

AVALIAÇÃO DE PRESCRIÇÕES MÉDICAS CONTENDO CLORIDRATO DE FLUOXETINA, COMO AGENTE ANTI-OBESIDADE, EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

NOELY CAMILA TAVARES CAVALCANTI¹
EVANDRO MEDEIROS¹
LARISSA SANTANA DE MARIZ NOGUEIRA¹
RAQUEL CORREIA CARNEIRO²
GIOVANA DAMASCENO SOUSA³
LEILA BASTOS LEAL⁴

1. Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Av. Prof. Arthur de Sá s/n, 50740-520, Recife, PE.
2. Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade, UFPE.
3. Curso de Farmácia da Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, PE.
4. Departamento de Farmácia, UFPE, Supervisora da Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade, Recife, PE.

Autor responsável: N.C.T. Cavalcanti. E-mail: noely.cavalcanti@nudfac.com.br

INTRODUÇÃO

O Brasil e diversos países da América Latina experimentaram uma rápida transição demográfica, epidemiológica e nutricional. As características e os estágios de desenvolvimento da transição diferem entre os vários países da América Latina, com alguns em estágios avançados e outros, não. No entanto, um ponto chama a atenção: o marcante aumento na prevalência de obesidade nos diversos subgrupos populacionais para quase todos os países latino-americanos (Oliveira, 2004).

Atualmente a obesidade é considerada um agravo importante para as sociedades modernas, tendo em vista seu avanço em diferentes partes do mundo, com cerca de 396 milhões de pessoas (9,8% da população global) obesas (Malterud et al., 2009). Em países desenvolvidos, trata-se de um importante problema de saúde pública, e de acordo com a Organização Mundial de Saúde, uma epidemia global. A prevalência da doença também está crescendo intensamente na infância e na adolescência, tendendo a persistir na vida adulta:

cerca de 50% de crianças obesas aos seis meses de idade, e 80% das crianças obesas aos cinco anos de idade, permanecerão obesas na vida adulta (Abrantes et al., 2002).

Numerosos estudos demonstraram que a etiologia dessa doença encontra-se em fatores etiopatogênicos múltiplos e complexos, que alteram o balanço energético e são classificados em genéticos, metabólicos, nutricionais e psicossociais, e parecem interagir, levando a um balanço calórico positivo, predispondo a um fenótipo obeso. O estilo e qualidade de vida, assim como tabagismo, etilismo, alimentação inadequada, sedentarismo, estresse físico e psicológico são fatores relevantes na causa da obesidade. Entre as mulheres, o uso de contraceptivos, deve ser levado em consideração (Ramos et al., 2003). Além de fatores ligados a saúde física, os indivíduos com sobrepeso, particularmente crianças e adolescentes, apresentam frequentemente baixa auto-estima, afetando com isso seu desempenho escolar e os relacionamentos sociais (Abrantes et al., 2002).

Além de ser uma enfermidade crônica, o tratamento da obesidade é feito em longo prazo e de forma multidisciplinar para se obter o êxito desejado. No entanto, muitas pessoas recorrem exclusivamente ao tratamento farmacológico, seja consumindo medicamentos termogênicos; medicamentos que afetam a absorção de nutrientes ou medicamentos que reduzem a ingestão de alimentos por inibição do apetite ou aumento da saciedade (Rendon, 2006).

Os medicamentos anorexiantes com ação noradrenérgica levam ao aumento predominante do tônus noradrenérgico, produzindo redução de peso corpóreo por meio da diminuição da ingestão de alimentos via estimulação hipotalâmica, além de possuírem pequena ação termogênica. No mercado brasileiro, estão disponíveis a anfepramona, o mazindol e o femproporex (Mancini et al., 2002).

Já os medicamentos serotoninérgicos, como fluoxetina e sertralina, são drogas fundamentalmente antidepressivas que agem por inibição seletiva da recaptação de serotonina, aumentando a saciedade e vêm sendo utilizados em obesos que se apresentam deprimidos ou com compulsão alimentar desde a década de 80 (Peixoto et al., 2008).

O mecanismo de ação através do qual a fluoxetina exerce seu efeito como agente anorexígeno, reduzindo o peso corporal, tem sido estudado por vários autores e demonstrado benefícios clinicamente significativos. No entanto, o principal problema com a utilização da fluoxetina como agente anti-obesidade é a recuperação de peso em longo prazo (Mancini et al., 2002). Sugere-se que o medicamento seja eficaz apenas por certo período de tempo, entre 20 e 30 semanas, a partir do qual os pacientes tendem a recuperar o peso inicial. Contudo, de acordo com o guia para tratamento da obesidade, o uso desse fármaco deve ser mantido até que não seja mais eficaz ou apresente reações adversas graves e não controláveis. O guia destaca, ainda, que o principal papel da terapia farmacológica é ajudar os pacientes na adesão à dieta e ao exercício físico enquanto perdem peso (National Institutes of Health, 2000).

A fluoxetina é bem absorvida após administração oral, com pico plasmático 4 a 8 horas após administração, é metabolizada no fígado sendo em parte convertida a norfluoxetina (desmetilfluoxetina), metabólito ativo, e possui meia-vida de 1 a 10 dias (Guimarães, 2006).

Devido à fluoxetina estar fortemente ligada às proteínas plasmáticas, drogas que também se ligam

desta forma (varfarina, digoxina) podem concorrer com a mesma, causando mudanças nas concentrações plasmáticas, aumentando assim, o risco de efeitos adversos de uma ou outra droga. No mais, cuidados especiais de administração devem ser observados no caso de dose combinada de fluoxetina com o triptofano, haja vista que este pode aumentar a síntese de serotonina em até duas vezes. O uso associado a agentes simpaticomiméticos deve ser evitado, visto que as anfetaminas, por exemplo, promovem um aumento da liberação de serotonina estocada, aumentando o risco de síndrome serotoninérgica (Marcolin et al., 2004).

Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, a fluoxetina não exibe efeitos anticolinérgicos ou hipotensores por não bloquear os receptores muscarínicos, H₁-histaminérgicos e α -adrenérgicos. As reações adversas mais comumente¹observadas são ansiedade, nervosismo, insônia, sonolência, fadiga, astenia, tremor, cefaléia e distúrbios gastrintestinais, incluindo náusea, vômito, dispepsia e diarreia. Anorexia e perda de peso corpóreo também podem ocorrer. No entanto, a utilização de fluoxetina no tratamento de obesidade está mais associada a sintomas gastrintestinais, distúrbios do sono, diminuição de libido, sudorese, tremor, amnésia e sede (Guimarães, 2006).

Ainda com relação aos medicamentos com ação emagrecedora, a automedicação de “produtos naturais” com esta função, tem aumentado consideravelmente, visto que a população em geral acredita que estes medicamentos não trarão danos a saúde. No entanto, pesquisas demonstram que muitos produtos vendidos como “naturais” apresentam adição em suas formulações, de substâncias anorexígenas sintéticas e coadjuvantes (Azeredo et al., 2004).

Diante do exposto, objetivando diminuir os riscos de intoxicações e assegurar a saúde pública, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RDC 58/2007 proibiu a prescrição, e conseqüente manipulação, de substâncias anorexígenas associadas entre si ou à ansiolíticos, antidepressivos, diuréticos, hormônios e laxantes (Brasil, 2007). Admitindo-se que mesmo após a publicação dessa resolução a prática persiste, no presente estudo foi realizado, na Região Metropolitana da cidade de Recife, uma análise de prescrições médicas visando caracterizar o tipo e o número de associações que estão sendo prescritas e manipuladas pelos profissionais de saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

A verificação das associações não permitidas pela RDC 58/2007 foi realizada através de um estudo transversal de caráter populacional utilizando 185 notificações de receitas coletadas em farmácias magistrais da cidade de Recife no período de junho a dezembro de 2007. Como a fluoxetina foi o anorexígeno de maior incidência, este passou a ser a substância de referência base da pesquisa. Foram analisados dados como a concentração da fluoxetina, número de substâncias por prescrição, associações mais prescritas e associações entre o anorexígeno e outros fármacos. A partir dos dados numéricos obtidos, foi traçado um perfil estatístico tabulado em forma de gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fluoxetina, mesmo classificada terapêuticamente como antidepressiva, possui características anorexígenas e vem sendo prescrita por muitos médicos como mais um subsídio para proporcionar a redução de peso. No referido estudo, a fluoxetina esteve presente em 139 (75,13%) das 185 prescrições avaliadas, valor que demonstrou uma grande incidência da substância nas prescrições médicas.

A concentração usual de fluoxetina para tratamento dos transtornos depressivos é de 20mg diários podendo-se aumentar a dose até 40mg caso os efeitos clínicos não sejam observados (P.R. Vade-Mécum, 2005). Da análise das 139 prescrições foram encontrados 20 diferentes valores para a concentração do anorexígeno, variando de 4 a 60mg. Destes destacaram-se 41 prescrições (29,4%) contendo fluoxetina com 10mg, 38 prescrições (27,3%) com 15mg e 13 prescrições (9,35%) com 20mg.

Sabendo-se que a associação de substâncias entre fármacos sintéticos ou com produtos naturais, produz interações que se realizam por mecanismos distintos, e que estes mecanismos farmacocinéticos podem interferir nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção e mecanismos farmacodinâmicos que podem afetar o sítio de ação ou a ação farmacológica, a junção de várias substâncias numa mesma prescrição visando o aumento no efeito desejado pode vir a causar sérios problemas para os pacientes (Tres, 2006).

Os dados obtidos mostraram uma grande variação na quantidade de substâncias, sintéticas e naturais, prescritas por receita, destacando 30 prescrições (21,58%) com 10 substâncias citadas, 26 prescrições (18,7%) com 3 substâncias, 14 prescrições (10,07%) com 5 substâncias observando até 2 prescrições (1,43%) com 16 substâncias.

De acordo com a figura 1 verifica-se que são criadas associações contendo fármacos com efeitos variados, mas sempre possuindo um anorexígeno associado a diuréticos, ansiolíticos, antidepressivos e fitoterápicos. As associações mais encontradas tendo a fluoxetina como anorexígeno principal foram, na maioria das vezes, com hidroclorotiazida, clordiazepóxido, cáscara sagrada e fucus.

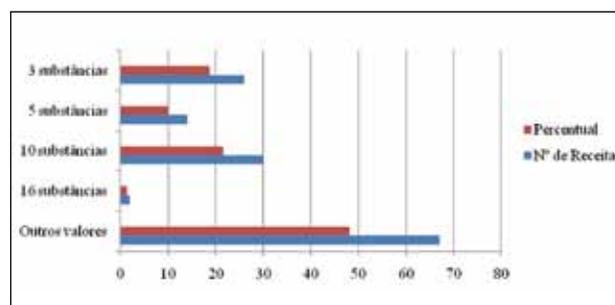


Figura 1. Número de substâncias prescritas por receituário.

A cáscara sagrada é um laxante do tipo estimulante e atua acelerando a velocidade com a qual os alimentos são eliminados e também age diminuindo a absorção de nutrientes. É contra-indicada para casos de obstrução ou estreitamento intestinal, falta de tônus muscular, enfermidades do cólon, apendicites, dores abdominais, estado de desidratação severa, assim como, para crianças e mulheres em período de lactação. A venda ao público é restrita devido a sua toxicidade e o seu uso contínuo pode produzir danos nas células do trato gastrointestinal (Candau, 2007). Este fitoterápico não deve ser associado a diuréticos tiazídicos. No entanto, neste estudo observou-se receitas que continham associação do mesmo com a hidroclorotiazida. Como ambos são espoliadores de potássio, tal combinação associada à recomendação de dietas muito restritivas, tem provocado a ocorrência de hipocalêmias severas, responsáveis por causar arritmias cardíacas e morte súbita. Sabe-se ainda que esse tipo de associação com um anorexígeno (mazindol), um fomentador do metabolismo basal

(levotiroxina) e a fluoxetina, pode provocar estados de inquietação fora de qualquer objetivo terapêutico justificável (Arantes, 2006).

Uma outra substância fitoterápica bastante observada nas prescrições é a alga da família das feofíceas, *Fucus*, que pelo seu alto conteúdo de iodo vem sendo utilizada para estimular a glândula tireóide buscando acelerar o metabolismo para facilitar a perda de peso (Candau 2007).

O iodo é indispensável para a biosíntese dos hormônios tireoidianos, T3 e T4, que aumentam a atividade metabólica de todos os tecidos corporais, aumentam a intensidade basal de consumo de oxigênio e da produção de calor e o crescimento ósseo em crianças. Seu requerimento normal é de 100-200 mg/dia para adultos e de 50 mg/dia para crianças e o excesso, estabelecido em 2 mg ou mais, pode provocar o aparecimento do bócio e hipertireoidismo. Em pessoas com obesidade exógena, sem alterações nas taxas hormonais de T3 e T4, a administração do *fucus* como um medicamento fitoterápico mal prescrito aumentará a secreção destes hormônios, o que provocará um quadro de hipertireoidismo. O *fucus* possui ainda alginina, uma substância que não é absorvida no intestino, induzindo a uma sensação de enchimento gástrico (Quiroz et al., 2004).

Os efeitos adversos da fluoxetina, quando associada a anorexígenos ou fármacos que atuam no sistema nervoso central como estes observados na figura e tabela abaixo, podem vir a causar sérios problemas para os usuários. Sua concentração plasmática e toxicidade se elevam quando administrada concomitantemente com antipsicóticos, benzodiazepínicos (alprazolam, diazepam), antidepressivos e anorexígenos (sibutramina).

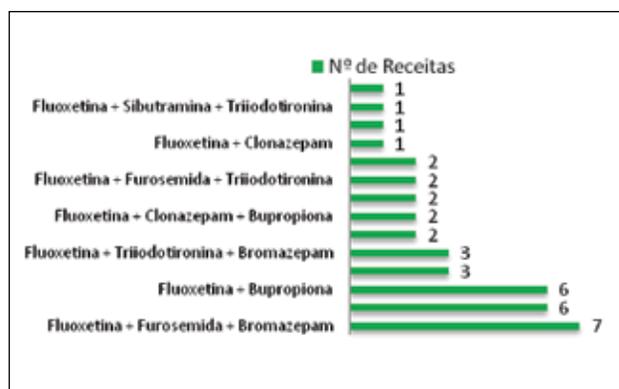


Figura 2. Associação de Fluoxetina com outros fármacos.

Tabela 1. Substâncias regularmente associadas à fluoxetina.

SUBSTÂNCIA	CLASSE TERAPÊUTICA
Bromazepam	Ansiolítico
Clonazepam	Ansiolítico
Triiodotironina (T3)	Hormônio Tireoidiano
Furosemida	Diurético de alça
Bupropiona	Antidepressivo
Famotidina	Antiulceroso
Diazepam	Ansiolítico
Alprazolam	Ansiolítico
Sibutramina	Antidepressivo e Anorexígeno
Indometacina	Antiinflamatório
Tenoxicam	Antiinflamatório não esteroideal
Propranolol	Anti-hipertensivo

Em relação aos hormônios tireoidianos constantemente citados, a fluoxetina age de maneira positiva na enzima iodase I e II encarregadas de converter T4 em T3 e diminuindo a atividade da deiodase III encarregada de metabolizar o T3, aumentando assim, os níveis do hormônio. Este secundariamente, pode exercer seu efeito aumentando a neurotransmissão serotoninérgica potencializando a ação da fluoxetina no organismo (Quiroz et al., 2004).

CONCLUSÕES

Analisando os resultados obtidos, foi possível concluir que a fluoxetina é um fármaco muito utilizado como anorexígeno em prescrições médicas, variando sua concentração entre 4 e 60mg. Contudo, é frequentemente associada a outras substâncias, como os fármacos de origem vegetal, uma vez que acredita-se que os mesmos não trarão danos à saúde.

A cáscara sagrada e o *fucus* são os fitoterápicos mais comumente associados à fluoxetina; a hidroclorotiazida e o clordiazepóxido estão dentre os fármacos sintéticos mais relacionados.

Diante de tudo que foi observado nesta pesquisa, demonstra-se a grande importância da publicação da RDC N° 58/2007.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todas as farmácias que participaram deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, M.M. *et al.* Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste. *Jornal de Pediatria*. v.78, n.4, p.335-340, 2002.
- ARANTES, D.V. Impacto do tratamento de sobrepeso/obesidade sobre os níveis de pressão arterial na Atenção Primária à Saúde. *Rev Bras Med Fam e Com*, v.2, n.7, p.217-227, 2006.
- AZEREDO, F. S. *et al.* Validação de técnica analítica em cromatografia em camada delgada comparativa para identificação de fármacos anorexígenos sintéticos em produtos fitoterápicos. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.1, p.17-24, 2004.
- BRASIL. Resolução – RDC nº 58 de 5 de setembro de 2007. ANVISA, 2007.
- CANDAU, J.R. El farmacéutico ante los productos milagro. *Trastornos de la Conducta Alimentaria*; v.6, p.660-677, 2007.
- GUIMARÃES, C. Tolerabilidade e Eficácia da Fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas. 2006. 131 p. Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/ USP, Ribeirão Preto, São Paulo.
- ALTERUD, K. *et al.* Preventing obesity: Challenges and pitfalls for health promotion. *Patient Education and Counseling*. v.76, p.254-259, 2009.
- MANCINI, M.C. *et al.* – Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.46, n.5, p.497 – 513, 2002.
- MARCOLIN, M.A., *et al.* Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev. psiquiatr. clín.*, 31(2): 70-81, 2004.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH/ NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE, NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY. The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, 2000.
- OLIVEIRA, R.C. A transição nutricional no contexto da transição demográfica e epidemiológica. *Rev. Min. Saúde Púb.* v.3, n.5, p.16-23, 2004.
- PEIXOTO, H.G.E. *et al.* Antidepressivos e o peso corporal. *Rev.Nutr.* v.21, p.341-348, 2008.
- P.R. VADE-MÉCUM: 2005/2006. 10. Ed, São Paulo: Soriak; 2005.
- QUIROZ, D. *et al.* Trastornos del ánimo, psicofármacos y tioróides. *Rev. méd. Chile*, v.132, n.11, p.1413- 1424, 2004.
- RAMOS, M.P.P.A.; Barros Filho, A.A. Prevalência da Obesidade em adolescentes de Bragança Paulista e Sua Relação com a Obesidade dos Pais. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.47, n.6, p.663 – 668, 2003.
- RANG, H.P. *et al.* *Farmacologia*, 5. Ed., Elsevier, 2004, p.209-211.
- RENDON, J.C. Tratamiento Farmacológico de la Obesidad. *Rev Paceaña Med Fam*. v.3, n.3, p.26-32, 2006.
- TRES, J.C. Interaction between medicines and medicinal plants. *An. Sist. Sanit. Navar*. v.29, n.2, p.233-252, 2006.
- WLADYSŁAWA A.D. *et al.* Direct and indirect interactions between antidepressant drugs and CYP2C6 in the rat liver during long-term treatment. *European Neuropsychopharmacology*, v.16, p.580-587, 2006.