

**POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS GRAVES ENTRE  
ANTIDEPRESSIVOS E ANSIOLÍTICOS HIPNÓTICOS**

POTENTIAL SERIOUS DRUG INTERACTIONS BETWEEN ANTIDEPRESSANTS  
AND HYPNOTIC ANXIOLYTICS

Fabiola Ribeiro Uzai<sup>1</sup>  
Fabiane Yuri Yamacita Borin<sup>2</sup>  
Diogo César Carraro<sup>3</sup>

**RESUMO**

Transtornos mentais estão gradativamente presentes em nossa sociedade e atualmente com a pandemia de COVID-19 há um cenário de medo e insegurança em diversos setores resultando em um aumento de transtornos psicológicos e conseqüentemente a utilização destas classes medicamentosas. Deste modo o presente trabalho possui como objetivo analisar as interações medicamentosas graves entre antidepressivos, benzodiazepínicos e compostos Z por meio de uma revisão bibliográfica. As interações apresentadas envolvem os processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos, principalmente a indução e inibição enzimática, que interferem diretamente no tratamento e resposta farmacológica podendo causar toxicidade, aumento de efeitos adversos e prolongamento da ação do fármaco. Foi constatado que interações medicamentosas podem ser fatais, onde o uso racional de medicamentos e acompanhamento farmacoterapêutico é essencial para identificar e evitar a exposição do paciente a estes riscos.

52

**Palavras-chave:** Interações medicamentosas. Fármacos do sistema nervoso central. Depressão.

**ABSTRACT**

Mental disorders are gradually present in our society and currently with the COVID-19 pandemic there is a scenario of fear and insecurity in several sectors resulting in an increase in psychological disorders and consequently the use of these drug classes. That way this project aims to analyse the serious drug interactions between antidepressants, benzodiazepines and “Z-drugs” through a literature review. The interactions presented involve the pharmacodynamic and pharmacokinetic processes, especially enzyme induction and inhibition, which directly interfere with the treatment and pharmacological response, and it can cause toxicity, increase adverse effects and prolong the time of action of the drug. It was found that drug interactions can lead to

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. E-mail: fabiola.uzai94@gmail.com. Autora para correspondência.

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. E-mail: fabiane.yamacita@unifil.br.

<sup>3</sup> Professor Mestre do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadélfia – UniFil. E-mail: diogo.carraro@unifil.br.

death, and the rational use of drugs and pharmacotherapeutic monitoring is essential to identify and avoid the patient's exposure to these risks.

**Keywords:** Drug interactions. Central nervous system agents. Depression.

## 1 INTRODUÇÃO

Transtornos mentais estão gradativamente presentes em nossa sociedade, estima-se que no Brasil, 23 milhões de pessoas apresentam alguma condição de saúde que envolva mudanças de comportamento, emoção ou pensamento (ABRATA, 2019). Dentre eles, a depressão representa em nível mundial, uma das principais causas incapacitantes (OPAS, 2018). A depressão é caracterizada pela permanência do estado de tristeza e/ou desinteresse em atividades que até então eram consideradas prazerosas. Podendo afetar qualquer pessoa, os sintomas geralmente variam entre: insônia ou sonolência excessiva, anorexia ou aumento do apetite, sensação de autodesvalorização, crises de ansiedade, irritabilidade, indecisão, falta de concentração e energia para desempenhar as atividades cotidianas, pensamentos suicidas, dentre outros. O histórico familiar, a pressão social ou no trabalho, traumas, ansiedade, estresse e irritabilidade fazem parte das causas mais comuns para o desenvolvimento dessa doença (OPAS, 2018) (SPDM, 2018).

Segundo o DSM-5, literatura utilizada para diagnóstico de transtornos mentais, a depressão pode ser classificada de diversas maneiras de acordo a duração dos sintomas, hipóteses etiológicas ou acontecimentos traumáticos, como o luto ou condição médica grave. No entanto é comum neste transtorno as alterações de humor, presença de tristeza, irritabilidade, alterações somáticas e cognitivas.

O tratamento medicamentoso da depressão é realizado com fármacos antidepressivos, no entanto em casos mais severos a associação de ansiolíticos da classe benzodiazepínica se mostrou efetiva (OGAWA; TAKESHIMA *et al.*, 2019). Os antidepressivos são classificados de acordo com seu mecanismo de ação, atuando de maneira geral na inibição da recaptação de monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) (KATZUNG; TREVOR, 2017). Outra classe medicamentosa utilizada para tratar a insônia presente no quadro depressivo são os compostos Z (KISHI, MATSUNAGA; IWATA, 2016), fármacos hipnóticos com efeito agonista em receptor GABA (BRUNTON, 2012).

Atualmente com a pandemia de COVID-19 há um cenário de medo e insegurança em diversos setores: na reestruturação das relações pessoais, na economia, no trabalho e sustento da família, no planejamento futuro, na possibilidade de adoecimento ou possíveis complicações de saúde e até a morte (CAMOZZATO; MELO *et al.*, 2020). Este contexto é propício tanto para um aumento de transtornos psicológicos (UERJ, 2020) quanto para o consumo de fármacos ansiolíticos, antidepressivos e fitoterápicos (ICTQ, 2020). Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo avaliar as interações medicamentosas graves entre antidepressivos, benzodiazepínicos e compostos Z.

## **2 METODOLOGIA**

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica sobre os riscos e as principais interações medicamentosas de fármacos que agem no sistema nervoso central, especificamente as classes de antidepressivos, ansiolíticos benzodiazepínicos e hipnóticos pertencentes ao conjunto dos compostos Z.

Foi realizado por meio de pesquisa e coleta de dados relacionadas ao tema nas bases SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico; órgãos governamentais da saúde, textos e artigos especializados na área e bases literárias disponíveis na biblioteca da UNIFIL. O critério de seleção foi seguido da avaliação de nível de relevância do título e posteriormente da leitura do resumo de artigos no período de 2010 a 2020.

Para a classificação das interações medicamentosas também foi consultada a base de dados Drugs.com.

A seleção das palavras-chave foi de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BVS.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Medicamentos antidepressivos**

Os fármacos antidepressivos (ADs), podem ser classificados de diferentes formas (TRIBÉSS; FALKENBERG, 2020), na Tabela 1 encontra-se a classificação de

acordo com o mecanismo de ação e os principais medicamentos comercializados de cada classe.

**Tabela 1** – Classificação dos principais antidepressivos de acordo com o mecanismo de ação

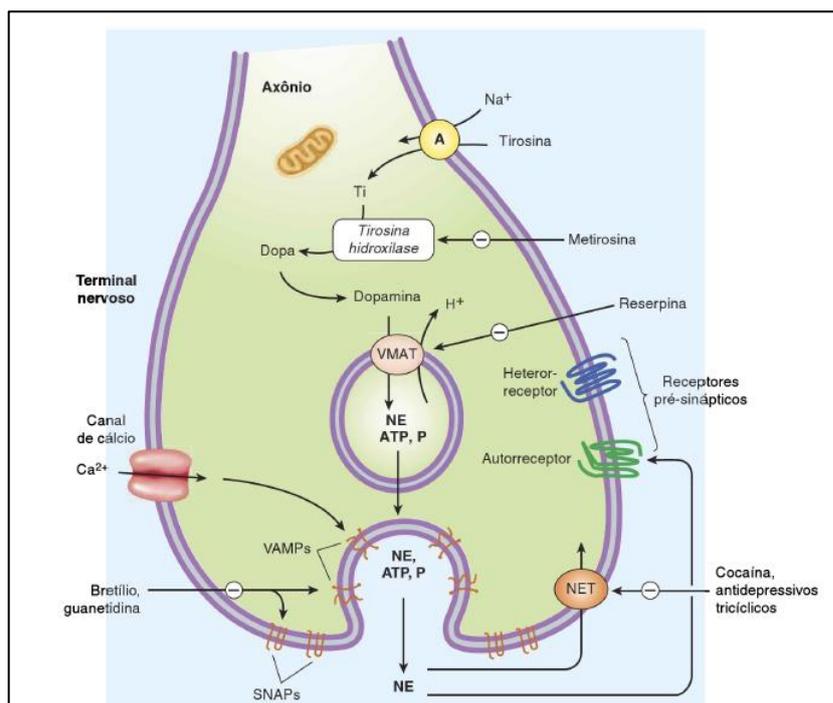
<b>Classes de antidepressivos</b>	<b>Principais medicamentos</b>
Inibidor da monoamina oxidase – IMAO	Fenelzina, Moclobemida, Tranilcipromina
Inibidor seletivo da recaptação de serotonina – ISRS	Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, Escitalopram, Citalopram
Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina – IRSN	Desvenlafaxina, Venlafaxina, Duloxetina, Amoxapina
Antidepressivos tricíclicos – ATC	Amitriptilina, Clomipramina, Nortriptilina, Imipramina, Doxepina
Inibidor da recaptação da noradrenalina e dopamina – IRND	Bupropiona, Atomoxetina, Reboxetina
Antagonistas do receptor 5-HT <sub>2A</sub>	Trazodona, Nefazodona, Mirtazapina, Mianserina

Fonte: Adaptado de Rang e Dale *et al.* (2016).

Essa classe de medicamentos age em nível de receptores serotoninérgicos e/ou noradrenérgicos. Atuam de diferentes maneiras com o objetivo de aumentar a concentração de monoaminas na fenda sináptica, evitando sua recaptação ou degradação das mesmas (RANG; DALE *et al.*, 2016).

Os receptores noradrenérgicos (Figura 1) são responsáveis pela síntese e liberação de noradrenalina/norepinefrina (NE) na fenda sináptica. Esses receptores possuem um mecanismo de controle quantitativo de NE na fenda sináptica muito eficaz, sendo realizado pelo transportador de norepinefrina (NET) responsável por fazer sua captação de volta ao citoplasma neuronal para ser metabolizado pela monoamina oxidase (MAO) ou ser empacotado novamente em vesículas e reutilizado. Esse transportador possui afinidade equivalente também pela dopamina (KATZUNG; TREVOR, 2017).

**Figura 1** – Junção noradrenérgica



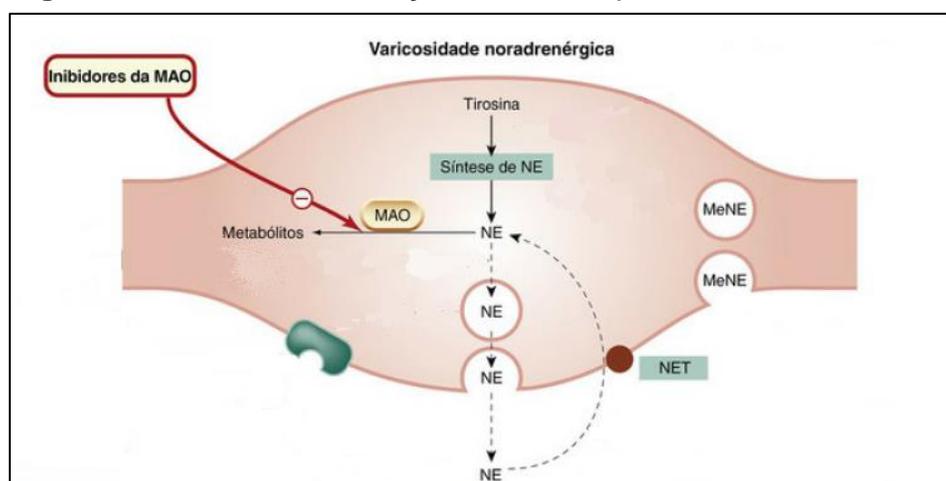
Fonte: Adaptado de Katzung e Trevor (2017).

Já os receptores serotoninérgicos são responsáveis pela síntese e liberação da serotonina na fenda sináptica e sua captação para o citoplasma do neurônio pré-sináptico é realizado pelos transportadores de serotonina (SERT). Uma vez de volta ao neurônio, podem sofrer metabolização pela MAO ou armazenamento em vesículas (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Os ADs inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) estão entre os primeiros medicamentos indicados para a depressão, no entanto foram sendo substituídos por novos fármacos que possuíam menores reações adversas, uma maior eficácia clínica e menos interações com alimentos (reação ao queijo – resultante da ingestão de alimentos contendo em torno de 10 mg de tiramina). São indicados para depressão mais grave, na qual não houve êxito com outras classes de ADs. A MAO é uma enzima encontrada em diversos tecidos e possui duas formas moleculares semelhantes, a MAO-A representando o principal alvo dos ADs, pertencendo como substrato preferencialmente a serotonina (5-HT). E a MAO-B possui afinidade pela feniletilamina e dopamina como substrato e representam o principal alvo de tratamento da Doença de Parkinson (RANG; DALE *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação dessa classe atua inibindo a enzima MAO (Figura 2) e consequentemente a metabolização/degradação dos substratos, aumentando assim a concentração citoplasmática das monoaminas nas terminações nervosas. Essa inibição pode ocorrer de modo não-seletivo (MAO-A e MAO-B), irreversível e com longa ação, como na Fenelzina e Tranilcipromina; ou de modo seletivo pela MAO-A, de maneira reversível e com ação curta, como a Moclobemida. Devido a não seletividade dos IMAOs, ocorre a inibição de outras enzimas o que justifica algumas das interações clínicas observadas nessa classe. Os principais efeitos adversos incluem hipotensão postural, efeitos atropínicos, ganho de peso, estimulação do SNC (agitação, insônia) e até hepatotoxicidade (RANG; DALE *et al.*, 2016).

**Figura 2** – Mecanismo de ação dos antidepressivos IMAO

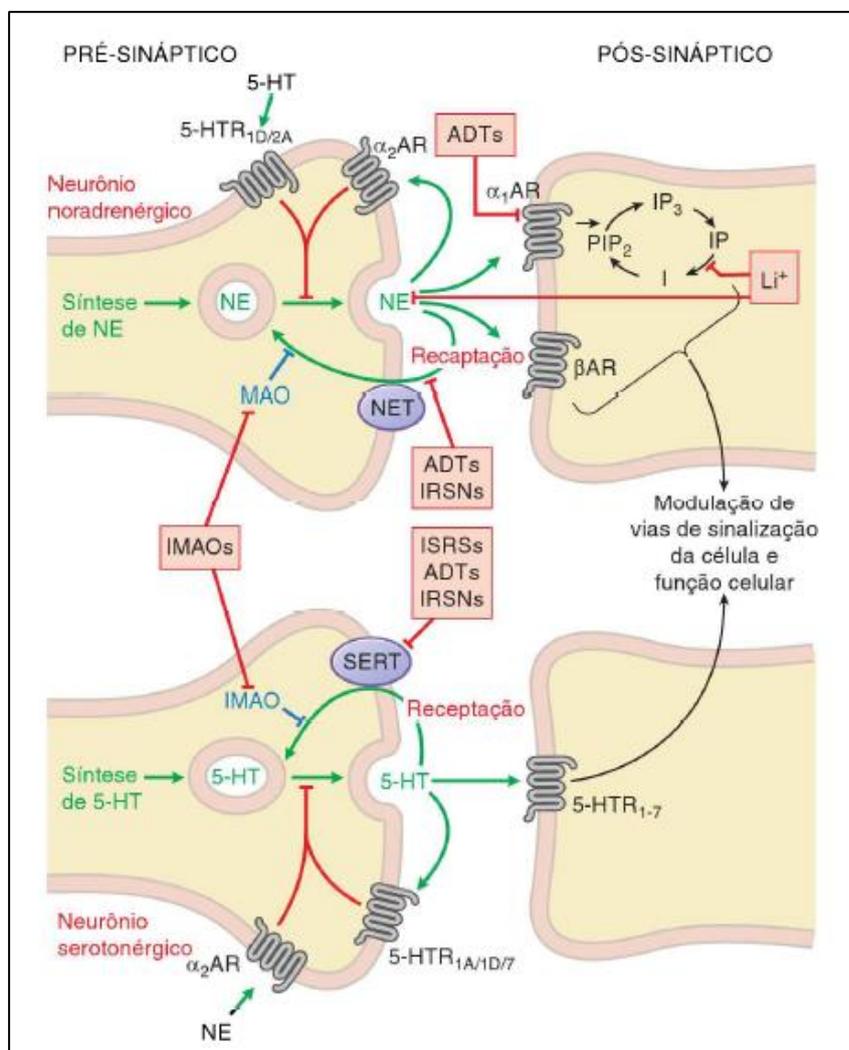


Fonte: Adaptado de Rang e Dale, *et al.* (2016).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são populares e representam uma das classes de maior prescrição médica, devido a sua maior segurança e seletividade (KATZUNG; TREVOR, 2017). Eficaz para o tratamento da depressão leve a moderada, possuem atividade ansiolítica sendo efetivo para o tratamento de ansiedade generalizada (TAG), pânico, fobia social e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). São menos tóxicos que os IMAOs e ATCs devido a seletividade, no entanto são contraindicados para crianças e adolescentes devido a possibilidade de aumento de ideias suicidas e seus efeitos colaterais. Seu mecanismo de ação impede a recaptação da serotonina pelo SERT, aumentando sua concentração por maior tempo na fenda sináptica como pode ser observado na Figura 3. Os

principais efeitos adversos são náuseas, insônia e disfunção sexual (BRUNTON, 2012).

**Figura 3** – Mecanismo de ação de diferentes classes de antidepressivos



Fonte: Brunton (2012).

Os AD inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) são caracterizados por possuírem estrutura química não-tricíclica e apresentar menos efeitos colaterais que os ATCs. Além do efeito antidepressivo, essa classe é utilizada para tratamentos de distúrbios da dor (como neuropatias e fibromialgias), TAG, incontinência urinária por estresse (Duloxetina) e sintomas vasomotores da menopausa (Desvenlafaxina). A Desvenlafaxina é o metabólito ativo da Venlafaxina, que apresenta maior inibição da recaptação de norepinefrina (NE). A Duloxetina por ser hepatotóxica é contraindicada para pacientes com distúrbios hepáticos. Seu

mecanismo de ação (Figura 3) consiste na inibição da recaptura de serotonina e noradrenalina pelos transportadores NET e SERT. Possuem como efeitos adversos semelhantes aos dos ISRSs (RANG; DALE *et al.*, 2016) (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Antidepressivos tricíclicos (ATCs) eram os fármacos de maior uso até o surgimento dos ISRSs, no entanto ainda são amplamente utilizados. Seu mecanismo de ação (Figura 3) é inibição da receptação das monoaminas baseado na competitividade pelos transportadores das mesmas (SERT e NET). Devido sua ação não seletiva também afeta os receptores histamínicos, muscarínicos e adrenérgicos, resultando nos seguintes efeitos adversos: sedação, confusão, falta de coordenação motora (tendem desaparecer após as primeiras semanas), hipotensão postural, boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária (RANG; DALE *et al.*, 2016).

Inibidores da recaptura de noradrenalina e dopamina (IRND) são muito utilizados no tratamento de dependência nicotínica (Bupropiona). Podem melhorar os sintomas de TDAH (Atomoxetina) no entanto são menos eficazes como antidepressivos quando comparados aos ATCs. Seu mecanismo de ação (Figura 3) ocorre através da inibição da recaptura de noradrenalina e dopamina pelos NET, porém sem provocar euforia (RANG; DALE *et al.*, 2016).

Já os Antagonistas do receptor 5-HT<sub>2A</sub> são medicamentos indicados para transtorno da depressão maior (TDM) e ansiedade que possuem como ação (Figura 3) o bloqueio dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> e  $\alpha_1$ -adrenérgicos e H<sub>1</sub> histamínicos no neurônios pré-sinápticos. Com isso, reduzem os efeitos adversos originados por esses receptores. A Trazodona é utilizada como “*off-label*”, ou seja quando o uso/indicação diverge do que aprovado em bula (BRASIL, 2017), como hipnótico devido ao seu potencial sedativo e não estar associada com dependência e tolerância. Podem causar sonolência, sedação, hepatotoxicidade (Nefazodona) e até depressão da medula óssea (Mianserina) (RANG; DALE *et al.*, 2016) (KATZUNG; TREVOR, 2017).

### **3.2 Medicamentos ansiolíticos hipnóticos e sedativos**

Os medicamentos ansiolíticos hipnóticos e sedativos são depressores do SNC que induzem o sono (sedação) e/ou a redução da ansiedade, além de serem efetivos para a diminuição da inquietação e tensão emocional. Indicados para o tratamento de TAG, TOC, transtorno do pânico, fobias e transtorno do estresse pós-traumático

(RANG; DALE et al., 2016). Causam dependência física e psíquica mesmo em doses terapêuticas. As classes medicamentosas pertencentes a esse grupo são: benzodiazepínicos (BZD), barbitúricos e compostos Z (KATZUNG; TREVOR, 2017). Neste trabalho foram abordados apenas as classes presentes na tabela 2.

**Tabela 2** – Principais medicamentos da classe benzodiazepínica e compostos Z

<b>Classe do fármaco</b>	<b>Principais medicamentos</b>
Benzodiazepínicos (BZD)	Clonazepam, Diazepam, Midazolam, Alprazolam, Clobazam, Lorazepam, Triazolam
Compostos Z	Eszopiclona, Zolpidem, Zopiclona

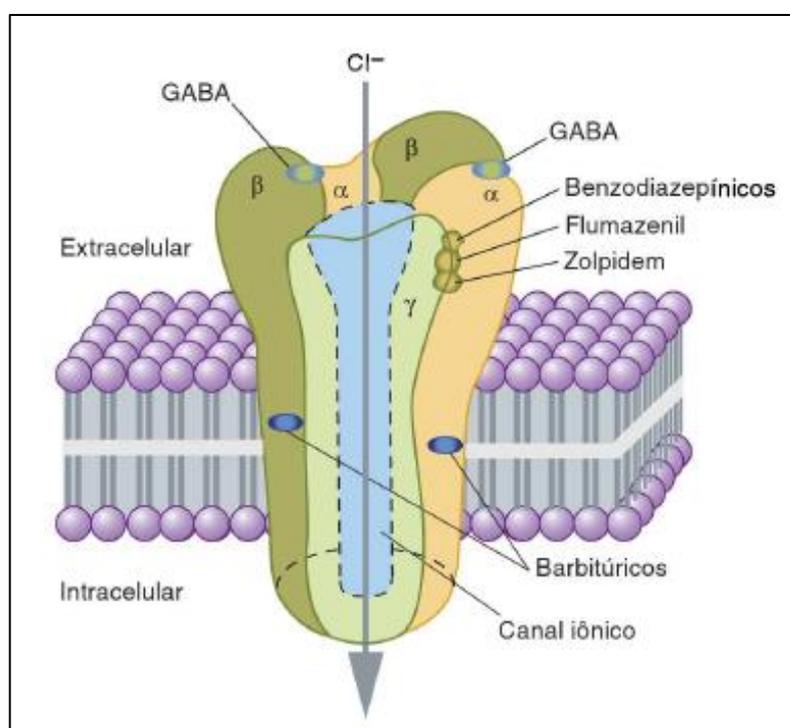
Fonte: Adaptado de RANG, DALE, et al., 2016.

Essa classe de fármacos atua nos receptores inibitórios do SNC, os receptores de GABA, que consiste em um complexo macromolecular composto por cinco subunidades ou mais de GABA  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ . Os compostos Z e BZD se ligam a subunidade GABA<sub>A</sub>. Essa ligação, juntamente com o GABA, permite a abertura dos canais de cloreto e seu influxo para o citoplasma da célula resultando na diminuição da excitabilidade celular (RANG; DALE *et al.*, 2016).

Os benzodiazepínicos são fármacos seguros em doses usuais e possuem como principais efeitos a redução da ansiedade e da agressividade (Alprazolam), sedação e indução do sono, redução do tônus muscular e da coordenação (Clonazepam), atividade anticonvulsivante (Clonazepam e Diazepam), amnésia retrógrada (Midazolam) e a diminuição da secreção de acidez gástrica noturna (Diazepam) (BRUNTON, 2012). Os BZD são agonistas do receptor de GABA e agem aumentando o influxo de íons cloreto na célula (Figura 4). Seu mecanismo é alostérico, ou seja, não causam ativação do receptor GABA e sim, sua modulação ao se ligarem a regiões específicas (GABA<sub>A</sub>) aumentando a afinidade do GABA ao receptor (subunidade GABA<sub>B</sub>). O efeito da ligação do GABA e do BZD em locais distintos resulta na abertura dos canais de cloro e o influxo para célula. Os principais efeitos adversos do uso dessa classe representam sono prolongado, confusão, comprometimento da coordenação, tolerância e dependência; nos quais os sintomas da suspensão do tratamento resultam em aumento dos níveis de ansiedade, tremores, tonturas, convulsões, anorexia, dentre outros. Além disso, sobrem interações com álcool (RANG; DALE *et al.*, 2016).

Os compostos Z são medicamentos hipnóticos de curta ação, não-benzodiazepínicos, no entanto atuam com o mesmo mecanismo dos BDZ, sendo considerados agonistas dos receptores GABA (Figura 4). São menos eficazes como anticonvulsivantes e relaxantes musculares. No entanto possuem menos potencial para causar dependência e uso abusivo quando comprado aos BZD. Não possuem atividade ansiolítica o que pode estar relacionado a seletividade da subunidade  $\alpha_1$ , responsável pela sedação.

**Figura 4** – Estrutura do receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA) e local do mecanismo de ação dos benzodiazepínicos e compostos Z



Fonte: Adaptado de Katzung e Trevor (2017).

### 3.3 Interações medicamentosas

Interações medicamentosas (IM) correspondem a um tipo de resposta farmacológica caracterizada pela alteração do efeito de um ou mais medicamentos quando utilizados concomitantemente ou de uso anterior (BOSETTO; SILVA; PEDER, 2020). As IM podem ser benéficas quando há potencialização de efeito e/ou resposta terapêutica desejada, diminuição da toxicidade. E podem ser prejudiciais quando há

reação adversa a medicação (RAM), aumento da toxicidade, diminuição da eficácia e até a morte (TRIBÉSS; FALKENBERG, 2020).

Podem ser classificadas de acordo com os mecanismos envolvidos, sendo farmacocinéticos ou farmacodinâmicos. As IM farmacodinâmicas dizem respeito a interação com efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento resultando geralmente em resposta sinérgica quando o fármaco age no mesmo receptor ou em receptores sequenciais diferentes; ou antagônicas quando fármacos com efeitos opostos podem reduzir a resposta de um ou de ambos. Já as IM farmacocinéticas ocorrem quando há modificação nas etapas de absorção, distribuição, metabolização ou excreção (KATZUNG; TREVOR, 2017), (TRIBÉSS; FALKENBERG, 2020).

A etapa de metabolização é de grande importância para as IM, visto que envolvem as enzimas do sistema citocromo P450 (CYP450) e os processos de indução e inibição de diferentes isoenzimas. (BRAZ; FIGUEIREDO *et al.*, 2018). As enzimas do CYP mais abundantes e ativas envolvidas no processo de metabolismo são as pertencentes das subfamílias CYP3A, CYP2D e CYP2C, as quais são responsáveis pela metabolização de mais de 50% dos fármacos (BRUNTON, 2012).

O processo de indução enzimática é uma causa importante da IM. É caracterizado por um início lento da indução, geralmente ocorre após 7 a 10 dias (KATZUNG; TREVOR, 2017), e uma recuperação lenta ou de igual período após a retirado do agente indutor, resultando em diminuição da concentração plasmática, e conseqüentemente sua atividade farmacológica, e o aumento da depuração. No entanto fármacos que possuem metabólito ativo como produto da fase 1, dispõem de maiores chances de toxicidade visto o acúmulo dessa substância até que ocorra a fase 2. As maiores complicações oriundas desse tipo de IM estão associados a perda de efetividade de tratamentos ou eficácia de medicamentos (RANG; DALE *et al.*, 2016).

A inibição enzimática da família CYP ocorrem mais rapidamente quando comparadas com a indução, no entanto para retornar ao estado de equilíbrio pode ser necessário um tempo maior (uma a três semanas), a depender da meia-vida do fármaco (RANG; DALE *et al.*, 2016). Caracterizada pela redução da atividade metabólica, pode resultar na diminuição da depuração e aumento da concentração plasmática do fármaco, elevando o risco de toxicidade. Além disso são capazes de

aumentar a atividade do fármaco garantindo um maior tempo de ação, que pode ser desejável ou não (BRUNTON, 2012).

Em vista disso, os fármacos podem ser indutores ou inibidores e substratos. O último diz respeito a capacidade de serem metabolizados por uma enzima específica. E podem ainda desempenhar diferentes graus de indução ou inibição, sendo fracos, moderados ou fortes (BRAZ; FIGUEIREDO *et al.*, 2018). O resultado das interações farmacocinéticas com atividade sobre enzimas CYP decorre das características do fármaco, assim como os efeitos subsequentes (RANG; DALE *et al.*, 2016).

As principais interações medicamentosas são caracterizadas por processo farmacocinético (Tabela 3). No entanto há uma interação farmacodinâmica de interesse envolvendo ADs, a síndrome serotoninérgica (SS), que é resultante da administração de IMAOs e outros ADs responsáveis pela captação de serotonina, principalmente os ISRSs. Devido a uma reação de potencialização, ocorre o aumento da concentração de serotonina em consequência de fármacos com o mesmo mecanismo de ação ou ação em mesmo receptor. A SS é potencialmente fatal com sintomas que variam de leves a letais, sendo os principais deles como: delírios, coma, hipertensão, taquicardia, sudorese intensa, tremores, convulsão, dentre outros. Com o intuito de evitar essa condição, deve-se suspender a administração de ISRSs de 4 a 5 semanas antes de iniciar a terapia com IMAOs, no caso contrário, deve-se respeitar o prazo de pelo menos 2 semanas antes de iniciar os ISRSs (KATZUNG; TREVOR, 2017).

63

**Tabela 3** – Algumas interações de antidepressivos – CYP450

<b>Enzima</b>	<b>Substratos</b>	<b>Inibidores</b>
CYP1A2	ATCs, Duloxetina, Diazepam	Fluvoxamina, Fluoxetina, Moclobemida
CYP2C19	ATCs, Citalopram, Diazepam	Fluoxetina, Fluvoxamina, Sertralina, Imipramina
CYP2D6	ATCs, Paroxetina, Amoxapina, Duloxetina, Mirtazapina, Venlafaxina, Bupropiona	Fluoxetina, Paroxetina, Duloxetina, Bupropiona
CYP3A4	Citalopram, Escitalopram, ATCs, Alprazolam, Triazolam, Zolpidem	Fluvoxamina, Nefazodona, Sertralina, Fluoxetina

Fonte: Adaptado de Katzung e Trevor (2017).

De maneira geral, quando administrados concomitantemente, os inibidores e os substratos de uma mesma enzima irão resultar em aumento da toxicidade e das reações adversas; e maior tempo de ação do substrato que pode ser algo desejável ou não (BRUNTON, 2012).

A Fluvoxamina, forte inibidor das enzimas 1A2 e 2D6 resulta em pronunciadas elevações quando administrada com seus substratos. Podendo resultar em: alterações cardiovasculares, como arritmias, hipertensão, fibrilação; alterações do estado mental com presença de crises convulsivas e efeitos anticolinérgicos (ATCs). Também pode ocorrer aumento da sedação, diminuição da frequência respiratória e cardíaca (Diazepam) (KATZUNG; TREVOR, 2017).

A Bupropiona é um forte inibidor da 2D6, resultando em elevação dos níveis da Desipramina, além disso deve-se evitar a associação de Bupropiona e IMAOs. Já a Nefazodona é capaz de elevar os níveis de Triazolam devido ser um inibidor da CYP3A4, por essa razão, é recomendável reduzir a administração de 75% de Triazolam (KATZUNG; TREVOR, 2017).

A Mirtazapina é um substrato de algumas isoenzimas, como 2D6, 3A4 e 1A2, deste modo, na presença de inibidores desses complexos enzimáticos a Mirtazapina tende-se a acumular e aumentar a sedação, principalmente quando associados com BZD (KATZUNG; TREVOR, 2017).

A associação de Fluoxetina e Amitriptilina podem aumentar os níveis de três a quatro vezes deste ATC, ocorrendo convulsões e delírios que caso não interferido pode levar à morte por toxicidade crônica (BALEN; GIORDANI *et al.*, 2017). A Fluoxetina (inibidor) quando coadministrada com a Imipramina (substrato) pode aumentar em até quatro vezes seus níveis (TRIBÉSS; FALKENBERG, 2020).

#### **4 CONCLUSÃO**

Diante do exposto, constatou-se que as interações medicamentosas envolvendo fármacos que atuam no SNC podem ser fatais e, portanto, devem ser monitoradas. A depressão frequentemente esta associada a utilização de outras classes de fármacos e a polifarmácia, deste modo deve-se manter dados atualizados e consultar a literatura sempre que necessário a fim de identificar e evitar as possíveis interações. O acompanhamento farmacoterapêutico é essencial para a segurança do

paciente assim como o uso racional de medicamentos, garantindo um tratamento eficaz, seguro e livre de IM graves ou fatais.

## REFERÊNCIAS

ABRATA. Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos. **O que é doença mental? E saúde mental?**, 2019. Disponível em: <http://www.abrata.org.br/14546-2/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 155-161.

BALEN, E. et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 66, n. 3, p. 172-177, Jul/Set 2017.

BOSETTO, A.; SILVA, C. M. D.; PEDER, L. D. Interações medicamentosas entre psicofármacos e a relação com perfil de prescritores e usuários. **JOURNAL HEALTH NPEPS**, Mato Grosso, v. 5, n. 1, p. 187-206, jan./jun 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar. **O que é material ou medicamento off-label? Pode ser realizada junta para medicamento ou material classificado como off-label? (art. 3º da RN 424/2017)**. 2017. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/aans/index.php?option=com\\_centraldeatendimento&view=pergunta&esposta=1696&historico=23248952#:~:text=O%20medicamento%20chamado%20off%20label,manual%20de%20uso%20do%20material](http://www.ans.gov.br/aans/index.php?option=com_centraldeatendimento&view=pergunta&esposta=1696&historico=23248952#:~:text=O%20medicamento%20chamado%20off%20label,manual%20de%20uso%20do%20material). Acesso em: Outubro 2020.

BRAZ, C. D. L. et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Rev Med de Minas Gerais**, Minas Gerais, v. 28, n. 1, p. 1-9, 2018.

BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CAMOZZATO, A. et al. **Saúde mental e atenção psicossocial na pandemia COVID-19: psicofármacos na Covid 19**. Rio de Janeiro: Fiocruz/CEPEDES, 2020.

ICTQ. Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade. **Em Pandemia, explode procura por medicamentos para ansiedade e vitaminas**. 2020. Disponível em: <https://www.ictq.com.br/varejo-farmaceutico/1689-em-pandemia-explode-procura-por-medicamentos-para-ansiedade-e-vitaminas>. Acesso em: Agosto 2020.

ICTQ. Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade. **Cresce mais de 20% o consumo de antidepressivos no Brasil**. 2020. Disponível em: <https://www.ictq.com.br/farmacia-clinica/1105-cresce-mais-de-20-o-consumo-de-antidepressivos-no-brasil>. Acesso em: Agosto 2020.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto alegre: AMGH, 2017.

KISHI, T.; MATSUNAGA, S.; IWATA, N. Efficacy and tolerability of Z-drug adjunction to antidepressant treatment for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, n. 267, p. 149-161, jun. 2016.

OGAWA, Y. et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, jun. 2019.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Folha informativa - Transtornos mentais**, 2018. Disponível em:  
[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5652:folha-informativa-transtornos-mentais&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5652:folha-informativa-transtornos-mentais&Itemid=839). Acesso em: 12 jul. 2020.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale. Farmacologia**. 8. ed. [S.l.]: Elsevier, 2016.

SPDM. Associação Paulista Para o Desenvolvimento da Medicina. **Cyberbullying, pressão social e alterações hormonais ajudam a tornar a depressão a principal doença entre adolescentes no mundo**, 2018. Disponível em:  
<https://www.spdm.org.br/saude/noticias/item/2879-cyberbullying-pressao-social-e-alteracoes-hormonais-ajudam-a-tornar-a-depressao-a-principal-doenca-entre-adolescentes-no-mundo>. Acesso em: 12 jul. 2020.

TRIBÉSS, P. M.; FALKENBERG, M. D. B. Potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos. Florianópolis, 2020.

UERJ. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa da Uerj indica aumento de casos de depressão entre brasileiros durante a quarentena**. 2020. Disponível em:  
<https://www.uerj.br/noticia/11028/>. Acesso em: 10 ago. 2020.