

Interações Medicamentosas em Psiquiatria

Dr. Odeilton Tadeu Soares

Médico assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Coordenador de Atividades Didáticas do Grupo de Doenças Afetivas – GRUDA – do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Coordenador da Enfermaria de Ansiedade e Depressão do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP

1. Introdução:

O conhecimento das interações medicamentosas tem aumentado significativamente, graças ao maior conhecimento da biotransformação que os diversos medicamentos sofrem no organismo. O aumento do número e das indicações dos psicofármacos, com sua utilização cada vez maior em associações, levam à necessidade da sistematização do estudo das interações medicamentosas. Os efeitos de diversos medicamentos, quando administrados concomitantemente, podem não ser os mesmos efeitos previsíveis quando empregados isoladamente. O desenvolvimento da Psiquiatria e seu conseqüente refinamento diagnóstico, transformaram polifarmacoterapia não numa exceção, mas sim em regra no tratamento dos transtornos mentais. O êxito no tratamento dos diversos transtornos, especialmente quando resistentes à abordagem com um único medicamento, também justificam a politerapia¹. Outro fator é a mudança do foco do tratamento por “tempo limitado” de uma doença aguda, para doenças crônicas, de difícil resolução, como a depressão, a esquizofrenia, a hipertensão, a AIDS e o mal de Alzheimer.

Os psiquiatras lidam usualmente com doenças crônicas que necessitam de tratamento medicamentoso contínuo, eventualmenete com polifarmácia. Chamamos de Interação Medicamentosa quando a presença de um medicamento prescrito conjuntamente com outro, altera a natureza, a magnitude ou a duração do efeito deste outro medicamento. As interações são consideradas farmacocinéticas ou farmacodinâmicas². As interações farmacocinéticas são causadas pelo efeito de um medicamento no movimento de outro medicamento no corpo. A biotransformação, ou a maneira como o organismo se esforça para eliminar um medicamento pode ser alterado. Com a interação, pode ocorrer atraso no início da ação, aumento ou diminuição do efeito, com possível toxicidade. Podemos ter alterações na absorção, na distribuição, no biotransformação e na excreção. Interações farmacodinâmicas são aquelas causadas pela influência de um medicamento no efeito de outro, no seu sítio final de ligação ou receptor. Nesse caso um medicamento pode “mascarar” ou “antagonizar” o efeito do outro, quando atuam no mesmo receptor. Pode ainda funcionar como um agonista, quando os dois medicamentos “trabalham” na mesma direção, aumentando um o efeito do outro. É preciso conhecer alguns princípios básicos da farmacologia, especialmente ligados ao fenômeno da biotransformação. A seguir as principais interações envolvendo os antidepressivos, os antipsicóticos, os estabilizadores do humor e os ansiolíticos.

Biotransformação: conceitos básicos

A biotransformação, juntamente com os fenômenos de absorção, distribuição e excreção, participa da regulação dos níveis plasmáticos dos medicamentos. A aceleração da biotransformação reduz a concentração de um medicamento no sangue, diminuindo sua ação

farmacológica. A inibição da biotransformação prolonga o tempo de permanência dessa substância no organismo, conferindo-lhe maior tempo de ação. Conceitua-se biotransformação de medicamentos como sendo a alteração química que a molécula sofre no organismo, geralmente sob a ação de enzimas inespecíficas³. Ocorre em todo o organismo, em vários órgãos como rins, pulmões e tecido nervoso, mas especialmente no fígado, onde temos alta concentração de enzimas. No nível celular ocorre no retículo endoplasmático. Cabe aqui uma consideração sobre o uso dos termos “metabolismo”, que deve ser aplicado preferencialmente para substâncias endógenas e o termo “biotransformação” indicado quando o processo se destina a transformar substâncias exógenas, como são os medicamentos. As diversas reações químicas que os medicamentos sofrem podem ser divididas em reações de oxidação, de redução, hidrólise e conjugação⁴. As duas primeiras reações representam a primeira fase do processo (fase I), onde os compostos resultantes podem ou não perder a atividade farmacológica, ficando prontos para reações da fase II quando são formados conjugados altamente solúveis em água, podendo então ser eliminados.

Fase I

Por meio de reações de oxidação, pequenos grupamentos polares são adicionados ao medicamento original. As transformações oxidativas catalisadas pelas enzimas microssômicas são a “hidroxilação”, que consiste na remoção dos grupos metil e etil dos átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, a “desaminação” ou troca de um grupo amina (NH₂) por oxigênio e a adição de oxigênio a enxofre ou nitrogênio. Algumas substâncias sofrem reações de redução, como o hidrato de cloral, que sob ação de uma desidrogenase é transformado em tricloroetanol. Os compostos resultantes podem ou não perder a atividade farmacológica, ficando prontos para reações da fase II quando são formados conjugados altamente solúveis em água, podendo então ser eliminados. O sistema do citocromo P450 é da fase I.

Citocromo P450

As enzimas do citocromo P450 derivam de uma origem comum, com as funções de síntese de substâncias como esteróides endógenos e detoxicação de agentes exógenos⁵. Estão localizados predominantemente no retículo endoplasmático rugoso dos hepatócitos, porém ocorrem também em outros tecidos. As enzimas do citocromo P-450, apresentam em sua estrutura um núcleo pirrólico com o átomo de ferro, do mesmo modo que ocorre com a hemoglobina. Foi denominada de “citocromo P-450” porque o complexo formado com o monóxido de carbono, apresenta um pico de absorção espectro-fotométrica no comprimento de onda 450nm. As enzimas do citocromo P-450 estão envolvidas no processo de oxi-redução, portanto na fase I do processo. Seis delas respondem por mais de 90% de toda a atividade do CYP 450 (1A2, 3A4, 2C9,2C19, 2D6 e 2E1)⁶. Os medicamentos agem sobre o citocromo P450 basicamente de três maneiras: como inibidores, indutores ou substratos. Os medicamentos são inibidores de uma determinada enzima quando são capazes de diminuir a eficiência de sua própria biotransformação e também de outros medicamentos que são biotransformados pela mesma enzima. São indutores quando, ao contrário, aumentam a eficiência da própria biotransformação e da biotransformação de outros medicamentos usuários da mesma via. Neste caso, a principal preocupação é a redução dos níveis plasmáticos do próprio medicamento e também de outros biotransformados pela mesma enzima, até níveis abaixo da faixa terapêutica. São substratos quando, sem inibir ou induzir a própria biotransformação ou de outros medicamentos, competem pelos sítios de metabolização, podendo interferir de maneira negativa na biotransformação de outros medicamentos que utilizem a mesma via, elevando seus níveis plasmáticos de maneira menos intensa em relação à elevação causada por medicamentos inibidores.

Fase II

Nessa fase ocorrem as reações de conjugação, quando moléculas hidrossolúveis são adicionadas ao medicamento, gerando compostos facilmente excretáveis. As reações mais estudadas da fase II são: glicuronidação, sulfatação e metilação. Na glicuronidação são feitas ligações covalentes entre o medicamento e o ácido glicurônico. As enzimas “uridinas 5-difosfato glicuronosiltransferases” (UGT) são encontradas em todo o organismo, mas sua maior atividade é no fígado. Após a glicuronidação, enzimas intestinais provocam a clivagem dos compostos glicuronizados e liberam novamente medicamento livre na circulação. Esse é o chamado ciclo entero-hepático. Alguns medicamentos, como os benzodiazepínicos lorazepam e oxazepam, são eliminados diretamente por glicuronidação, fato este que permite a pacientes com doença hepática, que atinge menos as UGT, clarear esses compostos, sendo medicamentos preferidos para esses pacientes, em relação a medicamentos que utilizam enzimas da fase I. Existem pelo menos sete UGT bem caracterizadas: 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 e 2B15. A sulfatação ou sulfonação, também contribui para a conjugação na fase II. Envolve as enzimas denominadas sulfotransferases (SULT). A sulfatação vai produzir compostos menores e menos tóxicos pois é seguida por reações de dessulfatação¹⁰. São conhecidas as SULT1A, SULT1B, SULT1C, SULT1E, SULT2A e SULT2B. A metilação consiste na adição de um grupo metil. O doador do grupo metil é a S-adenosilmetionina, que é sintetizada na presença de enzimas da fração solúvel do fígado⁷. As enzimas são denominadas metiltransferases e as mais estudadas são a catecol-O-metiltransferase (COMT), cuja transferência do grupo metil se faz para o oxigênio, a histamina N-metiltransferase (HNMT), cuja transferência do grupo metil se faz para o nitrogênio e a tiopurina metiltransferase (TPMT). A COMT é uma enzima importante por estar envolvida no metabolismo das catecolaminas, assim como as monoaminoxidases.

Glicoproteínas P

A glicoproteína P é uma proteína de membrana que tem a capacidade de transportar os seus substratos de dentro para fora da célula. Transportam substâncias endógenas como esteróides, citocinas, conjugados de glicuronato e sulfato⁸. Recentemente foi estabelecido um papel na farmacocinética das interações para essas proteínas. Elas podem transportar certas substâncias hidrofóbicas através das células para o intestino, a bile, a urina e para fora das gônadas e do cérebro. Gônadas e cérebro ficam livre de muitos medicamentos sob proteção das glicoproteínas P. A maioria dos medicamentos psicotrópicos não são substrato das glicoproteínas P e alcançam concentrações adequadas no sistema nervoso central (SNC). Medicamentos que inibem a atividade das glicoproteínas P podem aumentar o nível plasmático de medicamentos que são seus substratos. Como exemplo, a fluoxetina que juntamente com seu metabólito norfluoxetina é um inibidor das glicoproteínas P, pode aumentar os níveis da carbamazepina que é um dos seus substratos⁹.

2. Interações com Antidepressivos

2.1 Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT), junto aos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), foram os primeiros medicamentos a demonstrar eficácia no tratamento da depressão. São medicamentos com múltiplos mecanismos de ação, que produzem um número maior de efeitos desejáveis e indesejáveis, e terão um índice terapêutico mais estreito do que medicamentos racionalmente desenvolvidas para atuar somente através de um único mecanismo. O desenvolvimento de novas medicações vai em busca de medicamentos mais seletivos, que tenham melhor segurança e tolerabilidade. Entretanto, com a natureza heterogênea da síndrome depressiva, muitas vezes esse desenvolvimento leva a uma perda de eficácia, pois a interação entre os diversos sistemas parece ser o epicentro na patogenia da depressão, e ainda nos dias atuais os ADTs são possivelmente os antidepressivos com maior eficácia absoluta (sem levar em

conta a tolerabilidade e a segurança) para quase todos os grupos de pacientes. Os ADTs agem em múltiplos sítios de ação; são medicamentos com efeitos anticolinérgicos, anti-histaminérgicos, anti-alfa-adrenérgicos. Além de inibirem não-seletivamente a recaptura de serotonina e noradrenalina, atuam ainda em receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos e seus efeitos ocorrem em uma faixa de concentração relativamente estreita. Alguns desses efeitos, como a inibição da NA^+/K^+ ATPase podem mediar efeitos potencialmente sérios na condução cardíaca e podem ocorrer em concentrações menores do que as necessárias para inibição das bombas de recaptura de serotonina (5HT) e noradrenalina (NA), que é o mecanismo que vai gerar, em última instância, o efeito antidepressivo. A neurotoxicidade é dose dependente e, clinicamente, apresenta uma evolução passando por agitação, delirium, crises convulsivas, coma e morte.

Várias enzimas do CYP450 fazem parte de sua biotransformação e conforme haja indução ou inibição destas enzimas poderemos ter vários efeitos. Os ADT são inicialmente desmetilados, hidroxilados e posteriormente glicuronados¹⁰. A isoenzima do CYP2D6 é a principal responsável pelas hidroxilações, e CYP3A3/4, 1A2 e 2C19 pelas desmetilações. Um medicamento que induza as enzimas acima diminuir os níveis plasmáticos dos ADT e de seus metabólitos. Por outro lado, medicamentos que inibam essas enzimas vão aumentar os níveis séricos dos ADT. As principais interações estão resumidas na TABELA I:

TABELA I: Principais interações medicamentosas dos ADTs

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Bupropiona	↑ níveis dos ADTs	Bupropiona inibe 2D6	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Carbamazepina	a) ↓ nível ADTs, b) clomipramina ↑	a) CBZ induz 1A2, 2C9 e 3A4 b) CBZ inibe 2C19?	Perda de eficácia terapêutica
Citalopram escitalopram	↑ níveis dos ADTs	Citalopram e escitalopram inibem 2D6	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Duloxetina	↑ níveis dos ADTs	Duloxetina inibe 2D6	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Fluoxetina	↑ níveis dos ADTs	Fluoxetina inibe múltiplas enzimas do CYP450 e Glicoproteína P	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Fluvoxamina	↑ níveis dos ADTs	Fluvoxamina inibe múltiplas enzimas do CYP450 e Glicoproteína P	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Haloperidol	↑ níveis dos ADTs	Haloperidol inibe 2D6	↑ risco arritmias e efeitos

			anticolinérgicos
IMAOs	n/a	↓ metabolização da 5HT e NA pelos IMAO, combinado com inibição da recaptção de 5HT e NA pelos ADTs	Síndrome serotoninérgica e/ou crise hipertensiva
Paroxetina	↑ níveis dos ADTs	Paroxetina inibe 2D6	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Antipsicóticos fenotiazínicos	↑ níveis dos ADTs	Antipsicóticos fenotiazínicos inibem 2D6	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Fenitoína	↓ nível dos ADTs,	Fenitoína induz 2C9 e 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Pimozide	↑ níveis dos ADTs	Pimozide inibe 2D6 e 3A4	↑ risco arritmias
Sertralina	↑ níveis dos ADTs	Sertralina inibe múltiplas enzimas do CYP450 e Glicoproteína P	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Ziprasidona	n/a	Prolonga/o do QT	↑ risco arritmias

2.2 Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)

Ao contrário dos ADTs, os ISRS tem um índice terapêutico ampliado, isto é, são mais seguros e também menos suscetíveis às interações farmacodinâmicas¹¹. Estas vão ocorrer prioritariamente, quando são co-prescritas medicamentos que estimulam as vias serotoninérgicas, podendo ocasionar a chamada “síndrome serotoninérgica”: desenvolvimento simultâneo ou seqüencial (às vezes abrupto) de um conjunto de sintomas que podem requerer hospitalização ou mesmo levar à morte. Na tabela III-6, estão caracterizados os efeitos mais comuns dessas interações.

Tabela II. Efeitos da estimulação serotoninérgica acentuada por interações medicamentosas

Região desinibida	Efeito
Sistema Límbico	Ansiedade, tremores, agitação
Tronco cerebral	Insônia, mioclonias noturnas, despertares
Tronco cerebral (centro do vômito)	Náuseas e vômitos
Hipotálamo	Diminuição do apetite
Núcleos da base	Acatisia e Sintomas extra-piramidais
Mucosa intestinal	Diarréia

Os efeitos extra-piramidais e a acatisia podem ocorrer pois a serotonina pode inibir a liberação de dopamina em região nigro-estriatal, onde são originados os chamados efeitos extra-piramidais por bloqueio de receptores dopaminérgicos. Ocorreria então uma deficiência relativa de dopamina nessa região, por elevação dos níveis de serotonina.

Interações Farmacocinéticas com os ISRS

Os ISRS podem ser substratos ou inibidores das enzimas do CYP 450 . Os diferentes medicamentos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina) podem afetar ou ser afetados por medicamentos co-administradas.

Tabela III. Enzimas do CYP450 envolvidas na biotransformação dos antidepressivos de segunda geração

Antidepressivo	Enzimas envolvidas em sua biotransformação
Fluoxetina	2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Paroxetina	2D6, 2C9
Sertralina	2D6, 2C9
Fluvoxamina	1A2, 2C19, 3A4
Citalopram	2D6, 2C19, 3A4
Escitalopram	2D6, 2C19, 3A4
Venlafaxina	2D6, 2C19, 3A4
Duloxetina	1A2, 2D6
Mirtazapina	1A2, 2D6, 2C9, 3A4
Trazodona	3A4
Bupropiona	2B6

2.2.1 Fluoxetina

A fluoxetina e seu metabólito norfluoxetina têm meias vidas longas (de 4 a 15 dias), podendo ser administrada semanalmente; por outro lado há risco quando uma interação prejudicial pode perdurar, mesmo quando o medicamento já foi retirado. A fluoxetina é metabolizada por várias enzimas do CYP450¹² inibe CYP2D6 e 2C9 acentuadamente, 2C19 de forma moderada e 3A4 de forma leve e não tem efeitos na 1A2. O seu metabólito norfluoxetina é mais potente que a fluoxetina na inibição de 2C19, 2D6 e 3A4¹³⁻¹⁴. É também inibidora das glicoproteínas P.

Tabela IV. Principais interações medicamentosas da Fluoxetina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Bupropiona	↑ nível de bupropiona	Fluoxetina inibe 2B6	↑ Risco de convulsões
Carbamazepina	↑ nível de carbamazepina	Fluoxetina inibe 3A4,1A2,2B6,2C9 e glicoproteína P	Ataxia, náusea, sedação, disartria, diplopia, tremores
Clozapina	↑ nível de clozapina	Fluoxetina inibe 3A4,1A2,2D6,2C9 /19 e glicoproteína P	↑ sedação, efeitos anticolinérgicos, risco de convulsões
Duloxetina	↑ nível de duloxetina	Fluoxetina inibe 2D6	Boca seca, obstipação, fadiga, sedação e sudorese
IMAO(s)	n/a	↓ metabolização de 5HT pelos IMAOs, combinado com inibição recaptaçãode 5HT pela fluoxetina	Síndrome serotoninérgica
Nefazodona	↑ nível de(mCPP) metaclorofenilpiperezina	Fluoxetina inibe 2D6	Sintomas autonômicos de ansiedade
Fenitoína	↑ nível de fenitoína	Fluoxetina inibe 2C9 e 2C19 além de glicoproteína P	Nistagmo, ataxia, náusea, sedação, sudorese
Pimozide	↑ nível de pimozide	Fluoxetina inibe 3A4 e 1A2	↑ de sintomas extra-piramidais e arritmias
Risperidona	↑ nível de risperidona	Fluoxetina inibe 3A4 e 2D6, além de glicoproteína P	↑ de sintomas extra-piramidais e ↑ prolactina
Tricíclicos (ADTs)	↑ nível de ADT(s)	Fluoxetina inibe 3A4,1A2,2D6,2C9 /19	↑ arritmias e sint. anticolinérgicos
Antipsicóticos típicos	↑ nível de antipsicóticos típicos	Fluoxetina inibe 3A4,1A2,2D6	↑ de sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais

2.2.2 Paroxetina

A paroxetina é um importante inibidor de CYP2D6 e 2C9, como a fluoxetina. Sua meia-vida mais curta, em torno de 22 horas, facilita a retirada, não inibindo significativamente outras enzimas do CYP 450. Quando utilizada com medicamentos biotransformados pela 2D6 como nortriptilina, amitriptilina, imipramina, fenotiazinas deve haver cautela¹⁵.

Tabela V. Principais interações medicamentosas da Paroxetina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Bupropiona	↑ nível de bupropiona	Paroxetina inibe 2B6	↑ Risco de convulsões
Duloxetina	↑ nível de duloxetina	Paroxetina inibe 2D6	Boca seca, obstipação, fadiga, sedação e sudorese
IMAO(s)	n/a	↓ metabolização de 5HT pelos IMAOs, combinado com inibição recaptação de 5HT pela paroxetina	Síndrome serotoninérgica
Nefazodone	↑ nível de(mCPP) metaclorofenilpiperazina	Paroxetina inibe 2D6	Sintomas autonômicos de ansiedade
Antipsicóticos fenotiazínicos	↑ nível de antipsicóticos fenotiazínicos	Paroxetina inibe 2D6 além de glicoproteína P	↑ de sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Risperidona	↑ nível de risperidona	Paroxetina inibe 3A4 e 2D6, além de glicoproteína P	↑ de sintomas extra-piramidais e ↑ prolactina
Tricíclicos (ADTs)	↑ nível de ADT(s)	Paroxetina inibe 2D6	↑ arritmias e sint. anticolinérgicos
Antipsicóticos típicos	↑ nível de antipsicóticos típicos	Paroxetina inibe 3A4,1A2,2D6	↑ de sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais

2.2.3 Sertralina

A sertralina é menos potente que a fluoxetina e a paroxetina na inibição de CYP2D6 em doses usuais. Em doses maiores, esta inibição pode ser acentuada. Em pacientes que receberam a co-administração de nortriptilina 100 a 150 mg/d, tiveram os níveis do tricíclico aumentados em até 40%. Para provocar efeitos inibitórios tanto em 2D6, quanto 2C9, seria necessária uma dose acima de 200 mg/d¹⁶.

Tabela VI. Principais interações medicamentosas da Sertralina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Bupropiona	↑ nível de bupropiona	Sertralina inibe 2B6	↑ Risco de convulsões
Carbamazepina	↓ nível de Sertralina	CBZ induz 2B6, 3A4 e 2C9	Perda de eficácia terapêutica
Lamotrigina	↑ nível de lamotrigina	Sertralina inibe UGT 1A4	Sonolência, confusão mental; rash cutâneo
Fenitoína	↓ nível de Sertralina	Fenitoína induz 2B6, 3A4 e 2C9	Perda de eficácia terapêutica
Pimozide	↑ nível de pimozide	Sertralina inibe 3A4 e 1A2	↑ de sintomas extra-piramidais e arritmias
Risperidona	↑ nível de risperidona	Sertralina inibe 3A4 e 2D6	↑ de sintomas extra-piramidais e ↑ prolactina
Tricíclicos (ADTs)	↑ nível de ADT(s)	Sertralina inibe 3A4, 1A2, 2D6, 2C9 /19	↑ arritmias e sint. anticolinérgicos

2.2.4 Fluvoxamina

A fluvoxamina é um potente inibidor de CYP1A2, inibindo 2C19 e 3A4, de forma moderada. É o mais potente ISRS inibidor da 3A4, que é enzima responsável por 30% da atividade do CYP450 no fígado e por 70% de atividade do CYP450 no intestino delgado. . A fluvoxamina aumentou 4 vezes os níveis da cafeína (substrato para 1A2)¹⁷. Do mesmo modo aumentou 3 vezes os níveis do diazepam (substrato para 2C19) e os níveis de alprazolam e carbamazepina também aumentaram significativamente (substratos de 3A4). A fluvoxamina , por seu efeito inibidor em 1A2, pode aumentar os níveis séricos de clozapina, da imipramina, da amitriptilina, da clomipramina e também da mirtazapina que são substratos dessa enzima¹⁸. A fluvoxamina, assim como todos os ISRS, não deve ser utilizado em combinação com IMAOs.

Tabela VII. Principais interações medicamentosas da Fluvoxamina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Bupropiona	↑ nível de bupropiona	Fluvoxamina inibe 2B6	↑ Risco de convulsões
Carbamazepina	↑ nível de CBZ e ↓ nível de fluvoxamina	Fluvoxamina inibe 3A4, 1A2, 2B6, 2C9 , e glicoproteína P	Ataxia, náusea, sedação, disartria, diplopia, tremores
Clozapina	↑ nível de clozapina	Fluvoxamina inibe 3A4, 1A2, 2D6, 2C9	↑ sedação, efeitos anticolinérgicos,

		/19 e glicoproteína P	risco de convulsões
Duloxetina	↑ nível de duloxetina	Fluvoxamina inibe 1A2 >>>2D6	Boca seca, obstipação, fadiga, sedação e sudorese
IMAO(s)	n/a	↓ metabolização de 5HT pelos IMAOs, combinado com inibição recaptação de 5HT pela fluvoxamina	Síndrome serotoninérgica
Mirtazapina	↑ nível de mirtazapina	Fluvoxamina inibe 3A4, 1A2, 2D6	Sonolência, ↑ risco de síndrome serotoninérgica
Olanzapina	↑ nível de olanzapina	Fluvoxamina inibe 1A2 >>>2D6 e glicoproteína P	↑ de sintomas extra-piramidais, sedação
Pimozide	↑ nível de pimozide	Fluvoxamina inibe 3A4 e 1A2	↑ de sintomas extra-piramidais e arritmias
Fenitoína	↑ nível de fenitoína	Fluvoxamina inibe 2C9 e 2C19 e glicoproteína P	Nistagmo, ataxia, náusea, sedação, sudorese
Aminas terciárias (ADTs)	↑ nível de aminas terciárias (ADTs)	Fluvoxamina inibe 3A4, 1A2, 2D6, 2C9 /19 e glicoproteína P	↑ arritmias e sint. anticolinérgicos
Antipsicóticos típicos	↑ nível de antipsicóticos típicos	Fluvoxamina inibe 3A4, 1A2, 2D6 e glicoproteína P	↑ de sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais

2.2.5 Citalopram

O citalopram tem a menor potência para inibição de CYP2C19, 2D6 e 3A4, dentre os ISRS 19-20. Isso faz com que seu potencial para interações seja o menor. Um dos estudos realizados, em dose de 40 mg/d, produziu aumento de 47% nos níveis da desipramina (substrato de 2D6)²¹. Estudo com fenitoína (substrato de 2C19), mostrou pequena potência do citalopram na inibição dessa enzima.

2.2.6 Escitalopram

O escitalopram é o enantiômero S, terapeuticamente ativo do RS-citalopram, que é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina. Tem nenhuma ou muito baixa afinidade por outros receptores de dopamina, histamina, alfa e beta-adrenérgicos muscarínicos, colinérgicos e gaba-benzodiazepínicos. Apresenta farmacocinética linear e proporcional à dose. O pico plasmático é

atingido em 4-5 horas . Os seus 2 metabólitos são pouco ativos. Estão envolvidas em sua biotransformação as enzimas do CYP2C19, 3A4 e 2D6. A meia-vida gira em torno de 27 a 32 horas.

Tabela VIII. Principais interações medicamentosas do Citalopram/Escitalopram

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Carbamazepina	↓nível de Citalopram e Escitalopram	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
IMAO(s)	n/a	↓ metabolização de 5HT pelos IMAOs, combinado com inibição recaptção de 5HT pelo citalopram e escital.	Síndrome Serotonérgica
Antipsicóticos fenotiazínicos	↑nível de Antipsicóticos fenotiazínicos	citalopram e escital inibem 2D6	↑ de sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Fenitoína	↓nível de Citalopram e Escitalopram	Fenitoína induz 3A4 e 2C19	Perda de eficácia terapêutica
Pimozide	n/a	Efeito farmacodinâmico não esclarecido	↑ intervalo QT, sem ↑ nível de pimozide
Aminas secundárias (ADT)	↑nível de aminas secundárias	citalopram e escital inibem 2D6	↑ Risco de arritmia e sintomas anticolinérgicos

2.3 Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

IMAO tem grande potencial para interações farmacodinâmicas; seu mecanismo de ação provoca acúmulo de serotonina, noradrenalina e dopamina, podendo levar a efeitos severos como crises hipertensivas ou síndrome serotonérgica quando associados a outros agentes serotonérgicos, como os ADT ou os ISRS. Os IMAO com potencial para essas interações, são os ditos irreversíveis (fenelzina e tranilcipromina). Alimentos contendo altos níveis de tiramina, como queijos, alimentos em conservas e vinhos, quando associados à tranilcipromina, causam liberação de noradrenalina com vaso-constricção, levando à hipertensão arterial. O uso de aminas simpatomiméticas como a efedrina e a fenilpropanolamina também é arriscado, pelo mesmo motivo. Deve haver um período de descontinuação de 2 semanas entre a interrupção de

um ISRS e a introdução de um IMAO irreversível, com exceção da fluoxetina que devido a sua meia vida longa tem esse período de ‘washout’ elevado para cinco semanas²²⁻²³. Quando se interrompe o IMAO deve-se aguardar duas semanas para a prescrição de um ISRS. A Tranilcipromina é um inibidor de CYP2A6, isoenzima de importância secundária do CYP450. Não parece ter inibição significativa de outras enzimas do CYP450, portanto com pequeno potencial para interações farmacocinéticas²⁴.

Tabela IX. Principais interações medicamentosas dos IMAOs

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Antidepressivos (todos)	n/a	↓ metabolismo de 5HT e NA pelos IMAOs, combinado com inibição recaptção de 5HT NA e DA pelos antidepressivos	Síndrome Serotonérgica e/ou Crise hipertensiva
Clozapina	n/a	↓ metabolismo da NA pelos IMAOs, combinado com ↑ nível de NA por bloqueio alfa ₂ pela clozapina	Hipertensão
Estimulantes do SNC	n/a	↓ metabolismo da NA e DA pelos IMAOs, combinado com inibição da recaptção de NA e DA pelos estimulantes	Crise hipertensiva
Ziprasidona	n/a	↓ metabolismo da NA e DA pelos IMAOs, combinado com inibição da recaptção de NA e DA pela Ziprasidona	Síndrome Serotonérgica e/ou Crise hipertensiva

2.4 Inibidores seletivos da recaptura de serotonina e noradrenalina (ISRSN)

2.4.1 Venlafaxina

A venlafaxina é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina. Portanto pode ter as mesmas interações farmacodinâmicas dos ISRS. Comportam-se exatamente como um ISRS quando administrados em doses baixas até 37,5mg/d, inibindo apenas a recaptção de serotonina. Com doses entre 37,5 e 225mg/d inibe também a recaptção de noradrenalina. Acima de 225mg/d inibe também a recaptção de dopamina. A co-administração de medicamentos simpatomiméticos, pode elevar a pressão arterial. A venlafaxina é menos potente que a fluoxetina e a paroxetina na inibição de CYP2D6²⁵⁻²⁶. A associação com inibidores de 2D6 (fluoxetina, cetoconazol) podem aumentar os níveis de venlafaxina que também é substrato de

2D6. Indutores de 2D6 como a carbamazepina também podem diminuir o seu nível sérico. Também é biotransformada por 3A4 e 2C19 de forma menos importante²⁷. Sua única interação de risco é com os IMAOs.

Tabela X. Principais interações medicamentosas da Venlafaxina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
IMAOs	n/a	↓ biotransformação da 5HT, NAe DA pelos IMAO, combinado com inibição da recaptção de 5HT, NAe DA pela venlafaxina	Síndrome serotoninérgica e/ou crise hipertensiva

2.4.2 Duloxetina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Bupropiona	↑ nível de duloxetina	Bupropiona inibe 2D6	Boca seca, obstipação, fadiga, sedação e sudorese
Carbamazepina	↓ nível de duloxetina	CBZ inibe 1A2	Perda de eficácia terapêutica
Fluoxetina Paroxetina	↑ nível de duloxetina	Fluoxetina e paroxetina inibem 2D6	Boca seca, obstipação, fadiga, sedação e sudorese
Fluvoxamina	↑ nível de duloxetina	Fluvoxamina inibe 1A2 >>2D6	Boca seca, obstipação, fadiga, sedação e sudorese
IMAO(s)		↓ biotransformação de 5HT e NA pelos IMAOs,	Crise hipertensiva ou Síndrome serotoninérgica

		combinado com inibição recaptção de 5HT e NA pela duloxetina	
Antipsicóticos fenotiazínicos	↑ nível de antipsicóticos fenotiazínicos	Duloxetina inibe 2D6	↑ de sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Tricíclicos (ADT)	↑ nível de ADT(s)	Duloxetina inibe 2D6	↑ Risco de arritmia e sintomas anticolinérgicos

A Duloxetina bloqueia fortemente a recaptção de serotonina e de noradrenalina e fracamente a captação de dopamina, com baixa ou nenhuma afinidade para os receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos. A Duloxetina é metabolizada pelas isoenzimas CYP1A2 e 2D6, e sua combinação com inibidores de 1A2, como a flovoxamina, pode aumentar o nível plasmático da duloxetina²⁸. Inibidores de 2D6 como a fluoxetina, a paroxetina e a cimetidina também podem causar o mesmo aumento. Tem ainda um efeito inibitório moderado em 2D6 e pode aumentar os níveis plasmáticos de tricíclicos, da mirtazapina e da venlafaxina.

Tabela XI. Principais interações medicamentosas da Duloxetina

2.5 Agentes noradrenergicos e serotoninérgicos

2.5.1 Mirtazapina

É um antidepressivo serotoninérgico e noradrenérgico com mecanismo de ação específico. Bloqueia auto-receptores alfa₂-adrenérgicos pré-sinápticos que controlam a liberação de noradrenalina; bloqueia também hetero-receptores alfa₂-adrenérgicos pré-sinápticos presentes em neurônios serotoninérgicos, que são controlados por inervação noradrenérgica sináptica recíproca, aumentando assim também a transmissão serotoninérgica.. Devido seu mecanismo de ação, com ação histaminérgica e serotoninérgica, induz ganho de peso e sedação, efeitos que podem ser potencializados por outros medicamentos como os ADTs e os ISRS. O uso simultâneo com álcool, barbitúricos ou benzodiazepínicos pode potencializar o efeito depressor sobre o SNC. Pode diminuir o limiar convulsivante e diminuir o efeito dos agentes

anticonvulsivantes quando associado a esses medicamentos. O uso simultâneo com IMAO não é aconselhado devido ao risco hipertensor e convulsivante.

Tem afinidade por várias enzimas do CYP450²⁹, mas não suficiente para inibi-las em doses usuais. Portanto não tem interações farmacocinéticas importantes.

Tabela XII. Principais interações medicamentosas da Mirtazapina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Carbamazepina	↓ nível de mirtazapina	CBZ induz 1A2 e 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Fluvoxamina	↑ nível de mirtazapina	Fluvoxamina inibe 3A4, 1A2, 2D6	Sonolência, ↑ risco de síndrome serotoninérgica
IMAO(s)	n/a	↓ biotransformação da NA e 5HT pelos IMAOs, combinado com ↑ liberação pré-sináptica de 5HT e NA	Síndrome Serotoninérgica e/ou Crise hipertensiva
Fenitoína	↓ nível de mirtazapina	Fenitoína induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica

2.5.2 Trazodona

A Trazodona é um antidepressivo cuja molécula não apresenta relação com outros fármacos de efeito similar. O mecanismo de ação não está bem esclarecido. Sabe-se que, em animais, inibe de forma seletiva a recaptação de serotonina pelas sinapses cerebrais. Bloqueia receptores pós-sinápticos de serotonina 5-HT_{2A} (o que pode promover maior atuação da serotonina em receptores 5-HT_{1A}, teoricamente responsáveis pelo efeito antidepressivo, além de diminuir os efeitos colaterais resultantes da estimulação serotoninérgica nestes, como insônia, disfunção sexual e ansiedade) e 5-HT_{2C} (que pode promover o aumento da transmissão dopaminérgica pré-frontal) Pode elevar os níveis séricos de digoxina e fenitoína. Desconhece-se a ocorrência de interações entre os IMAO e a trazodona; por isso as transições entre eles devem ser feitas com extrema cautela. É metabolizada primariamente pelo CYP 3A4³⁰. A trazodona é também um indutor da glicoproteína P.

Tabela XIII. Principais interações medicamentosas da Trazodona

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Bupropiona	↑ nível de (mCPP) metaclorofenilpiperezina	Bupropiona inibe 2D6	Sintomas autonômicos de ansiedade
Carbamazepina	↑ nível de CBZ ↓ nível de trazodona	trazodona inibe 3A4 CBZ induz 3A4	a) Ataxia, náusea, sedação, disartria, diplopia, tremores b) Perda de

			eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑ nível de(mCPP) metaclorofenilpiperazina	Fluoxetina inibe 2D6	Sintomas autonômicos de ansiedade
Paroxetina	↑ nível de(mCPP) metaclorofenilpiperazina	Paroxetina inibe 2D6	Sintomas autonômicos de ansiedade
IMAOs	n/a	↓ metabolização de 5HT e NA pelos IMAOs, combinado com inibição recaptção de 5HT e NA pela trazodona	Crise hipertensiva ou Síndrome setoninérgica
Fenitoína	↓ nível de trazodona	Fenitoína induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica

2.6 Inibidor da recaptura de noradrenalina e dopamina

2.6.1 Bupropiona

A Bupropiona é primariamente metabolizada pelo CYP2B6. É um moderado inibidor de 2D6. É um inibidor da recaptura de dopamina e noradrenalina. Tem uma rápida absorção, com pico plasmático ocorrendo em cerca de 3 horas. É altamente ligada às proteínas plasmáticas (80-85%). Dos seus 6 metabólitos, 3 são ativos. Sua meia-vida de eliminação é 11-14 horas. Seus efeitos adversos resultam do antagonismo de receptores H1 e alfa1-adrenérgicos. Altas doses podem levar a efeitos como confusão, déficit de concentração, alucinações e delírios. Agitação e ansiedade também podem ocorrer. Pode diminuir o limiar convulsivo, necessitando de precaução em pacientes com história de convulsões. Para minimizar o risco de convulsões, não deve ser ultrapassado o limite de 150mg a cada tomada, dose máxima diária de 450mg..

Tabela XIV. Principais interações medicamentosas da Bupropiona

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Carbamazepina	↓ nível de bupropiona	CBZ induz 2B6	Perda de eficácia terapêutica
Duloxetina	↑ nível de duloxetina	Bupropiona inibe 2D6	Boca seca, obstipação, fadiga, sedação e sudorese
Fluoxetina	↑ nível de bupropiona	Fluoxetina inibe 2B6	↑ Risco de convulsões
Fluvoxamina	↑ nível de	Fluvox. inibe 2B6	↑ Risco de

	bupropiona		convulsões
IMAO(s)	n/a	↓ metabolização NA pelos IMAOs, combinado com inibição da recaptção de NA pela bupropiona	↑ Risco de crise hipertensiva
Nefazodona	↑ nível de (mCPP) metaclorofenilpiperazina	Bupropiona inibe 2D6	Sintomas autonômicos de ansiedade
Paroxetina	↑ nível de bupropiona	Paroxetina inibe 2B6	↑ Risco de convulsões
Antipsicóticos fenotiazínicos	↑ nível de Antipsicóticos fenotiazínicos	Bupropiona inibe 2D6	↑ de sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Fenitoína	↓ nível de bupropiona	Fenitoína induz 2B6	Perda de eficácia terapêutica
Tricíclicos (ADT)	↑ nível de ADT(s)	Bupropiona inibe 2D6	↑ Risco de arritmia e sintomas anticolinérgicos
Sertralina	↑ nível de bupropiona	Sertralina inibe 2B6	↑ Risco de convulsões

3 Interações com Antipsicóticos

Os chamados antipsicóticos “típicos” ou de primeira geração, cujo mecanismo de ação principal é o bloqueio de receptores dopaminérgicos, atuam nos sistemas mesolímbico e mesocortical, tem efetividade nos chamados “sintomas positivos” e, com menor intensidade, sobre os chamados “sintomas negativos” da Esquizofrenia. Por atuarem também em outros sistemas dopaminérgicos, como o nigro-estriatal e o hipotálamo-hipofisário, terminam sendo responsáveis pelos efeitos colaterais extra-piramidais (rigidez, marcha em pequenos passos, sialorréia, acatisia) e aumentos nos níveis de prolactina, com consequências como ginecomastia e galactorréia. Os chamados antipsicóticos “atípicos” ou de segunda geração³³, podem agir através de mecanismos diferentes, pois têm maior afinidade por receptores de serotonina, em relação ao que ocorria com os antipsicóticos típicos. A eficácia de medicamentos antipsicóticos atípicos mostra a importância de sistemas não-dopaminérgicos no tratamento dos transtornos psicóticos. Sabe-se, por exemplo que a clozapina causa um potente bloqueio alfa₂-adrenérgico, aumentando os níveis de noradrenalina. Essa diversidade de mecanismo de ação dos antipsicóticos melhora muito seu perfil de eficácia sobre os “sintomas negativos” ou deficitários da esquizofrenia, mas também propicia um maior potencial para interações entre as diversas medicações co-administradas para o tratamento dos transtornos psiquiátricos. Por outro lado, o desenvolvimento de novos antipsicóticos tem como objetivo diminuir a incidência de efeitos colaterais e de possíveis interações farmacológicas. Com os novos antipsicóticos temos uma diminuição dos efeitos colaterais severos característicos da primeira geração de antipsicóticos, porém são necessários conhecimentos a respeito de sua biotransformação e características farmacodinâmicas e farmacocinéticas para lidar com as constantes necessidades de co-

administração desses medicamentos com antidepressivos, estabilizadores do humor, ansiolíticos e outros antipsicóticos.

3.1 Clozapina

A clozapina é metabolizada por várias isoenzimas: CYP2D6, 3A4, 2C9, 2C19 e em menor intensidade por 1A2, 3A4 e 2B6. Interessante notar a interação com a fluvoxamina que é um potente inibidor de 1A2 e 2C19 e um inibidor mais fraco de 2D6, 2C19, 3A4 e 2B6. Como podemos observar, com este medicamento, todas as vias do CYP450 da clozapina são bloqueadas. Os níveis de clozapina também podem ser elevados quando interage com outros inibidores de 2D6 como a fluoxetina e a paroxetina e de 2C19 como a amitriptilina, a imipramina, o topiramato e a tranilcipromina. Potentes inibidores de 3A4 como o cetoconazol e o suco de grapefruit (pomelo), não causaram aumento nos níveis séricos da clozapina. Isso pode ser explicado pela maior afinidade de outras enzimas do CYP450, como a 2D6, que seriam ativadas antes das de menor afinidade. Indutores potentes do CYP450 como a carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital podem diminuir os níveis da clozapina. O tabagismo que é um indutor de 1A2³⁶, também aumenta a depuração da clozapina. Quando esses potentes indutores são retirados, podem elevar os níveis da clozapina.

Tabela XV. Principais interações medicamentosas da clozapina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Aripiprazol	↓ atividade da Clozapina sobre o receptor D2 quando da troca por aripiprazol	Aripiprazol tem maior afinidade pelo receptor D2 que outros antipsicóticos	Descompensação clínica durante a troca por aripiprazol
Carbamazepina	↓ nível clozapina	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4.	Perda de eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑ nível clozapina	Fluoxetina inibe múltiplas enzimas do CYP450	↑ sedação, efeitos anticolinérgicos, risco de convulsões
Fluvoxamina	↑ nível clozapina	Fluvoxamina inibe múltiplas enzimas do CYP450	↑ sedação, efeitos anticolinérgicos, risco de convulsões
IMAOs	n/a	↓ metabolização da NA pelos IMAO, combinado com ↑ NA por bloqueio alfa2 pela clozapina	Crise hipertensiva
Fenitoína	↓ nível clozapina	Fenitoína induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4.	Perda de eficácia terapêutica

3.2 Aripiprazol

O aripiprazol é um antipsicótico atípico com mecanismo diferente dos demais. É um agonista parcial potente dos receptores D2, funcionando como antagonista sob condições de hiperatividade dopaminérgica e como agonista quando pouca dopamina está presente. Esse mecanismo garante pouca propensão a sintomas extra-piramidais, de forma diversa do que acontece com os outros antipsicóticos com grande afinidade dopaminérgica (típicos). Apresenta também atividade serotoninérgica, sendo agonista parcial potente de receptores 5HT1A e antagonista potente dos receptores 5HT2A. É biotransformado pelas isoenzimas CYP2D6 e 3A4³⁷. A interação com inibidores de 2D6 como a fluoxetina e a paroxetina pode elevar os níveis de aripiprazol e o mesmo ocorre com inibidores de 3A4 como o cetoconazol. A interação com indutores de 3A4 como a carbamazepina pode reduzir o nível plasmático de aripiprazol³⁸.

Tabela XVI. Principais interações medicamentosas do aripiprazol

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Outros antipsicóticos	↓ atividade de outros antipsicóticos sobre o receptor D2 dopaminérgico	Aripiprazol tem maior afinidade pelo receptor D2 que outros antipsicóticos	Descompensação clínica durante a troca por aripiprazol
Carbamazepina	↓ nível aripiprazol	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑ nível aripiprazol	Fluoxetina inibe múltiplas enzimas do CYP450	↑ incidência de efeitos colaterais como acatisia e náuseas
Fenitoína	↓ nível aripiprazol	Fenitoína induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica

3.3 Olanzapina

A olanzapina tem predominantemente afinidade serotoninérgica, com maior afinidade por receptores serotoninérgicos 5HT2A do que por receptores dopaminérgicos D2. Além disso tem afinidade por receptores muscarínicos, histaminérgicos e adrenérgicos, com possível interação farmacodinâmica com medicamentos serotoninérgicos e histaminérgicos potencializando efeitos como sedação e ganho de peso. A olanzapina é biotransformada predominantemente por conjugação com ácido glicurônico. Também participa de sua biotransformação a isoenzima CYP1A2³⁹. Por isso, em fumantes ocorre uma depuração de olanzapina mais rápida, pois o tabaco é um importante indutor de 1A2. A inibição potente de 2D6 causada pela fluoxetina também eleva os níveis de olanzapina em cerca de 30%.

Tabela XVII. Principais interações medicamentosas da olanzapina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
-----------------------------	-------------------------------	-----------	--------

Aripiprazol	↓ atividade da olanzapina sobre o receptor D2 quando da troca por aripiprazol	Aripiprazol tem maior afinidade pelo receptor D2 que outros antipsicóticos	Descompensação clínica durante a troca por aripiprazol
Carbamazepina	↓ nível Olanzapina	CBZ induz 1A2,3A4 e UGT 1A4	Perda de eficácia terapêutica
Fluvoxamina	↑ nível Olanzapina	Fluvoxamina inibe 1A2 > 2D6 e glicoproteína P	↑ sintomas extra-piramidais e sedação
Fenitoína	↓ nível Olanzapina	Fenitoína induz UGT 1A4	Perda de eficácia terapêutica

3.4 Quetiapina

A quetiapina tem alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} e baixa afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₁ e D₂. Tem ainda alguma afinidade pelos receptores alfa₁ e alfa₂-adrenérgicos e por receptores histaminérgicos H₁ e muito pouca afinidade por receptores muscarínicos. A isoenzima do CYP450 mais importante na biotransformação da quetiapina é a 3A₄⁴⁰⁻⁴¹. Portanto, os inibidores potentes de 3A₄ como cetoconazol, eritromicina, nefazodona e fluvoxamina podem elevar o nível plasmático da quetiapina, enquanto indutores potentes como a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína podem aumentar a sua depuração.

Tabela XVIII. Principais interações medicamentosas da quetiapina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Aripiprazol	↓ atividade da quetiapina sobre o receptor D2 quando da troca por aripiprazol	Aripiprazol tem maior afinidade pelo receptor D2 que outros antipsicóticos	Descompensação clínica durante a troca por aripiprazol
Carbamazepina	a) ↓ nível quetiapina b) ↑ nível CBZ	a) CBZ induz 3A ₄ b) mecanismo desconhecido	a) Perda de eficácia terapêutica b) ataxia, náusea, tremores, diplopia
Fenitoína	↓ nível quetiapina	Fenitoína induz 3A ₄ .	Perda de eficácia terapêutica

3.5 Risperidona

A risperidona tem alta afinidade tanto por receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} quanto por receptores D₂. Por esse motivo, é dos “atípicos” aquele que mais se aproxima dos “típicos”, apresentando efeitos colaterais extra-piramidais quando são utilizadas doses iguais ou superiores a 6 mg/d. apresenta ainda afinidade por receptores alfa₁ e alfa₂-adrenérgicos e pouca afinidade

por receptores muscarínicos. É biotransformada predominantemente por CYP2D6 e 3A4, em seu metabólito principal, a 9-hidroxi-risperidona. A meia vida da risperidona é baixa, cerca de 3 horas, mas o seu metabólito tem meia-vida de 22 horas, o que permite a sua utilização em dose única diária.

Tabela XIX. Principais interações medicamentosas da risperidona

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Aripiprazol	↓ atividade da Risperidona sobre o receptor D2 quando da troca por aripiprazol	Aripiprazol tem maior afinidade pelo receptor D2 que outros antipsicóticos	Descompensação clínica durante a troca por aripiprazol
Carbamazepina	↓ nível Risperidona	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑ nível Risperidona	Fluoxetina inibe 2D6 e 3A4	↑ sintomas extra-piramidais e ↑ prolactina
Paroxetina	↑ nível Risperidona	Paroxetina inibe 2D6 e 3A4	↑ sintomas extra-piramidais e ↑ prolactina
Fenitoína	↓ nível Risperidona	Fenitoína induz 3A4 .	Perda de eficácia terapêutica

3.6 Ziprasidona

A ziprasidona tem alta afinidade por receptores serotoninérgicos 5HT_{2A}, mas também tem afinidade por receptores D₂. tem menor afinidade por receptores 5HT_{2C}, 5HT_{1D} e alfa₁-adrenérgicos. As interações medicamentosas farmacocinéticas são restritas aos inibidores e indutores de CYP3A4 potentes⁴³. O cetoconazol, considerado o inibidor de 3A4 mais potente, aumenta a concentração de ziprasidona em cerca de apenas 40% e a carbamazepina, o indutor mais potente, aumenta sua depuração em cerca de 35% .

Tabela XX. Principais interações medicamentosas da ziprasidona

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Aripiprazol	↓ atividade da Ziprasidona sobre o receptor D2 quando da troca por aripiprazol	Aripiprazol tem maior afinidade pelo receptor D2 que outros antipsicóticos	Descompensação clínica durante a troca por aripiprazol
Carbamazepina	↓ nível Ziprasidona	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
IMAOs	n/a	↓ metabolismo da 5HT e NA pelos IMAO, combinado com ↑5HT e NA por bloqueio de recaptura	Crise hipertensiva ou síndrome serotoninérgica

		pela Ziprasidona	
Fenitoína	↓ nível Ziprasidona	Fenitoína induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Pimozide	n/a	Prolongamento QT	↑ risco arritmias
ADTs	n/a	Prolongamento QT	↑ risco arritmias
Antipsicóticos típicos	n/a	Prolongamento QT com clorpromazina, tioridazina	↑ risco arritmias

3.7 Antipsicóticos típicos

O mecanismo de ação dos neurolépticos (bloqueio de receptores de dopamina) causa alívio dos sintomas psicóticos por ação nas vias dopaminérgicas mesocorticais e mesolímbicas. Entretanto sua ação em outras vias como a nigro-estriatal é responsável pelos efeitos colaterais ditos extra-piramidais (rigidez, sialorréia, marcha em pequenos passos), além dos efeitos em via túberoinfundibular (hiperprolactinemia, que causa galactorréia e amenorréia)⁴⁴. de medicamentos com propriedades anticolinérgicas como o biperideno e a prometazina podem minimizar esses efeitos, mas só devem ser utilizados quando aparecem os efeitos colaterais, pois está comprovado que somente 15 a 30% dos pacientes que utilizam os neurolépticos apresentam os efeitos extra-piramidais.

Tabela XXI. Principais interações medicamentosas dos antipsicóticos típicos

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Aripiprazol	↓ atividade dos Antipsicóticos Típicos sobre o receptor D2 quando da troca por aripiprazol	Aripiprazol tem maior afinidade pelo receptor D2 que outros antipsicóticos	Descompensação clínica durante a troca por aripiprazol
Bupropiona	↑ nível antipsicóticos fenotiazínicos	Bupropiona inibe 2D6 e glicoproteínaP	↑ sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Citalopram Escitalopram	↑ nível antipsicóticos fenotiazínicos	Citalopram Escitalopram inibem 2D6 e glicoproteínaP	↑ sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Duloxetina	↑ nível antipsicóticos fenotiazínicos	Duloxetina inibe 2D6 e glicoproteínaP	↑ sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Paroxetina	↑ nível antipsicóticos fenotiazínicos	Paroxetina inibe 2D6 e glicoproteínaP	↑ sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Fluoxetina	↑ nível antipsicóticos típicos	Fluoxetina inibe múltiplas enzimas do CYP450	↑ sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Carbamazepina	↓ nível	CBZ induz 1A2,3A4	Perda de

	antipsicóticos típicos	e UGT 1A4	eficácia terapêutica
Fluvoxamina	↑ nível antipsicóticos típicos	Fluvoxamina inibe múltiplas enzimas do CYP450	↑ sintomas extra-piramidais e outros efeitos colaterais
Fenitoína	↓ nível antipsicóticos típicos	Fenitoína induz 3A4 e UGT 1A4	Perda de eficácia terapêutica
ADTs	↑ níveis dos ADTs	Antipsicóticos fenotiazínicos inibem 2D6	↑ risco arritmias e efeitos anticolinérgicos
Ziprasidona	n/a	Prolongamento do QT pela tioridazina e clorpromazina	↑ risco arritmias

4 Interações com os Estabilizadores do Humor

Um estabilizador do humor ideal seria aquele que fosse efetivo tanto nas fases afetivas agudas (mania ou depressão), quanto na chamada prevenção de recaídas, dado a característica crônico-recidivante do transtorno bipolar. Assim além do tradicional uso dos sais de lítio como estabilizadores do humor, também os anticonvulsivantes e os novos antipsicóticos, considerados atípicos, também tem propriedades estabilizadoras do humor.

4.1 Lítio

O lítio é um cátion monovalente com propriedades semelhantes ao sódio e ao potássio, e também ao cálcio e o magnésio e veremos que a interação por mecanismo de trocas com esses cátions tem papel importante em seu mecanismo de ação e interações medicamentosas. O pico plasmático é atingido em 1 a 6 horas. A excreção é predominantemente renal com meia-vida de 20 horas nos jovens, podendo chegar a 36 horas nos idosos. Não há um componente metabólico hepático, portanto não tem capacidade de indução ou inibição enzimática⁴⁵. Uma situação importante ocorre quando temos uma perda de sódio por uso de diuréticos, ou situações como diarreias ou vômitos, quando aumenta a reabsorção tubular de lítio, podendo ocorrer intoxicação. Com níveis de 1,5 a 2mEq/L poderemos ter náuseas, tremores finos e diarreia. Com níveis de 2 a 3mEq/L já poderemos ter vômitos, diarreia, sedação, ataxia, polidipsia e poliúria. Níveis séricos acima de 3mEq/L são potencialmente letais⁴⁶ e são passíveis de hemodiálise em regime de internação intensiva. Nesses casos mais severos existe a possibilidade de dano neurológico irreversível com seqüelas graves.

O mecanismo de ação do lítio não é totalmente conhecido. Porém é certo que altere os sistemas dos neurotransmissores dopamina, serotonina, noradrenalina e acetilcolina. Por isso pode potencializar efeitos causados por estimulação nos receptores desses neurotransmissores. O efeito antimaníaco provavelmente é dado por inibição no processo de transmissão neuronal, talvez ao nível de segundo mensageiro (AMPc cíclico, GMP cíclico ou fosfatidilinositol). O lítio interrompe a ação do AMPc e do GMPc, o que pode contribuir para os efeitos terapêuticos

do lítio, mas também induz poliúria e hipotireoidismo. Interações conhecidas do lítio são com os antiinflamatórios não hormonais como o diclofenaco sódico ou potássico, a indometacina, o piroxicam, dentre outros, que tem como mecanismo principal a diminuição da síntese de prostaglandinas. Estes medicamentos aumentam a reabsorção tubular de lítio, aumentando o nível plasmático, podendo levar à intoxicação. Também os diuréticos tiazídicos⁴⁷ podem aumentar a reabsorção tubular em até 80%. Se não for possível evitar o uso de diuréticos em usuários de lítio, é mais seguro o uso de furosemida ou diuréticos que espoliam potássio, como as espironolactonas, que seriam mais seguros e poderiam ser utilizados no tratamento do diabetes insipidus induzido pelo lítio.

Tabela XXII. Principais interações medicamentosas do lítio

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Antipsicóticos	Variáveis efeitos nos níveis plasmáticos de lítio e dos antipsicóticos		Neurotoxicidade; aumento de SEP; possível aumento de agranulocitose e crises convulsivas com Clozapina
Antidepressivos	↑ nível lítio		Aumento de efeitos serotoninérgicos; aumento de tremores e náuseas
Carbamazepina			Aumento da neurotoxicidade de ambas os medicamentos
Clonazepam			Aumento de disfunção sexual
Triptofano	↑ nível lítio		Toxicidade por lítio

4.2 Divalproato de Sódio

Representa um grupo de substâncias que, uma vez na circulação sangüínea, está sob forma de ácido valpróico. O divalproato de sódio (DVP) é a única forma aprovada como estabilizador do humor; no nosso meio se utilizam o valproato de sódio e o ácido valpróico indiferentemente, com prejuízo da tolerabilidade mas não da eficácia absoluta. O mecanismo de ação é desconhecido, entre outras aumenta a disponibilidade do ácido gama-amino butírico (GABA) que é o principal neurotransmissor inibitório cerebral. O DVP é um importante inibidor de enzimas do sistema microsomal hepático⁴⁸, além de ser muito ligado às proteínas plasmáticas. É metabolizado no fígado por oxidação e glicuronidação⁴⁹, gerando um grande número de metabólitos. As isoenzimas CYP2C9 e 2A6, estão envolvidas na sua biotransformação. É provavelmente inibidor de 2D6 e 2C9.

Tabela XXIII. Principais interações medicamentosas do ácido valpróico

Meodicamento co-administrad	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Carbamazepina	a) ↓ nível ác. Valpróico	a) CBZ induz fase 2 b) CBZ	a) Perda de eficácia terapêutica b)

	b) ↑metabólito tóxico do DVP c) ↑ nível CBZ	induz 2C9 c)desconhecido	elevação de transaminases c) Ataxia,náusea,sedação, Disartria, diplopia, tremores
Lamotrigina	a)↑ nível Lamotrigina b) ↓ nível ác. valpróico	a)Valproato inibe UGT 1A4. b)Lamotrigina induz fase 2	a) Sonolência,confusão ↑ risco de rash cutâneo b) Perda de eficácia terapêutica
Fenitoína	a)↓ nível ác. valpróico b) ↑metabólito tóxico do DVP c) ↑ nível fenitoína	a) Fenitoína induz fase 2 b) Fenitoína induz 2C9 c)inibição 2C19	a)Perda de eficácia terapêutica b) elevação de transaminases c) Ataxia,náusea,sedação, Disartria, diplopia, tremores

4.3 Carbamazepina

A carbamazepina é estruturalmente relacionada aos antidepressivos tricíclicos. Sua meia-vida varia de 15-35 horas após uma administração aguda, mas devido ao fato de induzir o sua própria biotransformação, com o uso crônico, sua meia-vida cai para 10-20 horas. Induz a biotransformação de vários medicamentos, diminuindo os seus níveis plasmáticos⁵⁰. A sua interrupção pode elevar o nível plasmático de outros medicamentos, causando intoxicação. É metabolizada principalmente pela isoenzima CYP3A4, sendo 2C9 e 1A2 vias de menor importância. Indutores de 3A4 mais potentes como rifampicina e fenobarbital⁵¹, podem diminuir os níveis plasmáticos da carbamazepina. Já inibidores de 3A4 como o cetoconazol, o ritonavir e a eítromicina⁵², podem aumentar o seu nível plasmático.

Tabela XXIV. Principais interações medicamentosas da carbamazepina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Aripiprazol	↓ nível aripiprazol	CBZ induz 3 ^a 4	Perda de eficácia terapêutica
Bupropiona	↓ nível Bupropiona	CBZ induz 2B6	Perda de eficácia terapêutica
Citalopram escitalopram	↓ nível citalopram escitalopram	CBZ induz 3 ^a 4	Perda de eficácia terapêutica
Clozapina	↓ nível clozapina	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4.	Perda de eficácia terapêutica
Duloxetina	↓ nível duloxetina	CBZ induz 1 ^a 2	Perda de eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑ nível CBZ	Fluoxetina inibe 1A2,2B6,2C9 e 3A4	Ataxia,náusea,sedação, Disartria, diplopia, Tremores

Fluvoxamina	a) ↑ nível CBZ; b) ↓ nível fluvoxamina	a) Fluvoxamina inibe múltiplas enzimas do CYP450; b) CBZ induz 1A2	Ataxia, náusea, sedação, Disartria, diplopia, Tremores
Haloperidol	↓ nível Haloperidol	CBZ induz 1A2 e 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Lamotrigina	a) ↓ nível Lamotrigina b) ↑ nível CBZ	a) CBZ induz UGT 1A4. b) mecanismo desconhecido	a) Perda de eficácia terapêutica b) Ataxia, náusea, sedação, Disartria, diplopia, Tremores
Mirtazapina	↓ nível Mirtazapina	CBZ induz 1A2 e 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Nefazodona	a) ↓ nível Nefazodona b) ↑ nível CBZ	a) CBZ induz 3A4 b) Nefazodona inibe 3A4	a) Perda de eficácia terapêutica b) Ataxia, náusea, sedação, Disartria, diplopia, Tremores
Olanzapina	↓ nível Olanzapina	CBZ induz 1A2 e UGT 1A4.	Perda de eficácia terapêutica
Fenitoína	↓ nível CBZ	Fenitoína induz 2B6, 2C9 e 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Pimozide	↓ nível Pimozide	CBZ induz 1A2 e 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Quetiapina	a) ↓ nível Quetiapina b) ↑ nível CBZ	a) CBZ induz 3A4 b) mecanismo desconhecido	a) Perda de eficácia terapêutica b) Ataxia, náusea, sedação, Disartria, diplopia, Tremores
Risperidona	↓ nível Risperidona	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Sertralina	↓ nível sertralina	CBZ induz 2B6, 2C9 e 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Tricíclicos (ADTs)	a) ↓ nível ADTs, b) clomipramina ↑	a) CBZ induz 1A2, 2C9 e 3A4 b) CBZ inibe 2C19?	Perda de eficácia terapêutica
Valproato	a) ↓ nível ác. valpróico b) ↑ metabólito tóxico do DVP c) ↑ nível CBZ	a) CBZ induz fase 2 b) CBZ induz 2C9 c) desconhecido	a) Perda de eficácia terapêutica b) elevação de transaminases c) Ataxia, náusea, sedação, Disartria, diplopia,

			Tremores
Ziprasidona	↓ nível Ziprasidona	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica

4.4 Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é estruturalmente associada a carbamazepina. Não está aprovada para tratamento do transtorno bipolar, mas é utilizada como substituto da carbamazepina; diferentemente desta, induz de forma muito leve as isoenzimas do sistema microsomal hepático. Esse fato torna a oxcarbazepina muito menos suscetível à interação farmacocinética com outros medicamentos. A oxcarbazepina é biotransformada principalmente por redução (e não oxidação), sendo que provavelmente 5% seja biotransformada por 3A4⁵³. É um indutor muito menos potente (em relação à carbamazepina) de CYP3A4 e também pode inibir 2C9. Mulheres utilizando anticoncepcionais orais podem ter induzidos sangramentos e perda da eficácia anticoncepcional⁵⁴, embora nos estudos realizados não tenha havido aumento de progesterona com conseqüente ovulação. A inibição de 2C9 pode acarretar aumento no nível plasmático da fenitoína de até 40%¹⁵.

Tabela XXV. Principais interações medicamentosas da oxcarbazepina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Lamotrigina	↓ nível Lamotrigina	CBZ induz UGT 1A4.	Perda de eficácia terapêutica
Fenitoína	a) ↑ nível fenitoína b) ↓ nível Oxcarbazepina	a) Oxcarbazepina inibe 2C19 b) fenitoína induz fase 2	a) nistagmo, ataxia, náusea, disartria b) Perda de eficácia terapêutica
Topiramato	↓ nível topiramato	Oxcarbazepina Induz fase 2	Perda de eficácia terapêutica

4.5 Lamotrigina

O mecanismo de ação da lamotrigina envolve a sua atividade sobre os canais de sódio dependentes de voltagem. Também ocorre inibição da liberação anormal de glutamato. É bem absorvida no trato gastrointestinal. sua meia-vida de eliminação fica em torno de 24 horas. A lamotrigina é primariamente metabolizada pela UGT1A4⁵⁵, embora uma ou mais enzimas do citocromo P450, ainda não caracterizadas, possam também ser responsabilizadas como uma via secundária⁵⁶. Na presença de um inibidor de UGT 1A4, como o DVP, a via secundária é ativada, gerando metabólitos tóxicos e ativos. Esse mecanismo pode explicar a maior incidência de síndrome de Stevens-Johnson e também de necrose epidérmica, quando da associação desses medicamentos. Também ocorre auto-indução por UGT 1A4.

Tabela XXVI. Principais interações medicamentosas da lamotrigina

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Carbamazepina	a) ↓ nível Lamotrigina b) ↑ nível CBZ	a) CBZ induz UGT 1A4. b) mecanismo desconhecido	a) Perda de eficácia terapêutica b) Ataxia, náusea, sedação,

			Disartria, diplopia, tremores
Oxcarbazepina	↓ nível Lamotrigina	CBZ induz UGT 1A4.	Perda de eficácia terapêutica
Fenitoína	↓ nível Lamotrigina	Fenitoína induz UGT 1A4.	Perda de eficácia terapêutica
Sertralina	↑ nível Lamotrigina	Sertralina inibe UGT 1A4.	Sonolência, confusão ↑ risco de rash cutâneo
Valproato	a) ↑ nível Lamotrigina b) ↓ nível ác. valpróico	a) Valproato inibe UGT 1A4. b) Lamotrigina induz fase 2	a) Sonolência, confusão ↑ risco de rash cutâneo b) Perda de eficácia terapêutica

5 Interações com Benzodiazepínicos e outros Ansiolíticos

O raciocínio sobre a semelhança entre os benzodiazepínicos vem de suas propriedades farmacológicas pois todos são ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes².

Quase todos os benzodiazepínicos são biotransformados por enzimas do CYP450⁵⁷, com exceção do lorazepam e do oxazepam que são eliminados por conjugação. O diazepam é substrato para 2C19 e 3A4, mas outras enzimas de conjugação também estão envolvidas em sua biotransformação. O alprazolam e o midazolam são substratos para 3A4, prioritariamente. Logo inibidores de 3A4 e 2C19 como a fluoxetina e a paroxetina podem aumentar o nível plasmático desses benzodiazepínicos e indutores dessas enzimas, como a carbamazepina e a fenitoína podem diminuir esses níveis⁵⁸. Interações farmacodinâmicas com anti-histamínicos, aumentando a sedação podem ser importantes e devem ser avaliadas caso necessárias. Anticolinérgicos diminuem a absorção gastro-intestinal⁵⁹. O álcool potencializa efeitos como sedação e lentificação.

Tabela XXVII. Principais interações medicamentosas dos benzodiazepínicos

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Carbamazepina	↓ nível BDZ	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑ nível BDZ	Fluoxetina inibe 3A4	Sedação, sonolência
Fluvoxamina	↑ nível BDZ	Fluvoxamina inibe 3A4	Sedação, sonolência
Nefazodona	↑ nível BDZ	Nefazodona inibe 3A4	Sedação, sonolência
Hipericum P.	↓ nível BDZ	Hipericum induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica

5.1 Buspirona

A Buspirona não tem efeitos na ligação com receptores GABA ou benzodiazepínicos e parece estar relacionada com as transmissões serotoninérgica (principalmente), noradrenérgica e dopaminérgica em menor grau. É metabolizada principalmente pela isoenzima do CYP3A4, mas também utiliza 2C19 e 2D6⁶⁰. Tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 11 horas, sendo indicado o seu uso duas vezes ao dia.

Tabela XXVIII. Principais interações medicamentosas da bupirona

Medicamento co-administrado	Alteração no nível plasmático	Mecanismo	Efeito
Carbamazepina	↓ nível Bupirona	CBZ induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
IMAOs	n/a	↓ biotransformação da 5HT pelos IMAO, combinado com agonismo parcial de 5HT da bupirona	Síndrome serotoninérgica ou Crise Hipertensiva
Nefazodona	↑ nível Bupirona	Nefazodona inibe 3A4	Sonolência, cefaléia, náuseas
Fenitoína	↓ nível Bupirona	Fenitoína induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica
Hipericum P.	↓ nível Bupirona	Hipericum induz 3A4	Perda de eficácia terapêutica

Além das interações entre psicofármacos, o profissional deve estar atento às principais interações destes com medicamentos de uso rotineiro, por outras áreas da medicina.

Nas tabelas abaixo estão representadas interações dos medicamentos mais prescritos pelo psiquiatra com outros medicamentos não descritas anteriormente.

Tabela XXIX. Interações dos ISRS com medicamentos de uso geral, ou de uso menos freqüente na psiquiatria

Classe Farmacológica	Exemplo	Interações Farmacocinéticas	Interações Farmacodinâmicas
Anorexígenos	Fenfluramina		Aumento de efeitos serotoninérgicos. Relato de psicoses
Antiarrítmicos (AAR)	Propafenona	Aumento do nível plasmático dos AAR	
Antibióticos	Eritromicina	Aumento do nível dos ISRS por inibir 3A4	
Anticoagulante	Warfarin	Aumento do nível de warfarin com fluvox. e paroxetina; perda anticoagulação com fluoxetina	
Antiglicemiantes	tolbutamida	Sertralina inibe o metab. da tolbutamida	Diminui hipoglicemia em diabéticos

Antimicóticos	Ketoconazol	Inibe 3A4. Aumenta nível do citalopram	
Anti-histamínicos	Terfenadina	Por inibição, aumento dos níveis do anti-histamínico	Relatos de sintomas cardiovasculares com fluvox. e fluoxetina
Beta-bloqueadores	Propranolol Pindolol	Aumento dos níveis do propranolol. Aumento da meia-vida do pindolol com fluoxetina	Bradycardia, letargia Início mais rápido de ação dos ISRS, por aumento de 5HT pós-sináptico
Bloqueadores de canal de cálcio (BCC)	Nifedipina, verapamil	Por inibição, aumento nível do BCC com fluoxetina	
Cafeína		Inibe 1A2. Diminui nível de fluvoxamina	Aumento de insônia
Cimetidina		Por inibição, aumento dos níveis de sertralina	
Ciclobenzaprina (CBP)		Fluoxetina inibe o biotransformação da CBP	
Ciproheptadina			Relato de reversão de efeitos antidepressivos da fluoxetina e paroxetina
Digitálico	Digoxina	Diminui o nível de digoxina com paroxetina	
Dihidroergotamina			Aumento de efeitos serotoninérgicos, com uso IV. Oral, retal e SC podem ser usados.
Ginkgo-biloba			Possível risco de sangramento
IMAO-B	Selegilina		Reação serotoninérgica, hipertensão
Inibidor de protease	Ritonavir	Aumento nível plasmático de sertralina, fluoxetina e paroxetina	
Insulina			Relato e aumento da sensibilidade da insulina
Omeprazol		Inibe 2C19. Aumento nível de citalopram	
Opiáceos	Codeína Metadona	Diminui analgesia com fluoxetina e paroxetina Aumento nível de metadona com fluvox.	
Tacrina		Fluvoxamina inibe o metab. da tacrina	

Teofilina		Fluvoxamina inibe o metab. da teofilina	
Triiodotironina (T3)			Potencializa efeito antidepressivo
Triptanos	Sumatriptano, zolmitriptano		Reação serotoninérgica; aumento de enxaqueca

Tabela XXX. Interações dos IMAO com medicamentos de uso geral, ou de uso menos freqüente na psiquiatria

Classe farmacológica	Exemplo	Interação Farmacocinética	Interação Farmacodinâmica
Anticolinérgicos	Antiparkinsonianos		Potencialização dos efeitos anticolinérgicos
Cimetidina		Inibe 2C19, pode dobrar o nível plasmático	
Narcóticos	Meperidina		Efeitos serotoninérgicos; inquietação; potencialização do efeito analgésico
Psico-estimulantes	Efedrina, anfetaminas, metilfenidato, L-dopa		Hipertensão
Triptanos	Sumatriptano, Zolmitriptano		Efeitos serotoninérgicos

Tabela XXXI. Interações dos Antipsicóticos com medicamentos de uso geral, ou de uso menos freqüente na psiquiatria

Classe farmacológica	Exemplo	Interação Farmacocinética	Interação Farmacodinâmica
Adsorventes	Antiácidos		Aumento absorção oral quando administrado simultaneamente
Antiarrítmicos	Quinidina	Inibe 2D6, aumenta nível plasmático de CPZ, FZN, HAL, TDZ e APZ	Diminui contratilidade e afeta a condução micárdica
Antibióticos	Ciprofloxacina Eritromicina e Claritromicina	Inibe 1A2. Aumenta o nível plasmático de CPZ, CLZ, FZN, HAL, OLZ, TDZ e APZ Inibem 3A4. Aumentam os níveis de APZ, CPZ, CLZ, HAL, PFZ, QTP, RPD e ZPZ	
Anticolinérgico	Antiparkinsonianos, antidepressivos, antihistamínicos		Potencializam efeitos anticolinérgicos. Podem inibir a

			transpiração. Altas doses podem induzir uma psicose tóxica
Anticoagulante	Warfarin		Diminuição do TP com HAL ou QTP
Antimicótico	Ketoconazol	Inibe 3A4. Aumenta os níveis de APZ,CPZ,CLZ,HAL, PFZ, QTP,RPD e ZPZ	Monitorar efeitos na condução cardíaca com clozapina e pimozide
Antihistamínico	Terfenadina		Potencializa prolongamento do QT
Anti-hipertensivo	Metildopa, enalapril,clonidina		Efeito hipotensivo aditivo
Agente antituberculose	Isoniazida Rifampicina	Inibe o biotransformação do Haloperidol induz 1A2. Diminui o nível da clozapina	
Beta-bloqueadores	Propranolol e pindolol	Aumento nos níveis de CPZ e TDZ	
Bloqueadores de canais de cálcio (BCC)	Diltiazem, verapamil	Inibe 3A4. Aumenta os níveis de APZ,CPZ,CLZ,HAL, PFZ, QTP,RPD e ZPZ	TDZ e pimozide potencializam os efeitos dos BCC, levando à alterações na condução.
Cafeína	Café, Chá preto, Coca-cola	Induz 1A2.Diminui o nível plasmático de CPZ,CLZ,FZN,HAL, OLZ, TDZ e APZ	
Cimetidina		Inibe 1A2 e 2D6. Aumenta os níveis séricos de CPZ,CLZ,FZN,HAL, OLZ, TDZ, QTP, RPDe APZ	
Contraceptivos orais			Estrógeno potencializa hiperprolactinemia
Dissulfiram		Aumenta o nível plasmático da CZP	
Donepezil			Exacerbação de SEP
Grapefruit		Inibe 3A4. Aumenta os níveis de APZ,CPZ,CLZ,HAL, PFZ, QTP,RPD e ZPZ	
Inibidor de proteases	Ritonavir	Inibe 3A4 e 2D6. Aumenta os níveis de APZ,CPZ,CLZ,HAL, FFZ, PFZ, QTP,RPD, TDZ e ZPZ	
Metoclopramida			Aumenta o risco de

			SEP
Psico-estimulantes	Anfetamina Metilfenidato		Neurotoxicidade Piora da Discinesia Tardia
Simpatomiméticos	Noradrenalina		Queda paradoxal na PA por bloqueio alfa- adrenérgico induzido por antipsicóticos
Tabaco		Induz 1A2. Diminui o nível plasmático de CPZ, CLZ, FZN, HAL, OLZ, TDZ e APZ	

Tabela XXXII. Interações da Carbamazepina com medicamentos de uso geral, ou de uso menos freqüente na psiquiatria

Classe farmacológica	Exemplo	Interação Farmacocinética	Interação Farmacodinâmica
Antibióticos	Eritromicina, claritromicina	Inibe 3A4. Aumento nível plasmático da CBZ	
Anticoagulantes	Dicumarol, warfarin	Aumenta o biotransformação do anticoagulante	
Antimicóticos	Ketoconazol Fluconazol, Itraconazol	Inibe 3A4. Aumento nível plasmático da CBZ Diminui o nível dos antimicóticos.	
Beta-bloqueadores	Propranolol	Por indução diminui os níveis de propranolol	
Bloqueadores de canais de Cálcio	Diltiazem, verapamil	Aumento dos níveis de Carbamazepina	
Cimetidina		Aumento transitório dos níveis de CBZ	
Contraceptivos orais		Por indução aumenta o biotransformação e diminui a eficácia dos anticoncepcionais orais	
Corticoesteróides		Diminui os níveis de corticoesteróides por indução	
Ciclosporina		Diminui os níveis e eficácia da ciclosporina	
Diclofenacos		Aumento nos níveis de CBZ	
Isoniazida		Aumento nos níveis de CBZ	

Metadona		Por indução aumenta o nível plasmático da metadona	
Metilfenidato		Diminui o nível do metilfenidato	
Metronidazol		Aumenta o nível de CBZ	
Quinino		Aumento nos níveis de CBZ	
Relaxantes Musculares (RM)	Galamina	Diminui a duração de ação e eficácia do RM	
Rifampicina		Diminui o nível plasmático de CBZ	

Referências bibliográficas:

1. Shad UM, Carmichael CA, Preskorn SH, Horst WD: The nature and extent of polypharmacy in patients on antidepressants as a function of treatment setting. *Clin Pharmacol Ther*, 1999;65:183
2. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S: Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996; 14:447-450
3. Jefferson JW, Greist JH: Brussels sprouts and psychopharmacology: understanding the cytochrome P450 enzyme system. *The Psychiatric Clinics of North America. Annual of Drug Therapy* 3:205-222, 1996
4. Zanini AC, Oga S. *Farmacologia Aplicada*. 4ª ed. São Paulo, Atheneu, 1989
5. Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1995
6. Rang HP.; Dale, MM.; Ritter, FM.; Gardner, P. *Pharmacology*, 3. ed., New York, Churchill-Livingstone, 1995
7. Linnet K: Glucuronidation of olanzapine by cDNA-expressed human UDP-glucuronosyltransferases and human liver microsomes. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:233-238
8. Klaassen CD, Boles JW: Sulfation and sulfotransferases 5: the importance of 3-phosphoadenosine 5-phosphosulfate (PAPS) in the regulation of sulfation. *FASEB J* 11:404-418, 1997
9. Bottiglieri T, Hyland K: S-Adenosylmethionine levels in psychiatric and neurological disorders: a review. *Acta Neurol Scand Suppl* 154:19-26, 1994
10. Shin JG, Park JY, Kim MJ, Shon JH, Yoon YR, Cha IJ, Lee SS, Oh SW, Kim SW, Flockhart DA: Inhibitory effects of tricyclic antidepressants (TCAs) on human cytochrome P450 enzymes in vitro: mechanism of drug interaction between TCAs and phenytoin. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:1102-1107
11. Nielsen KK, Flinois JP, Beaune P, Brosten K: The biotransformation of clomipramine in vitro, identification of the cytochrome P450s responsible for the separate metabolic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277:1659-1664
12. Altamura AC, Moro AR, Percudani M: Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26:201-214
13. Ring BJ, Eckstein JA, Gillespie JS, Binkley SN, VandenBranden M, Wrighton SA: Identification of the human cytochromes p450 responsible for in vitro formation of R- and S-norfluoxetine. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297:1044-1050
14. Stevens JC, Wrighton SA: Interaction of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine with human liver cytochromes P450. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266:964-971

15. Ozdemir V, Naranjo CA, Herrmann N, Reed K, Sellers EM, Kalow W: Paroxetine potentiates the central nervous system side effects of perphenazine: contribution of cytochrome P450 2D6 inhibition in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:334-347
16. Watkins VS, Polk RE, Stotka JL: Drug interactions of macrolides: emphasis on dirithromycin. *Ann Pharmacother* 1997; 31:349-356
17. Christensen M, Tybring G, Mihara K, Yasui-Furokori N, Carrillo JA, Ramos SI, Andersson K, Dahl ML, Bert ilsson L: Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19). *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:141-152
18. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ, Kivisto KT: Effects of fluconazole and fluvoxamine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glicepiride. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:194
19. Gram LF, Hansen MG, Sindrup SH, Brosen K, Poulsen JH, Aaes-Jorgensen T, Overo KF: Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine, and lithium. *Ther Drug Monit* 1993; 15:18-24
20. Holmgren P, Carlsson B, Zackrisson AL, Lindblom B, Dahl ML, Scordo MG, Druid H, Ahlner J: Enantioselective analysis of citalopram and its metabolites in postmortem blood and genotyping for CYD2D6 and CYP2C19. *J Anal Toxicol* 2004; 28:94-104
21. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Venkatakrishnan K, Duan SX, Fogelman SM, Harmatz JS, Shader RI: Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biol Psychiatry* 1999; 46:839-849
22. Baker GB, Urichuk LJ, McKenna KF, Kennedy SH: Metabolism of monoamine oxidase inhibitors. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:411-426
23. Zhang W, Kilicarslan T, Tyndale RF, Sellers EM: Evaluation of methoxsalen, tranylcypromine, and tryptamine as specific and selective CYP2A6 inhibitors in vitro. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:897-902
24. Beasley CM, Jr., Masica DN, Heiligenstein JH, Wheadon DE, Zerbe RL: Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction: fluoxetine clinical data and preclinical findings. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:312-320
25. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Schmider J, Kudchadker L, Fogelman SM, Harmatz JS, Shader RI: Phenacetin O-deethylation by human liver microsomes in vitro: inhibition by chemical probes, SSRI antidepressants, nefazodone and venlafaxine. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128:398-407
26. Ball SE, Ahern D, Scatina J, Kao J: Venlafaxine: in vitro inhibition of CYP2D6 dependent imipramine and desipramine metabolism; comparative studies with selected SSRIs, and effects on human hepatic CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:619-626
27. DeVane CL, Donovan JL, Liston HL, Markowitz JS, Cheng KT, Risch SC, Willard L: Comparative CYP3A4 inhibitory effects of venlafaxine, fluoxetine, sertraline, and nefazodone in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:4-10
28. Skinner MH, Kuan HY, Pan A, Sathirakul K, Knadler MP, Gonzales CR, Yeo KP, Reddy S, Lim M, Ayan-Oshodi M, Wise SD: Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:170-177Cymbalta package insert. Indianapolis, Eli Lilly, 2004
29. Stormer E, von Moltke LL, Shader RI, Greenblatt DJ: Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1168-1175
30. Stormer E, von Moltke LL, Perloff MD, Greenblatt DJ: P-glycoprotein interactions of nefazodone and trazodone in cell culture. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:708-714

31. Faucette SR, Hawke RL, Shord SS, Lecluyse EL, Lindley CM: Evaluation of the contribution of cytochrome P450 3A4 to human liver microsomal bupropion hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:1123-1129
32. Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL, Shord SS, Yan B, Laethem RM, Lindley CM: Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1222-1230
33. Arnt J, Skarsfeldt T: Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? a review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18:63-101
34. Eiermann B, Engel G, Johansson I, Zanger UM, Bertilsson L: The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:439-446
35. Olesen OV, Linnet K: Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:823-832
36. Breyer-Pfaff U, Wachsmuth H: Tertiary N-glucuronides of clozapine and its metabolite desmethylclozapine in patient urine. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:1343-1348
37. Abilify package insert. Princeton, NJ, Bristol-Myers-Squibb, 2005
38. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB: Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:381-389
39. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM: Olanzapine. pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37:177-193
40. DeVane CL, Nemeroff CB: Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:509-52
41. Seroquel package insert. Wilmington, Del, AstraZeneca Pharmaceuticals, 2004
42. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J: A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:469-476
43. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA 3rd, Heym J: Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:101-113
44. Stimmel GL, Falloon IR: Chlorpromazine plasma levels, adverse effects, and tobacco smoking: case report. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:420-422
45. Finley PR, Warner MD, Peabody CA: Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29:172-191
46. Achong MR, Fernandez PG, McLeod PJ: Fatal self-poisoning with lithium carbonate. *Can Med Assoc J* 1975; 112:868-870
47. Crabtree BL, Mack JE, Johnson CD, Amyx BC: Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1060-1063
48. Pisani F: Influence of co-medication on the metabolism of valproate. *Pharm Weekbl Sci* 14(3A):108-113,1992
49. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B: The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003; 65:1441-1449
50. Spina E, Pisani F, Perucca E: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine: an update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:198-214
51. Staines AG, Coughtrie MW, Burchell B: N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311:1131-1137

52. Potschka H, Fedrowitz M, Loscher W: P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *Neuroreport* 2001; 12:3557-3560
53. Ketter TA, Wang PW, Post RM: Carbamazepine and oxcarbazepine, in *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 3rd Edition. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Arlington, Va, American Psychiatric Publishing, 2004, pp 581-606
54. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GL, Sturm Y, Bernasconi C, Perucca E: Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40:783-787
55. Hiller A, Nguyen N, Strassburg CP, Li Q, Jainta H, Pechstein B, Ruus P, Engel J, Tukey RH, Kronbach T: Retigabine N-glucuronidation and its potential role in enterohepatic circulation. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:605-612
56. Maggs JL, Naisbitt DJ, Tetley JN, Pirmohamed M, Park BK: Metabolism of lamotrigine to a reactive arene oxide intermediate. *Chem Res Toxicol* 2000; 13:1075-1081
57. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Shader RI: Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam, a cytochrome P450 3A substrate. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Nov;76(5):467-79.
58. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Duan SX, Harrel LM, Cotreau-Bibbo MM, Pritchard GA, Wright CE, Shader RI: Triazolam biotransformation by human liver microsomes in vitro: effects of metabolic inhibitors and clinical confirmation of a predicted interaction with ketoconazole. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276:370-379
59. Jones HM, Hallifax D, Houston JB. Quantitative prediction of the in vivo inhibition of diazepam metabolism by omeprazole using rat liver microsomes and hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2004 May;32(5):572-80.
60. Rakel RE. Long-term buspirone therapy for chronic anxiety: a multicenter international study to determine safety. *South Med J* 1990;83:194-198