

**DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS EM  
UMA DROGARIA DO MUNICÍPIO DE CACHOEIRA DO SUL/RS**

Elisiani De David Gonçalves

SANTA CRUZ DO SUL  
2016

Elisiani De David Gonçalves

**AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS EM  
UMA DROGARIA DO MUNICÍPIO DE CACHOEIRA DO SUL/RS**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de  
Farmácia da Universidade de Santa Cruz do  
Sul/RS para obtenção do título de Bacharel  
em farmácia

Orientadora: Rosângela R. Marques.

SANTA CRUZ DO SUL

2016

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à meus pais Eliseu e Luciani,  
que ao longo dessa jornada foram a minha base.

Muito obrigada.

Amo vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer, em primeiro lugar a Deus, meu Pai amado, que me deu saúde, forças, condições físicas e psicológicas de seguir em frente essa jornada mesmo em meio a tantas pedras no caminho.

Aos meus pais, Luciani De David Gonçalves e Eliseu dos Santos Gonçalves, que de uma forma especial fizeram-se presentes em todos os momentos dessa jornada, me dando apoio e coragem para seguir em frente, por acreditarem em mim, e investirem na minha escolha profissional.

Ao meu amado esposo Lázaro Finger da Rosa, que esteve comigo nas mais diversas situações, sempre me dando forças, coragem, apoio, motivação e me ajudando em todas as tarefas diárias para que eu concluísse essa jornada com chave de ouro.

A minha amada filha Alice Gonçalves da Rosa, presente de Deus, que acompanhou a mamãe na faculdade desde o ventre, seus primeiros meses de vida viajando de carro para que a mamãe concluísse as disciplinas, até seu primeiro aninho de vida, me proporcionando muitos sorrisos, alívio e motivação no final da minha jornada acadêmica.

A minha querida orientadora e professora Rosângela R. Marques, que não mediu esforços para me ajudar, pela motivação, tranquilidade e compreensão, pelo suporte que me destes, meu muito obrigada.

Aos meus familiares que esperaram tanto por esse momento, sempre me dando motivação e apoio.

Aos meus amigos e colegas, em especial a Letícia Süssenbach, Viviane Guterres Freitas e Jorge Jonatas Petrucci, que de uma maneira especial se fizeram presentes em todos os momentos e etapas da minha caminhada, pelas nossas longas viagens juntos, conversas, alegrias compartilhadas e pelo consolo quando estávamos tristes e sem motivação. Obrigada pelo apoio, pela presença de vocês, pela amizade e companheirismo, muito sucesso para todos nós.

A todos que de forma direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, me transmitindo sempre muito conhecimento, aprendizado, e sendo exemplo de profissional Farmacêutico, meu muito obrigada.

*“Tudo posso nAquele que me fortalece”.*

Filipenses 4:13 (Bíblia Sagrada).

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Frequência do sexo que mais utilizou antidepressivos prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015.....	54
Gráfico 2 - Frequência dos medicamentos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015.....	57
Gráfico 3 - Frequência dos medicamentos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 de acordo com o sexo, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015.....	57
Gráfico 4 - Frequência da classe dos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015.....	60
Gráfico 5 - Frequência da classe dos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 de acordo com o sexo, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015.....	61
Gráfico 6 - Frequência dos antidepressivos com relação a outros medicamentos prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015.....	63
Gráfico 7 – Especialidades médicas dos profissionais que mais prescreveram medicamentos antidepressivos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS - 2015 .....	65
Gráfico 8 - Especialidades médicas dos profissionais que mais prescreveram medicamentos antidepressivos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 de acordo com o sexo, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015 .....	65
Figura 1 - Fórmula estrutural da imipramina.....	26
Figura 2 - Fórmula estrutural da amitriptilina .....	27
Figura 3 - Fórmula estrutural da fluoxetina.....	33
Figura 4 - Fórmula estrutural do citalopram e seu enantiômero escitalopram, respectivamente.....	34
Figura 5 - Fórmula estrutural da mirtazapina.....	39

Figura 6 - Fórmula estrutural da bupropiona .....	41
Figura 7 - Fórmula estrutural da reboxetina .....	43

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Drogas que modificam níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos .....	29
Tabela 2 - Principais IMAO e suas características .....	30
Tabela 3 - Interações que ocorrem entre os IMAO clássicos e outras drogas ou constituintes dietéticos .....	32
Tabela 4 - Associação de medicamentos antidepressivos prescritos para o mesmo paciente.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADT	Antidepressivo Tricíclico
ANASE	Antidepressivo Serotonérgico e Noradrenérgico específico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAPS	Centros de Atenção Psicossociais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CERSAMs	Centros de Referência em Saúde Mental
DA	Dopamina
DCB	Denominação Comum Brasileira
DMS	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais
FDA	Food and Drug Administration
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IM	Interações Medicamentosas
IMAO	Inibidor da Monoamino Oxidase
IRSN	Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
IRND	Inibidor das Recaptação de Noradrenalina e Dopamina
ISRN	Inibidor Seletivo da Recaptação de Noradrenalina
ISRS	Inibidor seletivo da Recaptação da Serotonina
MAO	Monoamino Oxidase
MS	Ministério da Saúde
NA	Noradrenalina
NAPS	Núcleos de Atenção Psicossocial
OMS	Organização Mundial da Saúde
RS	Rio Grande do Sul
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOC	Transtorno obsessivos-compulsivo
WHO	World Health Organization
5-HT	5-Hidroxi-Triptamina (Serotonina)

## RESUMO

A depressão é uma doença grave que prejudica o desempenho e a qualidade de vida. Aparentemente, não existe causa específica para a existência da depressão, então sugere-se que vários fatores possam contribuir para o seu aparecimento, elencando os fatores somáticos, genéticos e ambientais envolvidos nesse processo; destacando-se, ainda, distúrbios na função hipotalâmica e da capacidade de neurotransmissão. O acréscimo da utilização dos antidepressivos se dá pelo fato do surgimento de novas medicações, das novas classes, com ampliação das indicações terapêuticas, assim como pelo diagnóstico feito na população em geral. A fim de evitar as complicações decorrentes de doenças preexistentes e interações com outras drogas previamente utilizadas pelos pacientes, é necessário ter conhecimento dos possíveis efeitos adversos do medicamento a ser utilizado, sendo um fator responsável e importante no monitoramento do efeito do medicamento. Diante destes fatos, mostra-se a importância de se conhecer e avaliar os medicamentos antidepressivos mais prescritos e suas principais interações, bem como a especialidade médica que mais prescreve esta classe, devido ao aumento do consumo de antidepressivos pela população. E, também, o sexo dos usuários desta classe de medicamentos, com o objetivo de alertar a população e profissionais da área da saúde sobre o uso racional e adequado dos antidepressivos. O objetivo deste estudo foi analisar as prescrições de Medicamentos Sujeitos a Controle Especial, da Lista C1, mais especificamente a classe dos medicamentos antidepressivos, dispensados em uma drogaria do centro do município de Cachoeira do Sul/RS, no período de janeiro a junho do ano de 2015. O presente estudo foi uma pesquisa observacional, quantitativa e retrospectiva, caracterizando-se em um estudo transversal. Foram analisadas 647 prescrições de antidepressivos, sendo o sexo feminino responsável por 74%, o citalopram com 20,10% sendo o antidepressivo mais utilizado, e a especialidade médica que mais prescreveu esta classe de fármacos foi o clínico geral (27,2%), o que se deve ao fato da população ter um acesso mais facilitado a esses profissionais. A classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) foi a classe dos antidepressivos mais prescrita e dispensada, com 75,3%, devendo-se ao fato de ser a classe dos medicamentos antidepressivos mais bem tolerada e relativamente nova comparada às outras classes. Aponta-se que mesmo os antidepressivos não sendo medicamentos que consistam em dependência e grandes tolerâncias, deve-se levar em conta, o fato do farmacêutico acompanhar o paciente durante o seu tratamento, a fim de evitar efeitos adversos, utilização incorreta, uso prolongado, efeitos adversos, interações medicamentosas, promovendo o uso racional e conseqüentemente uma melhor qualidade de vida para o paciente.

Palavras chave: antidepressivos, interação farmacológica, prescrição.

## ABSTRACT

Depression is a serious disease that impairs the performance and quality of life. Apparently, there is no specific cause for the existence of depression, so it is suggested that several factors may contribute to its appearance, listing somatic, genetic and environmental factors involved in this process; highlighting also disturbances in the hypothalamic function and neurotransmission capacity. The increased use of antidepressants is partly because of the emergence of new medications, new classes, with extension of the therapeutic indications, as well as the diagnosis made in the general population. In order to avoid the complications arising from preexisting conditions and interactions with other drugs previously used by patients, it is necessary to be aware of possible adverse effects of the drug to be used, as a responsible and important factor in monitoring the effect of the drug. Given these facts, it shows the importance of knowing and assessing the most prescribed antidepressant drugs and their main interactions, as well as the medical specialty that most prescribes this class, due to increased consumption of antidepressants by the population. And also the gender of the users of this class of drugs, in order to alert the public and health professionals about the rational and appropriate use of antidepressants. The aim of this study was to analyze the provisions of Drugs Subject to Special Control List C1, specifically the class of antidepressant medications, dispensed in a drugstore the center of the city of Cachoeira do Sul / RS, in the period from January to June of the year 2015. This study was an observational research, qualitative and quantitative and retrospective, featuring in a cross sectional study. 647 prescriptions for antidepressants were analyzed, with females accounting for 74%, citalopram with 20.10% being the most widely used antidepressant, and medical specialty that most prescribed this class of drugs was the general practitioner (27.2%), which is due to the fact that the population have easier access to these professionals. The class of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Serotonin (SSRI) class of antidepressants most prescribed and dispensed, with 75.3% being due to the fact that the class of antidepressant drugs better tolerated and relatively new compared to other classes. It points out that even the antidepressants not being drugs that consisting of dependence and large tolerances should take into account the fact that the pharmacist accompany the patient during their treatment in order to avoid adverse effects, misuse, prolonged use, adverse effects, drug interactions, promoting the rational use and consequently a better quality of life for the patient.

Keywords: antidepressants, drug interaction, prescription.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
2.1 Objetivo geral .....	17
2.2 Objetivos específicos .....	17
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>18</b>
3.1 Depressão .....	19
3.1.1 Tratamento da Depressão.....	22
3.2 Tratamento Medicamentoso da Depressão .....	23
3.2.1 Antidepressivos Tricíclicos .....	26
3.2.1.1 Farmacodinâmica .....	27
3.2.1.2 Farmacocinética.....	27
3.2.1.3 Efeitos adversos.....	28
3.2.1.4 Interações medicamentosas da classe .....	28
3.2.2 Inibidores da Monoamina Oxidase .....	29
3.2.2.1 Farmacodinâmica .....	31
3.2.2.2 Farmacocinética.....	31
3.2.2.3 Efeitos adversos.....	31
3.2.2.4 Interações medicamentosas da classe .....	32
3.2.3 Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina .....	33
3.2.3.1 Farmacodinâmica .....	34
3.2.3.1 Farmacocinética.....	35
3.2.3.3 Efeitos adversos.....	35
3.2.3.4 Interações medicamentosas da classe .....	36
3.2.4 Antidepressivos Atípicos .....	36
3.2.4.1 Inibidores da Recaptação de Serotonina e de Noradrenalina .....	37
3.2.4.1.1 Farmacodinâmica .....	37
3.2.4.1.2 Farmacocinética .....	37
3.2.4.1.3 Efeitos adversos.....	38
3.2.4.1.4 Interações medicamentosas da classe .....	39
3.2.4.2 Antidepressivo Serotoninérgico e Noradrenérgico Específico.....	39
3.2.4.2.1 Farmacodinâmica .....	40
3.2.4.2.2 Farmacocinética .....	40

3.2.4.2.3 Efeitos adversos.....	40
3.2.4.2.4 Interações medicamentosas da classe .....	41
3.2.4.3 Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina .....	41
3.2.4.3.1 Farmacodinâmica .....	41
3.2.4.3.2 Farmacocinética .....	42
3.2.4.3.3 Efeitos adversos.....	42
3.2.4.3.4 Interações medicamentosas da classe .....	42
3.2.4.4 Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina .....	43
3.2.4.4.1 Farmacodinâmica .....	43
3.2.4.4.2 Farmacocinética .....	43
3.2.4.4.3 Efeitos adversos.....	43
3.2.4.4.4 Interações medicamentosas da classe .....	44
3.3 Interações medicamentosas .....	44
3.4 Prescrição e Receita médica.....	46
3.5 Legislação Sanitária para prescrição e dispensação .....	46
3.6 Uso indiscriminado .....	48
3.7 Futuros medicamentos.....	50
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>51</b>
4.1 Tipo de estudo .....	51
4.2 Local de estudo.....	51
4.3 População e amostra .....	51
4.4 Critérios de inclusão e exclusão .....	51
4.5 Considerações éticas .....	52
4.6 Coleta de dados .....	52
4.7 Análise dos dados .....	53
4.8 Divulgação dos resultados.....	53
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>76</b>
ANEXO I - Receituário de controle especial em duas vias.....	76
ANEXO II - Lista C1 - Lista das substâncias sujeitas a Receita de Controle Especial em duas vias.	77
ANEXO III - Autorização para a realização da pesquisa na drogaria.....	79
ANEXO IV - Justificativa para não obtenção do termo de consentimento informado. ....	80

<b>ANEXO V - Formulário para coleta de dados .....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO VI – Parecer consubstanciado do CEP .....</b>	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental que prejudica o indivíduo, causando a alteração das suas atividades normais, no trabalho, na escola ou até em lidar com o cotidiano, podendo ser recorrente ou ser de longa duração. Nas formas mais graves, a depressão pode levar ao suicídio. Já nas formas mais leves, pode-se fazer um tratamento não medicamentoso, com orientação de profissionais da saúde. E, nas formas moderadas ou graves, além do acompanhamento psicológico, há a necessidade da utilização de fármacos. Muitas vezes pode ser de fácil diagnóstico e também pode ser tratado por profissionais não especialistas comprometidos com a saúde primária (WHO, 2015).

Um dos fatores que predis põem um indivíduo a depressão é o estresse. Na maior parte, o estresse tem precedido os episódios de depressão, cerca de 60%, principalmente os de origem psicossocial (JOCA; PADOVAN; GUIMARÃES, 2003). Todos os seres humanos ao longo da vida experimentam o sentimento de depressão. O problema está relacionado a profissionais da saúde que não são especializados em saúde mental, podendo não conceder um diagnóstico preciso, sem a distinção adequada dos sentimentos de depressão normal e o patológico, sendo que neste último o tratamento médico torna-se indispensável (ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003).

Nas últimas décadas tem-se verificado grande acréscimo no consumo do grupo de medicamentos psicoestimulantes, destacando-se os antidepressivos. Fato esse, que pode ser explicado através do crescimento dos diagnósticos de doenças depressivas, no qual se tem uma indicação terapêutica maior, bem como o desenvolvimento e surgimento de novos princípios ativos dessa classe (GARCIAS et al., 2008).

Os fármacos antidepressivos possuem diferentes mecanismos de ação, provocando o aumento dos níveis de neurotransmissores, o que proporciona a estabilização e normalização das emoções (KICK; HOFFMANN, 2013).

De acordo com o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS, 2012; RIBEIRO et al., 2014), a Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê para o ano de 2020, que a depressão aparecerá como o segundo maior agravo de saúde pública e transtorno de incapacidades. Estima-se que

aproximadamente 121 milhões de pessoas serão acometidas pela depressão, sendo que menos de 25% destas, terão acesso a tratamentos efetivos.

Salienta-se que para um tratamento possa obter resultado satisfatório, deve-se saber o tipo e a gravidade da depressão, suas comorbidades, em especial as relacionadas a outras doenças neurológicas e psiquiátricas; da resposta do paciente ao tratamento, bem como dos efeitos adversos decorrentes do tratamento medicamentoso; e ainda, a necessidade do paciente receber uma clara e objetiva orientação para sua completa adesão ao tratamento (SCALCO, 2002).

A problemática do uso inadequado de medicamentos se deve a fatores como: o aumento da utilização de medicamentos, ao envelhecimento da população, à medicalização da sociedade e pelo mercado apelativo da indústria farmacêutica. Sendo que se torna necessária a intervenção profissional, tendo em vista que, a utilização inadequada de psicotrópicos provoca tolerância, dependência e inúmeras reações adversas, que conseqüentemente, podem causar sérios danos à saúde dos indivíduos (NETTO; FREITAS; PEREIRA, 2012).

Com base na ampla prescrição de antidepressivos (GARCIAS, et al., 2008; BRATS, 2012) e as interações recorrentes devido ao uso dessa classe farmacológica, objetiva-se com esse estudo, avaliar as quantidades dispensadas dessas especialidades farmacêuticas, verificando-se a existência da prevalência da sua utilização por pacientes de acordo com o sexo, bem como sua prescrição por parte da classe médica.

Neste contexto, destaca-se a importância de se avaliar as possíveis interações causadas por antidepressivos prescritos concomitante com outros fármacos em um mesmo receituário, evitando o aparecimento de reações adversas, resultando em uma resposta adequada ao uso do medicamento, bem como, promover uma melhor adesão e segurança com o tratamento farmacológico. Sendo, ainda, de grande importância o conhecimento da classe mais prescrita de medicamentos antidepressivos, bem como a especialidade médica que mais a prescreve, verificando também, a incidência do sexo que mais utiliza essa classe farmacológica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar as prescrições de antidepressivos contidos em receituários de medicamentos sujeitos a controle especial (Lista C1), dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS no período de janeiro a junho do ano de 2015.

### **2.2 Objetivos específicos**

- ✓ Identificar qual a especialidade médica responsável pelo maior número de prescrições de medicamentos antidepressivos.
- ✓ Identificar quais os antidepressivos são mais prescritos.
- ✓ Verificar as possíveis interações de antidepressivos com outros fármacos prescritos em um mesmo receituário.
- ✓ Verificar o sexo das pessoas que mais utilizam fármacos antidepressivos.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

De acordo com a WHO (2014), cerca de 400 milhões de pessoas de todas as idades sofrem de depressão em todo o mundo, sendo que se caracteriza por um transtorno mental comum, como uma das principais causas de incapacidade, apresentando-se mais predominantemente em mulheres do que em homens. A depressão está entre as principais preocupações de saúde pública em todo o mundo, causando incapacidade significativa (IONESCU; ROSENBAUM; ALPERT, 2015).

A depressão é considerada a quarta doença mais presente no mundo, havendo uma estimativa de que aproximadamente 121 milhões de pessoas são afetadas com transtornos mentais, dos quais todos os casos podem ser tratados, e aproximadamente 70 a 80% dos casos são tratados com sucesso (KICH; HOFMANN, 2013).

A prevalência de depressão no Brasil segundo Molina (2012), na população em geral ao longo da vida é de aproximadamente 17%. Estudos apontam que a prevalência da depressão no Brasil possui uma taxa maior comparada ao percentual de países com renda média. Nos Estados Unidos, por si só, um total de US\$ 200 bilhões são gastos anualmente em depressão, superando os gastos em câncer e diabetes. Em 2012, estimava-se que 16 milhões de pessoas estavam vivendo com a depressão nos Estados Unidos (IONESCU; ROSENBAUM; ALPERT, 2015).

O número de jovens com idade inferior a 20 anos de idade com depressão se elevou, sendo que a prevalência entre a população jovem estudantil é maior do que na população geral, chegando a 8,3%, sendo, portanto, os estudantes universitários, alvo de muitos estudos sobre transtornos mentais (ISTILLI et al., 2010).

O alto consumo dos antidepressivos deve-se ao fato de diagnósticos equivocados, como os pacientes acometidos com outras doenças como a hiperatividade, ansiedade, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbios do pânico, que mesmo assim fazem a utilização sem o diagnóstico de depressão (KICH; HOFFMANN, 2013).

As comorbidades prejudicam o diagnóstico de depressão, pois a equipe de saúde tem dificuldade em reconhecê-la, pois falta atenção com a saúde mental na saúde primária. Existe uma grande deficiência no diagnóstico e tratamento da

depressão, onde estudos mostram que 50% a 60% dos casos de depressão não são detectados ou não recebem o tratamento adequado, mesmo com recursos de fácil utilização nos ambulatórios gerais, tanto no rastreamento como no diagnóstico (MOLINA et al., 2012).

O consumo exacerbado deve-se aos programas e práticas preventivas ineficientes, aos diagnósticos e à clínica médica conduzidos de maneiras inadequadas, o que resulta no aparecimento de reações adversas, doses elevadas, interações graves, levando a riscos de mortalidade e morbidade, além de elevar os custos à saúde pública (NETTO; FREITAS; PEREIRA, 2012). É imprescindível que se conheça todos os medicamentos previamente utilizados pelo paciente, para que seja indicado o melhor antidepressivo, diminuindo as possíveis interações, efeitos adversos, e evitando complicações com doenças pré-existentes, pois esses fatores podem também alterar o efeito do medicamento (MAGGIONI, 2008).

A prescrição, comunicação, dispensação, administração e acompanhamento clínico são etapas envolvidas na utilização de medicamentos, portanto é um ato complexo, principalmente se quando se trata de pessoas idosas. A prescrição é a etapa inicial que previne de maneira geral, uma grande parcela de eventos adversos, interações potencialmente perigosas (GORZONI; FABBRÍ; PIRES, 2012).

Há uma grande preocupação dos profissionais da saúde com relação à falta de adesão ao tratamento medicamentoso, incluindo fatores relacionados ao uso racional do medicamento. Estudos apontem que varia de 40% a 90% a adesão ao tratamento antidepressivo, com média de 65%, sendo que a maior taxa de interrupção do tratamento ocorre ainda no primeiro mês de uso, por isso, faz-se necessário encorajar, orientar e acompanhar o paciente nas primeiras semanas de tratamento dando-lhe o suporte necessário para que o mesmo não abandone o tratamento (BRATS, 2012).

### **3.1 Depressão**

A depressão é uma doença grave que prejudica o desempenho e a qualidade de vida, geralmente é recorrente e remittente na maioria dos pacientes, esse retorno dos sintomas deve-se a provável perda da efetividade do antidepressivo, pois

aproximadamente 10 a 30% dos pacientes possuem recuperação incompleta, com distímia e persistência dos outros sintomas (BRATS, 2012).

Os critérios de diagnóstico dos distúrbios de humor estão em constante aperfeiçoamento, e todas as informações sobre estes distúrbios mentais estão relacionadas no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais (DMS-IV) (ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003).

Os transtornos depressivos podem acometer diversas faixas etárias, em ambos os sexos e em diferentes fases da vida (pós-parto, associada a uma doença, abuso de substâncias, entre outros), são tratados com diversos tipos de terapias, por isso, é indispensável que haja orientação adequada ao paciente, pois a depressão não deve ser tratada somente com fármacos antidepressivos (BRATS, 2012).

Porto (1999) afirma que enquanto sintoma, a depressão pode surgir em diversos quadros clínicos, como o transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo, doenças clínicas, entre outras, podendo ainda ocorrer como resposta a situações estressantes, ou a circunstâncias sociais e econômicas adversas. Enquanto síndrome, a depressão inclui não apenas alterações do humor (tristeza, irritabilidade, falta da capacidade de sentir prazer, apatia), mas também uma gama de outros aspectos, incluindo alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas (sono, apetite). Conforme o histórico da depressão, ela é classificada de várias formas, entre os quadros mencionados na literatura atual encontram-se: transtorno depressivo maior, melancolia, distímia, depressão integrante do transtorno bipolar tipos I e II, entre outras.

A depressão pode ser de longa duração ou recorrente, acarretando na diminuição da capacidade das pessoas em atuar na vida cotidiana, sendo que a forma mais grave da doença pode levar o indivíduo a cometer suicídio. Os sintomas mais comuns de depressão incluem componentes emocionais como aflição, apatia, sentimento de culpa e inadequação, pessimismo, baixa autoestima, e componentes biológicos como o retardo na velocidade dos pensamentos e ação, perda da libido, distúrbios do sono e perda de apetite, cansaço e falta de concentração (KICH, HOFFMAN, 2013; WHO, 2014).

Aparentemente, não existe causa específica para a existência da depressão, então, sugere-se que vários fatores possam contribuir para o seu aparecimento, elencando os fatores somáticos, genéticos e ambientais envolvidos nesse processo;

destacando-se, ainda, distúrbios na função hipotalâmica e da capacidade de neurotransmissão (BRATS, 2012).

Os distúrbios afetivos podem ser influenciados pela hereditariedade, embora os fatores ambientais sejam os desencadeantes para a manifestação clínica. Fatores como alterações da estrutura familiar, o aumento da urbanização, fatores sazonais, as mudanças do papel feminino, especialmente a inclusão desta na sociedade como força de trabalho, o que justifica o fato da mulher estar mais propensa a transtornos mentais (MAGGIONI et al., 2008). A incapacitação funcional e o comprometimento da saúde física do paciente se apresentam como um dos atores recorrentes dos transtornos afetivos (MOLINA, 2012).

Existe uma relação direta de transtornos depressivos em pacientes que já possuem patologias ou doenças crônicas, o que acaba levando a esses pacientes fazerem a utilização inadequada desse fármaco, refletindo uma pior qualidade de vida, aumentando como um todo a morbimortalidade (CAMPIGOTTO et al., 2008).

A depressão está entre as doenças crônicas mais frequentes na vida dos idosos, além de outras comorbidades, faixa etária essa que representa um dos maiores consumidores destes fármacos, ressaltando que a aceleração do envelhecimento da população brasileira seja um dos motivos responsáveis pela crescente utilização de antidepressivos, decorrente, também, da carência de pesquisas na área de geriatria, aumentando os desafios a serem enfrentados pela assistência farmacêutica no Brasil (FILHO et al., 2014).

JOCA e colaboradores (2003) afirmam que o estresse quando muito intenso e repetido, diminui o número e a função de receptores 5-HT<sub>1A</sub> no hipocampo, um efeito possivelmente mediado por glicocorticóides. Em humanos, a depressão maior está associada com diminuição de 5-HT<sub>1A</sub>, portanto, o prejuízo da neurotransmissão serotoninérgica hipocampal causado por exposição a estressores severos dificultaria a adaptação ao estresse crônico e predisporia ao desenvolvimento de depressão em humanos. Os medicamentos antidepressivos com o uso prolongado aumentam a neurotransmissão serotoninérgica, o que reverteriam este quadro.

A hipótese para os transtornos depressivos tem sido explicada por mais de três décadas, pela disfunção na transmissão monoaminérgica, que propõe que a depressão é uma consequência da redução de aminas biogênicas cerebrais,

diminuindo a neurotransmissão de serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA). Essa hipótese se reforça, através do conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos, baseada principalmente no aumento da disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica. Além dos estudos realizados para descobrir a etiologia da depressão, que ainda é incerto, e a hipótese da teoria monoaminérgica, estudos ganham enfoque na participação do sistema imune e endócrino no processo (VISMARI, ALVES, PALERMO-NETO, 2008; BRATS, 2012).

### **3.1.1 Tratamento da Depressão**

Para administrar a depressão, devem-se incluir aspectos psicossociais, assim como a identificação de fatores estressantes, como problemas financeiros, dificuldades no trabalho ou abuso físico ou mental e, também, as fontes de apoio, como a família e os amigos, sendo a participação e inclusão no meio social de grande importância para a recuperação dos pacientes acometidos pela doença. A depressão leve a moderada pode ser tratada com a psicoterapia, já a depressão moderada a grave, deve ser tratada com fármacos antidepressivos. Entretanto, não se configura como primeira linha de tratamento para casos de depressão ligeira. O tratamento farmacológico com antidepressivos deve ser utilizado com cautela em adolescentes e não se deve fazer a uso em crianças (WHO, 2014).

Cada paciente apresentará um monitoramento diferente no tratamento, sendo, por esse fato, indispensável a atuação de uma equipe multiprofissional para adequar corretamente o paciente ao tratamento correspondente ao seu nível de agravo. Assim, a farmacoterapia não consiste, isoladamente, uma alternativa facilitadora das relações interpessoais ou resolutiva dos conflitos intrínsecos dos pacientes. Quando o antidepressivo for realmente necessário, a avaliação cuidadosa do paciente e a escolha do medicamento adequado baseado no seu perfil de eficácia, segurança e custo devem ser considerados, contribuindo para seu uso racional (BRATS, 2012).

Existem instituições no Brasil, que visam apoio, assistência e reintegração social para pessoas com transtornos mentais. Entre essas instituições encontram-se os Centros de Atenção Psicossociais (CAPS), assim como os Núcleos de Atenção Psicossocial (NAPS), os Centros de Referência em Saúde Mental (CERSAMs), entre

outros, que surgem com o objetivo de proporcionar atendimento às pessoas com transtornos mentais, oferecendo cuidados clínicos e reabilitação psicossocial (ARRUDA; MORAIS; PARTATA, 2012).

### **3.2 Tratamento Medicamentoso da Depressão**

Para o tratamento da depressão que necessite a utilização de fármacos antidepressivos, se espera que este promova uma melhora do estado depressivo do paciente, diminuindo aos poucos os principais sintomas. Existe cinco estados para o tratamento da depressão com a utilização dos fármacos: a resposta que indica 50% na redução dos sintomas; a remissão, quando os sintomas não mais existem; a recuperação, quando a remissão dura de seis a doze meses; recaída, quando o paciente piora antes da remissão completa; e recorrência quando o paciente adquire novamente os sintomas após a recuperação completa (MAGGIONI et al., 2008).

Os fármacos psicotrópicos afetam o comportamento e humor, sendo que para o tratamento de enfermidades mentais é uma escolha indispensável. Há a necessidade de controle especial na disponibilização desses fármacos, pois podem causar dependência física e psíquica (ARRUDA; MORAIS; PARTATA, 2012).

O maior objetivo para utilização de fármacos psicoativos visa à modificação do comportamento, humor e emoções. Sendo que um caminho é para o alívio das enfermidades mentais e o outro que modifica o comportamento normal, produzindo estados alterados de sentimentos com propósitos religiosos, cerimoniais ou recreacionais (ANDRADE; ANDRADE; SANTOS, 2004).

A terapia medicamentosa não é determinada somente pelo diagnóstico psiquiátrico, pois é necessário um julgamento clínico considerável na determinação de quais drogas são necessárias para determinado paciente em uma situação particular. A única forma de tratamento que um psiquiatra sozinho pode administrar simultaneamente a uma série de centenas de pacientes é o tratamento medicamentoso, contudo a farmacoterapia tem limitações claras no tratamento dos distúrbios psicológicos. Esses medicamentos não podem modificar diretamente influências hereditárias, relacionadas a estruturas familiares ou situações socioeconômicas de um indivíduo, podem somente modificar a reação do paciente ao seu meio ambiente e seu funcionamento emocional e intelectual, mas o

comportamento em curso vai continuar sendo determinado em grande parte pelas repostas aos estímulos que permanecem (BITTENCOURT; CAPONI; MALUF, 2013).

Em 1960, surgiu o primeiro grupo de fármacos para o tratamento da depressão, foi a classe dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), tendo os protótipos imipramina e amitriptilina. Também em 1960, o segundo grupo foi lançado, os Inibidores da monoamino oxidase (IMAO), com o fármaco iproniazida. Estes dois grupos de antidepressivos, os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamino oxidase, foram designados de antidepressivos de primeira geração. Surgiram-se moléculas que não se encaixavam nos dois grupos da primeira geração, portanto, foram criados os antidepressivos de segunda geração, chamados também de atípicos ou novos antidepressivos. Somente em 1987, o primeiro fármaco da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) foi lançado no mercado, a Fluoxetina, que foi aprovada pelo órgão de vigilância em saúde, Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos (CAMPIGOTTO et al., 2008; SILVA, 2010).

Por muitos anos, o tratamento da depressão foi dificultado, pois os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores da monoamino oxidase (IMAOs) foram os medicamentos disponíveis no mercado. Contudo, apresenta muitos efeitos adversos, o que refletiu em uma pequena adesão ao uso de fármacos dessa classe terapêutica. Nenhum antidepressivo está livre de efeitos adversos, portanto o efeito seletivo de alguns fármacos na concentração de serotonina, norepinefrina e/ou dopamina interfere na frequência e intensidade de reações adversas, como as: gastrointestinais, emocionais, motoras, metabólicas, entre outras. Os efeitos adversos mais comuns são: constipação, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, náusea, vômito, disfunções sexuais e sonolência (BRATS, 2012).

Existe um período de latência no tratamento com fármacos antidepressivos, de pelo menos duas semanas, os quais fazem adaptações farmacodinâmicas, sendo que a redução dos sintomas começa a ser expressiva a partir da quarta semana de uso. Visando minimizar os riscos e maximizar a resposta terapêutica, é necessário garantir a adesão do tratamento pelo paciente, com doses terapêuticas toleradas pelo mesmo. O paciente deve ser acompanhado orientado por profissionais da saúde como o médico e o farmacêutico, bem como o tratamento ser individualizado,

levando em consideração as comorbidades e as possíveis interações (BRATS, 2012).

A interrupção súbita dos antidepressivos pode desencadear uma síndrome tipo resfriado, com náuseas, pesadelos, aceleração da frequência cardíaca, dores, calafrios sem febre em dois a quatro dias; por isso a retirada deve ser feita diminuindo gradativamente a dosagem. As posologias são ajustadas à idade, devido à diferença de metabolismo entre jovens, adultos e idosos (MAGGIONI et al., 2008).

Os fármacos antidepressivos são divididos nas seguintes categorias:

- ✓ Antidepressivos Tricíclicos (ADTs);
- ✓ Inibidores da Monoamino Oxidase (IMAO);
- ✓ Inibidores seletivos da captação (ou Recaptação) da Serotonina (ISRS);
- ✓ Antidepressivos Atípicos;
  - Inibidores da Recaptação de Serotonina e de Noradrenalina (IRSN);
  - Antidepressivo Serotonérgico e Noradrenérgico Específico (ANASE);
  - Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina (IRND);
  - Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina (ISRN) (SILVA, 2010; KICH; HOFFMAN, 2013).

O surgimento de novas medicações, provavelmente é um fator predisponente para o aumento do consumo de antidepressivos, além da ampliação de indicações terapêuticas, bem como com o crescimento do diagnóstico das doenças depressivas na população em geral, em especial na população mais jovem. A classe de antidepressivos mais utilizados no tratamento de jovens, incluindo os estudantes, é a dos Inibidores seletivos da recepção de serotonina (ISRS) devido a sua ação seletiva apresentar um perfil mais tolerável de efeitos colaterais. A adesão ao tratamento ainda é prejudicada pelo tempo de latência que o medicamento possui para o início dos seus efeitos terapêuticos e o surgimento dos efeitos colaterais logo no início do tratamento. Nesse contexto, os profissionais da saúde, desempenham papel fundamental na orientação do usuário de antidepressivos, visando uma terapia medicamentosa segura e efetiva (RIBEIRO et al., 2014).

É importante salientar que os antidepressivos não possuem dependência ou tolerância, possuem um período de latência, que varia de duas a três semanas para seu efeito surgir. O ideal é que se faça um tratamento de pelo menos seis meses, mas ocorre de pacientes fazerem o uso por um ano, para prevenir recaídas. Outras

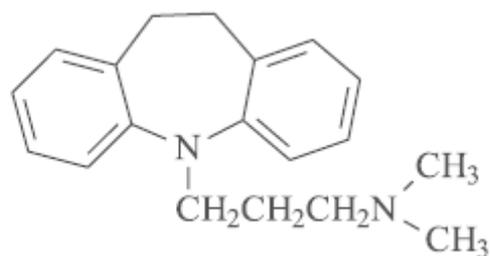
peças utilizam por vários anos ou até mesmo pelo resto da vida (MAGGIONI et al., 2008).

Conforme Fleck e colaboradores (2009), a remissão completa dos sintomas deve ser a meta para o tratamento antidepressivo, pois os sintomas permanentes da depressão estão associados a maiores riscos de suicídio, maior risco de recaída, aumentando o consumo dos serviços de saúde, piorando a qualidade de vida e pior funcionalidade do paciente.

### 3.2.1 Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) foram originados pelo composto iminodibenzil, sintetizado em 1891, os quais seus derivados foram testados somente em 1940, como possíveis anti-histamínicos. O derivado imipramina (Figura 1), foi utilizado em tratamentos para esquizofrenia, e Kuhn, percebeu seus efeitos benéficos nos sintomas depressivos. Em 1957, foi apresentada no II Congresso Internacional de Psiquiatria, na Suíça, onde seus efeitos secundários e indicações já estavam bem estabelecidos. Sua descoberta teve conseqüente diminuição das terapias utilizando eletroconvulsivantes (ECT), os quais são utilizados hoje em dia para tratamentos com resistência a farmacoterapia ou contra indicações ao medicamento (SILVA, 2010).

**Figura 1 - Fórmula estrutural da imipramina**

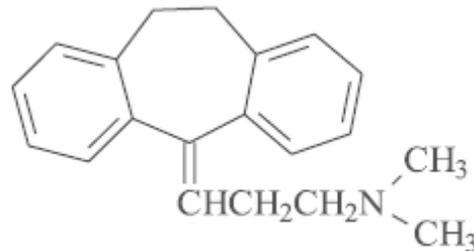


Fonte: SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004.

Os ADTs registrados no Brasil são: amitriptilina (Figura 2), clomipramina, imipramina, maprotilina e nortriptilina. Os antidepressivos tricíclicos são menos

utilizados na prática clínica. Poucas evidências sugerem que a classe seja preferível em casos de depressão grave (MAGGIONI et al., 2008; BRATS, 2012).

**Figura 2 - Fórmula estrutural da amitriptilina**



Fonte: SABIN; FERRÃO; FURTADO, 2004.

### 3.2.1.1 Farmacodinâmica

O mecanismo de ação dos ADTs atua bloqueando a recaptção de 5-HT e NA, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, sendo alguns com predomínio na atividade noradrenérgica (como a desipramina, nortriptilina e maprotilina) e outros da serotoninérgica (como a amitriptilina, clomipramina e imipramina). Também atuam, em menor proporção, no transporte de dopamina. Podem bloquear os receptores colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos, responsáveis pela maioria dos efeitos adversos (MAGGIONI, et al., 2008; BRATS, 2012).

### 3.2.1.2 Farmacocinética

Os ADT são rapidamente absorvidos após sua administração, possui uma ligação às proteínas plasmáticas alta, de aproximadamente 90%, geralmente com absorção completa até 4 horas. Seu metabolismo hepático é via CYP3A4, 2D6, 1A2 e 1C19, sofrem considerável metabolismo de primeira passagem, aproximadamente 50%, portanto, possui baixa disponibilidade. A meia vida de eliminação é de 20 à 30 horas, permitindo uma única administração diária, que deve ser realizada a noite pelos efeitos anticolinérgicos provocados, como a sedação. O equilíbrio plasmático é atingido a partir do quinto dia, portanto em torno de uma semana após o início do

tratamento. Destaca-se que muitos dos metabólitos são ativos e lipofílicos, armazenando-se no organismo, o que exige cautela quando há administração concomitante com outros fármacos (MAGGIONI et al., 2008; SILVA, 2010; BRATS, 2012).

### **3.2.1.3 Efeitos adversos**

Os ADTs são perigosos quando utilizados em grande quantidade, sendo passível de ocorrer tentativas de suicídio. Os efeitos anticolinérgicos são os mais frequentes, englobando constipação, xerostomia (boca seca), visão turva, sedação, retenção urinária, desconforto epigástrico, constipação, tontura, taquicardia, palpitações. Como outros efeitos, tem-se o ganho de peso (devido aos efeitos anti-histamínicos); arritmias (devido ao prolongamento do intervalo QT); hipotensão ortostática (devido ao bloqueio dos receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos); redução do limiar convulsivo e alterações cognitivas, efeitos esses potencialmente prejudiciais em idosos que consiste em uma população mais frágil e que muitas vezes apresenta comorbidades (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; MAGGIONI et al., 2008; SILVA, 2010; BRATS, 2012).

Destaca-se que, em muitos casos, pode ocorrer ainda disfunção sexual, devido aos efeitos noradrenérgicos e serotoninérgicos. Os pacientes devem ser continuar a terapia mesmo com a presença de efeitos adversos, pois estes vão diminuindo conforme a utilização do fármaco, fazendo-se ajustes nas doses para atingir o nível terapêutico. Efeitos cardiovasculares mais comuns são: hipotensão ortostática, taquicardia sinusal e possível desenvolvimento de arritmias, possuem efeitos centrais como fraqueza e fadiga, além de confusão ou delírio devido aos efeitos atropínicos dos ADTs (MAGGIONI et al., 2008; BRATS, 2012).

### **3.2.1.4 Interações medicamentosas da classe**

Níveis plasmáticos dos ADT são diminuídos quando ocorre a administração com barbitúricos, pois ocorre indução enzimática do sistema microsômico hepático. Portanto, desaconselha-se a utilização de barbitúricos em paciente que utilizam ADT. Alguns neurolépticos como: clorpromazina, perfenazina, haloperidol e

levomepromazina, possuem inibição da metabolização dos ADTs, com consequente aumento dos níveis plasmáticos (SILVA, 2010).

A Tabela 1 apresenta algumas drogas que modificam os níveis plasmáticos dos ADTs:

**Tabela 1 - Drogas que modificam níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos**

DIMINUEM	AUMENTAM
Álcool	Cloranfenicol
Barbitúricos	Corticosteróides
Carbamazepina	Dissulfiram
Contraceptivos orais	Fluoxetina
Fumo	Meperidina
Glutetimida	Metilfenidato
Hidrato de cloral	Morfina
	Neurolépticos

Fonte: SILVA, 2010.

A administração conjunta de ADTs e antiparkinsonianos pode levar à potencialização de efeitos atropínicos. Sintomas de síndrome anticolinérgica podem ocorrer, como: ansiedade, agitação, desorientação, disartria, comprometimento de memória, alucinações, mioclonias, convulsões, taquicardia, arritmias, midríase, elevação da temperatura corporal, obstipação intestinal e retenção urinária. A carbamazepina pode aumentar o metabolismo de imipramina, doxepina e amitriptilina, reduzindo em 42% a 50 % os níveis plasmáticos; ADTs reduzem o limiar convulsígeno e podem comprometer o efeito de barbitúricos; os níveis plasmáticos da fenitoína podem ser elevados pela imipramina, mas não por nortriptilina ou amitriptilina (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

### 3.2.2 Inibidores da Monoamina Oxidase

Foi a primeira classe de antidepressivos utilizada, descoberta quase que simultaneamente com o protótipo dos ADT, a imipramina. Os primeiros IMAO

utilizados para tratar a depressão foram a fenelzina e a tranilcipromina. A iproniazida foi sintetizada para tratamentos da tuberculose, portanto provocava euforia e hiperatividade em alguns pacientes, mas também em 1957, foi descrito os benefícios da iproniazida nos pacientes deprimidos. Por muitos anos os inibidores da monoamino oxidase (IMAO) de primeira geração, tiveram seu uso limitado, pois eram inespecíficos quanto inibição das monoamino oxidase MAO-A e MAO-b, conseqüentemente, possuíam efeitos adversos graves, como crises hipertensivas, necrose hepática aguda e diversas interações com outras drogas. Já nos últimos anos foi desenvolvido inibidores específicos em relação aos subtipos de MAO, possuindo efeitos reversíveis, com efeitos adversos menos graves (ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003; SILVA, 2010; BRATS, 2012).

A tabela II apresenta os principais IMAOs e suas características quanto a seletividade e reversibilidade.

**Tabela 2 - Principais IMAO e suas características**

	Não seletivos	Seletivos para MAO-A	Seletivos para MAO-B
Irreversíveis	Iproniazida Pargilina Isocarboxazida Fenelzina Tranilcipromina	Clorgilina	L-Deprenil
Reversíveis	Almoxatona	Moclobemida Brofaromina Toloxatona Cimoxatona Harmalina Amiflamina	

Fonte: SILVA, 2010.

### **3.2.2.1 Farmacodinâmica**

Seu mecanismo de ação ocorre com a inibição da enzima monoamina oxidase (MAO), que é responsável pela degradação de 5-hidroxitriptofano (5-HT), NA e DA. A monoamina oxidase (MAO) apresenta-se na forma da isoenzima MAOa, responsável por metabolizar 5-HT e NA e; MAOb, feniletilamina, juntamente com a MAOa degrada a DA (BRATS, 2012).

### **3.2.2.2 Farmacocinética**

São bem absorvidos pelo trato gastrintestinal, sofrem biotransformação hepática rápida por oxidação e possivelmente têm metabólitos ativos. A distribuição no organismo acontece de acordo com a localização da MAO, pela composição lipídica tissular, por isso possui maior concentração no fígado, coração e cérebro. Sua meia vida é de algumas horas, sendo eliminados rapidamente do plasma. O início da ação se dá entre 7 a 10 dias, mas pode levar de 4 a 8 semanas para ter um efeito pleno. O período para que a síntese e atividade da MAO retornem ao normal é de 10 a 20 dias, por estar sujeita a ligação irreversível dos IMAO. A atividade da MAO volta aos níveis normais logo após suspensão de um IMAO reversível (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

### **3.2.2.3 Efeitos adversos**

Os IMAO irreversíveis possuem vários efeitos adversos, sendo que os efeitos tóxicos podem ser manifestados em poucas horas. Observa-se insônia, agitação e irritabilidade como efeitos no sistema nervoso central. Efeitos comuns são observados, como: secura da boca, constipação, retenção urinária, impotência e ejaculação precoce. Apesar de possuírem efeitos hipotensores, não apresentam riscos cardíacos. Como reação tóxica, tem-se a reação do queijo, que é a hipertensão arterial e cefaleia com aparecimento súbito. A síndrome hipertensiva é causada pela presença em excesso de tiramina plasmática, que ocorre pela ingestão alimentar de alimentos que possuem alto teor dessa amina, como a

cerveja, queijos, vinhos, fígado de galinha, leveduras, chocolates, entre outros (SILVA, 2010).

Dos IMAOs reversíveis, somente a moclobemida é disponível no Brasil, e sua incidência e gravidade dos efeitos adversos são baixas, possuindo uma boa tolerabilidade a esta droga. São contra indicados os IMAO para hipertensos e pacientes com histórico de acidentes vasculares, também não convém o consumo por aqueles que antecedem insuficiência hepática, icterícia, pela sua hepatotoxicidade potencial (SILVA, 2010).

### 3.2.3.4 Interações medicamentosas da classe

Os IMAO podem alterar a metabolização de barbitúricos, da aminipirina, da acetanilida, da cocaína, e da meperidina. São também capazes de potencializar a ação de compostos como a anfetamina, das aminas simpatomiméticas utilizadas no tratamento das alergias e dos agentes anticolinérgicos no tratamento de Parkinson. Na tabela III, estão representados os efeitos causados pelos IMAO quando utilizados com outras drogas (SILVA, 2010).

**Tabela 3 - Interações que ocorrem entre os IMAO clássicos e outras drogas ou constituintes dietéticos**

<b>Substância</b>	<b>Efeito da inibição da MAO</b>
Certas aminas e precursores das aminas (ex: tiramina, triptamina, dopamina, L-dopa)	Potencialização dos efeitos pressores
Drogas simpatomiméticas (ex: anfetaminas, efedrina, fenilefrina, metaraminol, finilpropanolamina e ADT)	Potencialização dos efeitos pressores e hiperpiréticos, como hipertensão, agitação, febre, convulsões, coma
Reserpina, metildopa	Conversão da resposta hipotensora em resposta hipertensora
Cafeína, teofilina	Conversão da hipocinesia e resposta hipotérmica em hipercinesia, agitação e resposta hipertérmica
Insulina, clorpropamida, tolbutamida	Potencialização da resposta

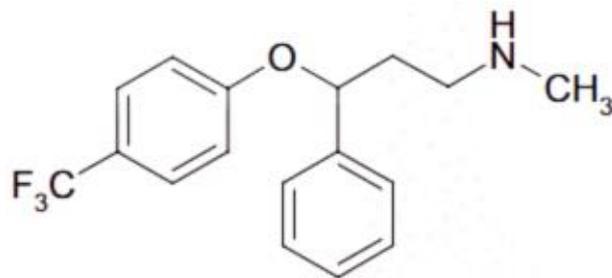
Analgésicos narcóticos	hipoglicêmica Interação tóxica com agitação, tremor, fasciculação, hiperreflexia, hiperpirexia e, raramente, coma e morte
------------------------	--

Fonte: MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010.

### 3.2.3 Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

Os representantes dos Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) registrados no Brasil são: fluoxetina (Figura 3), paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram (Figura 4). Desses medicamentos, a sertralina e a paroxetina, são os mais potentes inibidores de receptação. Os ISRS têm sido a classe dos antidepressivos mais utilizados, pois permite uma maior segurança, além de ser bem tolerado, mesmo em altas doses possui baixa toxicidade e mínimos efeitos anticolinérgicos (xerostomia, constipação, visão turva) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; ANDRADE; ANDRADE; SANTOS, 2004; BRATS, 2012).

**Figura 3 - Fórmula estrutural da fluoxetina**



Fonte: SILVA, 2010.

**Figura 4 - Fórmula estrutural do citalopram e seu enantiômero escitalopram, respectivamente.**



Fonte: SOARES, 2006; SILVA, 2010.

Em 1988, a fluoxetina foi lançada pela indústria Eli Lilly, sendo o primeiro ISRS disponível no mercado mundial, iniciando uma nova era de medicamentos mais seguros e eficazes para o tratamento da depressão (NASCIMENTO; MOREIRA; FREITAS, 2013).

Esses fármacos apresentam mais vantagens em relação aos antidepressivos convencionais, pois, por possuir uma meia vida longa e serem administrados uma vez ao dia, contribuem para uma melhor adesão ao tratamento, ainda pode-se usar em transtorno obsessivos-compulsivo (TOC), de pânico, de ansiedade generalizada, de ansiedade social, e bulimia. Ainda possuem baixo risco de toxicidade se ingeridos em altas doses e possuem menos efeitos anticolinérgicos que os ADT (SILVA, 2010).

A fluoxetina vem sendo o fármaco antidepressivo mais prescrito no Brasil e no mundo. Um dos fatores que pode estar associado a sua utilização exacerbada, deve-se aos indícios de atuar sobre a perda de peso durante vários meses após o início do tratamento, elencado como uma reação adversa, e sendo inconvenientemente utilizada para este fim (ANDRADE; ANDRADE; SANTOS, 2004; CARLINI et al., 2009).

### 3.2.3.1 Farmacodinâmica

A ação antidepressiva dos ISRSs é seletiva bloqueando a recaptção neuronal de serotonina pelo sistema nervoso central, nos receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> e

5-HT<sub>3</sub>, aumentando a concentração de serotonina na fenda sináptica. Possuem menos efeitos anticolinérgicos que os convencionais, pois possui pouca afinidade pelos receptores histaminérgicos, alfa-1-adrenérgicos e muscarínicos (SILVA, 2010).

### **3.2.3.1 Farmacocinética**

O pico plasmático ocorre de 3 a 8 horas após sua administração. Possuem ligação as proteínas plasmáticas de aproximadamente 95%. A fluvoxamina tem ligação de 80%, enquanto o citalopram de 50%, variando a meia vida de 15,6 (fluvoxamina) e 15 dias (fluoxetina). Todos podem ser administrados em dose única diária, já que a meia vida de eliminação varia de 20 a 30 horas. São absorvidos de forma lenta e completa pelo trato gastrointestinal e a ingestão com alimentos não interfere na absorção destes fármacos e o metabolismo é predominantemente hepático, via CYP 2D6 e CYP 2C19. Em geral, os efeitos adversos são relacionados à farmacodinâmica. Os mais comuns são gastrointestinais, cefaleia, falta de coordenação, alterações em sono e nível de energia. Em alguns casos podem ocorrer disfunção sexual e hiponatremia (SOARES, 2006; CARLINI et al., 2009; SILVA, 2010; BRATS, 2012).

Por serem metabolizados primeiramente no fígado, todos os ISRSs afetam enzimas que metabolizam o citocromo P450, podendo comprometer o metabolismo de outras drogas metabolizadas por este sistema (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

### **3.2.3.3 Efeitos adversos**

Seus efeitos adversos mais comuns provêm do próprio bloqueio desta recaptação são os gastrointestinais: náuseas, diarreia, vômitos, dispepsia, anorexia, insônia, perda da libido, falência do orgasmo. Estes medicamentos podem causar síndrome serotoninérgica, devido principalmente, ao uso de mais de duas medicações, aumentando a atividade serotoninérgica no sistema nervoso central. Tal síndrome cursa com alterações cognitivas, autonômicas e neuromusculares, que são mais prolongadas e mais graves que os efeitos adversos habituais (MAGGIONI et al., 2008).

Possuem baixo risco de toxicidade quando administrados em altas doses, são relativamente mais seguros em pacientes com forte potencial para uso excessivo de substâncias (ideação suicida) (SILVA, 2010).

#### **3.2.3.4 Interações medicamentosas da classe**

Todos os ISRS inibem a CYP2D6, e a paroxetina, a fluoxetina e a fluvoxamina são as mais potentes, por isso tem um grande potencial de interação medicamentosa, pois promove a inibição da oxidação de outras drogas no sistema enzimático do fígado. A fluvoxamina se utilizada com aminas terciárias, teofilina, cafeína, propranolol, diazepam, alprazolam, clozapina e varfarina pode provocar a elevação dos níveis plasmáticos desses fármacos. A fluoxetina inibe as enzimas CYP 2D6 e 2C19, o que pode levar ao aumento dos níveis plasmáticos de ADT e neurolépticos. Deve-se evitar a utilização de fluoxetina e terfenadina, pois a norfluoxetina inibe a CYP3A4, aumentando as concentrações de terfenadina, que em altas doses é cardiotoxica. O citalopram, escitalopram e sertralina, além de inibirem a CYP 2D6, não apresentam interações farmacocinéticas significativas, por isso são mais tolerados e seguros em pacientes que fazem a utilização de vários medicamentos (SILVA, 2010).

A fluoxetina e principalmente a paroxetina, são inibidores potentes do CYP2D6, o que pode aumentar desproporcionalmente as concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados por esse CYP quando é feito o aumento da dose dos mesmos. A fluvoxamina inibe diretamente o CYP1A2 e o CYP2C19, e a fluoxetina e a fluvoxamina inibem o CYP3A4, que estes CYPs estão envolvidos no metabolismo dos ADTs, e a utilização de ISRSs e ADTs pode resultar num aumento da exposição dos antidepressivos tricíclicos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

#### **3.2.4 Antidepressivos Atípicos**

Os antidepressivos atípicos formam um grupo heterogêneo, possuem ações que não se enquadram nas teorias monoaminérgicas das doenças afetivas. Não possuem mecanismo de ação comum e atuam principalmente como antagonistas

não-seletivos dos receptores pré-sinápticos. As principais reações adversas destas drogas são: náuseas, tontura, sonolência, tremor, agitação, aumento da pressão arterial, taquicardia, boca seca, constipação, retenção urinária e sudorese (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SCALCO, 2002; MAGGIONI et al., 2008).

### **3.2.4.1 Inibidores da Recaptação de Serotonina e de Noradrenalina**

A venlafaxina, que é uma feniletilamina é a primeira representante deste grupo de antidepressivos (IRSN); a duloxetina, o milnaciprano e a trazodona também representam esta classe (SILVA, 2010; BRATS, 2012).

#### **3.2.4.1.1 Farmacodinâmica**

A venlafaxina é um potente inibidor da recaptação de serotonina (5-HT) e de noradrenalina (NA), com baixa atividade sobre a dopamina (DA). A duloxetina inibe a recaptação de 5-HT e de NA, com atividade equilibrada entre as duas monoaminas. O milnaciprano é inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, não possui afinidade com receptores colinérgicos (muscarínicos), alfa-1-adrenérgicos, histaminérgicos H1, dopaminérgicos D1 e D2 e receptores benzodiazepínicos e opióides (SILVA, 2010; BRATS, 2012).

A trazodona possui atividade antagonista de receptores alfa-1-adrenérgicos e anti-histamínicos, mais associadas a seus efeitos colaterais. Em longo prazo ocorre a dessensibilização e diminuição no número de receptores beta-adrenérgicos e 5-HT<sub>2A</sub> (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

#### **3.2.4.1.2 Farmacocinética**

A venlafaxina possui boa absorção no trato gastrointestinal. O pico de concentração e metabólito ativo ocorre aproximadamente de 2,4 e 4,3 horas, após a dose única e via oral. Sua administração com alimentos não influencia na sua ação. Possui uma baixa ligação as proteínas plasmática, aproximadamente 30%. O milnaciprano é de rápida absorção com níveis plasmáticos atingidos entre 30 minutos e 2 horas após sua ingestão. Possui meia vida de 8 a 10 horas, atingindo

concentrações de equilíbrio de 2 a 3 dias, quando administrados duas vezes ao dia. Possuem alta biodisponibilidade (>85%), com baixo teor de ligação as proteínas plasmáticas de 13%. A trazodona é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e se ingerida às refeições, ou imediatamente após, pode haver aumento na quantidade absorvida, redução na concentração máxima e aumento no tempo necessário para atingir pico plasmático, o qual é atingido em duas horas. Apresenta alta ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 90%) e sofre hidroxilação hepática. Sua meia-vida é de 6 a 11 horas (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

É extensivamente metabolizada pelo fígado, e por isso não está indicada para pessoas com problemas hepáticos. Inibe moderadamente a CYP 2D6, portanto, a coadministração de fármacos metabolizados por essa CYP deve ser feita com cautela. Os efeitos adversos mais comuns são os anticolinérgicos, tais como: náusea, constipação e xerostomia. Entretanto, podem correr ainda: prurido, diarreia, vômito, disfunção sexual e alterações do sono (BRATS, 2012).

O metabolismo da venlafaxina e da duloxetine ocorre pelo sistema citocromo P-450, o que indica a possibilidade de interações com os fármacos também por ele metabolizados (SANSONE; SANSONE, 2014).

A principal via de excreção da venlafaxina é urinária, já o milnaciprano é eliminado de forma inalterada, principalmente pelos rins, após ser secretado pelo túbulo renal. A trazodona possui eliminação é renal (75%), predominantemente como metabólitos inativos e biliar (20%) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

#### **3.2.4.1.3 Efeitos adversos**

Os efeitos adversos mais comuns são: náusea, vômitos, insônia, vertigem e cefaleia, sendo que os dois primeiros desaparecem com o uso. Quando utilizada em altas doses deve-se monitorar a pressão arterial, pois pode ocorrer elevação transitória dose-dependente, por isso deve-se ter uso limitado em hipertensos. Outros efeitos adversos que podem ser causados são: constipação, riscos de sangramento gastrointestinal e distúrbios na ejaculação (SILVA, 2010; BRATS, 2012).

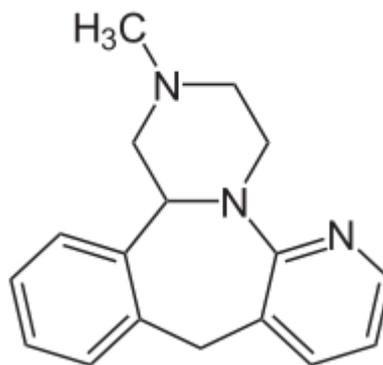
#### 3.2.4.1.4 Interações medicamentosas da classe

A venlafaxina possui uma ação baixa inibitória do citocromo P450, sua meia vida é curta, possui grande volume de distribuição e ligação proteica baixa, por isso apresenta um risco muito baixo de interação medicamentosa. Porém, deve-se tomar cuidado quando utilizado com substâncias como: álcool, diazepam, lítio, cimetidina e agentes hipertensos, pois seus níveis são alterados significativamente. O milnaciprano possui baixo teor de interações por não possuir metabolização hepática. A trazodona possui interações significativas quando utilizados substâncias depressoras do SNC e IMAOs (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

#### 3.2.4.2 Antidepressivo Serotonérgico e Noradrenérgico Específico

O único representante dessa classe (ANASE) é a mirtazapina (Figura 6, e faz parte de compostos conhecidos como as piperazinoazepinas. Não possui cadeia lateral básica na sua estrutura molecular que está presente nos ADTs (SILVA, 2010).

Figura 5 - Fórmula estrutural da mirtazapina



Fonte: SILVA, 2010

#### **3.2.4.2.1 Farmacodinâmica**

A mirtazapina aumenta a liberação de noradrenalina pelo bloqueio de alfa-2 e aumenta a liberação de serotonina através de dois mecanismos: pela estimulação dos receptores alfa-1-adrenérgicos e bloqueio dos heterorreceptores alfa-2-adrenérgicos nos terminais serotoninérgicos (previne a ação inibitória da NA na liberação de 5-HT). Sua ação nos receptores 5-HT2 e 5-HT3 é de bloqueio, já no receptor 5-HT1 ocorre estimulação do sistema serotoninérgico. Ainda possui propriedades anti-histaminérgicas (SILVA, 2010).

#### **3.2.4.2.2 Farmacocinética**

A mirtazapina é absorvida de forma rápida por via oral. Possui biodisponibilidade de 50%. A presença de alimentos não interfere sua ação. É metabolizada pelo fígado, com vias de biotransformações de desmetilação e oxidação, seguidas pela conjugação. A isoenzima hepática CYP450 2D6 e 1A2 estão envolvidas na transformação do hidroximetabólito, enquanto a 3A4 está envolvida na formação dos metabólitos desmetil e N-óxido. Seu metabólito ativo é a desmetilmirtazapina, com ação farmacológica bem menor que o composto original. Sua meia vida é de 20 a 40 horas, atingindo seu estado de equilíbrio entre 3 a 5 dias. São eliminados através das fezes (15%) e urina (75%) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

#### **3.2.4.2.3 Efeitos adversos**

A ação anti-histaminérgica pode provocar sonolência, sedação excessiva, aumento do apetite e de peso. Reações incomuns como depressão da medula óssea, hipotensão ortostática, edema e tremores podem ocorrer. Possui baixa toxicidade em altas doses. Por enquanto não possui contra indicação, pois este fármaco possui boa tolerabilidade. Pacientes que possuem insuficiência renal ou hepática deve-se utilizar doses menores (SILVA, 2010).

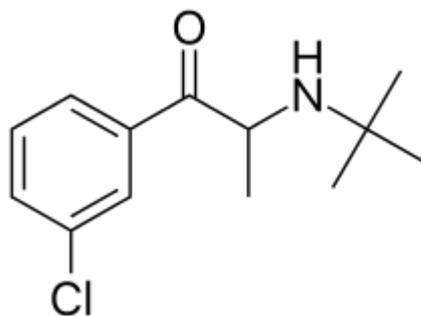
#### 3.2.4.2.4 Interações medicamentosas da classe

A mirtazapina possui uma tendência baixa de interações, apesar de inibir a isoforma p450. A utilização com diazepam ou etanol pode reduzir o desempenho motor (SILVA, 2010). O uso com IMAOs é contra-indicado, sendo que deve observar-se um intervalo de 14 dias após a suspensão do IMAO para introduzir a mirtazapina e 14 dias para a troca da mirtazapina por IMAO (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

#### 3.2.4.3 Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina

O primeiro antidepressivo desta classe (IRND) é a bupropiona (Figura 7), derivado das aminocetonas (SILVA, 2010).

**Figura 6 - Fórmula estrutural da bupropiona**



Fonte: SILVA, 2010

#### 3.2.4.3.1 Farmacodinâmica

A bupropiona é inibidora da recaptação de noradrenalina e dopamina. Produz regulação dos receptores beta-adrenérgicos e dessensibilização da NE adenilciclase. Não atua sobre os receptores muscarínicos, histaminérgicos, alfa-adrenérgicos ou dopaminérgicos do tipo D2 (SILVA, 2010). A bupropiona não inibe a monoaminoxidase e tem pouca afinidade pelo sistema serotoninérgico. Também

não interage com receptores histamínicos e colinérgicos, levando a uma maior tolerabilidade (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

#### **3.2.4.3.2 Farmacocinética**

Não ocorre alteração na presença de alimentos. Seu pico plasmático ocorre 3 horas após ingestão oral. A meia vida de eliminação da bupropiona é de 12 a 30 horas. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 80%. É metabolizada pelo sistema hepático, com metabólito chamado hidroxibupropiona, feita pela CYP 2D6, produzindo também a eritrobupropiona. Após metabolização hepática, seus metabólitos sofrem também excreção renal, com 87% eliminado pela urina e 10% pelas fezes (SILVA, 2010).

#### **3.2.4.3.3 Efeitos adversos**

É uma substância bem tolerada e apresenta efeitos adversos no SNC de aproximadamente 2,2% como: agitação, insônia, cefaleia, vertigens, tremores, alucinação e convulsões; no trato gastrointestinal: constipação, náusea e perda do apetite; pele: exantema, urticária e prurido. Os efeitos são leves a moderados e transitórios (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

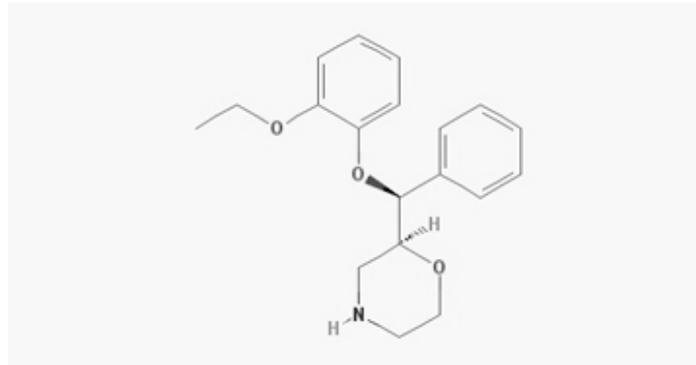
#### **3.2.4.3.4 Interações medicamentosas da classe**

Por ser metabolizada pela CYP2D6, a bupropiona, possibilita a interação com outras substâncias que também sejam metabolizadas por este citocromo, um exemplo é a orfenadrina e ciclofosfamida. Os anticonvulsivantes induzem o metabolismo da bupropiona, o que reduz seus níveis. Também destaca-se o uso concomitante de levodopa e bupropiona, aumentando os tremores (SILVA, 2010).

### 3.2.4.4 Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina

O representante da classe dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN) é a reboxetina (Figura 8), sendo o primeiro composto dessa nova classe (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

Figura 7 - Fórmula estrutural da reboxetina



Fonte: SILVA, 2010.

#### 3.2.4.4.1 Farmacodinâmica

A reboxetina atua seletivamente no sistema noradrenérgico, inibindo a recaptação de noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, aumentando a concentração de noradrenalina na fenda sináptica (SILVA, 2010).

#### 3.2.4.4.2 Farmacocinética

A reboxetina não sofre alteração com a presença de alimentos e é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal. Cerca de 2 horas atinge o nível plasmático após a administração oral. Sua meia vida é de 13 horas. Podem ligar-se as proteínas plasmáticas, aproximadamente 97%. Não possui ação inibitória sobre as enzimas citocromo p450. A excreção é de 78% pela urina e 16% pelas fezes (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

#### 3.2.4.4.3 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns são: secura na boca, constipação, insônia, sudorese excessiva, taquicardia, tontura, retenção urinária e impotência, ainda pode-

se apresentar inquietação em alguns pacientes (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SILVA, 2010).

#### **3.2.4.4 Interações medicamentosas da classe**

Estudos em ratos apontam que não houve interação com os sistemas metabólicos do fígado. O uso concomitante de reboxetina e outros antidepressivos e o lítio não foram avaliados (SILVA, 2010). Como a reboxetina não possui interações com as enzimas do citocromo p450, confere um baixo potencial de interações medicamentosas (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

### **3.3 Interações medicamentosas**

O alto o número de medicamentos disponibilizados no mercado e sua utilização tem sido uma estratégia utilizada no tratamento de alguns pacientes, que necessitam da poli farmácia, o que elevam as chances de ocorrência de interações. Dessa forma, as interações medicamentosas (IM) são reconhecidas como uma importante questão de saúde, tendo em vista que podem levar ao insucesso terapêutico e muitas vezes, sem causar dano aparente no paciente. Apesar disso, a combinação de fármacos pode ser benéfica em diversas situações clínicas, portanto devem ser embasadas estatisticamente e estudadas as suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas e efeitos adversos (BROEIRO; MAIO; RAMOS, 2008).

Os efeitos de um fármaco podem ser alterados pela presença de outro fármaco, bebida ou algum agente químico ambiental, o que são chamados de efeitos adversos, causados por interações medicamentosas. Essas interações podem causar o aumento ou diminuição de efeitos terapêuticos ou tóxicos, o que se torna potencialmente perigoso. Quando essa interação promove o aumento do efeito terapêutico ou tóxico, a vida do paciente pode estar em risco, por isso, é de extrema importância avaliar com cautela todos os medicamentos por ele utilizados, prevendo as possíveis interações e diminuindo os efeitos adversos, promovendo a ele uma melhor qualidade de vida (HOEFLER; WANNMACHER, 2010).

A base para a identificação e compreensão das interações medicamentosas está no conhecimento de fisiologia, fisiopatologia, mecanismos de ação dos fármacos, mas, também, de atenção voltada à observação clínica do paciente, caracterizando sintomas e sua evolução ao longo do tratamento (ISTILLI et al., 2010).

Torna-se imprescindível o conhecimento do perfil dos efeitos adversos do medicamento, para garantir uma utilização segura com efeitos desejados ao tratamento do paciente, evitando que possíveis interações medicamentosas sejam causadas, bem como complicações com doenças pré-existentes, que podem alterar o efeito do medicamento, bem como colocar o paciente em risco (MAGGIONI et al., 2008).

As interações fármaco-fármaco são influenciadas por inúmeros fatores, sendo estes a idade, saúde física e polimorfismo genético nas principais isoformas do sistema citocromo P450 (CAMPIGOTTO et al., 2008).

Quando dois fármacos interagem, a resposta farmacológica final poderá resultar em:

- Aumento de efeitos de um dos fármacos;
- Aparecimento de efeitos novos (diferente dos observados com quaisquer dos fármacos utilizados isoladamente);
- Inibição dos efeitos de um fármaco por outro;
- Nenhuma modificação no efeito final, apesar da cinética e do metabolismo de um ou ambos os fármacos terem sido substancialmente alterados (KAWANO et al., 2006).

O sistema citocromo P450 é uma enzima responsável pelo metabolismo de muitos fármacos, incluindo a maioria dos antidepressivos. Os prescritores devem considerar as possíveis interações fármaco-fármaco. O médico deve consultar uma tabela de interações antes de qualquer prescrição a fim de evitar efeitos adversos e um tratamento eficaz, como por exemplo, um paciente com hipertensão e utiliza atenolol pode ter um alto risco de interação com a fluoxetina através do citocromo P450, pode então diminuir a eficácia do atenolol, o que coloca a vida do paciente de certa forma em risco (SCRANDIS; WATT, 2013).

### **3.4 Prescrição e Receita médica**

No século XX, despertou-se o interesse para o risco do uso indevido de medicamentos após reações adversas causadas pela talidomida e do dietilenoglicol. A partir da década de 1970, a Organização Mundial da Saúde (OMS), incentivou os países a se preocuparem com o acesso e a promoção do uso racional de medicamentos. A incorporação do farmacêutico à equipe de saúde é reforçada pela OMS, sendo que este é o profissional melhor capacitado para conduzir ações relacionadas a medicamentos (NETTO; FREITAS; PEREIRA, 2012).

A prescrição ou receita médica é uma ordem escrita dada ao paciente com todas as orientações para sua correta utilização, contendo a via de administração, a duração do tratamento e quantidade determinada. A receita médica é o principal elo de comunicação entre médico, farmacêutico e paciente; por isso devem ser utilizados dados padronizados. A prescrição médica precede uma boa adesão do paciente ao tratamento, portanto as informações disponíveis nos receituários devem ser claras e legíveis, evitando erros por parte do paciente e dos profissionais que venham atendê-lo. A prescrição é um documento de natureza legal, e seu autor é responsável pela sua exatidão, devendo ser legível, concisa e objetiva, pois qualquer engano pode resultar em prejuízos a saúde do paciente, bem como a dispensação equivocada, e administração incorreta, entre outras consequências (ARRUDA; MORAIS; PARTATA, 2012).

### **3.5 Legislação Sanitária para prescrição e dispensação**

No Brasil, o consumo das substâncias psicotrópicas e psicoativas busca medidas para o controle no uso e compra desses medicamentos. A Portaria n.º 344 do Ministério da Saúde (MS), de 12 de maio de 1998, normatiza as prescrições de psicotrópicos, pois antes de sua existência, as legislações responsáveis pelo controle dessas drogas eram as Portarias de n.º 27 e n.º 28 do ano de 1986 (DIMED). O relatório conforme o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), divulgado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em 2010, aponta um aumento bastante

significativo no consumo de medicamentos controlados (ARRUDA; MORAIS; PARTATA, 2012).

De acordo com a Portaria 344, de 12 de maio de 1998 (BRASIL, 1998), a Receita de Controle Especial deve ser escrita de forma legível, a quantidade em algarismos arábicos e por extenso, sem emenda ou rasura. A partir de sua emissão, possui validade de até trinta dias para substâncias constantes na lista C1. Os itens devem estar todos preenchidos para que a farmácia ou drogaria possa dispensar e aviar a receita. O receituário de medicamentos da lista C1 é de cor branca com duas vias (Anexo I), sendo que a 1ª via fica retida no estabelecimento farmacêutico e a 2ª via é carimbada, comprovando o atendimento e devolvida ao paciente. Cada receita pode conter no máximo três prescrições de substâncias da lista C1, ou medicamentos que a contenham. Deve-se também conter um livro de registro no estabelecimento, para as Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial (Anexo II).

As receitas que incluam medicamentos Sujeitos a Controle Especial, da Lista C1, somente poderão ser aviadas se quando prescritas por profissionais devidamente habilitados e com os campos descritos a seguir, devidamente preenchidos:

- ✓ Identificação do emitente: impresso em formulário do profissional ou da instituição, contendo o nome e o endereço do consultório e/ ou da residência do profissional, nº da inscrição no Conselho Regional e no caso da instituição, nome e endereço da mesma;
- ✓ Identificação do usuário: nome completo do paciente, e no caso de uso veterinário, nome e endereço completo do proprietário e identificação do animal;
- ✓ Nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade (em algarismos arábicos e por extenso) e posologia;
- ✓ Data da emissão;
- ✓ Assinatura do prescritor: quando os dados do profissional estiverem devidamente impressos no cabeçalho da receita, este poderá apenas assiná-la. No caso de o profissional pertencer a uma instituição ou estabelecimento

hospitalar, deverá identificar sua assinatura, manualmente de forme legível ou com carimbo, constando a inscrição no Conselho Regional;

- ✓ Identificação do registro: na receita retida, deverá ser anotada no verso, a quantidade aviada e, quando tratar-se de formulações magistrais, também o número do registro da receita no livro correspondente (BRASIL, 1998).

As substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial deverão ser obrigatoriamente guardados sob chave ou outro dispositivo que ofereça segurança, em local exclusivo para este fim, sob a responsabilidade do farmacêutico (BRASIL, 1998).

### **3.6 Uso indiscriminado**

A Organização Mundial da Saúde (OMS), diz que mais de 50% de todos os medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos; e mais de 50% dos pacientes os usam incorretamente. Mais de 50% de todos os países não implementam políticas básicas para promover uso racional de medicamentos. A situação é pior em países em desenvolvimento, com menos de 40% dos pacientes no setor público e menos de 30% no privado sendo tratados de acordo com diretrizes clínicas (WANNMACHER, 2012).

De acordo com MOTA (2010), o uso excessivo de medicamentos se caracteriza pela utilização persistente de qualquer medicamento de forma habitualmente não aceita na prática médica. A utilização de medicamentos por jovens de diferentes classes sociais tem se elevado, e a grande preocupação é devido ao consumo desses medicamentos com fins não terapêuticos (MOTA, et al., 2010).

Nos últimos anos, segundo Nascimento e colaboradores (2013), os antidepressivos têm se mostrado como uma das principais classes de medicamentos comercializadas no mercado farmacêutico mundial.

O crescimento do consumo de antidepressivos atribui-se ao aumento da prevalência da depressão na população idosa, pois a depressão na fase final de vida é um evento comum entre idosos mais velhos, em função da presença de doenças crônicas, prejuízo na capacidade funcional, solidão e diminuição da rede de suporte social. O prolongamento do tratamento medicamentoso da depressão também está

relacionado a este acréscimo, especialmente entre aqueles com histórico de múltiplos episódios depressivos. Outra causa seria a crescente aceitação dos profissionais de saúde e dos pacientes pelos antidepressivos de nova geração, como os ISRS, que apresentam menos efeitos adversos, são mais bem tolerados e mais seguros que os ADT e IMAO, contudo, em situações de sobredosagem (FILHO, et al., 2014).

O uso racional de medicamentos psicotrópicos ultrapassou a área de especialidade dos psiquiatras e se transformou em um problema de saúde pública. Constatou-se em inúmeras pesquisas as enormes distorções nas prescrições dos diversos psicotrópicos, feitas pelas mais diferentes especialidades médicas (NASCIMENTO; FREITAS; MOREIRA, 2013).

O uso inadequado de medicamentos, principal consequência do consumo exacerbado, contribui para o surgimento de eventos adversos, aumentando o risco de morbidade e mortalidade, além da elevação dos custos com a saúde, ressalta-se a importância da farmacoepidemiologia, principalmente os estudos de utilização dos medicamentos (EUM), que são levantamentos epidemiológicos de medicamentos utilizados por uma população específica, podendo utilizar ferramentas como a farmacovigilância e farmacoeconomia. Assim, os EUM apresentam-se como alternativa para a redução dos custos nos serviços de saúde, pois por meio destes estudos populacionais torna-se possível detectar eventos adversos, auxiliando no desenvolvimento de políticas governamentais e na realização de intervenções educativas – ambas tendo como objetivo o uso racional dos medicamentos (NETTO; FREITAS; PEREIRA, 2012).

As enfermidades devem ser tratadas com a utilização de antidepressivos, portanto, os efeitos produzidos por tais drogas como a mudança do comportamento e o ânimo, muitas pessoas acabam utilizando de forma indiscriminada, em busca de sensação de prazer e bem-estar, levando ao uso irracional do medicamento (ARRUDA; MORAIS; PARTATA, 2012).

Para realizar uso racional de medicamentos, é preciso selecionar informações provenientes de conhecimentos sólidos e independentes, que sejam confiáveis. É necessário o profissional estar em constante aprendizado, buscando fontes seguras, confiáveis, para então fazer uma tomada de decisão para cada paciente individualmente (WANNMACHER, 2012).

### 3.7 Futuros medicamentos

De acordo com estudo de Ionescu e colaboradores (2015), exemplo de agente promissor que está sendo estudada, a cetamina, na qual tem sido o composto antidepressivo não-monoaminérgico mais conhecido e mais estudado nos últimos anos. Embora o seu mecanismo de ação antidepressiva permaneça desconhecida, a cetamina é classificado como um antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), e que tinha sido utilizado durante décadas como um anestésico antes da sua descoberta acidental como um antidepressivo.

Várias características clínicas parecem ser úteis para prever efeitos antidepressivos da cetamina. Especificamente, a cetamina tem demonstrado diminuir os sintomas de depressão em pacientes com depressão ansiosa. De modo semelhante, a cetamina parece ter uma ação antidepressiva superior em pacientes com uma história familiar de alcoolismo. Além disso, a cetamina também diminui rapidamente sintomas de ideação suicida e anedonia. Sobre a segurança e tolerabilidade de cetamina, quando administrado em doses subanestésicas lentas para pesquisa da depressão, parece ser segura e bem tolerada. Especificamente, um relatório recente analisou a segurança e tolerabilidade deste medicamento, portanto, são necessários mais estudos sobre esse medicamento, deixando uma possível nova alternativa para um futuro próximo (IONESCU; ROSENBAUM; ALPERT, 2015).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

O delineamento do estudo foi de caráter retrospectivo, quantitativo e observacional, caracterizando-se por um estudo transversal. Neste estudo foram analisados quais os medicamentos mais prescritos da classe dos antidepressivos, qual a especialidade médica que mais prescreve esta classe de medicamentos e verificar as possíveis interações destes medicamentos, quando estes foram prescritos na mesma receita, ainda verificou-se o sexo das pessoas que mais utilizam fármacos antidepressivos. O estudo analisou as prescrições dispensadas na drogaria no período de janeiro a junho do ano de 2015.

### **4.2 Local de estudo**

O estudo foi realizado em uma drogaria localizada no centro do município de Cachoeira do Sul/RS. O município possui 83.827 habitantes conforme dados do IBGE/2010. Avaliou-se todas as prescrições/receituários de antidepressivos da drogaria, dispensadas durante o período de janeiro a junho do ano de 2015.

### **4.3 População e amostra**

Analisou-se todas as prescrições dispensadas em uma farmácia localizada no centro do município de Cachoeira do Sul/RS, a qual dispensou aproximadamente 200 receitas/mês da Lista C1 no ano de 2014, atingindo uma média de 2.400 prescrições médicas neste ano. No período de janeiro a junho de 2015 foram verificadas 647 prescrições de antidepressivos.

### **4.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas no estudo todas as prescrições dos Medicamentos Sujeitos a Controle Especial, mais especificamente da Lista C1, que são classificados como

antidepressivos dispensados na drogaria no período de janeiro a junho do ano de 2015. Foram excluídas prescrições de médicos veterinários.

#### **4.5 Considerações éticas**

Solicitou-se autorização aos responsáveis pela drogaria (Anexo III), para a realização desta pesquisa. O projeto foi submetido e aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa/CEP (Anexo VI) da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), atendendo a resolução 466/2012 do Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde e aprovado sob Parecer 1.461.232, nº CAAE 54071915.0.0000.5343. O estudo não envolveu indivíduos, foi utilizado dados secundários.

Os dados coletados das prescrições foram mantidos em sigilo e apresentados com intuito de avaliar os medicamentos mais prescritos, a especialidade médica que mais prescreveu, o sexo dos usuários que mais fizeram a utilização, e verificar as possíveis interações entre fármacos prescritos na mesma receita, evitando o uso indiscriminado de antidepressivos, bem como as possíveis interações que possam afetar a vida do paciente. Por utilizar dados secundários, não foi necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em anexo IV segue a justificativa para não obtenção do TCLE.

#### **4.6 Coleta de dados**

Para a coleta de dados foi aplicado um formulário, presente no Anexo V, onde preencheu-se as seguintes informações: sexo do paciente, medicamento antidepressivo prescrito, classe do antidepressivo prescrito, medicamento(s) prescrito(s) concomitantemente e, especialidade do profissional responsável pela prescrição. Avaliou-se todas as prescrições dispensadas pela drogaria no período de janeiro a junho do ano de 2015, da lista dos medicamentos sujeitos a controle especial (C1), mais especificamente os antidepressivos.

#### **4.7 Análise dos dados**

A análise dos dados foi feita de forma descritiva e univariada, utilizando o formulário de coleta de dados em Anexo V, onde aplicou-se o teste de Chi-quadrado de Pearson como análise estatística, avaliando-se a frequência e a provável incidência de interações medicamentosas nocivas com uso de antidepressivos e outros medicamentos utilizados concomitantes. O programa utilizado foi SPSS versão 17.0.

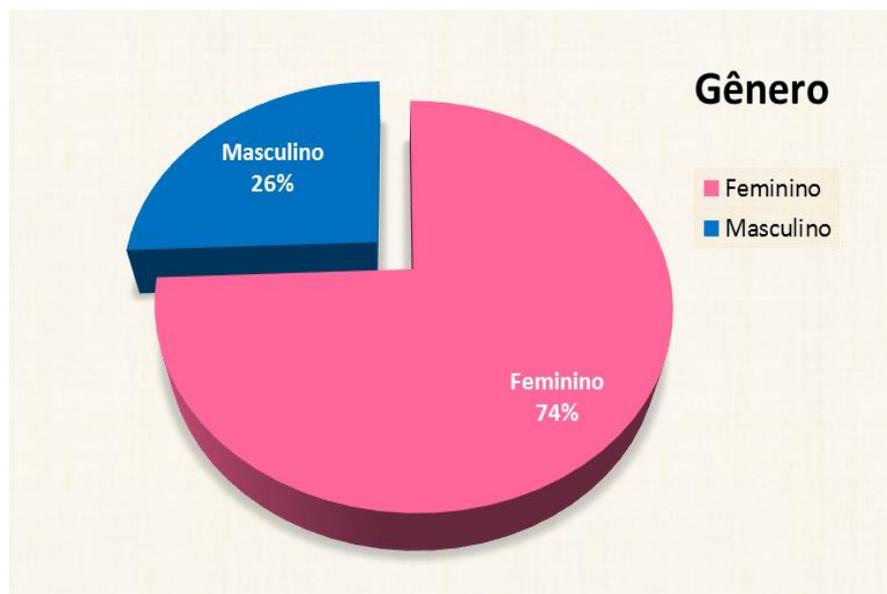
#### **4.8 Divulgação dos resultados**

Os resultados obtidos através deste estudo foram apresentados em forma de monografia.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obteve-se neste estudo, um total de 647 prescrições de antidepressivos dispensados em uma drogaria no centro do município de Cachoeira do Sul/RS, no período de janeiro a junho do ano de 2015. O Gráfico 1 apresenta o percentual de acordo com o sexo que mais utilizou medicamentos antidepressivos nesse período.

**Gráfico 1 – Frequência do sexo que mais utilizou antidepressivos prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015**



O sexo feminino apresentou uma porcentagem relativamente alta, de 74%, comparada com o sexo masculino, que apresentou 26%. Estudo de Filho et al. (2014), mostra que o consumo de antidepressivos foi maior entre as mulheres, e relaciona que este fato decorre da maior prevalência de transtornos depressivos nessa população, visto que as mulheres identificam os quadros psiquiátricos e buscam mais intensamente o tratamento para esses transtornos em relação aos homens, mesmo seu estudo apontando independência da utilização desses medicamentos com relação a presença de transtornos depressivos.

Conforme pesquisa de Teng e colaboradores (2005), as mulheres são mais vulneráveis à depressão, onde os levantamentos epidemiológicos apontam duas

mulheres deprimidas para cada homem. Percebe-se uma desproporção mulher/homem no período reprodutivo, sendo as prevalências semelhantes antes da puberdade e também após alguns anos da transição menopausal.

No estudo de Neto e colaboradores (2012), realizado entre usuários do SUS em Ribeirão Preto/SP, onde prescrições foram avaliadas, verificou-se um elevado número de mulheres utilizando os medicamentos antidepressivos, totalizando 79,5% das prescrições. Esse mesmo estudo evidencia uma comparação entre utilização de benzodiazepínicos e antidepressivos, entretanto, quando verificada somente a porcentagem de antidepressivos utilizados, verificou-se o predomínio do uso por mulheres, bem como na presente pesquisa, na qual verificou-se que os pacientes do sexo feminino são os que mais utilizam essa classe de fármacos. A prevalência das mulheres como as maiores usuárias de fármacos antidepressivos pode ser explicada devido a essas apresentarem maior preocupação com a saúde, sendo mais conscientes com questões relacionadas ao autocuidado, assim, também utilizam com maior frequência os serviços de saúde, estando as mesmas, mais familiarizadas com adesão aos tratamentos farmacológicos.

Assim como no presente estudo, Maggioni e colaboradores (2008) realizaram uma pesquisa no Departamento de Vigilância Sanitária de um município do oeste de Santa Catarina, através da consulta aos balancetes anuais entregues ao departamento por exigência da Portaria 344/1998, da ANVISA, onde obtiveram resultado significativo em relação a utilização dos medicamentos antidepressivos por mulheres, apresentando 71,11% do total das amostras analisadas, valor bem próximo comparado a este estudo, o que se explica pelo fato da mulher estar mais pré-disposta ao estresse, parto, modelos comportamentais e efeitos hormonais mais intensos.

Em pesquisa desenvolvida em uma farmácia magistral da cidade de Cascavel, no Paraná, no período de outubro a novembro de 2005, o sexo feminino esteve presente em 64,90% dos 151 receituários médicos analisados (CAMPIGOTTO et al., 2008).

Fleck e colaboradores (2009), afirma que a prevalência da depressão é duas a três vezes mais frequente no sexo feminino quando comparada aos homens, incluindo estudos realizados em diferentes países, comunidades ou pelos pacientes que procuram serviços psiquiátricos.

Em um total de 9.259 documentos analisados em estudo de Carlini e colaboradores (2009), contendo fluoxetina, 8.074 (87,2%) eram destinados as mulheres e apenas 1.185 (12,8%), para os homens. Assim como o estudo em questão, é relevante notar que no presente estudo, também há uma grande prescrição da fluoxetina indicada para mulheres. O autor não encontra uma justificativa clínica quanto aos índices que relacionam apenas duas mulheres para cada homem com o agravo depressão, e ainda, com a principal indicação, a fluoxetina, enquanto seus dados demonstraram relação maior, de 6,8 mulheres para cada homem com prescrição de fluoxetina.

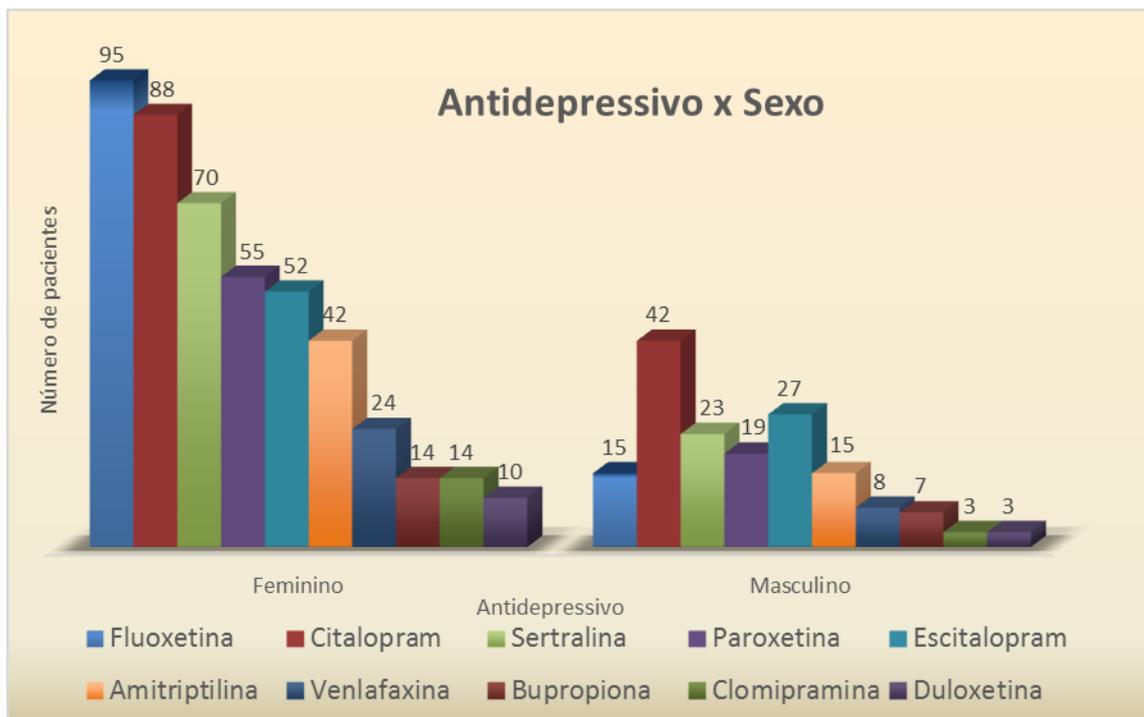
O sistema funcional endocrinológico contribui para a depressão, tendo uma importante relação, em especial, com os hormônios femininos, os quais podem desestabilizar ou sensibilizar mecanismos neurotransmissores, neuroendocrinológicos e dos 'relógios biológicos', contribuindo para o desenvolvimento de transtornos cíclicos do humor. Entretanto, mulheres que sofrem de transtornos psíquicos relacionados ao ciclo reprodutivo (como o transtorno disfórico pré-menstrual ou a depressão puerperal), a flutuação hormonal é idêntica à de controles saudáveis, ou seja, estes transtornos significam vulnerabilidade cerebral às flutuações normais dos hormônios, não se tratando de uma patologia endócrina, e sim de uma predisposição genética para maior sensibilidade do humor devido à variação normal dos hormônios sexuais femininos (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

O Gráfico 2 apresenta a frequência dos medicamentos antidepressivos mais utilizados para ambos os sexos, já no Gráfico 3, verifica-se a frequência dos medicamentos antidepressivos mais utilizados de acordo com o sexo.

**Gráfico 2 - Frequência dos medicamentos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015**



**Gráfico 3 - Frequência dos medicamentos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 de acordo com o sexo, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015**



O antidepressivo mais prescrito, considerando sua utilização por sexo, foi o citalopram (20,10%), seguido da fluoxetina (17%), conforme representado no Gráfico 2. Considerando o sexo, verificou-se uma diferença do antidepressivo mais prescrito do sexo masculino para o feminino (Gráfico 3). Enquanto que, para o sexo feminino, a fluoxetina foi o mais prescrito, com 95 das prescrições, seguida do citalopram, que estava contido em 88 das prescrições. Para o sexo masculino, o citalopram apresentava-se em 42 prescrições, ficando assim como o predominante, seguido do seu enântiômero escitalopram, totalizando 27 receituários.

Em estudo de Ribeiro e colaboradores (2014), avaliou-se a utilização de medicamentos antidepressivos em estudantes de medicina de uma faculdade pública de do Estado de São Paulo, entre maio e novembro do ano de 2010, onde constatou-se que a fluoxetina foi o medicamento antidepressivo mais utilizado pelos estudantes (33,3%). Ainda neste estudo, verificou-se que os estudantes que utilizavam concomitantemente o antidepressivo com benzodiazepínicos, bem como com anticonvulsivantes, onde se deve ressaltar a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes que fazem uso de antidepressivos concomitante com outro medicamento.

Importante ressaltar que pacientes tratados com fluoxetina, por menos de um ano, não só melhoravam da depressão como também perdem peso. Relacionando a serotonina (5HT) como importante regulador do apetite e da escolha de macro nutrientes (hidratos de carbono, gorduras, proteínas). Concentrações altas de 5HT nos núcleos hipotalâmicos mediais levam à redução do apetite e à preferência por alimentos proteicos. Baixos níveis de 5HT neste local produzem aumento do apetite e preferência por hidratos de carbono. Por isso, ela tem sido postulada como agente anorexígeno, embora seu efeito na perda de peso em longo prazo não tenha sido demonstrado (PEIXOTO et al., 2008).

Em estudo comparativo, realizado em Ribeirão Preto/SP, a respeito da utilização e dispensação de antidepressivos e benzodiazepínicos no SUS, concluiu-se que os pacientes que receberam apenas medicamentos antidepressivos, a fluoxetina apareceu em primeiro lugar, seguido da amitriptilina, como sendo os mais utilizados pela população, sendo que ambos os fármacos, corresponderam a 55% do total de antidepressivos dispensados. Verificou-se também, um número significativo de pacientes do sexo feminino que utilizavam a fluoxetina, totalizando

85,9%, vindo ao encontro dos valores encontrados na pesquisa em questão (NETO et al., 2012).

No estudo realizado por Istilli et al. (2010), o mesmo verificou que a fluoxetina foi o medicamento mais utilizado (48,1%) na população estudada, que foram estudantes de enfermagem do município de São Paulo/SP.

Encontra-se uma significativa diferença do antidepressivo mais prescrito em estudo de Andrade e colaboradores (2004), apontando a fluoxetina como o mais prescrito (68,8%), seguido da amitriptilina (12,5%), sendo que neste estudo utilizou-se uma amostra de 753 receituários, dispensados em sete farmácias com manipulação. Os autores deste estudo relacionam um alto consumo da fluoxetina, por possuir ação anorexígena, além de que o mesmo figurou no imaginário das pessoas que seus problemas acabariam com sua utilização, com um grande marketing das indústrias. Tal ponto de vista acredita-se, pode influenciar na prescrição deste medicamento por parte dos médicos.

Outro estudo realizado por Campigotto e colaboradores (2008), encontrou-se a fluoxetina como sendo o fármaco mais prescrito de antidepressivos, sendo que este relacionou a sua utilização com várias interações fármaco-fármaco, alertando sua utilização concomitante com outros antidepressivos e/ou outras classes de medicamentos.

Conforme descrito na literatura, constata-se que existem diversos estudos, onde a fluoxetina é o medicamento antidepressivo mais prescrito entre a população. Considerando que o número de pessoas do sexo feminino que utiliza o antidepressivo é mais alto comparado as do sexo masculino, esse estudo vai ao encontro as pesquisas relacionadas anteriormente, os quais, também, obtiveram resultados de prescrições e utilização de antidepressivos maior para mulheres.

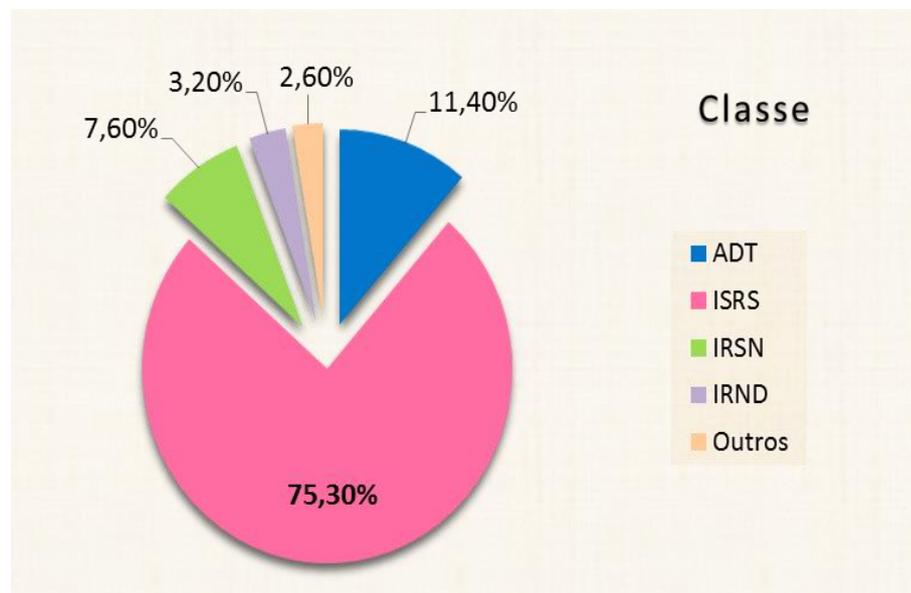
Contudo, se levar em consideração ambos os sexos, verifica-se que o citalopram foi o medicamento mais prescrito, e, umas das hipóteses desse uso confere a sua baixa possibilidade de interações com outros medicamentos, possuindo também menos efeitos adversos, no qual o mais relevante seria a sonolência.

A associação da fluoxetina com outras substâncias, aumentaria a possibilidade de interações farmacológicas desfavoráveis, em virtude da interação com as enzimas do sistema P450. Pode-se supor que a redução de peso foi um dos

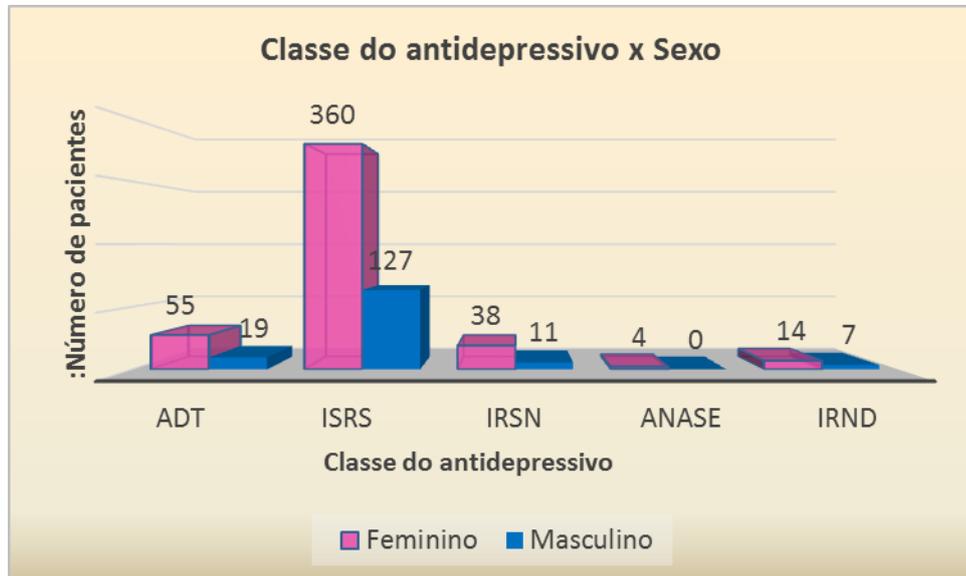
motivos das prescrições da fluoxetina para o sexo feminino, uma finalidade inadequada, sem uma relação risco-benefício que as justificassem (CARLINI et al., 2009).

A seguir podemos visualizar as classes dos antidepressivos mais prescritas para ambos os sexos (Gráfico 4) e individualmente (Gráfico 5), respectivamente.

**Gráfico 4 - Frequência da classe dos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015**



**Gráfico 5 - Frequência da classe dos antidepressivos mais utilizados prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 de acordo com o sexo, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015**



Em relação às classes de antidepressivos prescritos, verificou-se uma significativa presença da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), representando 75,30% do total das prescrições (Gráfico 4). Mesmo quando comparado a classe de acordo com o sexo, constata-se que o ISRS continua sendo a classe dos antidepressivos mais utilizada (Gráfico 5), sendo 360 das prescrições para pacientes do sexo feminino e 127 das prescrições para os homens, totalizando 487 prescrições desta classe farmacológica.

O uso de antidepressivos causa preocupação pelos efeitos indesejáveis, seja pelos efeitos hipotensores e cognitivos dos tricíclicos, seja pela piora dos sintomas extrapiramidais e risco de crise serotoninérgica na associação do inibidor de MAO-B selegilina, com inibidores seletivos de recaptura de serotonina; mas a eficácia antidepressiva é observada na prática clínica, com raras intercorrências relevantes (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

No estudo de Kich e Hofmann (2013), demonstrou-se um maior número (61,8%) de prescrições de medicamentos antidepressivos da classe dos ISRS, sendo os possíveis motivos para essa maior prescrição nesse estudo e no estudo em questão é o fato deles serem mais bem tolerados e possuírem maior segurança.

Em pesquisa, realizada em Pelotas/RS, onde foram entrevistados 1.327 adultos, obteve-se, também, valor significativamente maior do uso de antidepressivos da classe dos ISRS (60,2%), seguido pelos ADTs (31,7%). Entretanto, o único diferencial desta pesquisa, foi sua amostragem ser de pacientes com mais de 40 anos de idade (GARCIAS et al., 2008).

Fleck e colaboradores (2009) associam a utilização da classe dos ISRS com o menor índice de abandono de tratamento comparado a classe dos antidepressivos tricíclicos.

Como foi referenciado anteriormente, os ISRSs mostram níveis de tolerabilidade e segurança melhores do que os ADTs e os IMAOs, os quais possuem baixa afinidade por outros sistemas de neurotransmissores, tais como os receptores adrenérgicos alfa 1, os receptores muscarínicos, os receptores histamínicos ou os canais rápidos de sódio. Os ISRSs possuem menos efeitos adversos anticolinérgicos, tais como boca seca, retenção urinária e confusão. Também, apresentam melhor perfil cardiovascular, menores riscos em caso de overdose, bem como hipotensão ortostática e conferem menor sedação aos pacientes. Devido ao fato de apresentarem um perfil mais favorável em relação aos efeitos indesejáveis quando comparados a outros fármacos antidepressivos, conseqüentemente levam a uma melhor adesão terapêutica pelos pacientes (KOSTEY; EITH; HEILMAIER, 2014).

A classe dos ISRS foi bastante estudada em pacientes com doenças clínicas, sendo seguros na grande maioria dos casos. Deve-se, portanto, ter atenção com o potencial de interações medicamentosas de alguns destes compostos, que podem provocar intoxicação por outros medicamentos que o paciente esteja utilizando (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

Conforme Maggioni et al. (2008), o uso dos ADTs, que no presente estudo ficaram como os segundos mais prescritos, deve-se ao fato de serem indicados, também, para outros agravos que não somente a depressão, como a enxaqueca, bulimia, dor crônica e tensão pré-menstrual, justificando-se também pelo seu baixo custo comparado as outras classes.

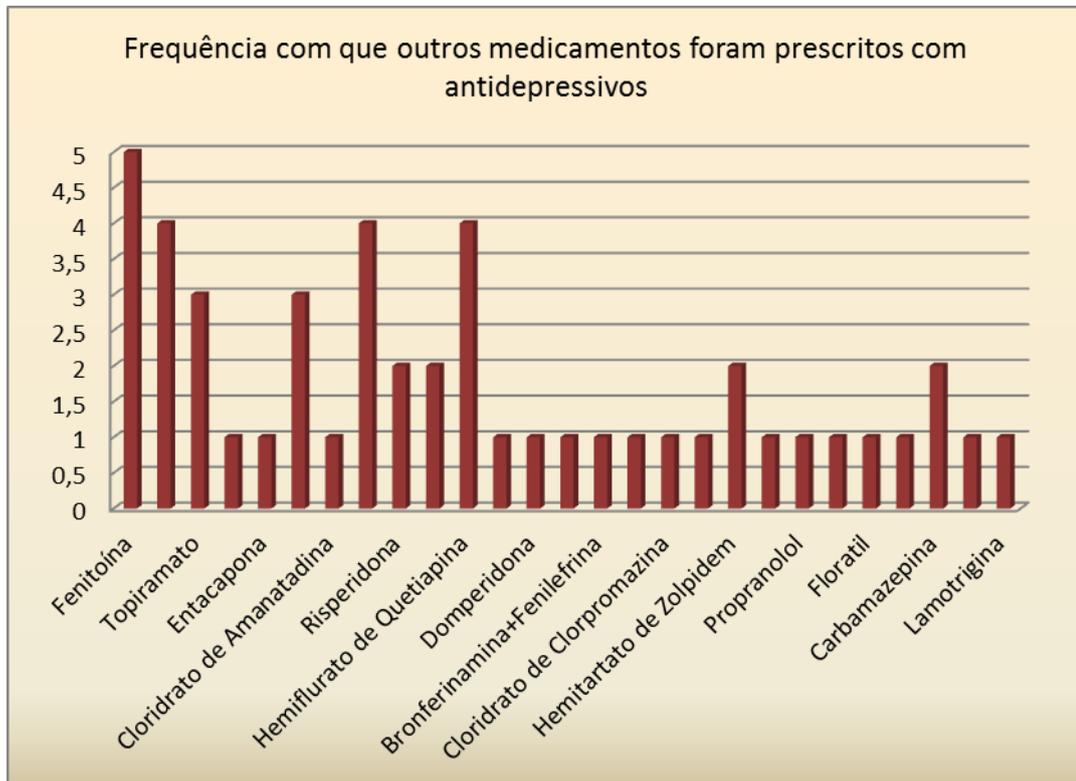
Assim como os ISRSs, os IRSNs, que apresentou-se como a terceira classe de antidepressivos mais utilizada, com 7,6% das prescrições, possuem vantagens em termos de segurança em relação aos ADTs. No entanto, apresentam alguns

efeitos adversos, tais como náuseas, constipação, insônia, cefaleia e disfunção sexual (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

No presente estudo não foram encontradas prescrições de IMAOs, o que vai de acordo com a literatura, pois essa classe de medicamentos apresenta relevantes interações e apresentam um perfil de segurança inferior as outras classes de antidepressivos.

O Gráfico 6 apresenta a frequência com que os antidepressivos foram prescritos em um mesmo receituário com outros medicamentos.

**Gráfico 6 - Frequência dos antidepressivos com relação a outros medicamentos prescritos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015**



Pode-se verificar, então, que houve uma porcentagem pequena de outros medicamentos prescritos concomitantemente com os antidepressivos. Isso mostra que, das 647 prescrições analisadas, 601 não continham qualquer outro medicamento prescrito juntamente, o que foi equivalente a 92,90% do total das prescrições. Verifica-se, ainda, que dos medicamentos mais prescritos, entre os três

primeiros estão os medicamentos anticonvulsivantes, a fenitoína, o ácido valpróico e topiramato, seguido pelo carbonato de lítio.

De acordo com o presente estudo, pode-se verificar que os três primeiros medicamentos prescritos concomitantes com antidepressivos, foram anticonvulsivantes, isso deve-se ao fato de grande parte dos transtornos neurológicos, com comprometimento do sistema nervoso central, frequentemente, apresentarem, também, a depressão, pois causam alterações neurofisiológicas diretamente implicadas na gênese biológica da depressão e pelas consequências adversas para as capacidades de adaptação psicossocial que as doenças infligem nos indivíduos acometidos com esses transtornos (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

A epilepsia é um bom exemplo de problema neurológico que acarreta a depressão, onde pode acometer de 20% a 50% dos pacientes, pois os pacientes epiléticos podem ser vítimas de preconceitos quanto à sua doença, tanto em sua própria casa, como em ambiente de trabalho, escola e no convívio social (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

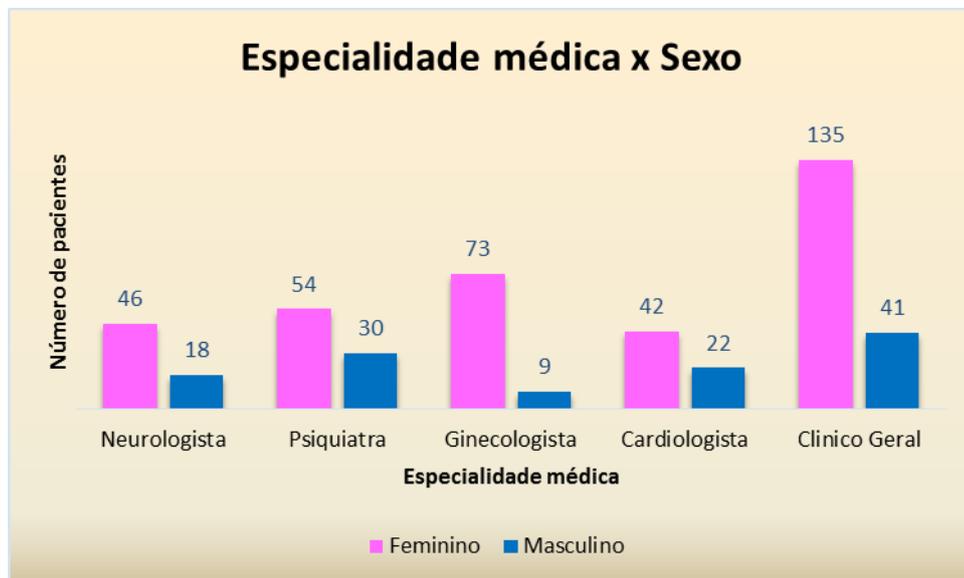
Entre as estratégias de potencialização de antidepressivos, a do emprego de lítio foi a mais estudada. Em síntese, as evidências sugerem que o lítio é eficaz na potencialização de antidepressivos (SANTOS et al., 2006).

Conforme representado no Gráfico 7, pode-se verificar a relação das especialidades médicas que mais prescreveram antidepressivos no período em questão para ambos os sexos. No Gráfico 8 estão relacionadas as especialidades médicas do profissional prescritor, de acordo com o sexo do usuário.

**Gráfico 7 – Especialidades médicas dos profissionais que mais prescreveram medicamentos antidepressivos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS - 2015**



**Gráfico 8 - Especialidades médicas dos profissionais que mais prescreveram medicamentos antidepressivos em Receituário de Controle Especial da Lista C1 de acordo com o sexo, dispensados em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul/RS – 2015**



Quanto ao item especialidades médicas dos profissionais que mais prescreveram os antidepressivos, no presente estudo, foram verificadas 23 especialidades médicas e, também, ocorreram, prescrições de dentista/ortodontia. As especialidades médicas dos profissionais que mais prescreveram antidepressivos foram: clínica geral (27,2%), psiquiatria (13%),

ginecologia (12,7%), cardiologia (10%), neurologia (10%) (Gráfico 7). As especialidades definidas como outras, que representaram 27% do total das prescrições, incluem: reumatologia, endocrinologia, gastroenterologia, ortopedista/traumatologista, oncologista, médico do trabalho, pneumologista, nefrologia, urologia, dermatologia, angiologia, medicina da família e comunidade, proctologia, otorrinolaringologia, cirurgia plástica/cirurgia geral, geriatria, pediatria, oftalmologia.

Embora tenham sido verificadas prescrições oriundas de cirurgiões dentistas/ortodontistas, convém salientar que esses profissionais, bem como os médicos veterinários só poderão prescrever quando para uso odontológico e veterinário, respectivamente (BRASIL, 1998).

Pode-se verificar que assim como os resultados obtidos e relacionados no Gráfico 7, tanto homens como mulheres receberam prescrições, principalmente, de médico clínico geral, totalizando 176 dos receituários (Gráfico 8). O que diferencia é que quanto ao sexo feminino, o ginecologista aparece como o prescritor em 73 das prescrições, seguido pelo psiquiatra, neurologista e cardiologista. Já em relação ao sexo masculino, segue-se o psiquiatra com 30 prescrições, seguido do neurologista, cardiologista e ginecologista, sendo este último encontrado um pequeno número de pacientes do sexo masculino, com somente nove prescrições. Resultado esse, que, acredita-se, possa ser devido ao fato de que esses médicos atendam em unidades de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS).

Assim como no presente estudo, o resultado encontrado por Kich e Hofmann (2013), de acordo com a avaliação comparativa em relação a especialidade médica que mais prescreveu antidepressivos, encontrou-se que em 34% das prescrições correspondiam ao médico clínico geral.

Em outro estudo, verificou-se um elevado número de prescrições realizadas por médicos clínicos gerais, totalizando 51,4% das receitas analisadas. De acordo com os autores, esse fato evidencia que o clínico geral não está preparado para o diagnóstico correto de transtornos mentais, o que reflete uma prescrição indiscriminada destes fármacos (ANDRADE; ANDRADE; SANTOS, 2004).

Conforme o Quadro 1 pode-se verificar a associação dos medicamentos antidepressivos prescritos para o mesmo paciente.

**Tabela 4 - Associação de medicamentos antidepressivos prescritos para o mesmo paciente**

Antidepressivos
Paroxetina + Mirtazapina
Fluoxetina + Trazodona
Venlafaxina + Trazodona
Amitriptilina + Fluoxetina
Fluoxetina + Bupropiona
Paroxetina + Sertralina
Citalopram + Amitriptilina
Paroxetina + Trazodona
Escitalopram + Trazodona
Escitalopram + Duloxetina
Amitriptilina + Escitalopram
Amitriptilina + Sertralina
Citalopram + Fluoxetina
Fluoxetina + Imipramina
Imipramina + Bupropiona

As interações medicamentosas foram verificadas através da base de dados Drugs.com, as informações estão a seguir:

Não se encontrou nenhuma interação entre os fármacos *paroxetina* x *sertralina*, quando utilizados concomitantemente (DRUG, 2016).

Os fármacos IRS, IMAOs, antidepressivos tricíclicos, agonistas do receptor 5-HT 1, lítio, pode potenciar o risco de síndrome da serotonina, que é uma condição rara, mas grave e potencialmente fatal, causado por hiperestimulação dos receptores tronco cerebral 5-HT 1A e 2A. Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir alterações do estado mental como irritabilidade, alteração da consciência, confusão, alucinações e coma; disfunção autonômica, tais como

taquicardia, hipertermia, sudorese, tremores, labilidade da pressão arterial e midríase; anomalias neuromusculares tais como a hiper-reflexia, mioclonia, tremor, rigidez, e ataxia; e sintomas gastrointestinais, tais como dores abdominais, náusea, vômitos, e diarreia. Essa síndrome pode ocorrer com os seguintes fármacos quando utilizados concomitantemente: *mirtazapina x paroxetina*, *venlafaxina x trazodona*, *trazodona x fluoxetina*, *citalopram x amitriptilina*, *paroxetina x trazodona*, *escitalopram x trazodona*, *duloxetina x escitalopram*, *escitalopram x amitriptilina*, *citalopram x fluoxetina* (DRUG, 2016).

O uso concomitante de vários agentes serotoninérgicos deve ser evitado, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados para sintomas da síndrome da serotonina durante o tratamento (DRUG, 2016).

A combinação de *fluoxetina x imipramina*, *fluoxetina x bupropiona*, *fluoxetina x amitriptilina*, *sertralina x amitriptilina*, pode causar sedação, boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária, por aumentar os níveis de fluoxetina e da amitriptilina, que incluem alteração da consciência, confusão, coordenação muscular pobre, cólica abdominal, tremores, dilatação das pupilas, sudorese, pressão arterial elevada e aumento da frequência cardíaca (DRUG, 2016).

A combinação entre *imipramina x bupropiona* pode aumentar os níveis sanguíneos de imipramina, o que pode aumentar outros efeitos colaterais (DRUG, 2016).

Para um aumento da atividade antidepressiva, se faz a associação de dois fármacos com mecanismos diferentes, visando a potencialização de sua ação antidepressiva. Quando se faz estratégias de combinação entre esses medicamentos, existe um risco menor de sintomas de descontinuação, quando utilizado somente uma das drogas. Assim como ocorre com a poli farmácia de qualquer tipo, é importante verificar se há interações e contraindicações ao prescrever dois antidepressivos ao mesmo tempo, pois algumas combinações podem resultar em consequências devastadoras e prejudiciais (por exemplo, combinando agentes serotoninérgicos com inibidores da MAO) (IONESCU; ROSENBAUM; ALPERT, 2015).

Ocorreram algumas interações entre os medicamentos prescritos para o mesmo paciente, entretanto, não se sabe o porquê de alguns fazerem associações com antidepressivos da mesma classe. Assim como, não se sabe se o paciente faz

mais alguma utilização de algum outro medicamento, pois esse pode ser prescrito em outro receituário, que não o de controle especial, impossibilitando de verificar maiores interações farmacológicas com os antidepressivos. De acordo com a Portaria 344/98 (BRASIL,1998), somente são permitidos até 3 substâncias ou medicamentos em um mesmo receituário de controle especial.

É de suma importância que exista comunicação multiprofissional na terapêutica do paciente, para que a terapia medicamentosa traga benefícios à saúde do paciente, e por isso os profissionais prescritores e responsáveis pela dispensação como o farmacêutico, devem ficar atentos as possíveis interações fármaco-fármaco, a fim de evitar o aparecimento de reações adversas de diferentes gravidades, podendo comprometer a eficácia do mesmo (CAMPIGOTTO, et al., 2008).

Matos e Souza (1999) faz uma reflexão sobre como deveria ser o antidepressivo ideal, e a resposta é um medicamento eficaz em todas as formas de depressão, inclusive as severas, que não possua qualquer efeito colateral, com baixo custo, poucas interações medicamentosas, poder ser utilizado para todas as idades, melhorar a qualidade do sono, não possuir efeitos colaterais, ter posologia fácil e efeito ansiolítico. Isso foi escrito pelo autor no ano de 1999 e 17 anos depois, podemos observar que esse medicamento ainda não existe no mercado, e ainda não se sabe se existirá, portanto é essencial saber o que prescrever ou não para qual paciente na prática psiquiátrica.

## 7 CONCLUSÃO

A depressão afeta milhões de indivíduos no mundo todo, e torna-lhes incapazes e dispendiosos, trazendo tristeza, distímia, ansiedade, preocupação constante, entre outros sintomas, trazendo ao indivíduo baixa autoestima, sensação de impotência e como consequência uma pior qualidade de vida. Verifica-se através deste estudo e dos demais estudos citados no trabalho, que houve um aumento significativo da utilização de antidepressivos nas últimas décadas e relaciona-se esse crescimento com o surgimento de novos medicamentos com menores efeitos adversos, com a ampliação das indicações terapêuticas desses medicamentos, e também, com a prescrição indiscriminada desses fármacos (BRATS, 2012).

Os dados apontam para uma porcentagem alta de antidepressivos prescritos para mulheres, o que pode ser explicado, pelas mulheres sofrerem mais transformações hormonais durante o mês, assim como durante o parto e puerpério, por sofrerem pressão em relação a sua imagem perante a sociedade, pela rotina familiar e também profissional (MAGGIONI et al., 2008).

Os antidepressivos mais prescritos nesse estudo, assim como sua classe, condizem com a maior parte dos estudos, pois afirma através dos dados que os ISRS são os medicamentos mais prescritos, sendo eles mais eficazes, com menor risco de efeitos adversos, possibilitando uma melhor adesão ao tratamento. A fluoxetina que foi o medicamento mais prescrito entre as mulheres pode ser devido ao fato de muitos estudos comprovarem a sua eficácia na perda do peso, e como as mulheres se preocupam mais em relação a estética, possivelmente utilizam o medicamento para este fim. Considerando ambos os sexos, podemos ver que o citalopram foi o medicamento mais prescrito, o que também vai de acordo com estudos, onde verifica-se que os medicamentos da classe dos ISRS são mais seguros e são a primeira linha de escolha para tratar a depressão (KOSTEY; EITH; HEILMAIER, 2014).

O profissional psiquiatra que é o profissional mais habilitado e capacitado para prescrever esse tipo de medicamento representou uma porcentagem muito baixa (13%), o que revela uma alta taxa de utilização dessa classe de fármacos por pacientes que não necessariamente precisem fazer o seu uso, ou que tenham um diagnóstico equivocado (BITTENCOURT; CAPONI; MALUF, 2013).

Verifica-se que os pacientes procuram um clínico geral por apresentarem queixas físicas como os distúrbios gastrointestinais, cefaleia, vertigens, cansaço, insônia, perda do apetite, ansiedade, apatia, entre outros. Pode-se perceber na literatura, que o médico clínico geral não está apto para diagnosticar casos de depressão, como o psiquiatra, por isso torna-se importante verificar o aumento do consumo desses fármacos e orientar os pacientes e profissionais da saúde, como um todo, procurando minimizar possíveis efeitos adversos e possibilitando adesão ao tratamento com conseqüente melhoria do efeito terapêutico (ANDRADE; ANDRADE; SANTOS, 2004).

O fato deste estudo apresentar uma porcentagem mais alta de prescrições por parte dos médicos clínicos gerais, pelo fato da maior parte da população não ter acesso a profissionais mais bem habilitados nos serviços de saúde primária, visto que uma pequena parte possui atendimento por especialista em saúde mental (ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003).

É extremamente importante que o profissional farmacêutico esteja bem inserido no acompanhamento farmacoterapêutico, a fim de promover o uso racional dos medicamentos, de uma forma geral, incluindo uma equipe multiprofissional, visando a interação de todos os profissionais para uma recuperação mais rápida e uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

Pode-se concluir que há uma grande necessidade de atualização constante, tanto do profissional farmacêutico como por parte dos médicos, para atuarem de maneira complementar, objetivando uma eficácia terapêutica aos pacientes depressivos, promovendo o uso racional desse medicamento e colaborando para uma melhor adesão ao tratamento por parte do paciente, visto que os medicamentos necessitam de acompanhamento e/ou ajustes, portanto prevenindo o uso indiscriminado e desnecessário a fim de evitar a utilização prolongada sem necessidade.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, M. F.; ANDRADE R. C. G.; SANTOS V. Prescrição de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v.40, n.4, p.471-479, 2004.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso em: 20 jun. 2016.
- ARRUDA, E. L.; MORAIS, H. L. M. N., PARTATA, A. K. Avaliação das informações contidas em receitas e notificações de receitas atendidas na farmácia do Caps II Araguaína-TO. **Revista científica do ITPAC, Araguaína**. v.5, n.2, Pub.6, Abril 2012.
- BITTENCOURT, S. C., CAPONI, S., MALUF, S. Medicamentos antidepressivos: Inserção na prática biomédica (1941 à 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. **Revista Maná**. v.19, n.2, p. 219-247, 2013.
- BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br>. Acesso em: 23 jun. 2016.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. DOU, 19 mai. 1998. Acesso em: 22 jun. 2016.
- BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano.VI, n.18, p.1-35, 2012.
- BROEIRO, P.; MAIO, I.; RAMOS, V. Polifarmacoterapia: estratégias de racionalização. **Rev Port Clin Geral**. v.24, p.625-31, 2008.
- BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. São Paulo: AMGH, 2012.
- CAMPIGOTTO, K. F. et al. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.35, n.1, p.1-5, 2008.
- CARLINI, E. A. et. al. Fluoxetina: indícios de uso inadequado. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v.58, n.2, p.997-100, 2009.
- DRUGS.COM - Drug Information Online. **Drug Interactions Checker**. 2012. Disponível em: <[https://www.drugs.com/drug\\_interactions.php](https://www.drugs.com/drug_interactions.php)>. Acesso em: 25 jun. 2016.
- FILHO, A. I. L. et al. Tendências no uso de antidepressivos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **Revista de Saúde Pública**. v.48, n.6, p.857-865, 2014.

FLECK, M. P. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.31, supl.I, p.7-17, 2009.

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. **Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro**. v.24, n.7, p.1565-1571, 2008.

GORZONI, M. L.; FABBRI, R. M. A.; PIRES, S. L. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Revista de Associação Médica Brasileira**. v.58, n.4, p.442-446, 2012.

HOEFLER, R., WANNMACHER, L. Interações de Medicamentos. Uso Racional de Medicamentos: Temas selecionados. Ministério da Saúde. n.4, p.1-14, 2010.

IONESCU, D. F., ROSENBAUM, J. F., ALPERT, J. E. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. **Dialogues in Clinical Neuroscience** – v.17, n.2, p.111-126, 2015.

ISTILLI, P. T. et al. Antidepressivos: uso e conhecimento entre estudantes de enfermagem. **Revista Latino-americana de enfermagem**. v.18, n.3, p.131-139, 2010.

JOCA, S. R. L., PADOVAN, C. M., GUIMARÃES, F. S. Estresse, depressão e hipocampo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.25, n.2, p.46-51, 2003.

KAWANO, D. F. et al. O. Acidentes com os medicamentos: Como minimizá-los? **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 4, 2006.

KICH, D. L.; HOFMANN JR, A. E. Avaliação das notificações de antidepressivos prescritos em uma drogaria de Erechim - RS. **Perspectiva, Erechim**. v.37, n.137, p.55-61, 2013.

KOSTEY, K., EITH, J., HEILMAIER, C. Which adverse effects influence the dropout rate in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment? Results for 50,824 patients. **GMS German Medical Science**. v.12, p.5-8, 2014.

MAGGIONI, D. C., et al. Levantamento do consumo de antidepressivos em um município do oeste de Santa Catarina. **Iniciação científica CESUMAR**. v.10, n.1, p.55-62, 2008.

MATOS E SOUZA, F. G. Tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 21, 1999.

MOLINA, M. R. A. L. et al. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.39, n.6, p.194-197, 2012.

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

MOTA, D. M., et al. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: Uma abordagem em farmacovigilância. **Revista de Ciência e Saúde Coletiva**, v.15, n.3, p.717-724, 2010.

NASCIMENTO, H. C.; FREITAS, D. F.; MOREIRA, E. A. Avaliação da distribuição do antidepressivo fluoxetina para os pacientes da farmácia Municipal de Lavras – MG. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**. v.11, n.1, p.50-57, 2013.

NETTO, M. U. Q.; FREITAS, O.; PEREIRA, L. R. L. Antidepressivos e Benzodiazepínicos: estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto - SP. **Revista de Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada**. v.33, n.1, p.77-81, 2012.

PEIXOTO et al. Antidepressivos e alterações no peso corporal. **Revista Nutrição**, Campinas, v.21, n.3, p.341-348, 2008.

PORTO, J. A. D. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.21, 1999.

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

ROMEIRO, L. A. S.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: Uma visão da química medicinal. **Química Nova**. v.26, n.3, p.347-358, 2003.

SABIN, J. G., FERRÃO, FURTADO, M. F., J. C. Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v.40, n. 3, 2004.

SANSONE, R. A., SANSONE, L. A. Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison. **Innov Clin Neurosci**. v.11, n.3–4, 3, p.7-42, 2014.

SANTOS, M. A. et al. Depressão resistente a tratamento: uma revisão das estratégias farmacológicas de potencialização de antidepressivos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.55, n.3, p. 232-242, 2006.

SCALCO, M. Z. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 24, n.1, p.55-63, 2002.

SCRANDIS, D. A., WATT, M. The Antidepressant Medication Management in Primary Care: Not Just Another Pill. **Journal for Nurse Practitioners**. v.9, n.7, p.449-457, 2013.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SOARES, P. J. R. Paroxetina. **Psychiatry on line Brasil**. Acesso em: <<http://www.polbr.med.br/ano06/artigo0106a.php>> v.11, n.1, 2006. Acesso em 29 jun. 16.

TENG, C.T.; HUMES, E.C.; DEMETRIO, F.N. Depressão e comorbidades clínicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.32, n.3, p.149-159, 2005.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um olhar sobre um velho problema. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.35, n.5, p.196-204, 2008.

WANNMACHER, L. Uso racional de medicamentos. Ministério da Saúde. Brasília-DF, 2012.

WHO. World Health Organization. Depression. Disponível em: <http://www.who.int>. Acesso em: 14 set. 2015.

## ANEXOS

## ANEXO I - Receituário de controle especial em duas vias

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;"><b>IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</b></p> <p>Nome completo: _____ _____</p> <p>CRM _____ UF _____ Nº _____</p> <p>Endereço Completo e Telefone: _____ _____</p> <p>Cidade: _____ UF: _____</p> </div>	<p>1ª VIA FARMÁCIA</p> <p>2ª VIA PACIENTE</p>
<p>Paciente: _____</p> <p>Endereço: _____</p> <p>Prescrição: _____ _____ _____</p>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;"><b>IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</b></p> <p>Nome: _____ _____</p> <p>Ident: _____ Órg. Emissor: _____</p> <p>End: _____ _____</p> <p>Cidade: _____ UF: _____</p> <p>Telefone: _____</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;"><b>IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</b></p>       <p>ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA: __/__/__</p> </div>

**ANEXO II - Lista C1 - Lista das substâncias sujeitas a Receita de Controle Especial em duas vias.**

1. ACEPROMAZINA	2. ÁCIDO VALPRÓICO	3. AMANTADINA
4. AMINEPTINA	5. AMISSULPRIDA	6. AMITRIPTILINA
7. AMOXAPINA	8. AZACICLONOL	9. BECLAMIDA
10. BENACTIZINA	11. BENFLUOREX	12. BENZOCTAMINA
13. BENZOQUINAMIDA	14. BIPERIDENO	15. BUSPIRONA
16. BUTAPERAZINA	17. BUTRIPTILINA	18. CAPTODIAMINA
19. CARBAMAZEPINA	20. CAROXAZONA	21. CETAMINA
22. CICLARBAMATO	23. CICLEXEDRINA	24. CICLOPENTOLATO
25. CITALOPRAM	26. CLOMACRANO	27. CLOMETIAZOL
28. CLOMIPRAMINA	29. CLOREXADOL	30. CLORPROMAZINA
31. CLORPROTIXENO	32. CLOTIAPINA	33. CLOZAPINA
34. DEANOL	35. DESFLURANO	36. DESIPRAMINA
37. DEXETIMIDA	38. DEXFENFLURAMINA	39. DEXTROMETORFANO
40. DIBENZEPINA	41. DIMETRACRINA	42. DISOPIRAMIDA
43. DISSULFIRAM	44. DIVALPROATO DE SÓDIO	45. DIXIRAZINA
46. DOXEPINA	47. DROPERIDOL	48. EMILCAMATO
49. ENFLURANO	50. ETOMIDATO	51. ETOSSUXIMIDA
52. ECTILURÉIA	53. FACETOPERANO (LEVOFACETOPERANO)	54. FENAGLICODOL
55. FENELZINA	56. FENFLURAMINA	57. FENITOINA
58. FENILPROPANOLAMINA	59. FENIPRAZINA	60. FEMPROBAMATO
61. FLUFENAZINA	62. FLUMAZENIL	63. FLUOXETINA
64. FLUPENTIXOL	65. FLUVOXAMINA	66. HALOPERIDOL
67. HALOTANO	68. HIDRATO DE CLORAL	69. HIDROCLORBEZETILAMINA
70. HIDROXIDIONA	71. HOMOFENAZINA	72. IMICLOPRAZINA
73. IMIPRAMINA	74. IMIPRAMINÓXIDO	75. IPROCLOLORIZIDA
76. ISOCARBOXAZIDA	77. ISOFLURANO	78. ISOPROPIL-CROTONIL-URÉIA
79. LAMOTRIGINA	80. LEVODOPA	81. LEVOMEPPROMAZINA
82. LINDANO	83. LISURIDA	84. LITIO
85. LOPERAMIDA	86. LOXAPINA	87. MAPROTILINA
88. MECLOFENOXATO	89. MEFENOXALONA	90. MEFEXAMIDA
91. MEPAZINA	92. MESORIDAZINA	93. METILPENTINOL
94. METISERGIDA	95. METIXENO	96. METOPROMAZINA

97. METOXIFLURANO	98. MIANSERINA	99. MINACIPRAN
100. MINAPRINA	101. MIRTAZAPINA	102. MISOPROSTOL
103. MOCLOBEMIDA	104. MOPERONA	105. NALOXONA
106. NALTREXONA	107. NEFAZODONA	108. NIALAMIDA
109. NOMIFENSINA	110. NORTRIPTILINA	111. NOXPTILINA
112. OLANZAPINA	113. OPIPRAMOL	114. ORLISTAT
115. OXCARBAZEPINA	116. OXIFENAMATO	117. OXIPERTINA
118. PAROXETINA	119. PENFLURIDOL	120. PERFENAZINA
121. PERGOLIDA	122. PERICIAZINA (PROPERICIAZIDA)	123. PIMOZIDA
124. PIPAMPERONA	125. PIPOTIAZINA	126. PRAMIPEXOL
127. PRIMIDONA	128. PROCLORPERAZINA	129. PROMAZINA
130. PROPANIDINA	131. PROPIOMAZINA	132. PROPOFOL
133. PROTIPENDIL	134. PROTRIPTILINA	135. PROXIMETACAINA
136. RISPERIDONA	137. ROPINIROL	138. SELEGILINA
139. SERTRALINA	140. SEVOLFURANO	141. SIBUTRAMINA
142. SILDENAFILA	143. SULPIRIDA	144. TACRINA
145. TALCAPONA	146. TETRACAÍNA	147. TIANEPTINA
148. TIAPRIDA	149. TIOPROPERAZINA	150. TIORIDAZINA
151. TIOTIXENO	152. TOPIRAMATO	153. TRANILCIPROMINA
154. TRAZODONA	155. TRICLOFÓS	156. TRICLORETIENO
157. TRIFLUOPERAZINA	158. TRIFLUPERIDOL	159. TRIMIPRAMINA
160. VALPROATO SÓDICO	161. VENLAFAXINA	162. VERALIPRIDA
163. VIGABATRINA	164. ZIPRAZIDONA	165. ZUCLOPENTIXOL

FONTE: ANVISA, 2016

**ANEXO III - Autorização para a realização da pesquisa na drogaria****CARTA DE AUTORIZAÇÃO**

Cachoeira do Sul, 9 de Novembro de 2015.

Prezados Senhores,

Eu, Viviane Guterres Freitas, CPF 007.135.020-96, responsável legal pela Filial 212 da Farmácia São João - Cachoeira do Sul estou de acordo com a realização da pesquisa “**AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS EM UMA DROGARIA DO MUNICÍPIO DE CACHOEIRA DO SUL/RS**”, de responsabilidade da pesquisadora Elisiani De David Gonçalves, aluna de graduação do Curso de Farmácia da UNISC, sob a orientação da professora Rosângela Marques.

Declaro conhecer os objetivos e a metodologia de pesquisa do referido projeto de pesquisa e informo concordar com o parecer ético que será emitido pelo CEP/UNISC, conhecer e cumprir com a Resolução do CNS 466/2012 e demais Resoluções Éticas Brasileiras. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Atenciosamente,

---

**Viviane Guterres Freitas**  
**Representante Legal**

Farmácias São João - Rua Júlio de Castilhos, 149 Cachoeira do Sul/RS  
CNPJ: 88.212.113/0196-25      IE: 015/0169078      Telefone (51) 3724-5524  
E-mail: cachoeira4@farmaciassaojoao.com.br

**ANEXO IV - Justificativa para não obtenção do termo de consentimento informado.**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Santa Cruz do Sul, Dezembro de 2015.

Ao

Comitê de Ética em Pesquisa da UNISC

Justificativa para não obtenção do termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Em respeito à resolução 196/96, item IV. 3c justifico ao Comitê de Ética em Pesquisa, a impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), do projeto intitulado “**AVALIAÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS EM UMA DROGARIA DO MUNICÍPIO DE CACHOEIRA DO SUL/RS**”, pela seguinte razão: o trabalho envolverá coleta de informações disponíveis nas prescrições retidas na farmácia, sendo estes dados secundários não envolvendo entrevista dos sujeitos.

Entretanto, comprometo-me a manter o anonimato das pessoas envolvidas e a utilizar os dados coletados apenas para esta pesquisa.

Atenciosamente,

---

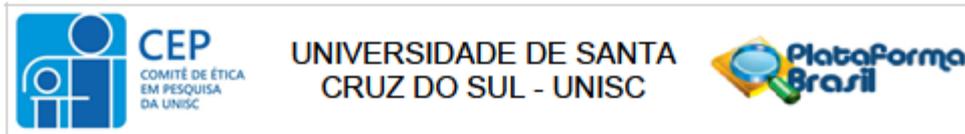
Prof.<sup>a</sup> Rosângela R. Marques  
Orientadora  
E-mail: rmarques@unisc.br  
Telefone: (51) 99564594

---

Elisiani De David Gonçalves  
Aluna de Graduação/Pesquisadora  
E-mail: elisiani\_dedavid@hotmail.com  
Telefone: (51) 8288691



## ANEXO VI – Parecer consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação das prescrições de medicamentos antidepressivos em uma drogaria do município de Cachoeira do Sul-RS

**Pesquisador:** Rosângela Rodrigues Marques

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 54071915.0.0000.5343

**Instituição Proponente:** Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.461.232

#### Apresentação do Projeto:

Após leitura e análise do projeto, declaro que o mesmo se encontra nas condições exigidas pela plataforma

#### Objetivo da Pesquisa:

A análise do objetivo da pesquisa é relevante, tendo em vista que com crescimento da competitividade no mundo dos negócios e a sociedade como um todo, o fator saúde está sendo desconsiderado, e ou mascarado com inúmeros medicamentos disponíveis e aplicados, sem análise do contexto da saúde particular do indivíduo.

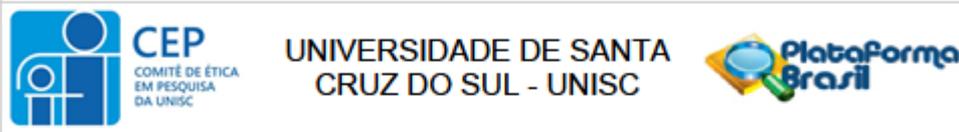
#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme as informações no projeto, não há riscos de nenhuma natureza. Os benefícios estarão sob julgamento na conclusão do trabalho, que com certeza contribuirão para avaliações mais criteriosas da saúde da população como um todo.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa em análise vem contemplar um espaço importante a ser estudado, tendo em vista o alto número de indivíduos vinculados aos antidepressivos. A situação merece uma análise mais profunda, mostrando qual o principal elemento fez disparar nas últimas décadas o elevado índice de consumo.

**Endereço:** Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603  
**Bairro:** Universitário **CEP:** 96.815-900  
**UF:** RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL  
**Telefone:** (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 1.461.232

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

As considerações sobre os termos de apresentação estão todos adequados às obrigações do projeto para dar início da coleta de dados

**Recomendações:**

O projeto apresentado necessita de ajuste no seu cronograma para adequação de sua aplicação

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Na análise do conjunto dos elementos apresentados no projeto, sou de posição favorável para sua aprovação, mediante ajuste do cronograma.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado e em condições de ser executado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_818740.pdf	23/02/2016 22:25:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/02/2016 22:24:19	Elisiani de David Gonçalves	Aceito
Outros	cartaaceiteelisiani.pdf	08/12/2015 20:02:57	Elisiani de David Gonçalves	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	08/12/2015 17:30:22	Elisiani de David Gonçalves	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	08/12/2015 17:20:31	Elisiani de David Gonçalves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	trabalhodetalhadoelisiani.docx	08/12/2015 17:08:28	Rosângela Rodrigues Marques	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoElisiani001.pdf	08/12/2015 17:08:11	Rosângela Rodrigues Marques	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603  
 Bairro: Universitário CEP: 96.815-900  
 UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL  
 Telefone: (51)3717-7680 E-mail: cep@unisc.br