

Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos

Interaction risk detection between antidepressant and associated drugs prescribed for adult patients

KASSIA FERNANDA CAMPIGOTTO¹, JORGE JUAREZ VIEIRA TEIXEIRA², FABIOLA GIORDANI CANO³, ANDRÉIA CRISTINA CONEGERO SANCHES³, MARCELO FABRÍCIO FERNANDES CANO⁴, DEBORAH SANDRA LEAL GUIMARÃES⁵

¹ Farmacêutica. Especialista em Farmacologia e Farmácia de dispensação, diretora técnica do Setor de Manipulação de Fármacos da Farmácia Estrela, Cascavel, PR.

² Farmacêutico. Professor adjunto de Saúde Pública do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Cascavel, PR.

³ Farmacêutica. Professora-assistente de Farmacologia do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas da Unioeste.

⁴ Médico psiquiatra. Professor auxiliar de Psiquiatria do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas da Unioeste.

⁵ Estatística. Professora-assistente de Estatística do Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas da Unioeste.

Recebido: 14/03/2007 – Aceito: 06/06/2007

Resumo

Contexto: O uso de fármacos combinados para o tratamento de patologias diversas em psiquiatria tem aumentado progressivamente. Os antidepressivos estão envolvidos em diversas interações farmacológicas clinicamente importantes. **Objetivo:** Detectar risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. **Métodos:** Pesquisa retrospectiva e descritiva foi desenvolvida em uma farmácia magistral da cidade de Cascavel, Paraná. Os dados foram coletados de 151 receituários médicos de pacientes adultos (19 anos ou mais), envolvendo fármacos antidepressivos e associados entre outubro e novembro de 2005. O estudo limitou-se às variáveis registradas no receituário médico (sexo, idade, fármaco antidepressivo e associado prescrito). **Resultados:** A categoria de 31 a 40 anos de idade foi a mais freqüente (32,46%) e o sexo foi o feminino (64,90%). Os fármacos antidepressivos tricíclicos (ADT) e associados apresentaram um total de oito episódios de interações relativos ao grau de severidade, sendo quatro de grau moderado e quatro menor. Em relação aos fármacos antidepressivos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) e associados, o risco de ocorrência foi de 16 casos; quatro de severidade menor, dez moderada e dois maior. **Conclusão:** Os dados mostram que os pacientes com prescrição de fármacos ISRS e associados possuíam mais risco de interações de maior severidade, totalizando o dobro de interações em relação aos ADTs.

Campigotto, K.F. et al. / *Rev. Psiq. Clín* 35 (1); 1-5, 2008

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia, interação de medicamentos, antidepressivo, farmácia, prescrição de medicamentos.

Abstract

Background: The combination of drugs for the treatment of psychiatric disorders has become a relatively frequent practice. The antidepressants are involved in several clinically important pharmacological interactions. **Objectives:** To detect the risk of interactions between antidepressants and associated drugs prescribed for adults patients. **Methods:** Data on 151 medical prescriptions of antidepressants and other psychiatric drugs were retrospectively assessed at a teaching pharmacy in the city of Cascavel (state of Parana, Brazil), between October and November 2005. Only prescriptions provided for adults patients (19 years and older) were analyzed. **Results:** Prescriptions were most frequently provided for female patients (64.9%), and for patients in the 31 to 40 year-old age group (32.5%). Considering prescription information only, we identified a clinically relevant risk of drug-drug interactions in eight prescriptions of tricyclic antidepressants (TADs) and associated drugs; the putative consequence of such pharmacological interaction was considered moderately relevant in four of these. The co-prescription of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) with other related drugs bearing a putative risk of interaction was observed in 16 cases, two of which involved a significant risk, ten a moderate risk, and four a minor risk of

clinically relevant consequences. **Discussion:** We provide evidence that the risk of pharmacological interactions may be often overlooked in the prescription of antidepressants (TAD and SSRIs) and related drugs in this clinical setting.

Campigotto, K.F. et al. / Rev. Psiq. Clín 35 (1); 1-5, 2008

Key-words: Pharmacoepidemiology, drug interaction, antidepressant, pharmacy, drug prescription.

Introdução

A depressão é, reconhecidamente, um problema de saúde pública, interferindo de modo decisivo e intenso na vida pessoal, profissional, social e econômica de seus portadores (Silva *et al.*, 2003). Em qualquer momento particular, cerca de 5% a 6% da população sofre de depressão (prevalência pontual) e estima-se que 10% das pessoas possam apresentar depressão durante a sua vida (prevalência em toda a vida) (Potter e Hollister, 2005). Para 2020, estima-se que a depressão ocupará o segundo lugar entre as doenças incapacitantes por anos de vida ajustados para todas as idades e gêneros (WHO, 2006). A síndrome depressiva é companheira freqüente de quase todas as patologias clínicas crônicas e, quando se manifesta, acaba levando a piores evoluções, pior adesão aos tratamentos propostos, pior qualidade de vida e maior morbimortalidade como um todo (Teng *et al.*, 2005).

O primeiro grupo de fármacos para o tratamento da depressão surgiu na década de 1960, designado como tricíclicos (ADT), tendo a imipramina e a amitriptilina como os protótipos desta geração (Potter e Hollister, 2005; Ward e Azzaro, 2005). O segundo grupo é representado pelos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), com aparecimento também nos anos 1960, sendo a iproniazida o primeiro fármaco. Em 1987, a agência reguladora de medicamentos e alimentos, Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, aprovou o primeiro fármaco (fluoxetina) do grupo dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) (Ward e Azzaro, 2005). Embora a eficácia dos agentes mais recentes não seja superior à dos mais antigos, sua relativa segurança e tolerabilidade levaram à sua rápida aceitação como antidepressivos mais comumente prescritos (Baldessarini, 2003).

Com o advento de novos antidepressivos, o médico depara-se com a necessidade de consultas freqüentes à literatura científica, tendo como conseqüência a memorização de um grande volume de informações, entre elas as interações medicamentosas (Rocha e Hara, 2006). As interações medicamentosas tendem a desencadear tanto antagonismo como sinergismo dos fármacos, podendo levar ao agravamento dos já presentes efeitos colaterais dos antidepressivos (Wilkinson, 2003). O uso de fármacos combinados para o tratamento de patologias diversas em psiquiatria tem aumentado progressivamente (Davies *et al.*, 2004). A politerapia tornou-se útil no tratamento de patologias coexistentes, no controle de reações medicamentosas indesejadas ou para potencia-

lizar o efeito farmacológico em condições refratárias e pouco responsivas (Marcolin *et al.*, 2004).

O impacto das interações fármaco-fármaco pode ser influenciado por inúmeros fatores, como idade, saúde física e polimorfismo genético em algumas das principais isoformas do sistema citocromo P450 (Davies *et al.*, 2004). Das aproximadamente mil enzimas conhecidas do citocromo P450, com a sigla CYP utilizada para sua identificação, cerca de 50 têm atividade funcional nos seres humanos. Entre 8 e 10 isoformas das famílias CYP1, CYP2 e CYP3 estão freqüentemente envolvidas na maior parte das reações metabólicas de um grande número de fármacos utilizados pelo homem. A CYP3A4 e a CYP3A5 respondem pelo metabolismo de cerca de 50% dos fármacos. Isoformas da família CYP2C e da subfamília CYP2D6 também estão envolvidas em grande escala na biotransformação de fármacos (Wilkinson, 2003).

Na prática clínica, muitas das interações medicamentosas têm importância relativa com pequeno potencial lesivo para os pacientes. Por outro lado, outras podem causar efeitos colaterais graves, podendo inclusive levar o paciente a óbito, o que ressalta a importância do conhecimento de tema e da identificação precoce dos pacientes em risco (Oga e Basile, 1994). Os antidepressivos estão envolvidos em diversas interações farmacológicas clinicamente importantes (Baldessarini, 2003).

A pesquisa teve como objetivo identificar interações e o grau de severidade entre fármacos antidepressivos e associados (ansiolíticos, antipsicóticos, antiepiléticos e antidepressivos) prescritos na clínica médica e/ou na psiquiatria a pacientes adultos.

Métodos

Pesquisa de natureza descritiva, retrospectiva, foi desenvolvida em uma farmácia magistral da cidade de Cascavel, Paraná, no período de outubro a novembro de 2005. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, conforme resolução 196/96/CNS-MS. A amostra constituiu-se de 151 receituários prescritos a pacientes adultos. O critério de inclusão das receitas médicas foi: prescrição de, no mínimo, um fármaco antidepressivo e um associado, idade de 19 anos ou mais, conforme notificações retidas no estabelecimento. A seguir, as informações relativas a variáveis de interesse (sexo, idade, fármaco antidepressivo e associados prescritos) foram coletadas em instrumento padronizado.

O critério para fármaco associado se restringe àqueles pertencentes à categoria psicoativa, sujeitos à retenção de receita médica. O estudo limitou-se às variáveis registradas no receituário médico. Para a verificação e a confirmação das interações, foram utilizados três *softwares* disponíveis na internet (Drugdigest, 2006; Medscape, 2006; Stockley's, 2006) e literatura científica (USP DI, 2006; Martindale, 2005).

Resultados

Os achados referentes aos 151 receituários médicos mostraram que, em relação à variável idade, mais da

metade dos pacientes possuía idade entre 19 e 40 anos. Quanto ao sexo, o feminino apresentou a maior frequência (64,90%) (Tabela 1).

Os dados em relação às interações entre fármacos antidepressivos tricíclicos e associados (Tabela 2) mostraram um total de oito episódios, sendo a metade com grau de severidade moderado.

Quanto às interações entre fármacos antidepressivos inibidores seletivos da recaptura de serotonina e associados (Tabela 3), ocorreram 16 casos, com destaque para 10 com grau de severidade moderado e dois grave.

Entre o total de fármacos antidepressivos prescritos (n = 48), o mais freqüente foi a fluoxetina (n = 11).

Tabela 1. Interação entre fármacos antidepressivos tricíclicos e associados dispensados em farmácia de manipulação, Cascavel (PR), outubro a novembro de 2005

Categoria farmacológica		Característica da interação	Grau de severidade	Total de episódios
Antidepressivo tricíclico (ADT)	Associado			
Amitriptilina	Carbamazepina	Bem documentada	Moderado	1
Amitriptilina	Haloperidol	Pobrememente documentada	Leve	2
Nortriptilina	Haloperidol	Pobrememente documentada	Leve	2
Nortriptilina	Carbamazepina	Pobrememente documentada	Moderado	3

Fonte: Drugdigest 2006, Medscape 2006, Stockley 2006.

Tabela 2. Interação entre fármacos antidepressivos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) e associados dispensados em farmácia de manipulação, Cascavel (PR), outubro a novembro de 2005

Categoria farmacológica		Documentação da interação	Grau de severidade	Total de episódios
Antidepressivo ISRS	Associado			
Fluoxetina	Diazepam	Pobrememente documentada	Leve	4
Sertralina	Risperidona	Pobrememente documentada	Grave	1
Sertralina	Clonazepam	Pobrememente documentada	Moderado	1
Sertralina	Amitriptilina/nortriptilina	Bem documentada	Moderado	3
Fluoxetina	Amitriptilina	Bem documentada	Moderado	1
Fluoxetina	Nortriptilina	Bem documentada	Moderado	1
Fluoxetina	Risperidona	Pobrememente documentada	Grave	1
Fluoxetina	Buspirona	Pobrememente documentada	Moderado	1
Fluoxetina	Carbamazepina	Pobrememente documentada	Moderado	2
Fluoxetina	Haloperidol	Pobrememente documentada	Moderado	1

Fonte: Drugdigest 2006, Medscape 2006, Stockley 2006.

Tabela 3. Interação entre fármacos antidepressivos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) e associados dispensados em farmácia de manipulação, Cascavel/PR, outubro a novembro de 2005

Categoria farmacológica		Documentação da interação	Grau de severidade	Total de episódios
Antidepressivo ISRS	Associado			
Fluoxetina	Diazepam	Pobrememente documentada	Leve	4
Sertralina	Risperidona	Pobrememente documentada	Grave	1
Sertralina	Clonazepam	Pobrememente documentada	moderada	1
Sertralina	Amitriptilina/nortriptilina	Bem documentada	Moderada	3
Fluoxetina	Amitriptilina	Bem documentada	Moderada	1
Fluoxetina	Nortriptilina	Bem documentada	Moderada	1
Fluoxetina	Risperidona	Pobrememente documentada	Grave	1
Fluoxetina	Buspirona	Pobrememente documentada	Moderada	1
Fluoxetina	Carbamazepina	Pobrememente documentada	Moderada	2
Fluoxetina	Haloperidol	Pobrememente documentada	Moderada	1

Fonte: Drugdigest 2006, Medscape 2006, Stockley 2006.

Em cinco ocasiões, houve a prescrição simultânea de ISRS e ADT. Quanto aos demais fármacos psicoativos, prevaleceu a associação entre fluoxetina e diazepam (n = 4).

Discussão

A análise retrospectiva das prescrições médicas envolvendo fármacos antidepressivos e associados mostrou que o potencial das interações medicamentosas foi freqüente, porém com grau de severidade limitado. Dos 151 pacientes, 24 apresentavam potencial para o desenvolvimento de interações medicamentosas em diferentes graus de severidade (grave em 2, moderado em 14 e leve em 8). Estudo desenvolvido em hospital público de São Paulo com 169 pacientes em uso de fármacos antidepressivos destaca que 36 estavam em risco para o desenvolvimento de interações medicamentosas, sendo, entre estes, 20 diferentes tipos (1 grave, 15 moderados e 4 menores) (Miyasaka e Atallah, 2003). Embora os estudos tenham se desenvolvido em ambientes diferentes, os dados não são contraditórios.

Os achados evidenciam cinco casos de interações com grau moderado envolvendo a prescrição simultânea de antidepressivos ISRS e ADT. A combinação da terapia ISRS e ADT foi utilizada algumas vezes para o tratamento de depressão resistente. Dados de literatura chamam a atenção para o fato de que a fluoxetina pode produzir de três a quatro vezes o aumento da concentração plasmática da imipramina ou desipramina (Westermeyer, 1991). A síndrome serotoninérgica foi relatada em pacientes que recebem sertralina e amitriptilina associados, podendo causar-lhes sérios danos, sendo, primeiramente, confusão e inquietude (Drugdigest, 2006; Medscape, 2006; Martindale, 2005; Weiner *et al.*, 1997; Alderman e Lee, 1996; Preskorn *et al.*, 1990). Vários relatos confirmam que a prescrição de fluoxetina e amitriptilina/nortriptilina pode aumentar os níveis plasmáticos da amitriptilina/nortriptilina e provocar toxicidade (delírios e convulsões). Caso não haja redução da concentração da fluoxetina – medida esta nem sempre eficaz pelo fato de a redução dos níveis de fluoxetina e norfluoxetina ocorrer de forma extremamente lenta em virtude da auto-inibição do seu metabolismo –, a redução e/ou interrupção desse composto tende a não ser eficaz diante de uma emergência clínica (atribuiu-se morte à toxicidade crônica da amitriptilina causada pela fluoxetina) (Spina *et al.*, 2002).

Os fármacos envolvidos em duas interações de maior severidade, sertralina ou fluoxetina associada à risperidona, propiciam aumento do nível plasmático da risperidona e de seus efeitos adversos, alguns potencialmente sérios, incluindo sintomas extrapiramidais e parkinsonismo (Drugdigest, 2006; Medscape, 2006; Stockley's, 2006; Bondolfi *et al.*, 2002).

A prática clínica normalmente valoriza as interações mais agressivas, porém é importante ressaltar que mesmo as interações com grau de severidade menor podem trazer complicações graves para o paciente, como a

interação entre amitriptilina/nortriptilina e haloperidol, apresentando vários eventos adversos, alguns mais sérios, como alteração da pressão sanguínea, convulsões e disritmias (Drugdigest, 2006).

Uma das limitações do estudo foi a pequena amostra e um único tipo de estabelecimento farmacêutico. Também o pequeno número de variáveis estudadas foi fator limitante, sendo os dados coletados do receituário especial controlado. Por outro lado, o uso de *softwares* para consulta *on line* facilitou a identificação de possíveis interações, confirmadas posteriormente pela literatura científica.

Do total de pacientes em uso de fármacos antidepressivos, 15,9% foram expostos ao risco de interações medicamentosas, de acordo com as prescrições das formas farmacêuticas magistrais encaminhadas à farmácia. Embora o menor número de interações tenha sido com grau de severidade grave, é relevante atentar para o fato de que uma interação leve ou moderada, de menor relevância clínica, poderá comprometer a evolução do quadro do paciente. O envolvimento e a comunicação interprofissional devem estar presentes na cadeia terapêutica. Para alcançar o benefício da terapêutica medicamentosa, os profissionais envolvidos na prescrição e na dispensação da farmacoterapia devem estar atentos aos riscos envolvidos com as interações fármaco-fármaco, em especial na área da psiquiatria. Para Marcolin *et al.* (2004), a combinação de fármacos pode reduzir a eficácia e/ou favorecer reações adversas de diferentes gravidades.

Referências

- Alderman, C.P.; Lee, P.C. Serotonin syndrome associated with combined sertraline-amitryptiline treatment. *Ann Pharmacother* 30; 1499-1500, 1996.
- Baldessarini, R.J. - Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos: depressão e distúrbios de ansiedade. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Gilman, A.G. (eds.). Goodman e Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. 10.ed. MacGraw-Hill, Rio de Janeiro, pp. 339-364, 2003.
- Bondolfi, G.; Eap, C.B.; Bertschy, G.; Zullino, D.; Vermeulen, A.; Baumann, P. - The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 35: 50-56, 2002.
- Davies, S.J.; Eayrs, S.; Pratt, P.; Lennard, M.S. - Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol* 57: 464-472, 2004.
- Drugdigest. Drug interaction. Disponível em: <<http://www.drugdigest.org/DD/Interaction/html>> Acesso em: 1/11/2006.
- Marcolin, M.A.; Cantarelli, M.G.; Garcia Junior, M. - Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Rev Psiq Clin* 31: 70-81, 2004.
- Martindale. - The complete drug reference. Antidepressants. 34.ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, pp. 278-323, 2005.
- Medscape. Drug information. Drug interaction. Disponível em: <www.medscape.com/druginfo> Acesso em: 15/11/2006.
- Miyasaka, L.S.; Atallah, A.N. - Risco de interação de drogas: combinações de uso de antidepressivos e outras drogas. *Rev Saúde Pública* 37: 212-215, 2003.
- Oga, S.; Basile, A.C. - Medicamentos e suas interações. Atheneu, São Paulo, pp. 1-25, 1994.
- Potter, W.Z.; Hollister, L.E. - Fármacos antidepressivos. In: Katzung, B.G. (ed.). Farmacologia básica e clínica. 9.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 404-415, 2005.

- Preskorn, S.H.; Beber, J.H.; Faul, J.C.; Hirschfeld, R.M. - Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 147: 532, 1990.
- Rocha, F.L.; Hara, C. Interações medicamentosas de antidepressivos novos e o sistema citocromo p450. Disponível em: <<http://www.medicina.ufmg.br/edump/clm/citop450.htm>> Acesso: em 12/11/2006.
- Silva, M.C.F.; Furegato, A.R.F.; Costa Junior, M.L. - Depressão: pontos de vista e conhecimento de enfermeiros da rede básica de saúde. *Rev Latino-Am Enfermagem* 11: 7-13, 2003.
- Spina, E.; Avenoso, A.; Scordo, M.G.; Ancione, M.; Madia, A.; Gatti, G.; Perucca, E. - Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 22: 419-423, 2002.
- Stockley's drug interactions. Antidepressants. Disponível em: <www.medicinescomplete.com/nc/stockely/current> Acesso em: 6/08/2006.
- Teng, C. T.; Humes, E.C.; Demetrio, F.N. - Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiq Clin* 32: 149-159, 2005.
- USP DI. Drug information for the health care professional. Antidepressants. 26.ed. Thomson Micromedex, Massachusetts, pp. 296-314, 2006.
- Ward, H.E.; Azzaro, A.J. - Drogas usadas nos distúrbios do humor. In: Craig, C.R.; Stitzel, R.E. (eds.). *Farmacologia moderna com aplicações clínicas*. 6.ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 361-371, 2005.
- Westermeyer, J. - Fluoxetine-induced tricyclic toxicity: extent and duration. *J Clin Pharmacol* 31: 388-392, 1991.
- Weiner, A.L.; Tilden, F.F.Jr.; McKay, C.A.Jr. - Serotonin syndrome: case report and review of the literature. *Conn Med* 61: 717-721, 1997. Wilkinson, G.R. - Farmacocinética: dinâmica da absorção, da distribuição e da eliminação dos fármacos. In: Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Gilman, A.G. (eds.). *Goodman e Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica*. 10.ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, pp. 3-34, 2003.
- WHO. World Health Organization. - Depression. Disponível em: <www.who.int/topics/depression/em/> Acesso em: 20/06/2006.