeitos adversos mais leves em comparação aos outros ISRS. O fator econômico ajudou muito na popularidade do medicamento, devido ao preço mais acessível à população e a distribuição gratuita pelo SUS. Dessa forma, a fluoxetina se tornou o antidepressivo mais utilizado pelos adultos brasileiros, ficando em primeiro lugar entre os medicamentos mais comercializados e questionados na pesquisa da PNAUM sobre o uso de antidepressivos (PNAUM, Brasil, 2014). Também foi apresentado dados que evidenciam um uso muito significativo da fluoxetina pelas mulheres para o tratamento da depressão, com praticamente o dobro de uso se comparado aos homens, esse resultado pode ser atribuído ao fato das mulheres procurarem os serviços médicos com maior frequência que os homens (GOMES; et al., 2014).

Este estudo mostrou ainda as diferenças do uso da fluoxetina por região e por estados da federação brasileira, considerando que o Sul tem o maior consumo do fármaco. Isso pode ser associado ao melhor acesso aos serviços de saúde, também a hipóteses sobre as diferenças

climáticas na região onde o indivíduo reside, podendo influenciar diretamente ou indiretamente na prevalência da depressão, sendo o Rio Grande do Sul (RS), o maior expoente da doença e do uso da fluoxetina para o tratamento do transtorno depressivo, devido a menor luminosidade solar e temperaturas mais baixas durante metade do ano. Sabendo que a regulação na maioria das funções fisiológicas do ser humano, são dependentes da luz solar e sua falta pode ter relação direta com as alterações no humor, ânimo e energia, conseqüentemente ocasionando a depressão (MACHADO, 2018).

Os efeitos adversos da fluoxetina mais comuns são diarreia, indigestão, perda de apetite, náusea, xerostomia, astenia, tontura, insônia, sonolência, dor de cabeça e tremor. Podendo acontecer também casos de ansiedade e sensação de nervosismo. Reações mais graves são menos relatadas, tais como: cardiovascular e Intervalo QT prolongado, eritema multiforme, hiponatremia, pensamentos suicidas, sendo o efeito mais relatado; a náusea, geralmente leve e diminui com continuidade do tratamento. No entanto, verifica-se que o uso da fluoxetina é seguro e seus efeitos adversos são muito pouco percebidos, explicando assim a grande quantidade de prescrições médicas e o sucesso deste fármaco no tratamento da depressão (GANÉO NETO, 2021).

Por fim, este estudo trouxe informações sobre a distribuição da fluoxetina no Brasil, onde o SUS é o principal fornecedor do medicamento a população, com 64,5% do total dispensado no país assim, demonstrando que a fluoxetina é o ISRS mais prescrito para depressão no Brasil, fazendo parte do Componente Básico da Assistência Farmacêutica(CBAF), tendo sua distribuição de forma gratuita nas farmácias públicas mediante apresentação de receituário médico conforme estabelece a portaria 344/98 (MACHADO, 2018).

Não foram encontrados muitos estudos na literatura brasileira que relacionassem a fluoxetina ao tratamento específico da depressão. Porém, os poucos artigos e estudos encontrados, enfatizaram sua ação como principal antidepressivo prescrito e dispensado principalmente nas farmácias públicas, mesmo com a concorrência de outros antidepressivos de nova geração.

5 CONCLUSÃO

A fluoxetina é um medicamento antidepressivo da classe dos ISRS, foi lançado no mercado em 1987, pela indústria farmacêutica Eli Lilly com o nome comercial de Prozac®, causando grande inovação no mercado farmacêutico, por ter menos efeitos adversos que os demais antidepressivos tricíclicos, possuir uma posologia simples sendo necessário apenas uma dose ao dia e baixo custo para o consumidor. Sua ação é seletiva, pois se liga (SERT), não deixando o neurotransmissor entrar novamente no neurônio pré-sináptico, desta forma, não acontece a recaptação da serotonina e por consequência ocasionando um alívio dos sintomas da depressão. No entanto, este medicamento também pode provocar efeitos adversos, tais como: insônia, náusea, diarreia, cansaço e dor de cabeça, mas em geral esses efeitos são leves e tendem a passar durante o tratamento.

Já o transtorno depressivo está entre as principais doenças relatadas no Brasil, com grande índice de incapacidade na população adulta. Ele pode ser caracterizado por muitos sintomas, dentre os principais estão: tristeza, desânimo, falta de apetite e transtorno no sono, causando sofrimento e incapacidade produtiva. Sua fisiologia é determinada pela deficiência das monoaminas transmissoras, o que ocasiona uma redução de neurotransmissores nas fendas sinápticas: a serotonina, a dopamina e a norepinefrina. A depressão é uma doença que além de ocasionar redução na qualidade de vida das pessoas, afeta indiretamente familiares e amigos e, também traz grande impacto econômico para o país, pois é uma doença incapacitante para a realização das ABVD's e ainda gera gastos com medicamentos e benefícios previdenciários. A depressão é uma doença que está muito presente nos tempos modernos, pois as pessoas estão mais isoladas e as relações humanas mais distantes pelo uso da tecnologia, devendo ser mais estudada para que sejam encontradas novas formas de profilaxia e tratamento.

A metodologia deste estudo se trata de uma revisão integrativa, a busca por artigos se deu no período de março a maio de 2023. O prazo foi de dez anos para a delimitação das publicações científicas que foram usadas como base na execução deste trabalho. A fluoxetina é um medicamento amplamente utilizado no Brasil e no mundo, porém não foram encontrados muitos estudos sobre a relação do uso deste fármaco no tratamento da depressão. No entanto, os resultados evidenciados neste estudo, até aqui citados, reforçam que o tratamento com a fluoxetina é eficaz e ainda muito utilizado no Brasil.

Esta revisão integrativa da literatura irá agregar conhecimento para futuros estudos sobre a depressão, pois foram compilados os estudos mais recentes disponíveis até o presente momento. Os resultados apresentados nesse estudo podem ajudar a uma maior compreensão sobre o tema, pois estão descritos de forma didática e de fácil entendimento para o público do meio científico e para demais pessoas com interesse sobre o assunto.

O objetivo primário deste estudo foi compreender a fisiopatologia da depressão e a sua afinidade com a fluoxetina, bem como seus efeitos adversos. Este objetivo foi alcançado com sucesso, pois no decorrer desta revisão ficou evidente como se estabelece o processo depressivo e como a ação do medicamento fluoxetina é bem tolerada pelo organismo, ocasionando poucos efeitos adversos mais severos. Os objetivos secundários também foram alcançados com êxito: analisar o efeito esperado na utilização da fluoxetina para o tratamento da depressão e seus impactos na vida de indivíduos adultos brasileiros. Sendo este objetivo demonstrado no estudo com a confirmação por pesquisas que a fluoxetina é o antidepressivo mais prescrito no Brasil para o tratamento da depressão e é o mais dispensado pelo SUS em todo território nacional, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Este trabalho possui potencial para continuação de estudos futuros, visto que se trata de um tema com poucos estudos no Brasil e com o uso da fluoxetina no tratamento de outras doenças além da depressão, tais como: ansiedade e compulsão alimentar e a utilização no tratamento de crianças e idosos, que podem ser acometidos por efeitos adversos mais fortes, devido à idade e a presença de comorbidades secundárias.

6 REFERÊNCIAS

ANDREWS, Paul W. et al. A serotonina é superior ou inferior? A evolução do sistema serotoninérgico e seu papel na depressão e na resposta antidepressiva. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews** , v. 51, p. 164-188, 2015.

BARROS, Marilisa Berti de Azevedo et al. Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros–PNS 2013. *Revista de Saúde Pública*, v. 51, 2017. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Depress%C3%A3o+e+comportamentos+de+sa%C3%BAde+em+adultos+brasileiros%E2%80%93PNS+2013&btnG= Acesso em: 02 abr. 2023.

BASTOS, Andre Goettems; TRENTINI, Clarissa Marceli. Psicoterapia psicodinâmica e tratamento biológico com fluoxetina: comparação de resposta cognitiva em pacientes deprimidos. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 29, p. 437-446, 2013.

BELLIS, Mary. *The History of the Antidepressant Prozac*. ThoughtCo. 2019. Disponível em: <https://www.thoughtco.com/history-antidepressant-prozac-4079788>. Acesso em: 13 de abril de 2023.

CORDIOLI, Aristides V. Efeitos principais e efeitos colaterais das drogas antiobsessivas e seu manejo. *Revista Brasileira de Psiquiatria* , v. 23, p. 58-61, 2001.

DA FONSECA PRIETSCH, Rafael. ESTUDO DA PRESCRIÇÃO DE ANTIDEPRESSIVO FLUOXETINA NO TRATAMENTO PARA A DEPRESSÃO NA CIDADE DE PELOTAS. *Revista eletrônica de Farmácia*, v. 12, n. 2, p. 52-71, 2015.

DE SOUSA PAULINO, Paulo Henrique. ESTUDO TEÓRICO DA FLUOXETINA. 2018. São João Del-Rei. 26 p. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso de Química) Universidade Federal de São João del-Rei. Disponível em: https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Paulo_H_S_Paulino.pdf Acesso em: 18 abr. 2023.

GANÉO NETO, Laerte. " Pílula da felicidade": síntese e legado da Fluoxetina. 2021. Araraquara. 48 p. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso de Química) Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/213673/ganeoneto_1_tcc_araiq.pdf?sequence=5 Acesso em: 25 mar. 2023.

GREGOLETI, Viviane; SCORTEGAGNA, Silvana Alba; PORTELLA, Marilene Rodrigues. Rastreamento sociodemográfico e clínico de indivíduos com depressão. Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento, v. 21, n. 1, 2016. Disponível em: <file:///C:/Users/ser/Downloads/sacarlos,+Envelhecimento+v21,+n1+--+artigo11.pdf> Acesso em: 29 mar. 2023.

MACHADO, Alexandre Vaz. O uso de fluoxetina e fatores associados: estudo populacional. 2018. Brasília. 69 p. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Brasília. Disponível em: https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/32076/3/2018_AlexandreVazMachado.pdf Acesso em: 05 abr. 2023.

MACHADO, Sérgio Carlos Eduardo Pinto et al. Fluoxetina: uma alternativa no tratamento da depressão maior. Revista Amrigs. Porto Alegre. Vol. 35, n. 4 (out./dez. 1991), p. 212-215, 1991.

Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane database Syst Rev. 2013 Jul 17;(7):CD004185.

Micromedex® □ Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Atualizado periodicamente disponível em: <https://www.dynamed.com> Acesso em: 15 abr.2023

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 21, p. 24-40, 1999.

Rocha BS da, Werlang MC. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. Cien Saude Colet. 2013 Nov;18(11):3291–300.

RODRIGUES, Gisele Bastos; NEGRI, Bárbara França. Avaliação do perfil dos usuários de fluoxetina atendidos por uma farmácia de rede pública em Baldim-MG. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*, v. 6, n. 3, 2018. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Avalia%C3%A7%C3%A3o+do+perfil+dos+usu%C3%A1rios+de+fluoxetina+atendidos+por+uma+farm%C3%A1cia+de+rede+p%C3%BAblica+em+Baldim-MG&btnG= Acesso em: 03 mai. 2023.

Stopa SR, Malta DC, Oliveira MM de, Lopes C de S, Menezes PR, Kinoshita RT. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015 Dec;18(suppl 2):170–80.

Vicente ART, Castro-Costa É, Diniz BS, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Loyola Filho AI de. Antidepressant use and associated factors among the elderly: the Bambuí Project. *Cien Saude Colet*. 2015 Dec;20(12):3797–804.

WALKER, F. R. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*, v. 67, p. 304-317, 2013

WONG, D. T.; BYMASTER, F. P.; ENGLEMAN, E. A. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sciences*, v. 57, n. 5, p. 411–441, 1995. 20. Disponível em: <https://www.lilly.com/products/historic-products> Acesso em 10 de maio de 2023.