

Revisão geral sobre a paroxetina e a evolução da paroxetina XR no tratamento dos pacientes

Felipe de Medeiros Tavares

BREVE HISTÓRICO DA MOLÉCULA

A paroxetina é um psicofármaco que pertence à classe dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs) que foi lançada no mercado norte-americano em 1992^{1,2}. Embora seja considerada um ISRS, apresenta algumas propriedades que a distinguem dos demais representantes do grupo. Além de possuir uma potente inibição da recaptura de serotonina pré-sináptica, apresenta também inibição da recaptura de noradrenalina, desde que usada em doses elevadas (**Figura 1**). Essa característica de inibir a noradrenalina em doses mais elevadas proporciona um considerável efeito antidepressivo à paroxetina³⁻⁵.

PRINCIPAIS INDICAÇÕES DA PAROXETINA

A paroxetina está indicada para o tratamento de uma ampla gama de transtornos mentais. Dentre todos os ISRSs, ela é a preferida para tratar os transtornos de ansiedade, já que possui propriedades de tranquilização e sedação, as quais surgem precocemente no tratamento. Sua faixa terapêutica é ampla, variando de 20 mg/dia até 60 mg/dia. Para o tratamento do transtorno de pânico, a recomendação é iniciar com baixas doses, como 10 mg/dia, podendo chegar até a 60 mg/dia após incrementos de 10 mg/semana. Já para a fobia social e os demais transtornos de ansiedade, a dose inicial recomendada é de 20 mg/dia, podendo chegar a 60 mg/dia, se necessário. Nesse caso, também se recomenda fazer incrementos de 10 mg/ semana⁵.

Título de Especialista em Psiquiatria; Título de Especialista em Psicogeriatria e Psiquiatria Forense pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) e pela Associação Médica Brasileira (AMB); Mestrado pelo Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS-UERJ); *International member: American Psychiatric Association (APA) e Royal College of Psychiatrists (RCPsych)*.

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
de Medeiros Tavares F. Revisão geral sobre a paroxetina e a evolução da paroxetina XR no tratamento dos pacientes. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S34-S38.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4686>



Já para o tratamento da depressão, o indicado é iniciar com 20 mg ao dia, podendo chegar a 50 mg/dia. As dosagens maiores são prescritas para quadros depressivos mais graves, já que o bloqueio da recaptura da noradrenalina é recrutado^{3,5}.

O fármaco apresenta propriedades discretamente sedativas, podendo promover, assim, a melhoria da qualidade do sono (ao contrário, por exemplo, da sertralina, que, a despeito de ser também ISRS, geralmente é ativadora). A paroxetina pode ser o tratamento de escolha para quadros ansiosos comórbidos aos episódios depressivos⁴⁻⁶.

Em doses maiores (acima de 20 mg/dia), a paroxetina exibe atuação sobre outros sistemas de

neurotransmissão, mormente o noradrenérgico, o que poderia explicar, ao menos em parte, a sua eficácia sobre os diversos transtornos mencionados³⁻⁶.

EFICÁCIA DA PAROXETINA FRENTE A OUTROS PSICOFÁRMACOS

Numerosos são os estudos comparando a paroxetina com o placebo e com outras drogas ativas, tais como demais ISRSs, antidepressivos tricíclicos (ADTs), a exemplo da imipramina, e, também, contrapondo-a aos antidepressivos duais (IRSNs), como a venlafaxina.³ Diversas pesquisas mostram que a paroxetina tem eficácia comparável à das demais moléculas mencionadas para os tratamentos de transtornos depressivos (incluindo os quadros mais graves) e de transtornos de ansiedade, e se diferencia do placebo quanto à eficácia, inclusive em longo prazo, nos quadros depressivos comórbidos à ansiedade^{3,6}. Consiste, portanto, em uma molécula amplamente estudada, cujas eficácia e segurança são bastante consagradas¹. Sua tolerabilidade satisfatória, principalmente a da paroxetina de liberação prolongada (XR)⁷, faz dela um dos ISRSs preferidos pelos psiquiatras, uma vez que é mais bem tolerada. Mais adiante descreveremos as características dessa formulação.

A PAROXETINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA (XR) NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são os transtornos mentais mais frequentes na população em geral. Particularmente, na vigência da pandemia do novo coronavírus (Sars-CoV-2), os estudos têm apontado para um importante crescimento desses quadros clínicos na população⁸. Além disso, há pesquisas que evidenciam que há agravamento desses quadros em quem já era paciente, a exemplo do transtorno de pânico e do transtorno de estresse pós-traumático⁹.

A paroxetina possui indicação aprovada pelos órgãos regulamentadores (*Food and Drug Administration/FDA* e Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA) para os mais diversos tipos de transtornos de ansiedade^{5,7}. Sua ação nesses quadros é precoce e sustentada em longo prazo. Trata-se da molécula que possui mais indicações clínicas para transtornos de ansiedade, em bula, dentre todos os ISRSs⁷.

Os benzodiazepínicos são moléculas bastante consagradas para o tratamento dos transtornos de ansiedade. Entretanto o uso em longo prazo está associado à perda da eficácia (taquifilaxia), culminando com a necessidade de incrementos nas dosagens (tolerância). Ademais, possuem diversos efeitos adversos, tais como alterações nos domínios cognitivos, ansiedade de rebote e síndrome de abstinência. Existe, ademais, preocupação com o uso de benzodiazepínicos por idosos e pacientes com histórico de dependência química¹⁰.

Assim, a paroxetina de liberação prolongada (XR) consiste em uma opção elegante frente ao uso dos benzodiazepínicos, pois o início de ação da paroxetina XR nos quadros ansiosos é rápido, eficaz e sustentável em longo prazo. A paroxetina não atua sobre os receptores gabaérgicos, livrando, assim, o paciente dos efeitos adversos e do risco de dependência associado aos benzodiazepínicos^{3,5}.

A prescrição de benzodiazepínicos é comum no início do tratamento com um ISRS, seja nos quadros depressivos ou nos ansiosos, visando a reduzir os efeitos colaterais provocados pelos ISRSs (ativação, insônia, piora inicial dos sintomas ansiosos, inclusive ataques de pânico). O emprego de paroxetina de liberação prolongada, porém, reduz a necessidade de se prescrever um benzodiazepínico nessas circunstâncias, pelas características vantajosas que a molécula apresenta^{3,5}.

A paroxetina de ação prolongada demonstra eficácia e segurança para pacientes portadores de quadros depressivos e dos mais diversos quadros ansiosos, consoante apontamos anteriormente. A literatura mostra que a paroxetina de liberação prolongada é bastante utilizada na prática clínica, com êxito sobretudo para aqueles pacientes deprimidos que se apresentam com quadros ansiosos comórbidos (depressões com características ansiosas), dispensando a prescrição concomitante de benzodiazepínicos também nessas circunstâncias^{1,3,5}.

VANTAGENS DA PAROXETINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA (COMPRIMIDOS XR)

Existem duas formulações de paroxetina disponíveis no mercado: a de liberação imediata (IR) e a de liberação prolongada (XR). Esta última foi desenvolvida para melhorar a tolerabilidade, particularmente, quanto aos efeitos gastrointestinais. Essa formulação permite a absorção mais distal no sistema gastrointestinal quando comparada àquela de liberação imediata. Assim, as taxas de náusea, por exemplo, são significativamente menores para a paroxetina XR quando comparada à paroxetina de liberação imediata¹¹. Esse mesmo estudo de Golden¹² aponta que a paroxetina XR é efetiva e bem tolerada, exibindo melhora sintomática já a partir da primeira semana de tratamento. A paroxetina de liberação prolongada também esteve associada a baixos níveis de abandono de tratamento em virtude de efeitos colaterais. Em parte, as menores incidências de efeitos colaterais e das taxas de abandono do tratamento podem ser explicadas pela ausência de pico plasmático da paroxetina XR quando comparada àquela de liberação imediata. Ademais, a paroxetina de liberação prolongada está relacionada a menores índices de efeitos indesejáveis quando o tratamento é interrompido (também conhecidos como sintomas de retirada)⁵.

A paroxetina de liberação prolongada (XR) consiste em uma forma farmacêutica sólida de uso oral (FFSO). Trata-se de um sofisticado mecanismo, cuja matriz é hidrofílica (**Figura 2**), e que permite a liberação controlada do conteúdo do comprimido, pois contém um revestimento entérico que protege o princípio ativo contra o pH do estômago¹³. Uma vez dentro do duodeno, a matriz hidrofílica começa a se degradar gradualmente, ao longo de aproximadamente cinco horas¹⁴.

Assim, em virtude das características muito satisfatórias mencionadas, a paroxetina na formulação XR (liberação prolongada) favorece significativamente a adesão ao tratamento, quando comparada à formulação de liberação imediata.

CONCLUSÃO

A paroxetina é um fármaco com eficácia consagrada para os tratamentos de quadros depressivos

e de diversos tipos de transtornos de ansiedade. Também é utilizada com frequência em quadros depressivos com ansiedade associada. A formulação da paroxetina de liberação prolongada (XR) consiste em uma alternativa interessante aos comprimidos convencionais, pois apresenta características que diminuem a incidência de efeitos colaterais gastrintestinais, favorecendo, assim, a tolerabilidade e aumentando, consequentemente, a adesão ao tratamento^{13,14}.

BIBLIOGRAFIA

1. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Medicamentos: informações básicas - Paroxetina. Psicofármacos: consulta rápida. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 279-81.
2. Zohar J, Stahl S, Möller HJ, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, et al; European College of Psychopharmacology (ECNP) Neuroscience Applied. Neuroscience based Nomenclature (NbN2R) - Second edition. [Internet]. The Netherlands: ECNP; 2018. Disponível em: <https://nbn2r.com/>. Acesso em: maio de 2020.
3. Ehmke CJ, Nemeroff CB. Paroxetine. In: Schatzberg, A F; Nemeroff, C B. Textbook of Psychopharmacology. 5th edition. Arlington: American Psychiatric Association; 2017. p. 385-418.

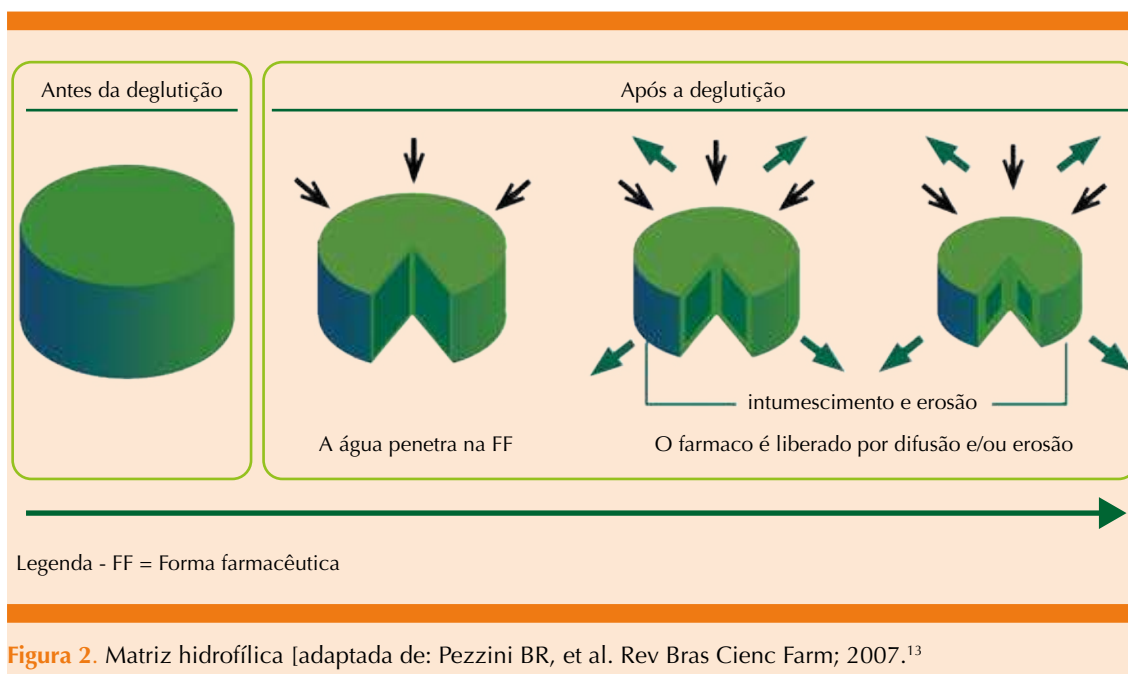


Figura 2. Matriz hidrofílica [adaptada de: Pezzini BR, et al. Rev Bras Cienc Farm; 2007].¹³

4. Stahl SM. Paroxetine. In: Stahl's Illustrated: antidepressants. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 52-3.
5. Stahl SM. Paroxetine. In: The prescriber's guide: Stahl's Essential Psychopharmacology. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p.451-8.
6. Stahl SM. Paroxetine. In: Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 298-9.
7. Roxetin XR®. [Bula]. Aparecida de Goiânia – GO: Supera RX Medicamentos LTDA.; 2016. Disponível em: https://superafarma.com.br/wp-content/uploads/dlm_uploads/2019/07/roxetin-20-mg-bula-paciente.pdf. Acesso em: maio de 2020.
8. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020 May 8;20764020927051. doi: 10.1177/0020764020927051. [Epub ahead of print].
9. Ozamiz-Etxebarria N, Dosal-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica*. 2020 Apr 30;36(4).
10. Piccin J, Costa MLB, Manfro GG. Benzodiazepínicos e hipnóticos. In: Associação Brasileira de Psiquiatria; Nardi AE, Silva AG, Quevedo JL, organizadores. PROPSIQ – Programa de Atualização em Psiquiatria. Ciclo 4. Sistema de Educação Continuada à Distância, v. 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. 0.83-127.
11. Higuchi T, Hong JP, Jung HY, Watanabe Y, Kunitomi T, Kamijima K. Paroxetine controlled-release formulation in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japan and Korea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Dec; 65(7):655-63.
12. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dubé EM. Efficacy and Tolerability of Controlled-release and Immediate-release Paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psych*. 2002;63(17):577-84.
13. Pezzini BR, Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev Bras Cienc Farm*. 2007;43(4):491-502.
14. Bang L, Keating GM. Paroxetine controlled release. *CNS Drugs*. 2004;18(6):355-64.