

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Paula Melaine Tribéss

**POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO  
ANTIDEPRESSIVOS**

Florianópolis

2020

Paula Melaine Tribéss

**POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO  
ANTIDEPRESSIVOS**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Miriam de Barcellos Falkenberg

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Tribéss, Paula Melaine  
Potenciais interações medicamentosas envolvendo  
antidepressivos / Paula Melaine Tribéss ; orientadora,  
Miriam de Barcellos Falkenberg, 2020.  
69 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Antidepressivos. 3. Interações  
medicamentosas. 4. Segurança do paciente. 5. Uso racional  
de medicamentos. I. Falkenberg, Miriam de Barcellos. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em  
Farmácia. III. Título.

Este trabalho é dedicado à minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, e em especial à minha mãe por sempre me apoiar, me incentivar e acreditar em mim. Por sempre vibrar com as minhas conquistas e estar presente nos momentos em que eu quis desistir. Agradeço por ter me proporcionado a experiência e possibilidade de morar e estudar em outra cidade. Também agradeço ao meu namorado pelo apoio, paciência e incentivo ao longo destes anos.

Agradeço aos professores da Universidade Federal de Santa Catarina por todos os ensinamentos, experiências e por me tornar uma profissional responsável e com excelência em nosso ofício.

Agradeço em especial a minha professora orientadora, Miriam, pela paciência, por me auxiliar, me ensinar tanto e me acompanhar no final dessa trajetória.

Agradeço a todas as pessoas que passaram por mim no decorrer desses seis anos, pois todos me deixaram algum ensinamento. Agradeço às minhas amigas, que sempre se fizeram presentes nos momentos de alegria e tristeza, e me ajudaram em tantos momentos.

A minha caminhada com vocês se tornou mais bonita.

E por fim, agradeço a Deus, pela minha saúde e por mais essa conquista.

## RESUMO

A depressão vem atingindo uma considerável parcela da população e representa uma das principais causas de incapacidade, resultando em aumento da utilização de antidepressivos. Associações entre medicamentos podem levar a interações medicamentosas (IM), com potencial risco para o paciente. Estima-se que a ocorrência de IM seja 3 a 5% em pacientes que utilizam menos de 4 medicamentos, atingindo 20% entre aqueles que fazem uso de 10 a 20 medicamentos simultaneamente. No presente estudo realizou-se uma revisão integrativa da literatura, em que foram descritas e discutidas as interações medicamentosas mais relevantes envolvendo os antidepressivos, bem como possibilidades de atuação do farmacêutico. As buscas foram realizadas nas bases de dados: LILACS, Pubmed, Scielo e Scopus. O processo de seleção foi dividido em três fases: triagem preliminar por leitura dos títulos, seleção de artigos a partir da leitura dos resumos e leitura na íntegra dos artigos selecionados. A busca inicial resultou em 6030 artigos e foram selecionados 43 artigos para compor a revisão integrativa. Entre os antidepressivos mais envolvidos em IM destacam-se os ISRS e os ADT; os anticonvulsivantes e os anti-hipertensivos foram as classes mais frequentemente reportadas em IM. Através de cuidados farmacêuticos, pode-se prevenir e detectar reações adversas relacionadas a IM, alertar os prescritores e sugerir eventuais mudanças na posologia ou no esquema terapêutico, contribuindo para melhorar a eficácia e segurança da farmacoterapia.

Palavras-chaves: Antidepressivos, interações medicamentosas, segurança do paciente, uso racional de medicamentos.

## **ABSTRACT**

Depression is a major public health issue and considering that potential drug interactions (DI) may affect the pharmacotherapy, the objective of this review was to describe the most relevant drug interactions involving antidepressants, as well as to discuss the pharmacist's role in the management and prevention of these interactions. An integrative review was performed on LILACS, PubMed, SciELO, and SCOPUS databases. The selection process included reading the titles; reading of selected abstracts and full reading of selected articles. The initial search resulted in 6030 articles and 43 articles were selected for the integrative review. Among the antidepressants most involved in drug interactions, selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants stand out; anticonvulsants and antihypertensives were most frequently cited in the publications. Through pharmaceutical care, it is possible to prevent and detect adverse reactions related to drug interactions, as well to alert prescribers and to suggest changes in dosage or therapeutic regimen, contributing to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

Descriptors: antidepressive agents, drug interactions, patient safety.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Hipótese monoaminérgica para depressão.....	14
<b>Figura 2</b> Estrutura de (A) imipramina e (B) amitriptilina ADT, representantes da classe dos antidepressivos tricíclicos.....	15
<b>Figura 3</b> Estrutura da iproniazida, representante da classe dos inibidores da monoamina oxidase .....	16
<b>Figura 4</b> Estrutura da (A) fluoxetina e (B) paroxetina, representantes da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina.....	16
<b>Figura 5</b> Estrutura da venlafaxina, representante da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina.....	17
<b>Figura 6</b> - Estrutura da trazadona, representante da classe dos inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2.....	17
<b>Figura 7</b> Estrutura da bupropiona, representante da classe dos inibidores seletivos da recaptação de dopamina.....	18
<b>Figura 8</b> Estrutura da reboxetina, representante da classe dos inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina.....	18
<b>Figura 9</b> Estrutura da mirtazapina, representante dos antidepressivos noradrenérgicos e específico serotoninérgicos.....	19
<b>Figura 10</b> Estrutura da vortioxetina, representante dos antidepressivos multimodais.....	19
<b>Figura 11</b> Locais de ação dos antidepressivos nas terminações nervosas noradrenérgicas (alto) e serotoninérgicas (embaixo).....	20
<b>Figura 12</b> Número de artigos identificados e selecionados nas bases de informação, conforme descritores e limites estabelecidos, exclusão das duplicatas e corpus selecionado.....	26

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> Classificação dos antidepressivos. ....	15
<b>Quadro 2</b> Bases de dados e estratégias de busca. ....	25
<b>Quadro 3</b> Quantidade de artigos selecionados em cada fonte de informação. ....	27
<b>Quadro 4</b> Inibidores CYP450. Conforme a intensidade da inibição, diferenciam-se inibidores fortes (F), moderados (M), fracos (f) ou informação não encontrada (NE). ....	29
<b>Quadro 5</b> Substratos CYP450 .....	30
<b>Quadro 6</b> IM levantadas na revisão de literatura e sua classificação, de acordo com a gravidade, bem como potenciais efeitos das interações segundo a base Drugs.com. ....	31

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> Metodologia dos estudos da amostra.....	28
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

AD	Antidepressivo
ADT	Antidepressivo tricíclico
AINE	Anti-inflamatório não esteroidal
AM	Antidepressivo multimodal
AN	Antineoplásico
ANES	Antidepressivo noradrenérgico e específico serotoninérgico
AUC	Área sob a curva
C <sub>max</sub>	Concentração plasmática máxima
CYP	Citocromo P
DCI	Doença cardíaca isquêmica
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EA	Efeito(s) adverso(s)
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECT	Eletroconvulsoterapia
IC	Insuficiência cardíaca
IM	Interação medicamentosa
IMAO	Inibidor(es) da monoamina oxidase
IRNE	Inibidor(es) seletivo(s) de recaptção de norepinefrina
IRSA	Inibidor(es) de recaptura de 5-HT e antagonista ALFA-2
ISRS	Inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina
ISRSN	Inibidor(es) seletivo(s) da recaptção da serotonina e noradrenalina
MeSH	Medical Subject Headings
NVPO	Náuseas e vômitos pós-operatórios
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PIM	Potenciais interações medicamentosas
SS	Síndrome serotoninérgica
TDPM	Transtorno disfórico pré-menstrual
TPM	Tensão pré-menstrual

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	13
2.	JUSTIFICATIVA .....	23
3.	OBJETIVO .....	23
3.1.	Objetivos gerais.....	23
3.2.	Objetivos específicos.....	23
4.	METODOLOGIA .....	24
4.1.	PERGUNTA NORTEADORA .....	24
4.2.	BUSCA NA LITERATURA.....	24
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	26
5.1.	IM com antidepressivos ADT .....	35
5.2.	IM com antidepressivos ISRS .....	36
5.2.1.	ISRS e AINE .....	39
5.3.	IM com antidepressivos ISRSN .....	40
5.4.	IM entre antidepressivos e varfarina .....	41
5.5.	IM com vortioxetina.....	42
5.6.	IM com mirtazapina .....	43
5.7.	Antidepressivos e antineoplásicos.....	43
5.8.	Tamoxifeno e antidepressivos .....	44
6.	CONCLUSÃO.....	46
	REFERÊNCIAS.....	47
	APÊNDICE A – Informações dos artigos selecionados.....	52

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é um distúrbio mental, caracterizado por tristeza persistente e perda de interesse em atividades que a pessoa normalmente gosta, acompanhada por uma incapacidade de realizar atividades diárias. Além disso, o paciente pode apresentar perda de energia, alteração no apetite e/ou sono, ansiedade, concentração reduzida, indecisão, inquietação, sentimentos de inutilidade, culpa ou desesperança, além de pensamentos de automutilação ou suicídio (OMS, 2016). Reconhecida como problema de saúde pública, a depressão interfere diretamente e de maneira significativa na vida econômica, pessoal, profissional e social do indivíduo (SILVA; FUREGATO; JUNIOR, 2003). Estima-se que cerca de 10% das pessoas possam apresentar a doença durante a sua vida (CAMPIGOTTO, 2008). O transtorno depressivo atinge 4,4% da população geral, sendo a principal causa de incapacidade (OMS, 2015), e parece afetar a cada ano um número maior de pessoas, em especial do sexo feminino (OMS, 2016). Entre os anos de 2005 e 2015 houve um aumento de mais de 18% dos casos de depressão no mundo (OMS 2017). Segundo previsão, em 2020 a depressão iria ocupar o segundo lugar entre as doenças incapacitantes do mundo (RIBEIRO, 2014).

Neste contexto, de acordo com a OMS, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão da América Latina e o segundo com maior prevalência nas Américas, ficando atrás somente dos Estados Unidos (OMS, 2017).

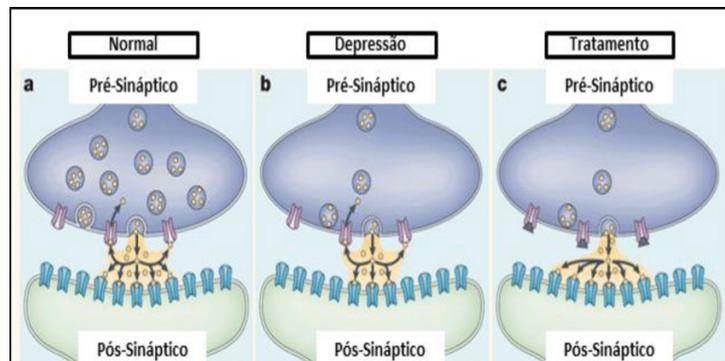
Segundo dados, 5,8% dos brasileiros são diagnosticados com depressão (OMS, 2017). Conseqüentemente, o consumo dos medicamentos classificados como antidepressivos (AD) é alto e aumenta mais ainda, visto que seus efeitos são amplos e aplicáveis para diferentes enfermidades, como no controle da dor neuropática (HENNEMANN-KRAUSE; SREDNI, 2016), ou para o tratamento de sintomas como dor, insônia e náusea em pacientes oncológicos (REINERT *et al.*, 2015).

A doença é resultante de uma interação complexa de fatores sociais, psicológicos e biológicos. Após passarem por eventos complexos da vida, como situação de desemprego, luto ou algum trauma psicológico, as pessoas são mais propensas a desenvolver depressão. As possíveis causas biológicas parecem estar associadas com várias hipóteses, como a hipótese hormonal, a hipótese da hipersensibilidade de receptor, ou ainda hipótese neurotrófica, propondo que o estado depressivo está relacionado à redução da neuroplasticidade e atrofia neuronal em áreas do cérebro relacionadas com o humor e a memória (RABELO *et al.*, 2015).

Como indicado pela Figura 1, outra possível causa biológica desta patologia parecem estar associadas à deficiência dos neurotransmissores monoaminérgicos, em especial da noradrenalina e da serotonina (VISMARI; ALVES; PALERMO-NETO, 2008).

**Figura 1** Hipótese monoaminérgica para depressão.

(a) Em condições normais os neurotransmissores monoaminérgicos (em amarelo) são liberados e se ligam a receptores em neurônios pós-sinápticos, podendo ser recaptados por transportadores específicos (em rosa) em neurônios pré-sinápticos. (b) Pacientes com depressão apresentam diminuição nos níveis sinápticos. (c) O bloqueio dos transportadores (inibição da recaptação) faz com que os neurotransmissores permaneçam na fenda sináptica e atuem sobre os receptores pós-sinápticos.



Fonte: CASTREN, 2005

Em 2013, foi publicada uma atualização pelo DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição), reconhecendo 8 distúrbios sobre transtornos depressivos, incluindo transtorno de desregulação perturbadora do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno depressivo induzido por substância / medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. Embora as mulheres tenham maior risco de depressão geral, elas também correm risco de transtorno disfórico pré-menstrual, influenciados por hormônios reprodutivos. Uma mudança importante foi a separação dos transtornos bipolares dos transtornos depressivos. (KUPFER, 2014)

Os antidepressivos são classificados de acordo com sua estrutura química ou ação farmacológica. Os antidepressivos tricíclicos (ADT), por exemplo, são caracterizados pela estrutura cíclica. Já para as demais classes, a classificação é feita a partir do seu mecanismo de ação (MORENO, 1999). No quadro 1 tem-se uma relação entre as classes de antidepressivos e os principais fármacos disponíveis no mercado.

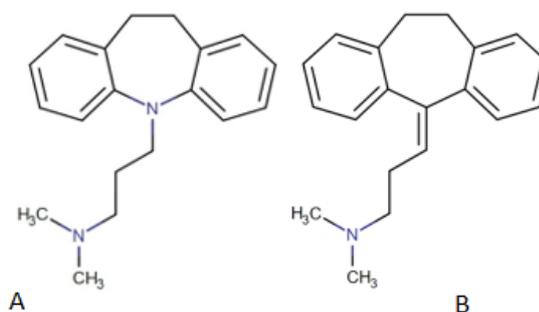
**Quadro 1** Classificação dos antidepressivos.

Classes	Principais fármacos
Antidepressivos tricíclicos (ADT)	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina e nortriptilina
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	Fenelzina, iproniazida, isocarboxazida e tranilcipromina
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN)	Desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprana e venlafaxina
Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA)	Nefazodona, trazodona
Inibidor seletivo de recaptação de norepinefrina (IRNE)	Reboxetina
Inibidor seletivo de recaptura de dopamina (ISRD)	Amineptina, bupropiona
Antidepressivo noradrenérgico e específico serotoninérgico (ANES)	Mirtazapina
Antidepressivos multimodais (AM)	Vortioxetina

Fonte: Adaptado de RANG et al, 2016

O primeiro grupo de fármacos desenvolvido para o tratamento da depressão foi designado como antidepressivos tricíclicos (ADT), tendo como protótipos a imipramina (Figura 2a) e a amitriptilina (Figura 2b).

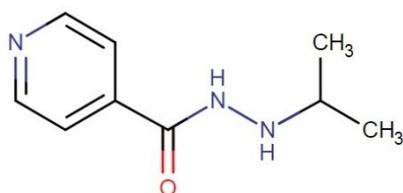
**Figura 2** Estrutura da (A) imipramina e (B) amitriptilina, representantes da classe dos antidepressivos tricíclicos.



Fonte: Drugbank, 2020.

Em seguida, foram desenvolvidos os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), como exemplo a iproniazida (Figura 3) (WARD e AZZARO, 2005). Embora sejam considerados muito eficazes, os inibidores da monoamina oxidase apresentam muitos efeitos colaterais causados pela inespecificidade de sua ação farmacológica (MORENO, 1999; RANG et al., 2016)

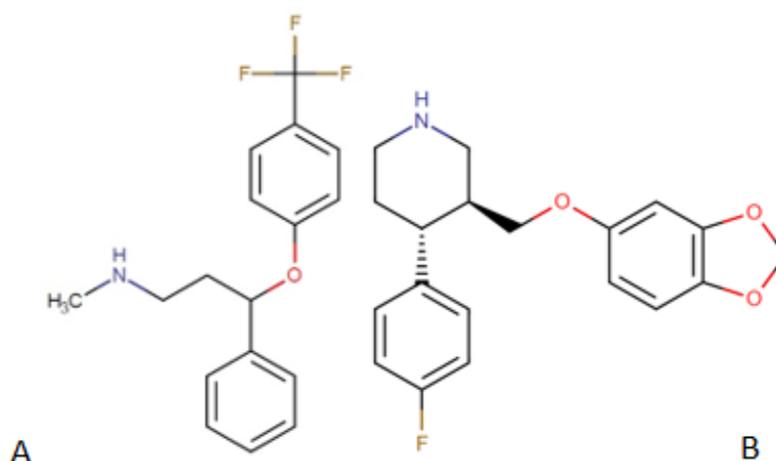
**Figura 3** Estrutura da iproniazida, representante da classe dos inibidores da monoamina oxidase



Fonte: Drugbank, 2020.

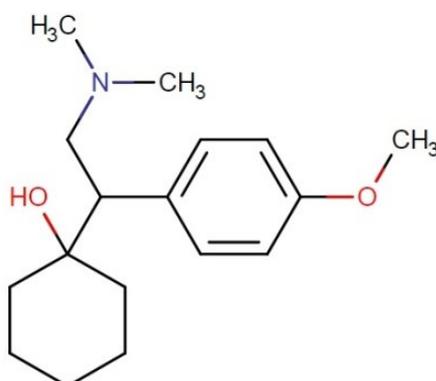
Os antidepressivos de segunda geração, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como por exemplo a fluoxetina (Figura 4A) e a paroxetina (Figura 4B) e inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN), como a venlafaxina (Figura 5) possuem maior seletividade farmacológica em relação à captura de serotonina (5-HT), apresentam maior eficácia e são mais seguros em relação aos fármacos de primeira geração (O'DONNELL; SHELTON, 2012).

**Figura 4** Estrutura da (A) fluoxetina e (B) paroxetina, representantes da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina.



Fonte: Drugbank, 2020.

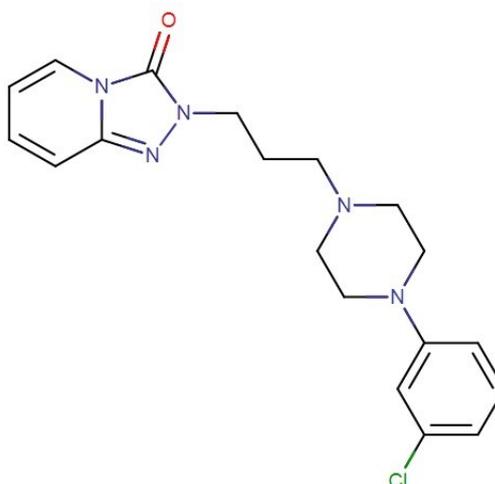
**Figura 5** Estrutura da venlafaxina, representante da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina.



Fonte: Drugbank, 2020.

Os inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (ISRA) são outra classe de segunda geração com um perfil reduzido de efeitos adversos (EA) e IM ; cujo mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina, e também atividade antagonista a receptores alfa-1-adrenérgicos e anti-histamínicos (CANTARELLI; MARCOLIN, 2006). Um exemplo dessa classe é o fármaco trazadona (Figura 6)

**Figura 6** - Estrutura da trazadona, representante da classe dos inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2.

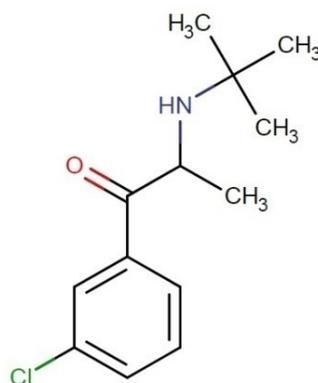


Fonte: Drugbank, 2020.

A bupropiona é a principal representante da classe de inibidores seletivos da recaptação de dopamina (ISRD) (Figura 7) - que também é utilizada no tratamento da dependência à nicotina – possui atividade noradrenérgica e dopaminérgica. Já a reboxetina (Figura 8) foi o primeiro composto comercializado da classe dos inibidores seletivos da

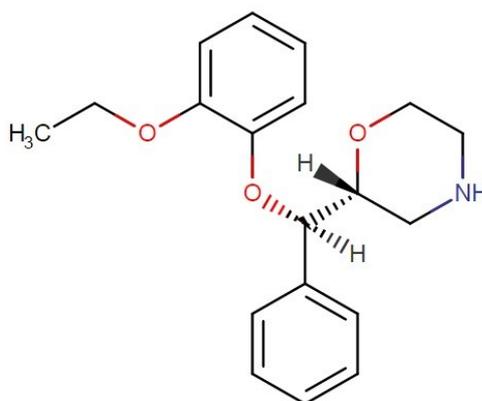
recaptação de norepinefrina (IRNE) – tendo atividade seletiva sobre a recaptação da norepinefrina. Importante destacar que não apresenta afinidade significativa sobre receptores adrenérgicos e muscarínicos (MORENO; HUPFELD-MORENO; SOARES, 1999).

**Figura 7** Estrutura da bupropiona, representante da classe dos inibidores seletivos da recaptação de dopamina.



Fonte: Drugbank, 2020.

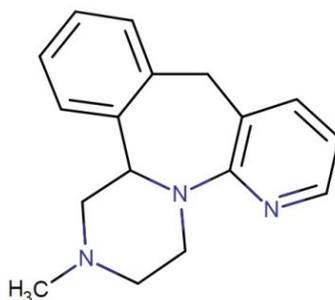
**Figura 8** Estrutura da reboxetina, representante da classe dos inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina.



Fonte: Drugbank, 2020.

Além das classes mencionadas, a mirtazapina é um antidepressivo noradrenérgico e específico serotoninérgico (ANES) (Figura 9), sua ação se dá pelo aumento da atividade noradrenérgica e serotoninérgica; além disso é antagonista de receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos e 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> pós-sinápticos, além de ter afinidade pelos receptores histamínicos H<sub>1</sub>, o que explica seu efeito sedativo (STIMMEL *et al.*, 1997).

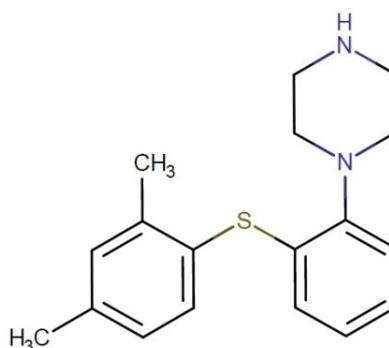
**Figura 9** Estrutura da mirtazapina, representante dos antidepressivos noradrenérgicos e específico serotoninérgicos.



Fonte: Drugbank, 2020.

Por fim, os antidepressivos multimodais (AM), também chamados de moduladores serotoninérgicos, como exemplo a vortioxetina (Figura 10), modulam simultaneamente um ou mais tipos de receptores de serotonina, inibindo a recaptação da serotonina (CHEN *et al.*, 2017).

**Figura 10** Estrutura da vortioxetina, representante dos antidepressivos multimodais.



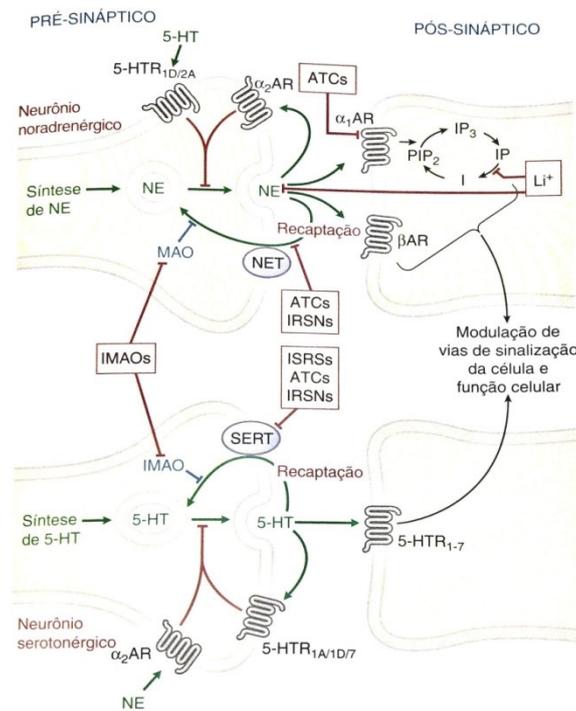
Fonte: Drugbank, 2020.

Como demonstrado na Figura 11, nos terminais pré-sinápticos, os fármacos ISRS, IRSN e ADT aumentam a neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica, bloqueando os transportadores de norepinefrina ou serotonina (O'DONNELL; SHELTON, 2012). O mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos envolve a inibição de captura de serotonina e norepinefrina em nível pré-sináptico, através da competição pelo sítio de ligação do transportador das aminas; afetam também os receptores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos de tipo 1,  $\alpha_2$  e beta-adrenérgicos e serotoninérgicos.

Os ISRS são tão eficazes quanto os ADT, porém são menos propensos a causar efeitos adversos. Apresentam seletividade em relação à inibição de captura de serotonina sobre a norepinefrina, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica.

Já os inibidores da monoamina oxidase inibem irreversivelmente e não distinguem as duas isoenzimas MAO-A e MAO-B, que estão localizadas nas mitocôndrias e metabolizam monoaminas, como a norepinefrina e a serotonina. A redução na atividade da MAO resulta em aumento na concentração desses neurotransmissores (NEVES, 2015).

**Figura 11** Locais de ação dos antidepressivos nas terminações nervosas noradrenérgicas (alto) e serotoninérgicas (embaixo).



Fonte: O'DONNELL; SHELTON, 2012.

Medicamentos são cada vez mais utilizados para prevenção, tratamento de sintomas ou cura de enfermidades, muitas vezes em associações que podem ter como objetivo a potencialização de efeitos terapêuticos, a diminuição de efeitos adversos e/ou a diminuição de doses terapêuticas. Entretanto, muitas vezes as prescrições são feitas por diferentes médicos, sem o conhecimento de outros medicamentos já em uso pelo paciente. O uso concomitante pode levar a interação medicamentosa, com potencial risco para o paciente. Por isso, é de extrema importância que os profissionais da saúde tenham conhecimento sobre os potenciais riscos destas interações (MORENO et al., 2007).

A interação medicamentosa (IM) é definida como uma resposta farmacológica em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros (LEÃO; MOURA; MEDEIROS, 2014). Potenciais interações medicamentosas (PIM)

podem ser benéficas, quando proporcionam melhora no efeito terapêutico ou reduzem a toxicidade: entretanto, podem ser prejudiciais quando favorecem o aparecimento de reações adversas ou diminuem o efeito de um ou ambos os fármacos (JACOMINI; SILVA, 2011).

Com o aumento da prática da polifarmácia, o estudo sobre PIM vem crescendo em importância entre os problemas relacionados com medicamentos (SILVA et al., 2010).

Estima-se que a ocorrência de IM seja 3 a 5% em pacientes que utilizam menos de 4 medicamentos, atingindo 20% entre aqueles que fazem uso de 10 a 20 medicamentos simultaneamente (GOTARDELO et al., 2014).

As IM podem resultar no aumento do número de internações hospitalares (YAMAGATA *et al.*, 2018), com aumento de gastos para o sistema de saúde; e para pacientes já internados, pode ser motivo para prolongamento do tempo de hospitalização (SCRIGNOLI; TEIXEIRA; LEAL, 2016).

As IM podem ocorrer já durante o processo de preparo da medicação (incompatibilidade medicamentosa ou interação farmacêutica). Ainda, IM podem ocorrer após a administração do medicamento, envolvendo a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação) dos fármacos envolvidos, ou envolvem a farmacodinâmica, quando se relacionam ao efeito farmacológico propriamente dito, seja este devido ao mecanismo de ação envolvendo ligação ao mesmo receptor farmacológico ou receptores distintos. Desta forma, as IM são classificadas de acordo com a etapa em que ocorrem: farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica (PEREIRA, 2007).

As interações farmacêuticas são eventos físico-químicos e ocorrem durante o preparo e administração de dois ou mais medicamentos, ou seja, quando administrados na mesma solução ou misturados no mesmo recipiente (PIATO; BERTOLLO; DEMARTINI, 2013). As interações podem resultar na perda de atividade de um ou ambos os fármacos ou potencialização de EA (KAWANO et al., 2006).

Quando as IM afetam a absorção, distribuição, metabolização ou excreção de fármacos, são chamadas de interações farmacocinéticas, podendo alterar tanto a magnitude como o início e duração do efeito. Quando causam modificações no efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento, são consideradas interações farmacodinâmicas. Geralmente essa modificação ocorre nos receptores farmacológicos ou através de mecanismos específicos, podendo causar efeitos sinérgicos ou antagônicos (HOEFLER; WANNMACHER, 2012).

As IM também podem ser classificadas de acordo com a sua gravidade, considerando-se IM “menor” quando causam efeitos clínicos restritos; algumas manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade de efeitos colaterais, mas em geral não requerem

mudança de terapia medicamentosa. Na IM moderada, a interação resulta em exacerbação do quadro clínico e pode requerer mudanças na terapia medicamentosa. Por fim, a IM grave ocorre quando suas consequências podem resultar em danos severos, demandando intervenção médica para minimizar ou prevenir reações adversas graves (LIMA; CASSIANI, 2009).

O impacto das interações entre medicamentos é influenciado por fatores como a idade, condições patológicas e polimorfismo genético, como em algumas das principais isoformas do sistema citocromo P450 (DAVIES et al., 2003).

A síndrome depressiva está frequentemente associada a outras patologias crônicas, o que pode levar a piores evoluções, pior adesão ao tratamento proposto e uma piora na qualidade de vida (TENG et al., 2005). A ocorrência de IM é mais frequente quando há comorbidades e uso de múltiplos medicamentos. Neste contexto, a atuação do farmacêutico poderia contribuir para uma terapia farmacológica bem-sucedida, e maior bem-estar do paciente.

Entre as possíveis atuações do farmacêutico relacionadas à terapia medicamentosa, uma forma de contribuir para a segurança do paciente é realizar revisões das prescrições em busca de PIM (MIRANDA et al., 2012). Além de análises de prescrições, a participação em visitas clínicas e a realização de intervenções sobre os erros identificados são consideradas estratégias para aumentar a segurança no processo do uso de medicamentos (REIS et al., 2013). Uma forma de auxiliar os profissionais de saúde na rotina clínica, e principalmente na identificação de PIM, é a utilização de bases de dados, que compilam dados de PIM publicados em centenas de periódicos, facilitando, assim, o acesso a informações de qualidade, de modo a distinguir PIM potencialmente graves de outras de menor relevância clínica. Algumas destas bases fornecem informações bastante completas sobre as PIM mais bem documentadas e, neste sentido, tais bases acabam sendo bastante empregadas na prática clínica, bem como em trabalhos de investigação prospectiva e retrospectiva de prescrições. O padrão ouro é o sistema MicromedexDrugReax®, bastante utilizado em publicações internacionais e também em trabalhos desenvolvidos em universidades brasileiras (BACKES, 2013), por ter sido disponibilizado pelo Portal Capes até o ano de 2019.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A depressão vem atingindo uma considerável parcela da população e representa uma das principais causas de incapacidade, resultando em aumento da utilização de antidepressivos. Além disso, a depressão está frequentemente associada a outras patologias crônicas. Com isso o indivíduo utiliza múltiplos medicamentos, o que aumenta o risco de IM, um dos principais problemas relacionados aos medicamentos.

Informações sobre as PIM em situações específicas de coadministração de medicamentos são essenciais para reduzir impactos na saúde dos pacientes e nos custos para o sistema de saúde.

## **3. OBJETIVO**

### **3.1. Objetivos gerais**

Realizar uma revisão integrativa da literatura relacionada a potenciais interações medicamentosas envolvendo os fármacos antidepressivos.

### **3.2. Objetivos específicos**

- Abordar potenciais interações medicamentosas mais relevantes para as diferentes classes de antidepressivos.
- Discutir o papel do farmacêutico na prevenção e no manejo dessas interações.

## 4. METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado por meio de uma revisão da literatura do tipo integrativa, e tem como finalidade reunir e resumir o conhecimento científico produzido sobre o tema investigado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

### 4.1. PERGUNTA NORTEADORA

Delimitou-se o tema potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos, objetivando responder as questões norteadoras: Quais são as principais IM envolvendo a classe de fármacos antidepressivos? Quais são os principais riscos associados a estas IM?

### 4.2. BUSCA NA LITERATURA

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta a publicações da área e posterior leitura crítica dos títulos e resumos.

As bases de informação utilizadas foram: Scopus, base especializada PubMed e as bases de dados com cobertura da América Latina LILACS e SciELO. Além dos artigos apontados pelas diferentes plataformas, também foram incluídos artigos relacionados sugeridos pelas plataformas ou referenciados nos artigos selecionados.

Os artigos selecionados foram publicados no período dos últimos 30 anos (1990-2020). Os descritores utilizados – todos presentes no DeCS e MESH - foram: antidepressivos (“antidepressive agents” e os sinônimos “antidepressant drugs”, “antidepressants”); interações medicamentosas (“drug interactions”).

As estratégias de busca foram baseadas nas combinações das palavras-chaves e nas línguas portuguesa e inglesa, e os operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol no período selecionado com dados relacionados a humanos. Como critérios de exclusão, foram eliminadas as publicações em que o artigo na íntegra não estava disponível e que não retratam a temática definida; publicações envolvendo IM com medicamentos não registrados no Brasil; estudos em animais e *in vitro*; e estudos publicados em outras línguas.

Além das plataformas citadas, a análise das IM será feita através da base de dados Drugs.com. De acordo com a gravidade, nesta base de dados as IM são classificadas em

“maiores”, “moderadas” e “leves”, que são definidas da seguinte maneira: (i) “maiores” – podem oferecer risco de morte e/ou necessitar intervenção médica urgente para minimizar efeitos adversos graves; (ii) “moderadas” – podem resultar em exacerbação das condições clínicas do paciente e/ou requerer troca de terapia; (iii) “menores” (leves) – interações medicamentosas com efeitos clínicos limitados, podendo sua manifestação incluir aumento da frequência ou severidade dos efeitos colaterais, mas não requerendo alterações importantes na terapia.

As fontes de informação, estratégias de busca e o número de artigos encontrados estão registrados no quadro 2

**Quadro 2** Bases de dados e estratégias de busca.

<b>FONTES DE INFORMAÇÃO</b>	<b>ESTRATÉGIAS DE BUSCA</b>
LILACS (via BVS)	(tw:(antidepressive agents)) OR (tw:(antidepressant drugs)) OR (tw:(antidepressants)) AND (tw:(drug interactions))
PubMED	"antidepressive agents"[MeSH Terms] AND "drug interactions"[MeSH Terms]
SciELO (via Web of Science)	(antidepressive agents) OR (antidepressant drugs) OR (antidepressants) AND (drug interactions)
Scopus (via periódicos CAPES)	(TITLE-ABS-KEY ("antidepressive agents") AND TITLE-ABS-KEY ("drug interactions"))

Fonte: Autor, 2020.

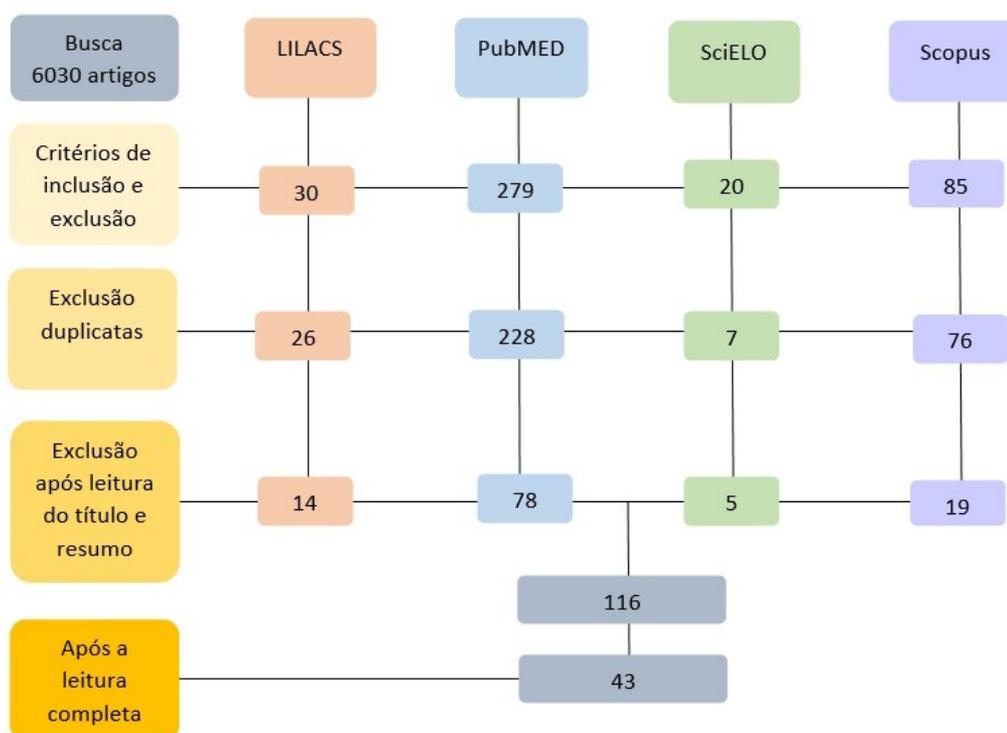
## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra inicial constituiu-se de 6030 artigos, sendo: 52 (LILACS); 3204 (PubMed); 20 (SciELO) e 2754 (Scopus).

Posteriormente à coleta de dados, realizou-se a seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão definidos. Desse modo, dos 52 artigos identificados inicialmente no LILACS, restaram 32 artigos. Mesmo com a aplicação de filtros foi necessário realizar a exclusão manual de artigos, restando 30 artigos. A mesma redução houve na plataforma PubMed, visto que os 3204 artigos identificados foram reduzidos para 279 artigos. No Scopus, após aplicação dos filtros, de 2754 artigos houve a redução para 131, sendo necessário também realizar uma exclusão manual de 46 publicações, totalizando 85. Já no SciELO, após aplicação dos filtros não houve nenhuma alteração no número de artigos encontrados. Além disso, foram retiradas 77 publicações duplicadas por meio do gerenciador de referência Endnote Web.

A partir disso, realizou-se a leitura e análise por título e resumo, resultando na exclusão de 221 artigos. Após a leitura de texto completo, obteve-se a amostra final de 43 artigos.

**Figura 12** Número de artigos identificados e selecionados nas bases de informação, conforme descritores e limites estabelecidos, exclusão das duplicatas e corpus selecionado.



Após a leitura dos títulos e resumos, 116 publicações foram selecionadas para serem lidos na íntegra. Obteve-se uma amostra final de 43 publicações (Quadro 3).

**Quadro 3** Quantidade de artigos selecionados em cada fonte de informação.

<b>Fontes de informações</b>	<b>Artigos selecionados por título e resumo</b>	<b>Artigos selecionados após leitura na íntegra</b>
LILACS	14	10
PubMED	78	19
SciELO	5	2
Scopus	19	12

Fonte: Autor, 2020.

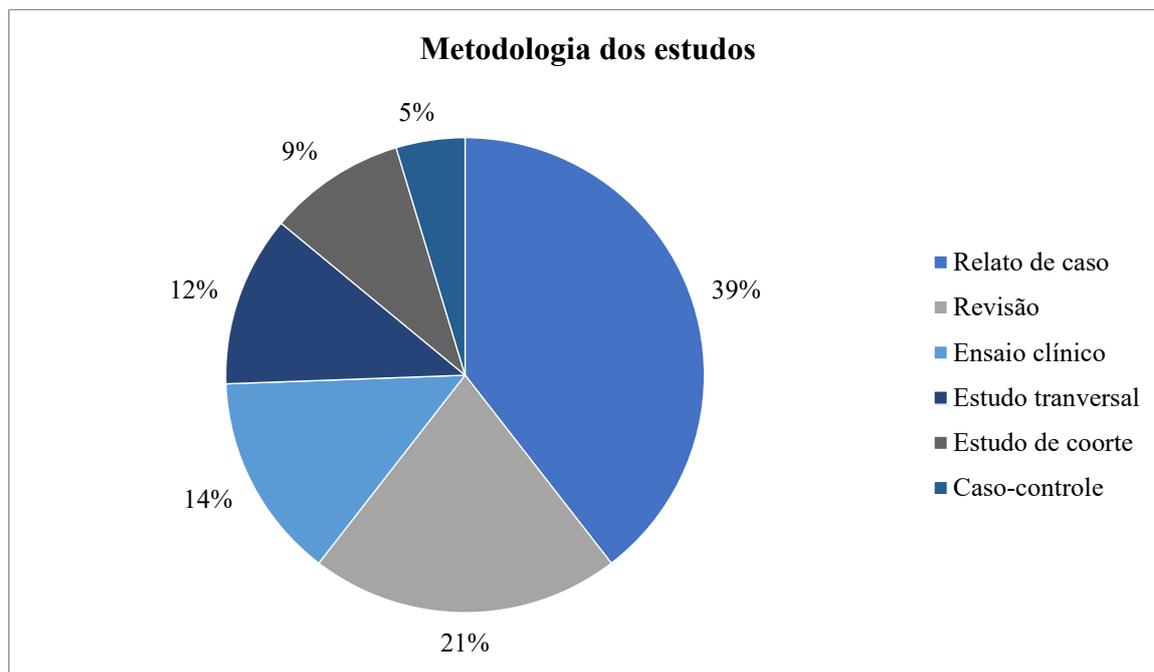
Para comparar e sintetizar, as principais informações foram organizadas em um quadro sinóptico (APÊNDICE A) que contempla dados de identificação do artigo (título, autores, ano de publicação), metodologia utilizada, objetivo do estudo e principais resultados.

Entre as 43 publicações selecionadas para compor o corpus desta revisão, a maior parte foi publicada no ano de 2013 (5 artigos), tendo um decréscimo no ano de 2016 com 4 artigos. Em 2009, 2011, 2012, 2015 e 2017 foram publicados 3 artigos em cada ano. Entre 1997 e 2000, 2005, 2007, 2014 foram publicados apenas 2 artigos em cada ano. Os anos com menor número de publicações foram 1993, 2001, 2003, 2006, 2008 e 2018 com apenas 1 artigo identificado em cada ano.

O principal idioma de divulgação foi a língua inglesa (33 artigos), seguido dos divulgados em espanhol (6 artigos) e português (4 artigos).

Entre as IM identificadas e citadas pelas publicações selecionadas, 53% (23 publicações) abordavam interação com os ISRS, 9% (4 publicações) envolviam os ADT, 12% (5 publicações) envolviam os ISRSN, 7% (3 publicações) referiam-se a IM com vortioxetina e 5% (2 publicações) envolviam o antidepressivo mirtazapina. Além desses, 14% (6 publicações) citavam IM entre diversas classes de antidepressivos e outros medicamentos.

Na análise também foi dada atenção ao percurso metodológico adotado nos artigos. O gráfico 1 revela que 39% (17 publicações) são relatos de casos, 20% (9 publicações) tratam-se de revisões, 14% (6 publicações) são ensaios clínicos, 12% (5 publicações) são estudos transversais, 9% (4 publicações) são estudos de coorte e 5% (2 publicações) são casos-controle.

**Gráfico 1** Metodologia dos estudos da amostra.

Fonte: Autor, 2020.

Os mecanismos de ação diferem entre as classes de antidepressivos e são clinicamente significativos. Durante a escolha do antidepressivo, é importante não só entender o seu mecanismo de ação, mas também sua farmacocinética para evitar possíveis interações medicamentosas em caso de uso associado a outras classes de medicamentos (ERESHEFSKY, 2001). A maioria dos antidepressivos são metabolizados no fígado pelas enzimas de fase I. Trata-se das enzimas do citocromo (CYP) P450, importante família de mono-oxigenases que estão envolvidas no metabolismo de diversos fármacos. As isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 são as que parecem contribuir com maior frequência (BRAZ *et al.*, 2018). Isso faz com que a classe seja alvo provável para IM farmacocinéticas quando usada com fortes indutores ou inibidores do CYP450 (HOFFELT; GROSS, 2016).

Os fármacos podem ser: indutores, ou seja, aumentam a atividade metabólica; inibidores (Quadro 4), quando diminuem a capacidade de uma enzima metabolizar outro fármaco; ou substratos (Quadro 5), quando são metabolizados por uma enzima específica. Sendo assim, quando um fármaco A que é substrato é administrado com outro fármaco B, que é inibidor da mesma enzima, a associação poderá causar um aumento e acúmulo desse substrato A, gerando possíveis reações adversas (BRAZ *et al.*, 2018).



**Quadro 5** Substratos CYP450

<b>Isoenzimas CYP450</b>	<b>Antidepressivos</b>		
CYP1A2	amitriptilina clomipramina desipramina doxepina duloxetina		fluoxetina fluvoxamina imipramina mirtazapina nortriptilina
CYP2B6		amitriptilina bupropiona fluoxetina	
CYP2C9		amitriptilina doxepina fluoxetina mirtazapina venlafaxina	
CYP2C19	amitriptilina citalopram clomipramina	doxepina escitalopram fluoxetina	imipramina nortriptilina venlafaxina
CYP2D6	amitriptilina citalopram clomipramina desipramina doxepina escitalopram fluoxetina		fluvoxamina imipramina mirtazapina nortriptilina paroxetina sertralina venlafaxina
CYP2E1		bupropiona fluoxetina	
CYP3A4/5	amitriptilina citalopram clomipramina doxepina	escitalopram imipramina mirtazapina nefazodona	reboxetina sertralina trazodona venlafaxina

Fonte: adaptado de RENDIC, 2002

O quadro 6 apresenta uma síntese das IM encontradas na revisão de literatura, de acordo com o tipo de IM, ou seja, farmacocinética ou farmacodinâmica, e sua classificação de acordo com sua gravidade, e os potenciais efeitos segundo a base de dados Drugs.com.

**Quadro 6** Classificação de acordo com a gravidade; conforme tipo de IM, diferenciam-se entre farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD) ou informação não encontrada (?); bem como potenciais efeitos das interações segundo a base de dados Drugs.com.

<b>Interação medicamentosa</b>	<b>Classificação</b>	<b>Efeitos da IM</b>
Amitriptilina ou nortriptilina + haloperidol	<b>GRAVE</b> PK	Pode causar prolongamento do intervalo QT (arritmias cardíacas, cansaço, tontura, desmaio, confusão, tremor, dificuldade em respirar). Podem ocorrer EA excessivos da nortriptilina, como boca seca, distúrbios visuais, retenção urinária, tontura, constipação e convulsões
ISRS + ADT (amitriptilina ou nortriptilina + fluoxetina ou paroxetina ou sertralina)	<b>GRAVE</b> PK	A coadministração pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos e potencializar o risco de síndrome serotoninérgica (SS).
Desipramina + nefazodona	<b>GRAVE</b> ?	Pode levar a síndrome serotoninérgica (confusão, alucinação, convulsão, alterações extremas da PA, aumento da frequência cardíaca, febre, sudorese excessiva, tremores, visão turva, músculo espasmo ou rigidez, incoordenação, náusea, vômito e diarreia).
Amitriptilina ou paroxetina + linezolida	<b>GRAVE</b> PK	Pode levar à síndrome serotoninérgica.
Fluoxetina ou fluvoxamina + clopidogrel	<b>GRAVE</b> PK	Essa interação pode diminuir a eficácia do clopidogrel na prevenção de eventos tromboembólicos.

Citalopram + haloperidol	<b>GRAVE</b> PK	Pode levar ao prolongamento do intervalo QT; aumentando o risco de arritmia cardíaca que pode ser grave e potencialmente fatal.
Citalopram + omeprazol	<b>GRAVE</b> PK	Aumenta concentração de citalopram, o que aumenta EA, como arritmia cardíaca.
Citalopram + quetiapina	<b>GRAVE</b> PK	Pode levar ao prolongamento do intervalo QT, aumenta o risco de arritmia cardíaca.
Citalopram + risperidona	<b>GRAVE</b> PK	Pode levar ao prolongamento do intervalo QT, aumentando o risco de arritmia cardíaca.
Venlafaxina + clomipramina ou nortriptilina	<b>GRAVE</b> PK	Pode levar à síndrome serotoninérgica.
Venlafaxina + fluoxetina	<b>GRAVE</b> PK	Pode levar à síndrome serotoninérgica.
Venlafaxina + bupropiona	<b>GRAVE</b> PK	Bupropiona pode causar convulsões e a combinação com outros medicamentos que também podem causar convulsões, como a venlafaxina, pode aumentar esse risco.
Venlafaxina + haloperidol	<b>GRAVE</b> PK	Podem ocorrer prolongamento do intervalo QT.
Vortioxetina + fluoxetina, paroxetina ou bupropiona	<b>GRAVE</b> PK	Pode elevar níveis plasmáticos da vortioxetina, levando a síndrome serotoninérgica.
Vortioxetina + lítio	<b>GRAVE</b> ?	Pode levar a síndrome serotoninérgica.
Mirtazapina + ondansetrona	<b>GRAVE</b> PD	Pode levar à síndrome serotoninérgica e prolongamento do intervalo QT.
Bupropiona ou fluoxetina ou paroxetina + tamoxifeno	<b>GRAVE</b> PK	A coadministração pode diminuir a eficácia do tamoxifeno
Paroxetina + procarbazina	<b>GRAVE</b> PK	Pode ocorrer síndrome serotoninérgica.

Desipramina + cetoconazol	<b>Moderada</b> ?	Pode causa prolongamento do intervalo QT.
Imipramina + cetoconazol	<b>Moderada</b> PK	Pode a aumentar os níveis sanguíneos da imipramina, causando sonolência, boca seca, visão turva, constipação ou retenção urinária.
Amitriptilina + biperideno	<b>Moderada</b> ?	Podem ocorrer prolongamento do intervalo QT.
Amitriptilina + midazolam	<b>Moderada</b> ?	Pode causar efeitos colaterais como tonturas, sonolência, confusão e dificuldade de concentração
Fluoxetina + fenitoína	<b>Moderada</b> PK	Pode aumentar a concentração de fenitoína e causar sonolência, problemas visuais, convulsões, alterações de comportamento, náusea ou descoordenação motora.
Fluvoxamina + carbamazepina	<b>Moderada</b> PK	Leva ao aumento de efeitos da carbamazepina, como respiração superficial, taquicardia, náusea, vômito, oligúria ou anúria, contrações musculares, inquietação, tremores, fala arrastada, tontura ou desmaio.
Fluoxetina ou fluvoxamina + ácido acetilsalicílico	<b>Moderada</b> ?	Pode levar a sangramento, hematoma ou sintomas de sangramento, como tontura; fezes vermelhas ou pretas; tosse ou vômito contendo sangue (fresco ou seco, parecendo borra de café); dor de cabeça severa; fraqueza.
Paroxetina + metoprolol	<b>Moderada</b> PK	Pode aumentar as concentrações de metoprolol e causar arritmia, falta de ar, cianose nas extremidades, tontura, desmaio ou convulsão.
Fluoxetina + propranolol	<b>Moderada</b> PK	Pode ocorrer batimentos cardíacos irregulares, falta de ar, unhas de cor azulada, tontura, fraqueza, desmaio ou convulsão.
Fluoxetina + furosemida	<b>Moderada</b> ?	Pode causar hiponatremia, levando a náusea, vômito, dor de cabeça, letargia, irritabilidade, dificuldade de concentração, comprometimento

		da memória, confusão, espasmo muscular, fraqueza; casos mais graves podem levar a alucinação, desmaio, convulsão, coma.
Fluoxetina + hidroclorotiazida	<b>Moderada</b> ?	Pode levar a hiponatremia.
Fluoxetina + ibuprofeno	<b>Moderada</b> ?	Aumenta o risco de sangramentos.
Citalopram/ fluoxetina/duloxetina + varfarina	<b>Moderada</b> PK	Aumenta o risco de sangramentos.
Vortioxetina + carbamazepina, fenitoína ou rifampicina	<b>Moderada</b> PK	Pode levar a diminuição da concentração de vortioxetina.
Mirtazapina + tacrolimo	<b>Moderada</b> ?	Estudos sugerem que a mirtazapina pode causar prolongamento leve do intervalo QT. Coadministração com outros agentes que prolongam o intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares, como <i>torsade de pointes</i> .
Fluoxetina ou paroxetina + imatinibe	<b>Moderada</b> PK	Coadministração pode resultar em concentrações plasmáticas mutuamente elevadas, devido à inibição competitiva e não competitiva de CYP450.
Trazadona + varfarina	Leve ?	Um relato de caso sugeriu que a trazadona pode reduzir os tempos de protrombina e tromboplastina parcial.
Fluoxetina + ácido valproico	Leve PK	Relatos de casos sugerem que a fluoxetina pode aumentar os níveis de valproato, talvez inibindo o metabolismo hepático. Outro estudo de dois pacientes sugere que o valproato pode aumentar os efeitos terapêuticos da fluoxetina.

Venlafaxina + captopril	IM não encontrada	
Vortioxetina + diazepam ou cetoconazol	IM não encontrada	
Amitriptilina + butilbrometo de escopolamina	IM não informada.	

Fonte: Adaptado de Drugs.com, 2020.

### 5.1. IM com antidepressivos tricíclicos (ADT)

Na prática clínica, normalmente dá-se mais importância às IM graves, porém muitas das IM que apresentam pequeno potencial lesivo aos pacientes, podem trazer complicações, como a interação entre amitriptilina/nortriptilina e haloperidol, da qual já foram relatados vários eventos adversos, sendo que entre eles alguns são mais sérios, como alteração na pressão arterial (PA), convulsões e disritmias (CAMPIGOTTO *et al.*, 2008). Outras IM podem causar efeitos colaterais graves, podendo inclusive levar o paciente a óbito, o que reforça a importância do conhecimento e da identificação precoce.

A associação de fluoxetina e ADT, como amitriptilina ou nortriptilina, pode causar um aumento nos níveis plasmáticos e provocar toxicidade (delírios e convulsões). Caso a dose da fluoxetina não seja reduzida, essa IM pode levar à morte por toxicidade crônica da amitriptilina (CAMPIGOTTO *et al.*, 2008).

A imipramina é um antidepressivo com alto grau de ligação às proteínas plasmáticas (KRISTENSEN, 1983). Em um estudo onde o antidepressivo foi administrado junto com ácido acetilsalicílico, houve uma redução nessa ligação, e conseqüentemente maior concentração de fármaco livre, aumentando a gravidade dos efeitos adversos da imipramina (JUÁREZ-OLGUÍN *et al.*, 2000).

Diferentes isoenzimas do CYP estão envolvidos no metabolismo da imipramina e seu metabólito ativo desipramina. A enzima CYP2D6 está envolvida principalmente na via da hidroxilação e a desmetilação parece ser mediada por pelo menos três isoformas diferentes, CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

O metabolismo desse antidepressivo é afetado por outros fármacos que induzem ou inibem essas enzimas. O estudo realizado por Spina *et al.* (1997), relatou o efeito do cetoconazol, um inibidor específico do CYP3A4 sobre a imipramina e desipramina. Houve alterações na cinética da imipramina, após inibição do CYP3A4, causando diminuição da depuração e prolongamento da meia-vida.

Nefazodona é um inibidor e substrato do CYP3A4, que inibe fracamente CYP2D6, mas não inibe CYP1A2. Já a desipramina, é metabolizada principalmente pela CYP2D6. Um estudo em que houve a coadministração dos dois antidepressivos mostrou que a nefazodona não altera a farmacocinética da desipramina, sendo a administração combinada segura e bem tolerada (KHAN *et al.*, 2007).

A associação entre ADT e anticolinérgicos também é frequente. Por exemplo, as associações de amitriptilina e butilbrometo de escopolamina, ou amitriptilina e biperideno, podem aumentar o aparecimento de reações adversas associadas aos seus efeitos bloqueadores nos receptores de acetilcolina, como xerostomia, visão turva, retenção urinária, constipação e taquicardia.

Segundo um relato de caso feito por González *et al.* (2014), um paciente que utilizava atenolol e hidroclorotiazida para tratamento da hipertensão arterial e amitriptilina para transtorno depressivo grave, necessitou realizar uma cirurgia, onde recebeu midazolam no pré-operatório e fentanila como anestésico. Durante o monitoramento foi observada alteração na pressão arterial e frequências cardíaca, tendo hipotensão arterial e bradicardia. Com a administração do midazolam, a hipotensão foi acentuada pela vasodilatação arterial, como consequência da diminuição da resistência vascular sistêmica induzida por anestésicos, o que potencializa o efeito dos outros fármacos usados.

## **5.2. IM com antidepressivos ISRS**

A síndrome serotoninérgica (SS) é causada por adição ao esquema terapêutico do paciente (ou aumento na dose) de agente serotoninérgico; a síndrome se caracteriza por sintomas relacionados a distúrbios mentais, motores e/ou do sistema autônomo, que podem variar de agitação a coma, convulsões mioclônicas, taquicardia, hipotensão postural e febre (CAVALLAZZ, GREZESIUK, 1999). As manifestações clínicas podem variar, desde ligeiros tremores e diarreia, até contrações musculares, instabilidade autonômica (alterações de pulso, PA e frequência respiratória), e coma (CINTRA; RAMOS, 2008).

Amitriptilina, paroxetina e linezolida intervêm nas vias metabólicas relacionadas à serotonina. A paroxetina inibe seletivamente a recaptação de serotonina pré-sináptica, enquanto

os antidepressivos tricíclicos inibem inespecificamente a recaptação de dopamina, norepinefrina e serotonina. Paroxetina e amitriptilina são metabolizadas pelo fígado através do CYP2D6. Da mesma forma, a paroxetina, um potente inibidor de CYP2D6, impede o metabolismo da amitriptilina, aumentando seus níveis séricos. Esses mecanismos levariam a uma elevação sináptica dos níveis de serotonina. A administração concomitante leva a um aumento da serotonina no espaço sináptico. Além disso, uma fraca inibição da monoamina oxidase A pela linezolida pode estar relacionado a uma inibição parcial da destruição da serotonina (MORALES-MOLINA *et al.*, 2005). Essa IM foi apresentada num relato de caso, em que o paciente apresentou episódio de sonolência, desorientação, confusão, disartria, fraqueza nos membros, taquicardia, hipertensão, hiponatremia e febre (e depois manifestou estado de agitação com hipertonia).

A terapia combinada entre ISRS e ADT é utilizada para casos de depressão resistente. A literatura mostra que a fluoxetina pode aumentar em até quatro vezes as concentrações de imipramina ou desipramina. Foi relatado que a associação entre sertralina e amitriptilina, também aumenta o risco de síndrome serotoninérgica.

Outro estudo apresentou coadministração entre antidepressivos e tramadol, analgésico opioide que também tem ação inibitória sobre recaptação de serotonina e noradrenalina, podendo causar SS (CAMPIGOTTO *et al.*, 2008).

Existe uma importante associação entre a epilepsia e outras patologias psiquiátricas, como o transtorno depressivo (FISCHER *et al.*, 2014), de modo que é comum a administração de anticonvulsivantes e antidepressivos. As isoenzimas CYP1A2, 2C9, 2C19 e 3A4, são induzidas por anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, causando um aumento na taxa de depuração de todos os fármacos que utilizam essas vias; e quando uma dessas enzimas é inibida, a taxa de depuração de seu substrato é reduzida (PEREIRA, 2006). Para exemplificar, quando a fenitoína é associada à fluoxetina, pode ocorrer um aumento da concentração sérica da fenitoína causando toxicidade, pois a fluoxetina possui efeito inibitório sobre a CYP2C9. O mesmo acontece na associação da fluoxetina com o ácido valproico (HERNÁNDEZ; MARÍN, 2017).

Em um relato de caso feito por Martinelli *et al.* (1993), a associação de fluvoxamina e carbamazepina causou aumento nas concentrações séricas da carbamazepina, resultando em sintomas de cansaço, irritabilidade, tontura e tremores.

Interações entre a carbamazepina e outros ISRS já foram relatadas e podem ocorrer principalmente pela inibição da isoenzima CYP2D6 envolvida no metabolismo da

carbamazepina. Fluvoxamina é potente inibidor de CYP2D6 e CYP1A2 (CREWE *et al.*, 1992) o que explica a IM.

Chittaranjan Andrade (2013) relatou caso de um paciente com transtorno obsessivo-compulsivo em tratamento com fluoxetina e clomipramina. O uso dos dois medicamentos em baixas doses é bem tolerado, isso porque ISRS normalmente não causam efeitos adversos graves e a clomipramina em baixas doses também não apresenta EA. Ambos têm ação serotoninérgica podendo causar SS. As interações farmacocinéticas são comuns, pois a clomipramina é metabolizada por CYP1A2, 3A4, 2C19 e seu metabólito ativo pelo CYP2D6. Já a fluoxetina é potente inibidor de CYP2D6 e inibidor moderado de CYP2C19 (JEPPESSEN *et al.*, (1996). Outros ISRS, como fluvoxamina e paroxetina, também interagem com a clomipramina. Já citalopram e escitalopram são inibidores fracos, não interagindo na via metabólica (PRESKORN *et al.*, 2007).

A depressão e a doença cardíaca isquêmica (DCI) normalmente estão associadas. Pacientes com DCI fazem uso de antiplaquetários, como ácido acetilsalicílico ou clopidogrel para evitar eventos isquêmicos futuros, mas quando associados a antidepressivos ISRS, pode aumentar o risco de sangramentos. Além disso, fluoxetina e fluvoxamina são inibidores da CYP2C19, enzima responsável por metabolizar o clopidogrel, podendo comprometer sua eficácia (ANDRADE, 2012).

Outro relato de caso evidencia a interação entre paroxetina e metoprolol, um betabloqueador. Quando o metabolismo de um betabloqueador é inibido, o pico da concentração sérica e a meia-vida aumentarão, resultando no aumento dos efeitos adversos, como bradicardia, bloqueio cardíaco, hipotensão e perda de cardiosseletividade com risco aumentado de bronquioconstrição e homeostase alterada da glicose. A principal isoenzima envolvida é CYP2D6, que é inibida fortemente pela paroxetina. Outros antidepressivos podem causar a mesma IM, como a bupropiona, clomipramina, duloxetina e fluoxetina (ANDRADE, 2013). Um estudo realizado por Fosbøl *et al.* (2009) confirma que o risco de morte em paciente com insuficiência cardíaca é aumentado quando betabloqueadores são coadministrados com antidepressivos. O risco é potencializado quando são antidepressivos ISRS (em relação aos ADT).

Segundo estudo realizado no programa de HIPERDIA por Coelho *et al.* (2009), as interações mais frequentes foram com antidepressivos ISRS. A IM entre fluoxetina (ISRS) e diuréticos como hidroclorotiazida ou furosemida aumenta o risco de hiponatremia; fluoxetina e captopril (ou enalapril) aumentam o risco de hiponatremia e de efeitos adversos dos inibidores

da ECA; interação entre a fluoxetina e propranolol (ou atenolol) pode levar a inibição no metabolismo dos betabloqueadores; já a associação de fluoxetina e glibenclamida aumenta o risco de hipoglicemia.

Com o envelhecimento, é comum que ocorram mudanças fisiológicas e, com isso, alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos (MANGONI; JACKSON, 2003). Além disso, idosos constituem um grupo mais propenso a utilizar mais de dois medicamentos associados, o que aumenta as chances de IM. Um estudo realizado por Salazar *et al.* (2016) avaliou as PIM em pacientes idosos com demência. Entre várias classes de medicamentos utilizados, os antidepressivos se fizeram presentes e as principais IM identificadas foram entre antiplaquetários e citalopram ou escitalopram ou paroxetina, aumentando o risco de sangramentos; IM entre citalopram e omeprazol, quetiapina, risperidona ou haloperidol pode resultar no prolongamento do intervalo QT. Se o paciente apresentar sintomas como: tontura repentina, desmaios, falta de ar ou palpitações, deve procurar atendimento médico imediatamente

Outro estudo realizado por Delahaye *et al.* (2017) mostrou que os antidepressivos mais utilizados entre a população idosa são os ISRS: paroxetina, seguida por escitalopram e citalopram. A associação mais frequente foi entre ISRS e diuréticos, o que aumenta o risco de hiponatremia, que está associada ao comprometimento cognitivo e aumenta o risco de osteoporose e fraturas ósseas. O uso concomitante de ISRS e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) também foi documentada, aumentando o risco de sangramento.

Para pacientes que fazem uso concomitante de medicamentos que elevam o risco de sangramentos, é importante observar o aparecimento de manchas roxas (equimoses), feridas com sangramento excessivo, sangramentos na gengiva e narinas (epistaxe), sangue na urina, fezes com sangue ou enegrecidas (cor borra de café), vômitos com sangue, episódios de cefaleia ou tonturas.

### **5.2.1. ISRS e AINE**

Há evidências de que ISRS aumentam o risco de sangramento gastrointestinal superior, principalmente quando estão associados a AINE (ABAJO, GARCÍA-RODRÍGUEZ, 2008). Por inibirem a recaptção da serotonina nos trombócitos, os ISRS aumentam o risco de sangramento gastrointestinal. Por outro lado, os AINE, que são amplamente utilizados por ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética, causam efeitos adversos nos trombócitos e no trato gastrointestinal (JONG *et al.*, 2003).

O estudo realizado por Jong *et al.* (2003) confirma relatos anteriores de que a coadministração de ISRS e AINE aumenta o risco de efeitos gastrointestinais. O risco é dez vezes maior do que quando um ISRS é utilizado em monoterapia, e quatro vezes maior do que quando apenas AINE são utilizados.

Outro estudo confirmou o risco da coadministração de ISRS e AINE. Os resultados do estudo de coorte realizado por Shin *et al.* (2015) confirmaram o aumento no risco de hemorragia intracraniana.

### 5.3. IM com antidepressivos ISRSN

A venlafaxina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina e noradrenalina. Por apresentar pouca ligação às proteínas plasmáticas e não ter ação significativa sobre o citocromo P450, tem bom perfil para associação com outros medicamentos (SUCAR, 2000).

Uma possível IM entre venlafaxina, nortriptilina e fluoxetina pode ser explicada devido à meia-vida muito longa da fluoxetina, de forma que o efeito inibitório da fluoxetina e da venlafaxina em CYP2D6 poderia aumentar as concentrações séricas de nortriptilina. A inibição de CYP2D6 pela venlafaxina pode ser maior *in vivo* do que *in vitro* (MEYER *et al.*, 1996). Ainda, a fluoxetina poderia ter aumentado as concentrações de venlafaxina inibindo seu metabolismo; as concentrações mais altas de venlafaxina poderiam inibir mais fortemente CYP2D6, levando a concentrações mais altas de nortriptilina (NEMEROFF *et al.*, 1996).

No caso relatado por Benazzi (1997), a paciente fazia uso de fluoxetina e nortriptilina e apresentou efeitos anticolinérgicos leves, como boca seca e prisão de ventre. Ela teve uma recorrência, a fluoxetina foi descontinuada, introduzindo-se venlafaxina em doses gradualmente crescentes, coadministradas com a nortriptilina; a paciente, então, apresentou efeitos anticolinérgicos graves.

O aumento de efeitos colaterais quando a venlafaxina é combinada com outros fármacos psicoativos (fluoxetina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina ou haloperidol e alprazolam) pode ser explicado pelos efeitos anticolinérgicos cumulativos de cada medicamento. Porém, a gravidade dos sintomas e as fracas ações anticolinérgicas da maioria dos medicamentos envolvidos sugerem o contrário. A inibição do metabolismo pela venlafaxina pode ocorrer com a administração de ADT ou haloperidol, inibindo assim o citocromo envolvido no metabolismo da clomipramina (1A2, 2C, 2D6, 3A4), nortriptilina (2D6), desipramina (2D6) e haloperidol (2D6, 1A2). A inibição do metabolismo da venlafaxina pode estar presente em pacientes que tomam fluoxetina simultaneamente, pois esta é um potente

inibidor de CYP 2D6 e 3A, que metabolizam a venlafaxina. Essas associações foram descritas por Benazzi (1998). Outra associação de risco foi relatada em um paciente que iniciou bupropiona com a venlafaxina, apresentando, em alguns dias, piora em seu quadro depressivo. A terapia associando bupropiona e venlafaxina pode ser útil em pacientes que não apresentaram boa resposta à venlafaxina em monoterapia; a bupropiona interage com CYP2D6, enzima responsável pela conversão da venlafaxina em seu metabólito ativo, desvenlafaxina. No caso relatado por Andrade (2013), a bupropiona inibiu CYP2D6, interferindo no metabolismo da venlafaxina, aumentando sua concentração sérica, o que causou síndrome serotoninérgica.

A depressão e a hipertensão arterial apresentam elevada incidência, isso faz com que seja muito comum pacientes fazendo o uso concomitante de medicamentos antidepressivos e anti-hipertensivos (SUCAR, 2000). É de extrema importância conhecer os medicamentos para se fazer uma escolha segura. A IM entre captopril e venlafaxina foi apresentada em um relato de caso (SUCAR, 2000), em que o paciente teve picos hipertensivos. A venlafaxina aumenta de forma potente a neurotransmissão serotoninérgica e, principalmente, a noradrenérgica. Esse aumento da neurotransmissão noradrenérgica pode elevar os níveis da PA. Mesmo tendo excelente resposta clínica em função do aumento da neurotransmissão noradrenérgica, possivelmente a venlafaxina também antagonizou o efeito hipotensor do captopril, mesmo com este em dose duplicada.

#### **5.4. IM entre antidepressivos e varfarina**

Altamente eficaz na redução do risco de eventos tromboembólicos, a varfarina é metabolizada pelas isoenzimas CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4. Alterações no metabolismo, por exemplo, pela indução da isoenzima CYP2C9, podem causar aumento na sua depuração, reduzindo a atividade anticoagulante - ou pela inibição enzimática, aumentando o efeito anticoagulante (TELES *et al.*, 2012). O efeito adverso mais comum e preocupante é o sangramento, e o uso de medicamentos que interagem com a varfarina potencializa esse risco (FELDSTEIN *et al.*, 2006).

Os mais utilizados são os ISRS e tem alto potencial de interação, aumentando o risco de sangramento por inibirem o metabolismo da S-varfarina via CYP2C9 ou inibindo CYP1A2 ou CYP3A4, que metabolizam o enantiômero R. Podem ainda diminuir a agregação plaquetária bloqueando a recaptção da serotonina plaquetária (SCHELLEMAN *et al.*, 2011).

Fluoxetina (inibidor moderado de CYP2C19) e seu metabólito (inibidor moderado de CYP3A4) interferem no metabolismo da varfarina, levando ao aumento da toxicidade.

Segundo estudo realizado por Teles *et al.* (2012), outra classe muito utilizada é a dos ISRSN. A duloxetine é metabolizada por CYP2D6 e CYP1A2, podendo estar envolvida na inibição do metabolismo da varfarina, aumentando o risco de hemorragia. Além disso, a duloxetine se liga fortemente à albumina plasmática, podendo deslocar a varfarina, resultando em efeito tóxico. Já a trazodona liga-se fortemente à albumina plasmática e é substrato das isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4, e seu metabólito é metabolizado por CYP2C19; dessa forma, pode interagir no metabolismo da varfarina, levando a efeitos adversos. Devido a seus efeitos colaterais, os ADT não são recomendados para pacientes com doenças cardiovasculares, pois aumentam o intervalo QT. Já os IMAO são menos utilizados, administrados apenas em pacientes que não respondem ao tratamento com outro antidepressivo (TELES *et al.*, 2012).

### 5.5. IM com vortioxetina

Além de CYP2D6, várias outras isoenzimas CYP estão envolvidas no metabolismo da vortioxetina. Com isso, outros fármacos que são substratos dessas enzimas podem afetar a farmacocinética ou serem afetados (CHEN *et al.*, 2017).

A bupropiona é substrato de CYP2D6 e seus metabólitos são fortes inibidores. Quando coadministrada com a vortioxetina, causou eventos adversos incluindo náusea, dor de cabeça, vômito e insônia devido a aumento na exposição à vortioxetina. O mesmo acontece quando a vortioxetina é administrada com outros inibidores fortes do CYP2D6 como fluoxetina e paroxetina (CHEN *et al.*, 2017).

Outro estudo publicado em 2013 por Chen *et al.* mostrou que houve um aumento na exposição à vortioxetina quando esta é administrada com cetoconazol (inibidor do CYP3A4/5) ou fluconazol (inibidor de CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5), sendo necessário, nesses casos, a diminuição da dose da vortioxetina.

Já a administração da rifampicina (potente indutor de CYP) com vortioxetina levou ao aumento da depuração oral e diminuiu a exposição ao antidepressivo, sendo necessário aumentar a dose da vortioxetina. O mesmo acontece com a administração de vortioxetina e carbamazepina ou fenitoína, pois são fármacos indutores de CYP (CHEN *et al.*, 2013).

A vortioxetina não tem efeito significativo na farmacocinética de etinilestradiol/levonorgestrel (substratos de CYP3A), bupropiona (substrato de CYP2B6) ou omeprazol (substrato de CYP2C19). Em outro estudo realizado, a vortioxetina também não apresentou efeitos significativos sobre a farmacocinética do diazepam e lítio (CHEN *et al.*, 2016).

## 5.6. IM com mirtazapina

A mirtazapina é um antidepressivo com efeito noradrenérgico e serotoninérgico específico, antagoniza receptores 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>2a</sub> (causando efeitos de sedação, alterando sono e apetite) e 5-HT<sub>3</sub> (tendo efeito antiemético). É importante lembrar que devido ao seu mecanismo de ação, em alguns casos pode ocorrer a hipotensão ortostática (SCORALICK *et al.*, 2015). Sua metabolização ocorre por CYP2D6 e CYP3A4 e, em menor grau, por CYP1A2, e mostrou ser inibidor fraco de CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 (FRAILE *et al.*, 2009).

Em relação à inibição dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, PIM foi relatada com ondansetrona, antagonista 5-HT<sub>3</sub>. A mirtazapina inibiu a ligação da ondansetrona aos receptores, inibindo efeito bloqueador sobre náusea e vômitos (KOCH; NANEV, 2012).

O tacrolimo é um fármaco utilizado para imunossupressão em transplantados renais e é metabolizado por CYP3A4, sendo também inibidor de CYP3A4. Portanto, seu uso concomitante com fármacos que são metabolizados através de vias que dependem de CYP3A4, como a mirtazapina, pode afetar o metabolismo dos fármacos associados, aumentando significativamente seus níveis séricos.

No caso relatado por Fraile *et al.* (2009), o episódio de hipotensão pode estar relacionado com altos níveis séricos de tacrolimo, que potencializaram o efeito hipotensor da mirtazapina, possivelmente pela redução da eliminação renal desse fármaco.

Segundo Drugs.com, a IM com tacrolimo embora seja rara, pode provocar prolongamento no intervalo QT. Sendo assim, se o paciente apresentar sintomas como: tontura repentina, desmaios, falta de ar ou palpitações, deve procurar atendimento médico imediatamente.

## 5.7. Antidepressivos e antineoplásicos

Os transtornos psiquiátricos, como a depressão, são mais prevalentes em pacientes oncológicos, afetando cerca de 40% dos pacientes (REINERT *et al.*, 2015). A prescrição desses medicamentos não é apenas para transtornos psiquiátricos, mas também para tratamento de sintomas como insônia, dor ou náusea.

Compartilhar as mesmas vias de biotransformação aumenta o risco de interação medicamentosa entre antidepressivos e antineoplásicos (MIGUEL; ALBUQUERQUE, 2011). Antidepressivos como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina (inibidores do CYP3A4) quando coadministrados com antineoplásicos pode resultar em menor eficácia e/ou aumento de seus efeitos colaterais (REINERT *et al.*, 2015).

No estudo realizado por Reinert *et al.* (2015), várias IM foram relatadas a partir da análise de prontuários dos pacientes. A fluorouracila tem suas concentrações séricas aumentadas quando coadministrada com a fluoxetina, causando risco de toxicidade. Paroxetina pode interferir no metabolismo da ciclofosfamida, aumentando suas concentrações séricas. Já o imatinibe é um potente inibidor de CYP2D6 e CYP3A4, causando um aumento nas concentrações séricas de amitriptilina, com aumento do risco de toxicidade.

Em outro estudo realizado por Kraft *et al.* (2013), pacientes tratados com procarbazina e um ISRS não apresentaram sintomas sugestivos de toxicidade, sugerindo ausência de IM. Portanto, a escolha do antidepressivo deve ser feita almejando a segura e eficácia. Antidepressivos como escitalopram, citalopram, venlafaxina e mirtazapina são boas opção devido ao baixo potencial em inibir CYP450. Por vezes, os efeitos colaterais que estes medicamentos causam podem ser benéficos, como efeitos analgésicos ou antieméticos (MIGUEL; ALBUQUERQUE, 2011; REINERT *et al.*, 2015).

## **5.8. Tamoxifeno e antidepressivos**

O tamoxifeno é utilizado no tratamento de câncer de mama, como antagonista de receptores de estrogênio. Endoxifeno é o metabólito gerado por CYP2D6. Geralmente, os antidepressivos são prescritos nesses casos, não apenas para depressão, mas também para ansiedade e ondas de calor (IRARRÁZAVAL; GAETE, 2016). Muitos desses AD são inibidores ou substratos da via metabólica do tamoxifeno, podendo haver IM quando coadministrados. Antidepressivos tricíclicos, paroxetina e fluoxetina devem ser evitados, pois são fortes inibidores de CYP2D6. Bupropiona, duloxetina e sertralina são inibidores moderados. Já citalopram, desvenlafaxina, escitalopram e vortioxetina são os mais indicados pois não influenciam o metabolismo do tamoxifeno (IRARRÁZAVAL, 2011).

Pensando em efeitos adversos que devem ser evitados, a mirtazapina não inibe CYP2D6, mas pode induzir o excesso de peso, sendo a bupropiona, neste caso a melhor escolha. Um potencial EA da sertralina, vortioxetina e venlafaxina é o vômito, portanto não são as melhores escolhas para pacientes em quimioterapia; venlafaxina e bupropiona podem aumentar a pressão arterial, por isso não são recomendadas como primeira opção em pacientes hipertensos.

IM também podem ser observadas com a coadministração do tamoxifeno, antidepressivo e um terceiro fármaco. Por exemplo, com o tramadol, que pode potencializar uma síndrome serotoninérgica, pois é metabolizado por CYP2D6, afetando a via metabólica

(PARK *et al.*, 2013). Essas IM podem ser observadas também com analgésicos opioides (fentanila), antieméticos (ondansetrona, metoclopramida) e antiparkinsonianos (IRARRÁZVAL; GAETE, 2016).

As informações sobre as IM (como mecanismos e efeitos observados) obtidas através das publicações selecionadas são similares às informações apresentadas na base de dados Drugs.com. Portanto, pode-se sugerir que a base de dados utilizada é uma ferramenta adequada para este tipo de avaliação e que a mesma poderia, eventualmente, ser utilizada na rotina dos profissionais da saúde, caso outras bases de referência, como Micromedex®, não estejam à disposição.

Diante da potencial gravidade das interações envolvendo antidepressivos cabe destacar o importante papel dos farmacêuticos na equipe de saúde, na avaliação da prescrição antes da dispensação dos medicamentos aos pacientes, bem como no monitoramento durante todo o tratamento. Através de cuidados farmacêuticos, pode-se prevenir e detectar reações adversas, alertar os prescritores e sugerir eventuais mudanças na posologia ou no esquema terapêutico, contribuindo para melhorar a eficácia e segurança da farmacoterapia, com reflexos na qualidade de vida dos pacientes e reduzindo os custos para o sistema de saúde advindos de complicações decorrentes das interações medicamentosas.

## 6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesta revisão foi possível constatar que a depressão está frequentemente associada a outras patologias crônicas, o que pode levar ao aumento do número de medicamentos utilizados e a interações medicamentosas. Essas IM podem aumentar os efeitos colaterais, diminuir a eficácia de outros medicamentos, interferindo no resultado do tratamento, podendo ocasionar piora na saúde e, muitas vezes, colocar os pacientes em situações de risco.

Entre os antidepressivos mais envolvidos em IM destacam-se os ISRS e os ADT. Outros psicofármacos, como anticonvulsivantes e os anti-hipertensivos foram as classes com interações mais frequente.

A maioria das IM aqui apresentadas e discutidas foram classificadas pela base de dados Drugs.com como graves ou moderadamente graves, ou seja, oferecem riscos potenciais, podendo ser necessárias intervenções para minimizar ou impedir os efeitos adversos, incluindo, eventualmente, a troca de terapia.

## REFERÊNCIAS

- BACKES, P. Identificação e avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrição de pacientes internados no Hospital Universitário da UFSC. 2013. 151 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina, 2013.
- BALEN, E. et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s.l.], v. 66, n. 3, p.172-177, set. 2017.
- BRAZ, C.L. et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 28, 2018.
- CAMPIGOTTO, K.F. et al. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.1-5, 2008.
- CANTARELLI, M.G., MARCOLIN, M.A. Trazodona: farmacologia e interações medicamentosas. **Rev. psiquiatr. clín.**, v.33, n.6, p.329-336, 2006.
- CAVALLAZZI, L.O.; GREZESIUK, A.K. Síndrome serotoninérgica associada ao uso de paroxetina: relato de caso. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 57, n. 3B, p. 886-889, set. 1999.
- CEDRAZ, K.N.; SANTOS JUNIOR, M.C. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. **Rev Soc Bras Clin Med**. v. 12, n.2, abr-jun, 2014.
- CHEN, G., HØJER, A.-M., AREBERG, J., NOMIKOS, G. (2017). Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, n. 6, p. 673–686, 2017
- CINTRA, P.; RAMOS, A. Síndrome serotoninérgico: manifestações clínicas, diagnóstico, terapêutica. **Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca**, 2008.
- COUTINHO, M.P.L. et al. Depressão, um sofrimento sem fronteira: representações sociais entre crianças e idosos. **Psico-USF**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.183-192, dez. 2003.
- CREWE, H.K. et al. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 34, n. 3, p. 262–265, set. 1992.
- DAVIES, S.J.C.; EAYRS, S.; PRATT, P. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Bristol, v. 57, n. 4, p.464-472, nov. 2003.
- DITADI, A.C.; COLET, C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista Contexto & Saúde**, Ijuí, v. 9, n. 18, p.29-36, 2010.

- DUARTE, M.B.; REGO, M.A.V. Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.691-700, mar. 2007.
- DUNCAN, D. et al. Antidepressant interactions with warfarin. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 13, n. 2, p. 87–94, 1998.
- ERESHEFSKY, L. Antidepressant drug interaction considerations. **Manag Care**, v.10, n. 8, p. 10-22, 2001.
- FELDSTEIN, A.C. et al. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 9, p. 1009-1015, 2006.
- GARCIAS, C.M.M et al. Prevalência e fatores associados ao uso de antidepressivos em adultos de área urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, em 2006. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 24, n. 7, p.1565-1571, jul. 2008.
- GOTARDELO, D.R. et al. Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, [s.l.], v. 9, n. 31, p.111-118, 24 abr. 2014.
- HAMMES, J.A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga- droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.349-354, dez. 2008.
- HENNEMANN-KRAUSE, L.; SREDNI, S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. **Revista Dor**, São Paulo, [s.1], v. 17, 2016.
- HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados: Interações de Medicamentos. **Ministério da Saúde**, Brasília, 2012.
- HOFFELT, C., GROSS, T. A review of significant pharmacokinetic drug interactions with antidepressants and their management. **The Mental Health Clinician**, v. 6, n. 1, p.35–41, 2016.
- JACOMINI, L.C.L.; SILVA, N.A. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossupressores sintéticos e biológicos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 51, n. 2, p.168-174, abr. 2011.
- JEPPESEN, U. et al. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 51, n. 1, p. 73–78, 1996.
- KAWANO, D.F et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 42, n. 4, p.487-495, dez. 2006.
- KUPFER, D.J. Depression and the new DSM-5 classification. **Medicographia**, v. 34, n. 4, p. 521-525, 2014.

LEÃO, D.F.L.; MOURA, C.S.; MEDEIROS, D.S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.311-318, jan. 2014.

LIMA, R.E.F.; CASSIANI, S.H.B. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.222-227, abr. 2009.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, v. 17, n.4, out-dez, 2008.

MERZ, B. **Six common depression types**. 2017. Disponível em: <<https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/six-common-depression-types>>. Acesso em: 12 out. 2019.

MIRANDA, T.M.M. et al. Interventions performed by the clinical pharmacist in the emergency department. **Einstein** (São Paulo), [s.l.], v. 10, n. 1, p.74-78, mar. 2012.

MORENO, A.H. et al. Atenção farmacêutica na prevenção de interações medicamentosas em hipertensos. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, São Paulo, v. 25, n. 4, p.373-377, mar. 2007.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.24-40, maio 1999.

NEVES, A.L.A. Tratamento Farmacológico da depressão. 2015. 55 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

O'DONNELL, J.M.; SHELTON, R.C. Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade. In: BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012. Cap. 15. p. 397-415.

OPAS/WHO. **Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde, OMS lança a campanha “Vamos conversar”**. 2017. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5385:com-depressao-no-topo-da-lista-de-causas-de-problemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamos-conversar&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:com-depressao-no-topo-da-lista-de-causas-de-problemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamos-conversar&Itemid=839)>. Acesso em: 10 out. 2019.

PARK, S.H.; WACKERNAH, R.C.; STIMMEL, G.L. Serotonin Syndrome. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 27, n. 1, p.71-78, 2013.

PEREIRA, D.G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova** [online], v.30, n.1, p.171-177, 2007.

PIATO, A.L.; BERTOLLO, A.L.; DEMARTINI, C. Interações medicamentosas na clínica odontológica. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p.120, jul. 2013.

PORTO, J.A. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.06-11, maio 1999.

PRESKORN, S.H. et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers. **J Clin Psychopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 28-34, 2007.

RABELO, R.O. et al. Novas hipóteses fisiopatológicas da depressão. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 2, n.2, 2015.

RANG. H.P. et al. Fármacos antidepressivos. In: RANG, H.P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 47. p. 570-588.

REIS, W.C.T et al. Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. **Einstein** (São Paulo), [s.l.], v. 11, n. 2, p.190-196, jun. 2013.

RENDIC, S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. **Drug Metabolism Reviews**, v. 34, n. 1-2, p. 83-448, 2002.

RIBEIRO, A.G. et al. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.1825-1833, jun. 2014.

SANTOS, E.G.; SIQUEIRA, M.M. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s.l.], v. 59, n. 3, p. 238-246, 2010.

SANTOS, J.S.; GIORDANI, F.; ROSA, M.L.G. Interações medicamentosas potenciais em adultos e idosos na atenção primária. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 24, n. 11, p.4335-4344, nov. 2019.

SCHENKEL, M. et al. Interação medicamentosa em usuários de antidepressivos do sistema público de um município do sul do Brasil. **Ciência & Saúde**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.107- 114, 21 jan. 2016.

SCORALICK, F.M.; CAMARGOS, E.F.; NÓBREGA, O.T. The use of mirtazapine as a hypnotic. **Geriatr Gerontol Aging**, v. 9, n. 2, p.71-73, 2015.

SCRIGNOLI, C.P.; TEIXEIRA, V.C.M.C.; LEAL, D.C.P. Interações medicamentosas entre fármacos mais prescritos em unidade de terapia intensiva adulta. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde** (São Paulo), v.7 n.2, p. 26-30 abr./jun. 2016.

SECOLI, S.R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.28-34, mar. 2001.

SILVA, M.C.F.; FUREGATO, A.R.F; COSTA JÚNIOR, M. L. Depressão: pontos de vista e conhecimento de enfermeiros da rede básica de saúde. **Revista Latino-americana de Enfermagem** [s.l.], v. 11, n. 1, p.7-13, fev. 2003.

SILVA, N.M.O. et al. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Campinas, v. 31, n. 2, p.171-176, 2010.

SUCAR, D.D. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. **Rev Bras Psiquiat**, v. 22, n. 3, 2000.

TENG, C.T.; HUMES, E.C.; DEMETRIO, F.N. Depressão e comorbidades clínicas. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo) [s.l.], v. 32, n. 3, p.149- 159, jun. 2005.

VARALLO, F.R; COSTA, M. A; MASTROIANNI, P.C. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 34, n. 1, p.79-85, abr. 2013.

VISMARI, L.; ALVES, G.J; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo) [s.l.], v. 35, n. 5, p.196-204, 2008.

WARD, H.E.; AZZARO, A.J. Drogas usadas nos distúrbios do humor. In: CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 361-371.

WHO. Depression. 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 10 out. 2019.

YAMAGATA, A.T. et al. Perfil dos estudos de interações medicamentosas potenciais em hospitais brasileiros: revisão integrativa. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 9, n. 4, p. 1-9, 2018.

## APÊNDICE A – Informações dos artigos selecionados

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia utilizada</b>	<b>Resultados</b>
Uma interação entre carbamazepina e fluvoxamina	V. Martinelli, A. Bocchetta, A.M. Palmas e M. delZompo	1993	Relatar o caso de uma mulher de 48 anos, com diagnóstico de transtorno depressivo bipolar.	Relato de caso	Após administração da fluvoxamina, concentrações plasmáticas de CBZ aumentaram associadas a cansaço, irritabilidade, tontura e tremor.
Efeito do cetoconazol na farmacocinética da imipramina e desipramina em indivíduos saudáveis	E. Spina, A. Avenoso, G. M. Campo, M. G. Scordo, A. P. Caputi e E. Perucca	1997	Caracterizar melhor o papel do CYP3A4 no metabolismo de antidepressivos tricíclicos. foi avaliado o efeito do cetoconazol, um potente inibidor específico do CYP3A4 da relatividade, na cinética de dose única e na disposição de imipramina e desipramina em voluntários saudáveis.	Estudo experimental - ensaio clínico randomizado controlado.	Os resultados deste estudo indicam que a cinética da imipramina, mas não a desipramina, é afetada por doses terapêuticas de cetoconazol, que diminuem a depuração oral e prolongam sua meia-vida de eliminação.
Interação venlafaxina-fluoxetina e nortriptilina	Franco Benazzi	1997	Descrever um caso de IM farmacocinética entre venlafaxina, fluoxetina e nortriptilina que levou a efeitos anticolinérgicos graves.	Relato de caso – carta para editor.	Nesse caso, a combinação de fluoxetina com pequenas doses de nortriptilina foi bem tolerada. Quando a fluoxetina foi descontinuada e a venlafaxina foi adicionada à nortriptilina, no entanto, efeitos colaterais anticolinérgicos

					graves apareceram.
Coadministração de sertralina e haloperidol	MIN-SOO LEE, CHANG-SU HAN, YOUNG-VOONYOU e SEUNG-HYUN KIM	1998	Identificar as alterações na concentração de haloperidol plasmático quando a sertralina foi administrada a pacientes que já estavam sendo tratados com haloperidol.	16 pacientes, diagnosticados como esquizofrênicos crônicos de acordo com os critérios do DSM-111-R, foram escolhidos entre pacientes tratados no Hospital Mental Daenani, em Pusan, de março a agosto de 1993. Estudo experimental - Ensaio clínico randomizado	A alteração na concentração do haloperidol não foi significativa e os sintomas clínicos não foram citados no estudo.
Interações medicamentosas com venlafaxina na prática clínica	Franco Benazzi	1998	Relatar casos de 8 pacientes que desenvolveram efeitos colaterais graves (principalmente anticolinérgicos) quando a venlafaxina foi coadministrada com outros fármacos psicoativos.	Relato de caso – carta ao editor.	Interações entre venlafaxina e fluoxetina; venlafaxina e clomipramina; venlafaxina + fluoxetina + nortriptilina; haloperidol + alprazolam + venlafaxina
Interações entre drogas anticonvulsivantes e psicoativas	Francesco Monaco e Alessandro Cicolin	1999	Revisar os dados disponíveis sobre as interações farmacocinéticas entre antiepilépticos e fármacos psicoativos	Revisão	Fenobarbital, fenitoína e a carbamazepina, sendo indutores, estimulam a degradação catabólica dos ADT (nortriptilina, protriptilina, imipramina). Ácido valproico pode inibir o

					metabolismo de ADT. Nortriptilina e amitriptilina aumentaram os níveis de fenitoína; amitriptilina também aumentou níveis do ácido valproico; Fluoxetina aumentou níveis de carbamazepina, fenitoína e ácido valproico.
Psicofarmacologia de antidepressivos	Ricardo Alberto Moreno, Doris Hupfeld Moreno e Márcia Britto de Macedo Soares	1999	Revisão da farmacologia dos antidepressivos, particularmente quanto ao mecanismo de ação, farmacocinética, efeitos colaterais e interações farmacológicas	Revisão	Foram descritas IM envolvendo as classes de antidepressivos (IMAO, ADT, ISRS), venlafaxina, nefazodona e trazodona, bupropiona e mirtazapina.
Efeitos adversos da imipramina são aumentados pela interação com o AAS em pacientes deprimidos	Hugo Juárez-Olguín, Helgi Jung-Cook, Janett Flores-Pérez e Ismael Lares-Asseff	2000	Avaliar a ligação da imipramina às proteínas plasmáticas quando administrada simultaneamente com ácido acetilsalicílico.	Relato de caso - carta ao editor	Pacientes tratados apenas com imipramina relataram 18 efeitos adversos diferentes; após a adição do salicilato, o número de EA aumentou para 28. Os efeitos se agravaram quando a concentração de fármaco livre aumentou.
Interação medicamentos a de venlafaxina com captopril	Douglas D Sucar	2000	Descrever as condições clínicas gerais da paciente e sua evolução, e	Relato de caso	O aumento da neurotransmissão noradrenérgica pela venlafaxina pode elevar a PA,

			discutir os mecanismos prováveis que induziram a interação.		sendo plenamente compensado pelo organismo em pacientes normotensos, mas em pacientes predispostos ou hipertensos poderá causar significativa descompensação. IM ficou mais evidente com a retirada da venlafaxina, e o retorno gradual da PA aos níveis normais anteriores.
O uso combinado de ISRS e AINE aumenta o risco de efeitos adversos gastrintestinais	Jeroen C. F. de Jong, Paul B. van den Berg, Hilde Tobi & Lolkje T. W. de Jong-van den Berg	2003	Investigar a relação entre o uso de antidepressivos com ou sem AINE e o risco de efeitos colaterais gastrintestinais.	Estudo de coorte de base populacional	Os ISRS aumentam o risco de EA gastrintestinais em usuários iniciantes, em comparação com AD não seletivos. O uso combinado de ISRS e AINE aumenta fortemente o risco de EA gastrintestinais.
A prescrição simultânea de inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de anti-inflamatórios não esteroides aumenta substancialmente o risco de sangramento gastrointestinal superior?	L.J. Tata, P.J. Fortun, R.B. Hubbard, L. Smeeth, C.J. Hawkey, C.J.P. Smith, H.J. Whitaker, C.P. Farringt, T.R. Card e J. West	2005	Quantificar o risco de sangramento gastrointestinal associado à exposição atual a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e os dois medicamentos simultaneamente.	Análise caso-controle de 11.261 casos com sangramento gastrointestinal superior e 53.156 controles pareados por sexo, idade e registros médicos a partir de dados computadorizados da atenção primária.	O estudo sugere que o risco de sangramento gastrointestinal não aumenta substancialmente quando AINE e ISRS são prescritos juntos, em comparação com o uso isolado.

				Análise de séries de casos autocontrolada.	
Provável síndrome serotoninérgica devido à interação entre amitriptilina, paroxetina e linezolida	J. A. Morales-Molina, J. Mateu-de Antonio, S. Grau Cerrato, M. Marín-Casino	2005	Descrever caso de síndrome serotoninérgica devido à IM entre amitriptilina, paroxetina e linezolida	Relato de caso	Após uso dos três medicamentos, paciente apresentou sonolência, desorientação, confusão, disartria, fraqueza nas extremidades, taquicardia, hipertensão, hiponatremia e febre. Horas depois, manifestou agitação com hipertonía e alterações cardiorrespiratórias. A síndrome serotoninérgica foi associada à IM envolvendo amitriptilina, paroxetina e linezolida.
Antidepressivos e risco de sangramento gastrointestinal superior	Francisco J. de Abajo, Dolores Montero, Luis A. García Rodríguez e Mariano Madurga	2006	Revisar as evidências farmacológicas e epidemiológicas e avaliar as implicações para a saúde pública desse problema.	Revisão	ISRS aumentam o risco de sangramento. O aumento do risco pode ter particular relevância quando ISRS estão associados a AINE
Coadministração de nefazodona e desipramina: um estudo de interação farmacocinética	Ahsan Y. Khan, Sheldon H. Preskorn, W. Dale Horst	2007	Determinar o potencial de interação farmacocinética entre nefazodona (NFZ) e desipramina (DMI)	Estudo farmacocinético aberto, de múltiplas doses e de grupo paralelo (ensaio clínico), realizado em 28 indivíduos saudáveis do	Os resultados demonstram que a farmacocinética da DMI e metabólito 2-OH-DMI não são significativamente alterados pela coadministração de NFZ. Tonturas e insônia foram mais frequentes

				sexo masculino e feminino.	com os dois medicamentos combinados, mas eram geralmente leves e transitórios.
Estudo de interação do uso combinado de paroxetina e fosamprenavir-ritonavir em indivíduos saudáveis	Manon J. van der Lee, Audrey A. M. Blenke, Gerard A. Rongen, Corrien P. W. G. M. Verwey-van Wissen, Peter P. Koopmans, Cristina Pharo and David M. Burger	2007	O objetivo principal deste estudo foi determinar o efeito do fosamprenavir-ritonavir na farmacocinética da paroxetina. Além disso, determinar o efeito da paroxetina na farmacocinética do fosamprenavir-ritonavir; a segurança da combinação de fosamprenavir-ritonavir e paroxetina e o efeito do fosamprenavir-ritonavir na farmacodinâmica da paroxetina.	Estudo de interação farmacocinética a aberto, dose múltipla, com dois braços, duas sequências, dois períodos e farmacocinética em 26 indivíduos saudáveis. Estudo experimental - ensaio clínico.	Oito indivíduos apresentaram erupções cutâneas no final do período com paroxetina combinada a fosamprenavir-ritonavir; um paciente teve erupção cutânea grau III. Sete apresentaram diarreia; estes pacientes apresentaram redução significativa na AUC e Cmax da paroxetina entre o período apenas com paroxetina e o período com a combinação, em relação aos indivíduos que não apresentaram diarreia.
Detecção de risco de interação entre antidepressivos e medicamentos associados prescritos para pacientes adultos	K.F. Campigotto, J.J. Vieira Teixeira, F. Giordani Cano, A.C. Conegero Sanchez, M.F. Fernandes Cano e D.S. Leal Guimarães	2008	Detectar risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos.	Pesquisa retrospectiva e descritiva em farmácia magistral de Cascavel, PR. Dados foram coletados de 151 prescrições de pacientes adultos (>19 anos), envolvendo antidepressivos e associados entre outubro e	ADT e associados apresentaram 8 episódios de interações: 4 de gravidade moderada e 4, "menor". Em relação aos ISRS e associados, foram 16 casos; 4 de severidade "menor", 10 moderada e 2, graves. Amitriptilina + haloperidol/carba-

				novembro de 2005. O estudo limitou-se às variáveis registradas no receituário médico (sexo, idade, fármaco antidepressivo e associado prescrito).	mazepina; nortriptilina + haloperidol/carbamazepina; fluoxetina + Diazepam/amitriptilina/nortriptilina/risperidona/buspirona/carbamazepina/haloperidol; sertralina + risperidona/clonazepam/amitriptilina/nortriptilina.
Hipotensão, como consequência da interação entre tacrolimus e mirtazapina, em paciente com transplante renal	Pilar Fraile, Pedro Garcia-Cosmes, Tamara Garcia, Luis Corbacho, Marcos Alvarez and Jose Matias Tabernero	2009	Relatar caso de paciente em hemodiálise com síndrome depressiva tratada com mirtazapina que recebeu transplante renal.	Relato de caso	O efeito hipotensor da mirtazapina foi potencializado pelos altos níveis de tacrolimo e, possivelmente, pela falta de eliminação renal desse fármaco ou pelas membranas de hemodiálise.
Interação entre clonidina e escitalopram	Nikolić, M., Noorani, A., & Park, G.	2009	Relatar uma interação significativa entre clonidina e escitalopram em um paciente crítico de 66 anos de idade.	Relato de caso – carta ao editor.	Com a clonidina associada ao escitalopram o paciente apresentou sonolência beirando a inconsciência. Na suspeita de IM, retirou-se o escitalopram, resultando em normalização.
Interações entre antidepressivos e medicamentos e anti-hipertensivos e hipoglicemiantes em pacientes do	Paula Vieira Coelho e Carla de Arêdes Brum	2009	Investigar a prevalência e descrever as PIM mais frequentes entre antidepressivos e medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes	Estudo observacional transversal. Os dados foram coletados através do registro de pacientes no Programa HIPERDIA e	IM entre fluoxetina e furosemida/hidroclorotiazida: aumento do risco de hiponatremia; fluoxetina e captopril/enalapril : risco de desenvolvimento

Programa HIPERDIA em Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil				no sistema local de distribuição de medicamentos psicoativos. As interações foram classificadas pelos mecanismos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos.	de hiponatremia e precipitação de EA de inibidores da ECA (tosse seca); fluoxetina e propranolol/atenolol: diminuição do metabolismo e aumento de EA; fluoxetina e glibenclamida: risco de hiponatremia e IM entre imipramina e propranolol/atenolol: efeitos hipotensores aumentados devido à dessensibilização dos receptores $\beta$ -adrenérgicos.
Antagonismo de tamoxifeno e antidepressivos em mulheres com câncer de mama	María Elisa Irarrázaval O.	2011	Verificar PIM entre antidepressivos e tamoxifeno para evitar um possível antagonismo que possa reduzir a prevenção do tamoxifeno na recorrência do câncer de mama.	Revisão	Alguns antidepressivos podem inibir o citocromo P4502D6, necessário para ativar o tamoxifeno, interferindo em sua ação. Os AD recomendados são desvenlafaxina, milnaciprana, venlafaxina, escitalopram e citalopram
Interação antidepressivos e varfarina e risco associado de sangramento gastrointestinal em um estudo caso-controle	Hedi Schelleman, Colleen M. Brensinger, Warren B. Bilker, Sean Hennessy	2011	Avaliar se o início de um antidepressivo aumenta o risco de hospitalização por sangramento gastrointestinal em usuários de varfarina.	Estudo de caso-controle observacional utilizou dados Medicaid preexistentes da Califórnia, Flórida, Nova York, Ohio e	Resultados sugerem risco aumentado de sangramento gastrointestinal após o início de citalopram, fluoxetina, paroxetina, amitriptilina e

				Pensilvânia, de 1999 a 2005.	mirtazapina e, possivelmente, com venlafaxina e nortriptilina. Permanece discutível se o aumento do risco de sangramento observado durante a primeira prescrição de antidepressivo se deve a IM ou às características dos pacientes. É prudente intensificar o monitoramento clínico para pacientes em uso de varfarina que iniciam terapia com antidepressivos.
Interação medicamentos a em psico-oncologia: antidepressivos e antineoplásicos	C. Miguel, E. Albuquerque e	2011	O principal objetivo desta revisão foi analisar as propriedades farmacocinéticas individuais dos antidepressivos (AD) e antineoplásicos (AN) mais utilizados, a fim de resumir o risco de possíveis interações medicamentosas entre elas, antecipando as consequências de sua coadministração.	Os autores revisaram livros e artigos on-line do PubMed publicados nos últimos 6 anos.	A maioria dos AN está sujeita a transformação por CYP3A4 e sua coadministração com AD inibidores dessa isoforma, como fluoxetina, sertralina, paroxetina e fluvoxamina, pode resultar na perda da eficácia do AN ou maior toxicidade. Entre os AD, escitalopram, citalopram, venlafaxina, mirtazapina e milnaciprana se destacam por seu fraco potencial inibitório de CYP e seu perfil de

					segurança nesses pacientes.
Interação importante entre mirtazapina e ondansetrona	H Koch, D Nanev	2012	Relatar interação inesperada entre o antidepressivo mirtazapina e antiemético ondansetrona em paciente de 72 anos.	Relato de caso – carta ao editor	A afinidade da mirtazapina não foi suficiente para bloquear náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO), no entanto, foi capaz de inibir a ligação imediata da ondansetrona. Essa IM pode ser de relevância clínica em pacientes depressivos que recebem tratamento prolongado com mirtazapina e que apresentam náusea após o tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT).
Interações medicamentosas no tratamento da depressão em pacientes com cardiopatia isquêmica	Chittaranjan Andrade	2012	Relatar caso de um idoso diagnosticado com transtorno depressivo maior e com histórico de doença cardíaca isquêmica (DCI).	Relato de caso	Pacientes com DCI geralmente fazem uso de antiplaquetários (clopidogrel e ácido acetilsalicílico) para reduzir o risco de eventos isquêmicos futuros. ISRS normalmente interagem com esta classe.
Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos	Juliana Souto Teles, Ellen Yukie Fukuda, David Feder	2012	Abordar a farmacologia da varfarina e suas possíveis interações com vários antidepressivos	Não descrito, mas aparentemente trata-se de uma revisão.	Dos antidepressivos analisados, os que apresentaram efeitos relevantes na interação com a varfarina foram, em ordem decrescente:

					paroxetina, venlafaxina, fluoxetina e duloxetina.
Aumento da venlafaxina com riscos de bupropiona associados a uma abordagem tripla de inibição da recaptação de monoamina para depressão parcialmente responsiva	Chittaranjan Andrade	2013	Relatar caso de paciente com transtorno depressivo maior recorrente fazendo uso de venlafaxina e bupropiona.	Relato de caso	A interação da bupropiona com venlafaxina pode ser favorável em alguns casos; bupropiona inibe CYP2D6, que transforma a venlafaxina em seu metabólito ativo.
Aumento de inibidores seletivos da recaptação de serotonina com clomipramina no transtorno obsessivo-compulsivo: benefícios e riscos	Chittaranjan Andrade	2013	Relatar os riscos da interação entre clomipramina e fluoxetina	Relato de caso	Quando um SSRI e clomipramina são usados em doses baixas, pode-se esperar que a combinação seja bem tolerada. Os ISRS e a clomipramina são serotoninérgicos e doses crescentes podem resultar em sintomas de superestimulação serotoninérgica.
Interações medicamentosas farmacocinéticas envolvendo a vortioxetina (Lu AA21004), um antidepressivo multimodal	Grace Chen, Ronald Lee, Astrid-Maria Højer, Jeppe KlintBuchbjerg, Michael Serenko, Zhen Zhao	2013	Identificar e quantificar PIM para minimizar os EA induzidos pelas IM.	Estudo experimental – ensaio clínico. Foram realizados quatro estudos clínicos para avaliar o efeito de inibidores e um indutor de várias isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da vortioxetina; três estudos	Vortioxetina não tem efeito significativo na farmacocinética de etinilestradiol/levonorgestrel, bupropiona ou omeprazol. A adição de fluconazol e cetoconazol aumentou modestamente a exposição à vortioxetina. As combinações investigadas

				investigaram PIM da vortioxetina com vários fármacos que são substratos de CYP.	foram geralmente bem toleradas, a maioria dos EA foram leves ou moderados.
Interações medicamentosas no tratamento da depressão em pacientes em uso de betabloqueadores	Chittaranjan Andrade	2013	Avaliar IM entre ISRS e medicamentos cardiovasculares.	Relato de caso	Muitos AD inibem as enzimas responsáveis por metabolizar betabloqueadores. Se esse metabolismo não ocorre, o pico de nível sanguíneo e meia-vida aumenta, causando EA. Há IM entre paroxetina e metoprolol.
Prevalência de potenciais interações evitáveis entre antidepressivos e outros medicamentos em pacientes Colombianos	Jorge E. Machado-Alba e Cristhian David Morales-Plaza	2013	Determinar possíveis interações medicamentosas com antidepressivos e outros medicamentos que podem causar problemas relacionados a medicamentos.	Estudo descritivo baseado nos bancos de dados de distribuição de medicamentos Audifarma com cerca de 4 milhões de usuários no país; revisão sistemática das possíveis interações dos antidepressivos entre si e com anticolinérgicos e com tramadol.	As combinações mais frequentes foram: fluoxetina + trazodona; amitriptilina + fluoxetina; e amitriptilina + trazodona; combinação amitriptilina + fluoxetina + trazodona correspondia a 43,8% (n = 77) das dispensações com três agentes antidepressivos. amitriptilina + butilbrometo de escopolamina, amitriptilina + brometo de ipratrópio, amitriptilina + biperideno, amitriptilina + tiatrópio.

Antidepressivos tricíclicos e anestesia	Maydelin Campos González, Suvarin Cruz Diéguez, Sandra Acosta Isidor, Iliana González Prats, Tania Aguilera Aguilera, Yaite Rojas Serrano	2014	Apresentar caso de idosa com história de pressão alta e transtorno depressivo recorrente grave, submetida a histerectomia total com dupla anexectomia.	Relato de caso	Ao induzir anestesia geral com midazolam, a hipotensão é acentuada pela vasodilatação arterial, como consequência da diminuição da resistência vascular sistêmica induzida por anestésicos, o que potencializa o efeito dos medicamentos utilizados.
Procarbazina e antidepressivos : uma revisão retrospectiva do risco de toxicidade da serotonina	Shawna L. Kraft, Nicole M. Baker, Julia Carpenter e Jolene R. Bostwick	2014	Determinar se o tratamento concomitante com procarbazina e um antidepressivo coloca os pacientes com câncer em risco de síndrome serotoninérgica.	Estudo de coorte retrospectivo.	Na amostra de pacientes tratados com procarbazina mais um antidepressivo (geralmente ISRS), não houve relatos de síndrome serotoninérgica.
Interação medicamentos a entre antineoplásicos e antidepressivos : análise de pacientes do ambulatório de oncologia de um hospital geral	Camila de Araújo Reinert, Marcelo Rodrigues Ribas, Paulo Roberto Zimmerman	2015	Verificar a prevalência de sintomas depressivos em pacientes oncológicos e identificar o uso simultâneo de antineoplásicos e antidepressivos.	Estudo transversal, com 56 pacientes oncológicos, utilizando questionário para a coleta de dados clínicos e sociodemográficos e o Inventário de Depressão de Beck - Segunda Edição (BDI-II) para a avaliação de sintomas depressivos.	Foram encontradas cinco situações de IM contraindicadas. amitriptilina e imatinibe; fluoxetina e tamoxifeno; paroxetina e ciclofosfamida:
O prognóstico da	Emil Loldrup	2015	Avaliar o efeito do uso de	Estudo de coorte em	O uso de antidepressivos

<p>insuficiência cardíaca (IC) e o valor dos betabloqueadores são alterados pelo uso de antidepressivos e dependem do tipo de antidepressivo usado</p>	<p>Fosbøl; Gunnar H. Gislason; Henrik Enghusen Poulsen; Morten Lock Hansen; Fredrik Folke; Tina Ken Schramm; Jonas Bjerring Olesen; Ditte-Marie Bretler; Steen Z. Abildstrøm; Rikke Sørensen; Anders Hvelplund; Lars Køber; Christian Torp-Pedersen.</p>		<p>antidepressivos em pacientes com IC e a importância prognóstica. Além do mais, investigar a adesão à medicação e PIM entre antidepressivo e betabloqueadores .</p>	<p>pacientes com IC na Dinamarca de (01.01.1997 a 31.12.2005) Pacientes foram incluídos no estudo na alta da primeira internação.</p>	<p>em pacientes com IC foi associado a pior prognóstico. A coadministração de ISRS e betabloqueadores foi associada ao aumento do risco de morte cardiovascular em comparação com a coadministração de ADT e betabloqueadores.</p>
<p>Risco de hemorragia intracraniana em usuários de antidepressivos com uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides: estudo de escore de propensão em todo o país</p>	<p>Ju-Young Shin, Mi-Ju Park, Shin Haeng Lee, So-Hyun Choi, Mi-HeeKim, Nam-Kyong Choi, Joongyub Lee, Byung-Joo Park</p>	<p>2015</p>	<p>Definir o risco de hemorragia intracraniana em pacientes tratados com antidepressivos e AINE, em comparação com o risco entre aqueles tratados só com AD.</p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo em escala nacional de propensão combinada.</p>	<p>O uso combinado de antidepressivos e AINE foi associado a risco aumentado de hemorragia intracraniana dentro de 30 dias do início de uso da combinação.</p>
<p>Ansiolíticos e antidepressivos dispensados na Atenção Básica: análise de custos e interações</p>	<p>Clayre Anne de Araújo Aguiar, Felipe de Souza Macedo, Ana Paula Vasconcello</p>	<p>2016</p>	<p>Identificar o quantitativo, descrever o custo dos fármacos e verificar as PIM entre ansiolíticos e antidepressivos dispensados pela</p>	<p>Estudo quantitativo, transversal e retrospectivo, A amostra foi colhida através dos livros de registros na</p>	<p>Principais IM entre ansiolíticos e antidepressivos: alprazolam e fluoxetina (9); amitriptilina (8) e paroxetina (2). clonazepam e</p>

medicamentos as	s Abdon e Adriana Rolim Campos		farmácia básica dos municípios do estudo.	Central de Abastecimento Farmacêutico e foram incluídos somente os medicamentos padronizados e comuns aos municípios estudados, distribuídos gratuitamente à população.	amitriptilina (4); fluoxetina (6) e paroxetina (1); diazepam e amitriptilina (31); fluoxetina (12); paroxetina (1) e venlafaxina (1). Principais IM entre AD: amitriptilina e fluoxetina (10); imipramina (1) e venlafaxina (1); fluoxetina e imipramina (1).
Escolhendo o melhor antidepressivo em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno (TMF): revisão das evidências básicas e clínicas	María Elisa Irrázaval O. e Leonardo Gaete G.	2016	Atualização da literatura sobre os critérios para a escolha de antidepressivos em mulheres que receberam TMF.	Revisão	Antidepressivos tricíclicos, paroxetina e fluoxetina devem ser evitados em pacientes recebendo TMF, porque são fortes inibidores de CYP2D6. Bupropiona, duloxetina e sertralina são apenas inibidores moderados e não são contra-indicados. Citalopram, desvenlafaxina, escitalopram, milnaciprana e venlafaxina são recomendados, pois não influenciam o metabolismo e a eficácia clínica da TMF e têm menos IM.
Falta de efeito da vortioxetina na farmacocinética e	Grace Chen, George G. Nomikos, John	2016	Avaliar se há interações farmacocinéticas e / ou farmacodinâmica	Ensaio clínico de fase I	A coadministração de diazepam e lítio com vortioxetina foi

farmacodinâmica do etanol, diazepam e lítio	Affinito, Zhen Zhao		s entre vortioxetina e etanol, diazepam ou lítio.		geralmente bem tolerada, sem interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas clinicamente relevantes entre medicamentos.
Potenciais interações medicamentosas graves em idosos com demência e fatores associados	Michele Bogetti-Salazar, Cesar Gonzalez-Gonzalez, Teresa Juárez-Cedillo, Sergio Sánchez-Garcia, Oscar Rosas-Carrasco	2016	Identificar as principais PIM graves em idosos com demência e examinar os fatores associados a essas interações	Estudo transversal. Pacientes foram selecionados em seis clínicas de geriatria de hospitais terciários na Cidade do México, por terem diagnóstico clínico de demência. As PIM foram identificadas usando o banco de dados Micromedex Drug Reax 2.0®.	As principais PIM graves foram causadas pelas combinações citalopram /antiplaquetário, clopidogrel /omeprazol e clopidogrel /ácido acetilsalicílico.
Hipertrigliceridemia grave secundária ao uso de venlafaxina em um adulto mais velho em diálise	Hsiang-Wen Lin, Cory A. Simonavice, Chiung-Ray Lu, Wen-Ling Lin, Po-LunWu Che-Yi Chou, Chun-Hui Liao and Hsieh-Yuan Lane	2017	Reportar IM em idoso com doença renal terminal em hemodiálise, com histórico de doença arterial coronariana, hiperlipidemia leve e hipertensão.	Relato de caso	Risco de alterações no perfil lipídico durante a administração de venlafaxina e a fenofibrato em idoso com doença renal crônica e em hemodiálise. A monitorização regular das alterações lipídicas após o início da venlafaxina é altamente recomendada para pacientes com

					fatores de risco existentes.
Interações medicamentosas de anticonvulsivantes de primeira linha com antipsicóticos e/ou antidepressivos	L. Hernández e K. Marín	2017	Identificar IM de anticonvulsivantes de primeira linha com antipsicóticos e/ou antidepressivos e seu impacto no paciente com epilepsia no Hospital de San José, Bogotá.	Estudo descritivo IM em pacientes com epilepsia. 26 pacientes em terapia com antiepiléticos de primeira linha associados a antipsicóticos e/ou antidepressivos	Principais combinações com AD foram: carbamazepina e fluoxetina; carbamazepina e amitriptilina; ácido valpróico e fluoxetina; fenitoína e amitriptilina; fenitoína e fluoxetina; fenobarbital e fluoxetina.
Vortioxetina: Farmacocinética Clínica e Interações Medicamentosas	Grace Chen, Astrid-Maria Højer, Johan Areberg, George Nomikos	2017	Revisar dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos de fase I para vortioxetina e destacar implicações na prática clínica	Revisão. de 11 estudos realizados em voluntários saudáveis.	Além do CYP2D6, várias outras enzimas do CYP estão envolvidas no metabolismo. Vários estudos de IM avaliaram o efeito de outros fármacos, incluindo bupropiona, rifampicina, cetoconazol, fluconazol, omeprazol, etanol e ácido acetilsalicílico na farmacocinética da vortioxetina.
Prescrição potencialmente inadequada de antidepressivos em idosos: características, fatores associados e impacto na mortalidade	Anne Hiance-Delahaye, Florence Muller de Schongor, Laurent Lechowski, Laurent Teillet, Jean-Jacques Arvieu,	2018	Examinar a prevalência de prescrições potencialmente inapropriadas de AD, seus fatores associados e seu impacto na mortalidade em uma amostra de idosos na França	A análise utilizou dados do estudo SIPAF, um estudo transversal composto por 2350 pessoas com idade $\geq 70$ anos, entre 2008 e 2010. Foram coletadas	A associação mais relatada foi entre ISRS e diuréticos; seguindo-se ISRS e AINE; e ISRS varfarina.

	Jean-Marie Robine, Joël Ankri, Marie Herr			informações sobre características sociodemográficas e de saúde, incluindo uso de medicamentos.	
--	---	--	--	--	--

Fonte: Autor, 2020.