

 Artigo Original

Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas

Drug Interactions among Clinical and Psychiatric Drugs

MARCO ANTONIO MARCOLIN¹
MARIA DA GRAÇA CANTARELLI²
MANOEL GARCIA JUNIOR³

Resumo

Introdução/Justificativa: Estudos apontam as reações adversas graves (ADR) como uma das seis causas de morte em pacientes hospitalizados nos EUA, sendo que das ADR, a mais freqüente inclui as Interações Medicamentosas (IM). **Métodos:** Foram cruzadas 20 medicações mais utilizadas em andares clínicos do Hospital Universitário São Lucas da PUCRS com 14 medicações mais utilizadas no Ambulatório de Depressão do HSL-PUCRS; pesquisou-se no Medline e Lilacs a partir de 1990. **Resultados:** foram encontradas diversas IM com muitas das medicações estudadas, envolvendo freqüentemente o Sistema Citocromo P450. **Conclusões:** Conclui-se que a atualização sobre as medicações utilizadas em nossa prática clínica vai muito além dos efeitos esperados e efeitos colaterais mais freqüentes.

Palavras-chave : Interação medicamentosa, CYP e Citocromo P450.

Abstract

Background/Justification: Studies point up the serious adverse reactions (ADR) as one of the six main causes of death of hospitalized patients in the United States. The most frequent ADR include the drug interaction. **Methods:** Twenty most used medications were compared, in a certain period of time, at the clinical sector of São Lucas University Hospital of PUC-RS, to the fourteen most used ones at the Ambulatório de Depressão (Ade) of the same hospital. The research gathered information published since 1990 in Medline and Lilacs. **Results:** Several drug interactions were found among many of the studied medications, often involving the Cytochrome P450 System. **Conclusion:** The update of the medication on clinic use goes further than the expected results or the most frequent collateral effects.

Keywords : Drug interaction, CYP and Cytochrome P450.

Recebido: 11/08/2003 - Aceito: 05/03/2004

1 Psiquiatra, MD e PhD, Professor da Pós-graduação do Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP)

2 Psiquiatra do Ambulatório de Depressão do Serviço de Psiquiatria do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), Professora da Pós-graduação em Psiquiatria do Instituto Abuchaim (Porto Alegre)

3 Psiquiatra do Ambulatório de Dependência Química do Serviço de Psiquiatria do HSL-PUCRS, Professor de Pós-graduação em Psiquiatria do Instituto Abuchaim (Porto Alegre)

Endereço para correspondência: Maria da Graça Cantarelli, Av. Carlos Gomes, 281/503, 90480-003, Porto Alegre - RS, Brasil. Telefone: (51) 33281274, e-mail: mariacantarelli@terra.com.br

Introdução

Almeida e cols., no serviço ambulatorial de saúde mental da Santa Casa de São Paulo, identificaram uma utilização mínima de três medicações em 41,3% de uma população de 184 pacientes (Almeida, 1999). A cada dia surgem novas drogas, novas indicações, logo, novas combinações. Falar sobre interações medicamentosas é atentar para o cotidiano da clínica médica.

A politerapia tornou-se útil no tratamento de patologias coexistentes, no controle de reações medicamentosas indesejadas ou para potencializar o efeito farmacológico em condições refratárias e pouco responsivas. Apesar disso, a combinação de fármacos pode reduzir a eficácia e/ou favorecer reações adversas de diferentes gravidades. Estudos relativos à incidência e prevalência das interações medicamentosas possuem resultados variáveis (Wiltink, 1998). Metanálise de 39 estudos prospectivos realizados em hospitais americanos sobre reações adversas medicamentosas (ADRs) observou uma incidência de 6,7% para ADRs graves e 0,32% para ADRs fatais (Lazarou, 1998). Durante o ano de 1994, foram estimadas 106 mil mortes nos Estados Unidos entre pacientes hospitalizados, colocando as ADRs entre a 4ª e 6ª causa de morte naquele período (Lazarou, 1998). Oito desses 39 trabalhos classificam as ADRs em tipos A e B. As reações do tipo B, idiossincráticas e alérgicas, representaram um

montante de 23,8%. As reações do tipo A correspondem a 76,2% do total, sendo que as interações medicamentosas pertencem a este último grupo, ou seja, ao grupo das reações “previsíveis, comuns e relacionadas à ação farmacológica da droga” (Gruchala, 2000).

Aqui levantamos interações entre substâncias comuns na prática psiquiátrica da depressão e na clínica médica.

Método

Foram identificadas 20 medicações mais prescritas (Tabela 1) em um período de três meses do segundo semestre do ano de 1998 nos andares clínicos de um hospital-escola de Porto Alegre, através das listagens de medicações fornecidas pela farmácia interna. O resultado dessa pesquisa foi cruzado com os fármacos mais utilizados no tratamento dos transtornos de humor (Tabela 2) no Ambulatório de Depressão (ADe) do Serviço de Psiquiatria do HSL. Essas medicações foram cruzadas entre si e com seguintes termos: *drug interaction*, CYP e *Cytochrome P450*. Para isso, foi realizado levantamento bibliográfico abarcando o período de 1990 a 2003 e utilizando como fontes: *Medline*, *Lilacs* e *The Cochrane Library*. Todos os achados aqui descritos referem-se unicamente ao material encontrado em pesquisa bibliográfica.

Tabela 1. Medicações clínicas

1. Acetaminofen	6. Ácido acetilsalicílico	11. Furosemida	16. Carbamazepina
2. Heparina	7. Cefalotina	12. Cisaprida	17. Ceftriaxona
3. Isossorbida	8. Carbonato de cálcio	13. Ranitidina	18. Bromazepam
4. Captopril	9. Oxacilina	14. Metoclopramida	19. Fenitoína
5. Codeína + acetaminofen	10. Tramadol	15. Omeprazol	20. Diazepam

Obs.: estão numeradas por frequência de citação, a partir da mais utilizada

Tabela 2. Medicações psiquiátricas

Imipramina	Fluoxetina
Amitriptilina	Fluvoxamina
Clomipramina	Venlafaxina
Nortriptilina	Mirtazapina
Paroxetina	Ácido valpróico
Sertralina	Carbonato de lítio
Citalopram	Carbamazepina

Resultados

Acetaminofen

O acetaminofen (paracetamol) é o metabólito ativo originário da biotransformação da fenacetina mediada pela enzima Citocromo P450 1A2 (CYP 1A2). Sua eliminação é renal após conjugação hepática, e pequena parte sofre N-hidroxilação pelo Sistema Citocromo P450, enzimas CYP 2E1 e CYP 1A2, forman-

do o N-acetil-benzo-quinoneimina, um metabólito intermediário extremamente reativo. Investigações indicaram também a participação da enzima CYP 3A4 no metabolismo do acetaminofen, e este como seu provável inibidor (Thummel, 1993). Sob condições normais, o N-acetil-benzo-quinoneimina reage com grupos sulfidrílicos da glutathione hepática. A grande ingestão de acetaminofen e/ou indução do Sistema Citocromo P450 eleva a formação do metabólito intermediário com possível depleção da glutathione; na ausência desta, a reação ocorrerá com grupos sulfidrílicos das proteínas hepáticas, menos frequentemente em outros órgãos, gerando necrose celular.

Segundo Goodman e Gilman 9ª ed., o acetaminofen torna-se hepatotóxico numa dose única de 10 a 15 g (150 a 250 mg/kg). Doses entre 20 e 25 g são potencialmente fatais (Hardman, 1996).

Há relato de falência hepática indo a transplante com a ingestão de 7,8 g de acetaminofen imputado à má nutrição do paciente, dieta pobre em proteínas com redução da glutathione e formação de metabólitos tóxicos acelerada pela carbamazepina (Young, 1998).

Nenhum relato de interação foi localizado entre acetaminofen e lítio. Apesar disso, qualquer antiinflamatório não-esteróide, provável exceção feita ao ácido acetilsalicílico, pode elevar os níveis de lítio (Jonhson, 1993).

Heparina

Foi utilizada inicialmente como anticoagulante *in vitro* e, logo após, *in vivo* para tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas. Não é absorvida pela mucosa gastrointestinal sendo administrada por via parenteral. As complicações vêm da possibilidade de sangramentos. Não foram localizados relatos de interações medicamentosas exceto com o uso de warfarin, anticoagulante que muitas vezes sucede a heparina no decorrer do tratamento (Hardman, 1996).

O warfarin é uma mistura racêmica dos isômeros óticos R(+) e S(-) warfarin, que possuem rotas metabólicas, meia-vida e potência diferentes.

O S-warfarin é três a cinco vezes mais potente que o R-warfarin, mas com meia-vida mais curta. É substrato da enzima CYP 2C9/10, e seu metabolismo parece não mudar com o envelhecimento (Cupp, 1998).

O R-warfarin é metabolizado pela CYP 1A2. Quando seu metabolismo estiver inibido, pode contribuir significativamente para a ação anticoagulante da droga por ser inibidor do metabolismo do S-enantiômero.

Preskorn, ao revisar vários autores, referiu-se à não-existência de dados quanto à inibição da CYP 2C9/10 pelo citalopram; dados contraditórios para a fluoxetina e fluvoxamina e não-clinicamente significativos para a paroxetina e a sertralina (Preskorn, 1997). Estudando o potencial de inibição *in vitro* da CYP 2C9/10 pelos inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) (exceto o citalopram) sobre a fenitoína, Schmitter e cols. concluíram que as drogas em questão são capazes de inibir a CYP 2C9/10 e, por isto, ser necessária cautela no uso de tais medicamentos quando combinados com drogas que dependam desta enzima para seu *clearance*, como o warfarin (Schimer, 1997). Nesse estudo, a fluvoxamina apresentou o maior potencial de inibição da CYP 2C9/10, seguida pela fluoxetina, sertralina e paroxetina. Em 1991, Claire *et al.* suspeitaram da interação entre o warfarin e a fluoxetina e relacionaram-na ao deslocamento protéico (Claire, 1991). Hemorragia cerebral com óbito foi descrita em paciente masculino, 83 anos, 16 dias após a introdução de 10 mg de fluoxetina ao regime de warfarin 30 mg/semana (Dent, 1997). Outros dois relatos de perda do controle anticoagulante ocorreram dez dias após a introdução de fluoxetina, ambos com retorno aos níveis prévios de anticoagulação após a retirada da fluoxetina (Dent, 1997). Outros estudos não mostraram influência da fluoxetina sobre o metabolismo do warfarin e pouco ou nenhum efeito da paroxetina. Em um deles, 5 de 27 pacientes apresentaram sangramento significativo com paroxetina (Bannister, 1989). A fluvoxamina foi relacionada à elevação da concentração do warfarin, chegando a aumentos na faixa de 65% por provável inibição da CYP 1A2 e 2C9/10, justificando a intensidade da elevação (Abad-Santos, 1995; Mitchell, 1997). Estudo *in vivo* da inibição da CYP 2C9 pela fluvoxamina classificou-a como inibidora moderada (Madsen, 2001).

A sertralina foi relacionada a um aumento do tempo de protrombina e dos níveis de warfarin livre; a nortriptilina e amitriptilina também foram relacionadas a aumento do nível plasmático e da meia-vida do warfarin (Abad-Santos, 1995; Mitchell, 1997).

Autores revisados por Preskorn entendem que a carbamazepina é indutora da CYP 2C9, reduzindo o efeito anticoagulante por aumentar o metabolismo do warfarin (Preskorn, 1997; Steffens, 1998). O controle do tempo de protrombina deve ser mais rigoroso inclusive na retirada da carbamazepina pelo risco de hemorragia fatal caso a dose de warfarin não seja ajustada (Spina, 1996).

Isossorbida

Os medicamentos com atividade anticolinérgica, como os antidepressivos tricíclicos, reduzem a salivação, podendo causar uma dissolução menor da isossorbida usada via sublingual, diminuindo sua absorção e efeito terapêutico.

Pires e cols. encontraram acentuação da catalepsia induzida pelo uso de neurolépticos em ratos na combinação de isossorbida e fluoxetina. Os antidepressivos tricíclicos podem potencializar a hipotensão causada pela isossorbida (Pires, 1998).

Captopril

Captopril foi o primeiro inibidor da ECA (enzima conversora da angiotensina). É utilizado nas doenças cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica e entre os efeitos colaterais estão: hipotensão arterial, tosse e hiperpotassemia.

Chandragiri e cols., em 1998, alertaram para o risco de aumento da concentração do lítio (Chandagiri, 1998). Isso ocorre pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona com diminuição da concentração de sódio no túbulo proximal. Verme-Giboney cita casos de toxicidade pelo lítio entre dez dias a várias semanas após início do captopril, enalapril ou lisinopril, todos inibidores da ECA (Verme-Giboney, 1997).

Os ISRS, antidepressivos tricíclicos e carbamazepina estão associados a hiponatremia; o captopril, principalmente em indivíduos que fazem dieta hipossódica ou usam diuréticos, também (Lane, 1997). Há um potencial teórico de sinergismo entre essas medicações na redução do sódio sérico. Um pequeno estudo com cinco pacientes entre 61 e 74 anos, com depressão e sem outros fatores de risco para hiponatremia, utilizando paroxetina entre 3 e 11 meses, não mostrou alteração da função da vasopressina (Marar, 2000).

Foi descrito o caso de um paciente em uso de captopril 50 mg/dia por doze anos que recebeu sertralina 100 mg/dia para transtorno de pânico; apesar da melhora, persistiram tosse, respiração curta e sensação de estrangulamento. Estes sintomas foram resolvidos após a retirada do captopril (Bouwer, 1997). Os mecanismos pensados foram: elevação dos níveis de colecistoquinina (CCK), peptídeo produzido no intestino delgado que tem sido associado a crises de ansiedade, através da inibição de seu metabolismo pelo captopril e inibição do metabolismo do captopril, substrato da enzima CYP 2D6, pelo ISRS (Richelson, 1997).

Metanálise realizada a partir de 3.744 pacientes deprimidos concluiu que a venlafaxina tem efeito dose-dependente sobre a pressão arterial diastólica supina, ocasionando aumento na fase aguda e na continuação do tratamento, especialmente em doses acima de 300 mg/dia (Richelson, 1998). Há relato de descompensação dos níveis tensionais, antes estáveis, com captopril, após a introdução da venlafaxina (Richelson, 1997). Os antidepressivos tricíclicos podem potencializar a hipotensão causada pelo captopril.

Codeína

A codeína é membro da classe dos opiáceos e, na maioria dos medicamentos onde é hoje encontrada, é produzida sinteticamente via metilação da morfina (Hardman, 1996).

Sua biotransformação faz-se principalmente por glucoronidação, e uma menor parte por N-demetilação para norcodeína via CYP 3A4 e O-demetilação para morfina via enzima CYP 2D6. A codeína tem uma afinidade muito pequena para receptores opióides, obtendo seu efeito analgésico através da formação de morfina. Portanto, a enzima CYP 2D6 apresenta papel fundamental na analgesia proporcionada pela codeína. Esta enzima pode ter um funcionamento normal (metabolizador rápido), ou estar inativa geneticamente (metabolizadores pobres). Estudos têm encontrado ausência de atividade desta enzima em aproximadamente 7% da população branca, 1% dos asiáticos e em zero a 3% de indivíduos negros (Richelson, 1997).

Um metabolizador rápido pode ser farmacologicamente convertido a pobre por inibição gerada por determinadas drogas. Pacientes que recebem codeína com inibidores de CYP 2D6 podem experimentar menor analgesia tanto se forem metabolizadores rápidos (ditos normais) quanto metabolizadores pobres, pois os fármacos que inibem a CYP 2D6 reduzem a potência analgésica da codeína que dela necessita para a formação de morfina, essência de sua analgesia (Mitchell, 1997; Richelson, 1998). Baseados em dados *in vitro* e em ordem decrescente de potência, estão listados medicamentos psiquiátricos que inibem a CYP 2D6: paroxetina > fluoxetina e norfluoxetina > sertralina e desmetilsertralina > fluvoxamina > nefazodona e venlafaxina > clomipramina e amitriptilina (Abad-Santos, 1995).

O citalopram é substancialmente menos potente que a fluoxetina e que a paroxetina como inibidor de 2D6 (Marcolin, 1998). N-desmetilcitalopram mostrou-se *in vitro* cinco a dez vezes mais potente que o citalopram. Estudos *in vivo* mostram que a paroxetina

e a fluoxetina são potentes e equivalentes em capacidade inibitória desta mesma enzima (Chandagiri, 1998). A carbamazepina induz o metabolismo da codeína; esta indução aumenta a transformação de codeína para normorfina em três vezes (Yue, 1998). A normorfina é mais potente que a morfina, logo, pacientes em uso associado de codeína e carbamazepina poderão experimentar um efeito analgésico potencializado.

A codeína, que apresenta atividade anticolinérgica, quando associada com outras drogas que possuem este mesmo efeito, como as utilizadas em psiquiatria, pode levar a vários sinais e sintomas de intoxicação anticolinérgica (Tune, 1992).

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico é o protótipo dos medicamentos antiinflamatórios não-esteróides. É prescrito como analgésico, antipirético, antiinflamatório e, em baixas doses, na redução da incidência e mortalidade do infarto do miocárdio (Hardman, 1996).

Uma possível interação farmacocinética entre ácido acetilsalicílico e fluoxetina ocorreu em paciente masculino, 44 anos (Shad, 1997). Após 36 horas da recuperação de *rash* cutâneo causado pela fluoxetina, o paciente medicou-se com 650 mg de ácido acetilsalicílico com reaparecimento do *rash*. O mecanismo provável foi o deslocamento da fração de fluoxetina ainda ligada à proteína.

O ácido acetilsalicílico é capaz de deslocar o ácido valpróico de sua ligação protéica com aumento da concentração livre e do potencial tóxico (Janicack, 1993). Ele também inibe a β -oxidação do ácido valpróico com redução de 30% no *clearance* e aumento aproximado de 50% da sua concentração. Foi observada a redução na urina de todos os metabólitos da β -oxidação do ácido valpróico durante a co-administração de ácido acetilsalicílico (Abbott, 1986).

Os antiinflamatórios não-esteróides inibem a formação de prostaglandinas. Acredita-se que estas estimulam a secreção tubular renal de lítio e, ao serem inibidas, ocorra um aumento na reabsorção do lítio com elevação de seus níveis e indução de sua toxicidade (Wynn, 1992). O ácido acetilsalicílico não tem sido relacionado a aumento significativo do lítio sérico. Há a descrição de elevação dos níveis de lítio para 4,9 mEq/L em paciente feminina, 55 anos, há 17 anos com lítio, após a introdução de lisinopril, AAS e verapamil; o lisinopril, um inibidor da ECA, aumenta os níveis de lítio; o ácido acetilsalicílico aumenta os níveis de ambos, e o verapamil potencializa os efeitos neurotóxicos do lítio (Chandagiri, 1998).

Cefalotina

É uma cefalosporina de primeira geração. Não foram encontradas interações com as medicações estudadas.

Carbonato de cálcio

Reduz, enquanto antiácido, a concentração plasmática da carbamazepina (Patsalos, 2002). Não foram encontradas outras relações com as medicações pesquisadas, especialmente enquanto suplemento dietético.

Oxacilina

É uma penicilina semi-sintética, resistente à penicilinase estafilocócica (Hardman, 1996). Nenhum relato de interação foi encontrado entre as medicações pesquisadas.

Tramadol

É um analgésico opióide de ação central, oralmente ativo que, em experimentos farmacológicos, possui cinco a dez vezes menor potência analgésica que a morfina. É uma mistura racêmica (50:50) de (+)- e (-)-enantiômero; sofre O-demetilação pela CYP 2D6 para o metabólito ativo M1 (O-demethyl-tramadol) equivalente à que ocorre com a codeína para morfina. O tramadol tem somente uma moderada afinidade por receptores opióides e é capaz de inibir a recaptação da serotonina e noradrenalina. O M1, apesar de ativo, tem menor atividade serotoninérgica que o tramadol e duas vezes mais atividade sobre receptor opióide. O enantiômero (+) é específico para receptor μ -opióide e para o transporte de serotonina, enquanto que o (-) tem alta afinidade pelo transporte de noradrenalina. Na associação com fármacos que aumentam a transmissão serotoninérgica há risco de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica. A inibição de seu metabolismo aumenta as chances desta síndrome, visto que o tramadol possui maior ação sobre a serotonina do que seu metabólito M1. Quanto a seu efeito analgésico, parece dever-se tanto ao seu mecanismo opióide quanto ao não-opióide; apesar disso, há o potencial teórico de redução da ação analgésica visto que a via de formação de M1, seu metabólito com maior atividade sobre receptor opióide, poderá estar bloqueada por medicamentos inibidores de CYP 2D6 (Giusti, 1997).

Síndrome serotoninérgica foi descrita em paciente feminina, branca, 42 anos (Mason, 1997). Utilizava sertralina 100 mg/dia há um ano, e tramadol há três semanas. O provável mecanismo foi inibição do metabolismo do tramadol pela sertralina através da CYP 2D6 (mecanismo farmacocinético), inibição da recap-

tação de serotonina por ambas as drogas (mecanismo farmacodinâmico), deslocamento da sertralina da ligação protéica pela introdução de omeprazol dois dias antes da internação (mecanismo farmacocinético). A recuperação ocorreu entre 24 e 36 horas após suspensão do tramadol e redução da dose da sertralina para 50 mg/dia.

Outro paciente, masculino, 66 anos e tetraplégico, usando 30 mg de paroxetina (inibidor de CYP 2D6), apresentou pesadelos e alucinações após dois meses da introdução de 300 mg de tramadol (Devulder, 1996). A recuperação ocorreu com a retirada do tramadol.

Síndrome serotoninérgica também se desenvolveu em paciente masculino, 47 anos, em uso há quatro meses de paroxetina 20 mg/dia, após introdução de 100 mg de tramadol. Ainda com a paroxetina, foram descritos dois casos de síndrome serotoninérgica em pacientes femininas de 78 e 88 anos. Síndrome serotoninérgica na presença de tramadol também foi descrita na associação com clomipramina (Egberts, 1997).

Em relação à farmacocinética, o metabolismo do tramadol pode ser reduzido por drogas que inibam CYP 2D6. Baseado na revisão de vários estudos *in vitro*, Richelson dispõe os antidepressivos na seguinte ordem de potência de inibição de CYP 2D6: paroxetina = norfluoxetina = fluoxetina > sertralina > fluvoxamina > venlafaxina = nefazodona = mirtazapina (Richelson, 1997). Cupp e cols. acrescentaram a clomipramina e amitriptilina (ver codeína) (Cupp, 1998).

Furosemida

Trata-se de um diurético utilizado no tratamento de patologias como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, edema e ascite proveniente da cirrose hepática, entre outras. Bloqueia o transporte de Na⁺ K⁺ 2Cl⁻ no ramo ascendente da alça de Henle (Hardman, 1996).

O uso de furosemida juntamente com o lítio pode elevar os níveis deste último, causando sinais de intoxicação por redução de sua eliminação. Apesar disso, parece um diurético seguro para ser associado ao lítio (Saffer, 1983).

Um efeito colateral possível da furosemida é a hiponatremia, definida como níveis de sódio abaixo de 130 mmol/L. Os sintomas vão desde cansaço e letargia até confusão mental e morte. Entre as medicações relacionadas à hiponatremia estão a imipramina, amitriptilina, clomipramina, carbamazepina, ISRS e venlafaxina (Lane, 1997).

O mecanismo da hiponatremia gerada por medicações psiquiátricas parece ser idiossincrático. A incidência e prevalência também não estão definidas. Existe a possibilidade de que pacientes em uso de furosemida combinada a qualquer dos fatores mencionados acima, principalmente nas primeiras semanas de uso, possam desenvolver hiponatremia e/ou secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

Há relato de desenvolvimento de hiponatremia, 126 mmol/L, e confusão mental em paciente de 83 anos após duas semanas do início de fluoxetina 20 mg/dia; estava em uso de 80 mg de furosemida (Wong, 1996). Duas pacientes idosas foram a óbito por hiponatremia usando fluoxetina e furosemida. Diante desta associação, deveremos monitorar os níveis de sódio, principalmente entre indivíduos idosos (Llorente, 1994).

A furosemida possui alguma atividade anticolinérgica podendo somar-se ao efeito anticolinérgico de outras drogas.

Cisaprida

Representa a terceira geração de drogas consideradas como agentes procinéticos; a primeira foi a metoclopramida. Age reestabelecendo a motilidade do trato gastrointestinal aumentando a liberação de acetilcolina no plexo mioentérico. Indicada no tratamento sintomático da dispepsia e no alívio dos sintomas gastrointestinais associados a várias patologias.

A preocupação com a cisaprida vem crescendo, inclusive com a criação de bases de dados *on-line* para prevenção de interações. Isto se deve a relatos de arritmia cardíaca relacionada a esta medicação como as recebidas pelo FDA entre setembro de 1993 e abril de 1996: 34 casos de arritmia cardíaca do tipo *torsade de pointes* e 23 de QT prolongado. A cisaprida parece atuar em 5HT₄ inibindo a condução de potássio com prolongamento da repolarização e precipitação de distúrbios cardíacos (Thomas, 1998).

A cisaprida é metabolizada pela CYP 3A4 e altamente ligada (98%) a proteínas plasmáticas, principalmente albumina. O risco de alterações na condução cardíaca provavelmente está aumentado com o uso concomitante de medicações que reduzam o metabolismo da cisaprida por inibição de CYP 3A4, que aumentem sua fração livre por deslocamento da ligação protéica ou pela associação de drogas que também prolonguem o intervalo QT como a amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, sertralina, venlafaxina e lítio (Viskin, 1999; Wager, 1997). Não

foram encontrados trabalhos que mostrem a incidência de tal risco. Viskin cita estudo prospectivo com crianças em uso de cisaprida; 31% desenvolveram prolongamento do intervalo QT, mas somente duas que receberam eritromicina (inibidor de CYP 3A4) apresentaram *torsade de pointes*. Thomas *et al.* descreveram um caso de aumento do intervalo QT por interação com o diltiazem, que é inibidor da CYP 3A4, e cisaprida, e consideram como risco o uso de cisaprida com qualquer potente inibidor de CYP 3A4 (Thomas, 1998).

Em levantamento realizado por Wager *et al.*, foram comparados dados de aproximadamente 23 mil pacientes que receberam cisaprida; o autor considerou a cisaprida segura e os eventos sérios relatados durante seu uso, incluindo morte, foram considerados similares a outras drogas usadas nessa área (Wager, 1997). Outra revisão, realizada por Walker, buscou registro de eventos arrítmicos entre 36.743 pacientes que haviam recebido cisaprida no Reino Unido e Canadá (Walker, 1999). Constataram 52 casos de arritmia e 13 destes com morte súbita.

Em estudo recente, foi avaliada a influência da fluoxetina sobre a farmacocinética da cisaprida e intervalo QT em voluntários sadios; 12 pacientes masculinos concluíram o estudo onde receberam 40 mg de cisaprida e 20 mg de fluoxetina, e os achados indicaram segurança na associação (Zhao, 2001).

A incidência de interações negativas entre inibidores de CYP 3A4 ou drogas que possam prolongar o intervalo QT com cisaprida permanece desconhecida. Porém, os antidepressivos inibidores de CYP 3A4 como nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina, paroxetina e venlafaxina e as drogas que podem prolongar o intervalo QT deveriam ser evitados ou utilizados sob rígida supervisão na presença de cisaprida (Cupp, 1998).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), conforme resolução RE nº 530, de 17 de abril de 2001, suspendeu “a fabricação, a manipulação, a distribuição, a comercialização/venda e a dispensação dos medicamentos que contenham em sua fórmula, isolada ou associada, a substância cisaprida”. Alguns laboratórios mantiveram o direito de permanecer com a cisaprida no mercado.

Ranitidina

Na década de 1970, surgiram os antagonistas de receptores H₂, o que forneceu evidência do papel da histamina endógena no controle da secreção gástrica. A ranitidina tem sido utilizada no tratamento e profilaxia de úlcera péptica. Possui moderada atividade

anticolinérgica e pode aumentar os níveis de prolactina, como visto com a fluoxetina. A prolactina está sob influência da dopamina, que serve como um inibidor de sua secreção. Os aumentos da prolactina indicam bloqueio dopaminérgico (Hardman, 1996).

Foi relatada reação distônica provocada pela ranitidina na dose de 300 mg/dia, abrindo a possibilidade de interações farmacodinâmicas com medicamentos causadores dessas reações como fluoxetina, fluvoxamina, cisaprida, metoclopramida (por diminuição da atividade dopaminérgica em gânglios da base) (Wilson, 1997). Coulter *et al.*, em levantamento sobre notificações de manifestações extrapiramidais em pacientes recebendo fluoxetina num período de quatro anos, no *New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme*, encontraram um caso onde o paciente estava recebendo 150 mg/dia de ranitidina e 20 mg de fluoxetina, desenvolvendo rigidez muscular e opistótono (Coulter, 1995).

Um estudo comparativo, *in vitro* e *in vivo*, avaliou a potência inibitória da cimetidina, ranitidina e ebrotidina sobre a CYP 1A₂, 2D₆ e 3A₄. O resultado evidencia pouco ou nenhum efeito da ranitidina, ao contrário da cimetidina, resultado similar a outros estudos mais recentes (Martinez, 1999). Porém, existem estudos conflitantes.

A ranitidina também possui alguma atividade anticolinérgica podendo somar-se ao efeito anticolinérgico de outras drogas. A capacidade para indução de *delirium* dos antagonistas H₂ é aumentada por drogas com qualquer potencial sedativo como antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas.

Metoclopramida

É utilizada como antiemético; tem estrutura semelhante à clorpromazina e atua como antagonista D₂, podendo induzir a quadro de parkinsonismo; o ácido valpróico e o carbonato de lítio também foram relacionados à indução desses sintomas.

Coulter *et al.*, em levantamento sobre notificações de manifestações extrapiramidais em pacientes recebendo fluoxetina, concluíram que esta pode desencadear ou facilitar efeitos extrapiramidais naqueles que estão recebendo medicação psicotrópica ou drogas bloqueadoras de receptores de dopamina. Dentre os 15 casos descritos, havia um caso com a associação de fluoxetina 20 mg/dia e metoclopramida 30 mg/dia durante o uso combinado por 30 dias. A fluoxetina tem sido relacionada a reações extrapiramidais, bem como a sertralina, paroxetina e metoclopramida (Coulter, 1995; Lambert, 1998).

Omeprazol

O mediador final na secreção de ácido é a H^+K^+ ATPase (bomba de prótons) presente na membrana apical da célula parietal. O omeprazol é um inibidor irreversível desta enzima e consegue reduzir a produção diária de ácido em mais de 95% (Hardman, 1996).

É substrato e inibidor de CYP 2C19, aumentando fortemente os níveis séricos de citalopram, podendo aumentar ainda os níveis de fenitoína e diazepam (Hardman, 1996; Johnson, 1999); é um inibidor de CYP 3A e um indutor de CYP 1A2. Esses efeitos, teoricamente, podem alterar os níveis de antidepressivos metabolizados por essas vias como imipramina, clomipramina e amitriptilina; lembrando que várias enzimas estão envolvidas no metabolismo destas medicações. Semelhante a CYP 2D6, a CYP 2C19 tem mostrado polimorfismo genético: estudos mostram sua ausência em 3% da população branca e 20% da japonesa. Johnson *et al.* alertaram para a relação do omeprazol com arritmia cardíaca fatal (*torsades de pointes*) e QT prolongado quando associado com terfenadina e astemizol (Johnson, 1999).

Carbamazepina

É uma das drogas antiepilépticas mais prescritas, também utilizada em transtornos psiquiátricos, particularmente no transtorno de humor bipolar. É substrato de CYP 1A2, 2C8, 2C9/10 e 3A3/4. A CYP 3A4 é a principal via para sua biotransformação, representando de 30% a 50% do total de seu *clearance* (Spina, 1996). Para as drogas antiepilépticas, as interações farmacocinéticas são as mais presentes, mas as farmacodinâmicas também são relevantes (Patsalos, 2003).

Está propensa a interações clinicamente significativas por ter baixo índice terapêutico, isto é, pequenas mudanças na concentração plasmática podem resultar em perda da eficácia ou sinais de intoxicação, ser indutora de várias enzimas hepáticas e por gerar metabólito ativo, a carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E). A inibição da CYP 3A4 e da epóxido hidrolase, responsável pela conversão da carbamazepina-epóxido em diol inativo, e a indução de 2C19 e 3A3/4 consistem em importantes caminhos para suas interações.

Um estudo com 24 pacientes epiléticos, utilizando carbamazepina antes e após a introdução de ácido valpróico, não mostrou mudança nos níveis totais ou livres de carbamazepina, mas aumento significativo da concentração média do seu metabólito ativo, carbamazepina-epóxido (McKee, 1992). Em outro estudo, com crianças epiléticas, os níveis totais de carbamazepina estavam reduzidos, provavelmente

pelo aumento da taxa livre (deslocamento protéico da carbamazepina pelo ácido valpróico) com maior disponibilidade para metabolização; os níveis de carbamazepina-epóxido totais e livres estavam aumentados por deslocamento protéico e por inibição de sua transformação realizada pela epóxido hidrolase, enquanto o diol inativo estava reduzido (Liu, 1995). Na presença do ácido valpróico, poderemos observar sinais típicos de intoxicação pela carbamazepina sem mudança ou até redução na sua concentração, já que seu metabólito, carbamazepina-10,11-epóxido, também tem potencial neurotóxico. Para Spina *et al.*, o ácido valpróico pode deslocar a carbamazepina de sua ligação protéica, mas consideram este fato sem significado clínico (Spina, 1996).

Outros trabalhos referem que a carbamazepina aumenta o metabolismo do ácido valpróico reduzindo os benefícios esperados (Janicack, 1993; Yukawa, 1997). Yukawa *et al.* estudaram a influência da interação de drogas antiepilépticas sobre o ácido valpróico utilizando 792 níveis séricos de 400 pacientes pediátricos e adultos (Yukawa, 1997). Concluíram que a carbamazepina induz fortemente o *clearance* de ácido valpróico, advertindo para o risco de elevação dos níveis deste na retirada da carbamazepina e exemplificam com o relato de seis pacientes. Pisani referiu-se a estudos que mostram um aumento significativo no metabólito $\Delta 4$ -VPA através da estimulação do citocromo P450 pela fenitoína e carbamazepina, apontando este metabólito como um dos principais responsáveis pela hepatotoxicidade do ácido valpróico (Pisani, 1992). O mesmo autor relata que este metabólito causa extenso dano hepático em fígado de rato quando comparado com o próprio ácido valpróico. Esta associação pode gerar redução dos efeitos terapêuticos do ácido valpróico com aumento do seu potencial hepatotóxico e favorecimento do potencial neurotóxico da carbamazepina através de seu metabólito ativo.

Um estudo envolvendo 20 pacientes epiléticos não mostrou influência da paroxetina sobre a concentração da carbamazepina, valproato e fenitoína ou alterações significativas em suas taxas de ligações protéicas (Andersen, 1991).

Foram descritos dois casos de aumento da concentração com toxicidade pela carbamazepina após a introdução de fluoxetina e resolução após a retirada desta ou redução da carbamazepina (Pearson, 1990). Outro estudo composto por seis voluntários sadios encontrou tanto aumento na carbamazepina quanto no nível de seu metabólito ativo (Grimsley, 1991).

Em outra pesquisa, com pacientes epiléticos tratados cronicamente com carbamazepina, oito receberam fluoxetina 20 mg e sete fluvoxamina 100 mg por um período de três semanas, não havendo alteração na concentração da carbamazepina ou de seu metabólito ativo.

Gidal *et al.* não encontraram inibição da formação da carbamazepina-epóxido ao estudarem o efeito da fluoxetina e da norfluoxetina em microsoma hepático humano, assim como em 14 pacientes; concluíram que o aumento na concentração da carbamazepina não é devido à diminuição da formação da carbamazepina-epóxido, levantando a hipótese de ocorrerem outros mecanismos (Gidal, 1993).

Levy comentou que algumas interações com a carbamazepina permaneciam ainda inexplicadas como com a fluoxetina e fluvoxamina (Levy, 1995).

A descrição de um caso onde os autores atribuíram a elevação dos níveis de carbamazepina à utilização de sertralina levou Lane a relatar um estudo duplo-cego, placebo-controlado, onde não foram encontradas diferenças entre placebo e sertralina na concentração de carbamazepina (Lane, 1994).

Carbamazepina tem sido associada à diminuição da concentração de imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, clomipramina e paroxetina (Spina, 1995). Esses pacientes podem requerer dosagens mais elevadas de antidepressivos para uma resposta satisfatória. Também tem sido implicada em casos de síndrome serotoninérgica e parkinsonismo. Ela aumenta a função serotoninérgica cerebral e, em associação com ISRS, tem este efeito potencializado. Síndrome serotoninérgica foi descrita em paciente utilizando 200 mg de carbamazepina após 14 dias da introdução de 20 mg de fluoxetina (Dursun, 1993).

O parkinsonismo deve-se à inibição das projeções dopaminérgicas nigroestriatais. Dois casos de parkinsonismo foram descritos com a associação de fluoxetina à carbamazepina (Gernaat, 1991). Com ácido valpróico, há a descrição de uma paciente de 67 anos que desenvolveu síndrome parkinsoniana e icterícia colestática e hepatocelular após a introdução de carbamazepina (Froomes, 1994).

Neurotoxicidade do lítio sob baixas doses terapêuticas foi descrita em 41 casos localizados e 22% associados com carbamazepina (Emilien, 1996). Ataxia cerebelar restrita a membros superiores foi descrita em paciente com litemia de 0,8 mEq/L, quatro dias após a introdução de 400 mg de carbamazepina (Manto, 1996).

Disfunção do nó sinusal tem sido relatada tanto com lítio quanto com carbamazepina, apesar de rara; Steckler descreve cinco casos de disfunção do nó

sinusal ocorrendo em pacientes em uso de lítio, onde quatro destes também estavam em uso de carbamazepina (Steckler, 1994).

Ceftriaxona

É uma cefalosporina de terceira geração. Não foram localizadas interações entre as medicações pesquisadas.

Bromazepam

A fluvoxamina aumenta os níveis séricos e efeitos colaterais de alguns benzodiazepínicos, entre eles o bromazepam, com evidente comprometimento cognitivo (Van Harten, 1992).

Fenitoína

O metabolismo da fenitoína é hepático, podendo estar saturado mesmo em doses terapêuticas. Menos de 5% é excretada inalterada na urina e apresenta uma taxa de ligação protéica de 90%, em especial à albumina (Johnson, 1993).

É eliminada principalmente por hidroxilação para P-HPPH (P-hidroxifenitoína), correspondendo de 70% a 90% do *clearance*; esta reação é catalisada primariamente por CYP 2C9 e secundariamente pela CYP 2C19.

Foram localizadas descrições de interações entre a fenitoína e ISRS, carbamazepina e ácido valpróico.

Liu encontrou redução dos níveis de carbamazepina na associação com fenitoína em crianças epiléticas; o mecanismo envolve estimulação da CYP 3A4 pela fenitoína, aumentando o metabolismo da carbamazepina (Liu, 1995; Spina, 1996).

Um estudo utilizando preparações microsomais de fígado de rato reforçou a hipótese de que o ácido valpróico aumenta a toxicidade da fenitoína por inibir a epóxido hidrolase. O resultado desta inibição é a elevação da concentração do metabólito intermediário areno-óxido, altamente reativo, capaz de ligar-se de forma irreversível às proteínas microsomais, levando à toxicidade hepática (Wang, 1991). A presença da glutatona foi capaz de reverter essa ligação, reforçando seu papel protetor do fígado. Outro estudo avaliou a influência do ácido valpróico sobre a fenitoína, encontrando uma elevação dos seus níveis totais e fração livre (Lai, 1993); Janicack também faz referência ao aumento do risco de toxicidade pela fenitoína na associação do ácido valpróico (Janicack, 1993). Em animais de laboratório, a utilização de ácido valpróico com fenitoína gerou sinergismo na proteção ao estímulo convulsivo; os autores não encontraram alterações farmacocinéticas na fenitoína e concluíram por uma interação do tipo farmacodinâmico (Della Paschoa, 1998).

Os ISRS são capazes de inibirem a CYP 2C9 gerando aumento dos níveis de fenitoína (Schimer, 1997). Jalil descreveu dois casos de intoxicação em pacientes utilizando fenitoína na dose de 300 e 400 mg e medicados com fluoxetina 20 mg. Destacou que até aquela data não havia relato de interação entre fluoxetina e anticonvulsivantes (Jalil, 1992). No primeiro paciente, os níveis plasmáticos de fenitoína foram de 15 ug/mL para 35 ug/mL. No segundo, foram de 11,5 ug/mL para 47 ug/mL. No mesmo ano, Leander identificou potencialização do efeito anticonvulsivante da fenitoína e carbamazepina pela fluoxetina, utilizando modelo baseado na proteção contra convulsão induzida por eletrochoque em ratos, atribuindo ao incremento da atividade serotoninérgica das combinações, isto é, mecanismo farmacodinâmico de interação (Leander, 1992). Shader, em 1994, selecionou 23 casos de 169 suspeitos de intoxicação por associação entre fluoxetina e fenitoína. Destes, cinco foram revistos e puderam ser confirmados (Shader, 1994). Outros casos de intoxicação por fenitoína em pacientes que receberam fluoxetina foram descritos (Woops, 1994).

Já em estudo realizado com 20 pacientes epiléticos em uso de carbamazepina, ácido valpróico ou fenitoína, não houve alteração nas concentrações plasmáticas nem nas ligações protéicas na presença de paroxetina. Por outro lado, um paciente desenvolveu hematoma retroperitoneal por provável interação entre acenocumarol, paroxetina e fenitoína (Abad-Santos, 1995; Andersen, 1991).

Levi estudou a interação entre fenitoína e dezessete outras drogas. Nesse estudo, encontrou interação entre fenitoína e fluoxetina e entre fenitoína e imipramina, atribuídas à inibição de 2C19, que é uma via secundária no metabolismo da fenitoína mas também importante. Mais recentemente, encontramos o relato de intoxicação pela fenitoína após a introdução de fluvoxamina e a inibição de CYP 2C9 e 2C19 são os prováveis mecanismos (Levy, 1995).

Diazepam

O diazepam é substrato de CYP 2C19 (Cupp, 1998). A fluoxetina pode aumentar as concentrações de diazepam por inibição de seu metabolismo (Levy, 1995). Existem relatos de trabalhos em que a associação entre diazepam e amitriptilina gerou o aumento da concentração deste último e prejuízo na atenção e nos resultados de testes psicomotores.

O ácido valpróico desloca o diazepam de sua ligação protéica aumentando sua fração livre

(Janicack, 1993). A fluoxetina e a fluvoxamina aumentam os níveis de diazepam, enquanto a venlafaxina acelera seu metabolismo (Quinn, 1995).

Conclusões

A prescrição de múltiplas medicações é uma realidade que requer atenção e cuidado constante. Esse cuidado inclui a revisão das medicações em uso e o conhecimento extensivo destas, sempre tentando minimizar o número de substâncias utilizadas, monitorando e valorizando efeitos colaterais e tóxicos (Miyasaka, 2003).

Certamente, o estudo das interações medicamentosas constitui mais um desafio profissional que está apenas começando. A base para sua identificação e compreensão está no conhecimento de fisiologia, fisiopatologia, mecanismos de ação dos fármacos, mas também de uma atenção voltada à observação clínica do paciente, caracterizando sintomas e sua evolução ao longo do tratamento. Provavelmente, o futuro nos reserva formas mais claras de prevenção e identificação de efeitos farmacológicos indesejados, contribuindo assim para o sucesso terapêutico.

Agradecimentos

Aos colegas Gislaíne Oliveira, Marcelo Felipe e Rubem Menezes, pelo empenho no início deste trabalho. Ao Serviço de Psiquiatria do Hospital São Lucas da PUC-RS pelo apoio recebido, fundamental para a conclusão deste.

Referências bibliográficas

- ABAD-SANTOS, F.; CARCAS, A.J.; CAPITÁN, C.F.; FRIAS, J. - Retroperitoneal Haematoma in a Patient treated with Acenocoumarol, Phenytoin and Paroxetine. *Clin Lab Haem* 17: 195-7, 1995.
- ABBOTT, F.S.; KASSAM, J.; ORR, J.M.; FARREL, K.; - The Effect of Aspirin on Valproic acid Metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 40: 94-100, 1986.
- ALMEIDA, O.P.; RATTO, L.; GARRIDO, R.; TAMAI, S. - Fatores preditores e conseqüências clínicas do uso de múltiplas medicações em idosos atendidos em um serviço ambulatorial de saúde mental. *Rev Bras Psiquiat* 21: 152-7, 1999.
- ANDERSEN, B.B.; MIKKELSEN, M.; VESTERAGER, A.; DAM, M.; KRINTENSEN, H.B.; PEDERSEN, B.; ET AL - No Influence of the Antidepressant Paroxetine on Carbamazepine, Valproate and Phenytoin. *Epilepsy Res* 10: 201-4, 1991.
- BANNISTER, S.J.; HOUSER, V.P.; HULSE, J.D.; KISICKI, J.C.; RASMUSSEN, J.G.C. - Evaluation of the Potential for Interactions of Paroxetine with Diazepam, Cimetidine, Warfarin, and Digoxin. *Acta Psychiatr Scand* 80 (supp 350): 102-6, 1989.
- BOUWER, C.D. (LETTER) - Exacerbation of Respiratory Symptoms in Patients with Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 154: 712-3, 1997.
- CHANDRAGIRI, S.; PASOL, E.; GALLAGHER, R.M. - Lithium, ACE Inhibitors, NSAIDs, and Verapamil: a Possible Fatal Combination. *Psychosomatics*; 39: 281-2, 1998.
- CLAIRE, R.J.; SERVIS, M.E.; CRAM JR., D.L. (LETTER) - Potential Interaction between Warfarin Sodium and Fluoxetine. *Am J Psychiatry* 148: 1604, 1991.
- COULTER, D.M.; PILLANS, P.I. - Fluoxetine and Extrapyrimal Side Effects. *Am J Psychiatry* 152:122-5, 1995.
- CUPP, M.J.; TRACY, T.S. - Cytochrome P450: New Nomenclature and Clinical Implications. *Clinical Pharmacology* 57: 107-116, 1998.
- DELLA PASCHOA, O.E.; KRUK, M.R.; HAMSTRA, R.; VOSKUIL, R.A.; DANHOF, M. - Pharmacodynamic Interaction between Phenytoin and Sodium Valproate changes Seizure Thresholds and Pattern. *British Journal of Pharmacology* 125: 997-1004, 1998.
- DENT, L.A.; ORROCK, M.W. - Warfarin-fluoxetine and Diazepam-fluoxetine Interaction. *Pharmacotherapy* 17: 170-2, 1997.
- DEVULDER, J.; DE LAAT, M.; DUMOULIN, K.; RENSON, A.; ROLLY, G. - Nightmares and Hallucinations after long-term Intake of Tramadol Combined with Antidepressants. *Acta Clinica Belgica* 51: 184-6, 1996.
- DURSUN, S.M.; MATHEW, V.W.; REVELEY, M.A. - Toxic Serotonin Syndrome after Fluoxetine plus Carbamazepine. *The Lancet* 342: 442-3, 1993.
- EGBERTS, A.C.G.; TER BORGH, J.; BRODIE-MEIJER, C.C.E. - Serotonin Syndrome Attributed to Tramadol Addiction to Paroxetine Therapy. *International Clinical Psychopharmacology* 12: 181-2, 1997.
- EMILIEN, G.; MALOTEUX, J.M. - Lithium Neurotoxicity at low Therapeutic Doses - Hypotheses for Causes and Mechanism of Action Following a Retrospective Analysis of Published case Reports. *Acta Neurol Belg* 96: 281-93, 1996.
- ERESHEFSKY, L.; RIESENMAN, C.; LAM, Y.W.F. - Antidepressant Drug Interactions and the Cytochrome P450 System. *Clin Pharmacokinet* 29 (supp 1): 10-9, 1995.
- FROOMES, P.R.; STEWART, M.R. - A Reversible Parkinsonian Syndrome and Hepatotoxicity Following Addition of Carbamazepine to Sodium Valproate. *Aust NZ J Med* 24: 413-4, 1994.
- GERNAAT, H.B.P.E.; VAN DE WOUDE, J.; TOUW, D.J. - Fluoxetine and Parkinsonism in Patients taking Carbamazepine. *Am J Psychiatry* 148: 11, 1991.
- GIDAL, B.E.; ANDERSON, G.D.; SEATON, T.L.; MIYOSCHI, H.R.; WILENSKY, A.J. - Evaluation of the Effect of Fluoxetine on the Formation of Carbamazepine Epoxide. *Therapeutic Drug Monitoring* 15: 405-9, 1993.
- GIUSTI, P.; BURIANI, A.; CIMA, L.; LIPARTITI, M. - Effect of Acute and Chronic Tramadol on [3H]-5-HT uptake in rat Cortical Synaptosomes. *British Journal of Pharmacology* 122: 303-6, 1997.
- GRIMSLEY, S.R.; JANN, M.W.; CARTER, G.; D'MELLO, A.; D'SOUZA, M.J. - Increased Carbamazepine Plasma Concentrations after Fluoxetine Coadministration. *Clin Pharmacol Therapeutics* 50: 10-5, 1991.
- GRUCHALA R. - Clinical Assessment of Drug Induced Disease. *Lancet* 356: 1505-11, 2000.
- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. - Goodman & Gilman - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica McGraw Hill*, 9ª ed., 1996.
- JALIL, P. (LETTER) - Toxic Reaction Following the Combined Administration of Fluoxetine and Phenytoin: two case Reports. *J Neurol Neurosurg and Psych* 55: 412-3, 1992.
- JANICKACK, P.G. - The Relevance of Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring: Anticonvulsant Mood Stabilizers and Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 54 (supp 9): 35-41, 1993a.
- JOHNSON, A.G.; SEIDEMAN, P.; DAY, R.O. - Adverse Drug Interactions with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). *Drug Safety* 8: 99-127, 1993.
- JOHNSON, M.D.; NEWKIRK, G.; WHITE JR. - Clinically Significant Drug Interactions. *Postgraduate Medicine* 105: 193-222, 1999.
- LAI, M.; HUANG, J. - Dual Effect of Valproic acid on the Pharmacokinetics of Phenytoin. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 14: 365-70, 1993.
- LAMBERT, M.T.; TRUTIA, C.; PETTY, F. - Extrapyrimal Adverse Effects Associated with Sertralina. *Prog Neuro-Psychopharmacol and Biol Psychiat* 22: 741-8, 1998.
- LANE R.M. (LETTER) - Carbamazepine and Sertralina. *New Zealand Medical Journal* 107: 209, 1994.
- LANE R.M. - SSRIs and Hyponatraemia. *BJCP* 51: 144-6, 1997.
- LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. - Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA* 279: 1200-5, 1998.
- LEANDER, J.D. - Fluoxetine, a Selective Serotonin-uptake Inhibitor, Enhances the Anticonvulsant Effects of Phenytoin, Carbamazepine, and Amelotolide (LY201116). *Epilepsia* 33: 573-6, 1992.
- LEMBERG, L.; ROWE, H.; BOSOMWORTH, J.C.; TENBARGE, J.B.; BERGSTROM, R.F. - The Effects of Fluoxetine on the Pharmacokinetics and Psychomotor Responses of Diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 43: 412-9, 1988.
- LEVY, R.H. - Cytochrome P450 Isozymes and Antiepileptic Drug Interactions. *Epilepsia* 36 (supp 5): S8-S13, 1995.
- LIU H., DELGADO M. - Interactions of Phenobarbital and Phenytoin with Carbamazepine and its Metabolites Concentrations, Concentration Ratios, and Level/dose Ratios in Epileptic Children. *Epilepsia* 36: 249-54, 1995.
- LLORENTE, M.D.; GORELICK, M.; SILVERMAN, M.A. - Sertraline as the Cause of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *J Clin Psychiatry* 55: 543-4, 1994.
- MADSEN H., ENNGAARD T.P., HANSEN L.L., KLITGAARD N.A., BRÖSEN K. - Fluvoxamine Inhibits the CYP2C9 Catalyzed Biotransformation of Tolbutamide. *Clin Pharmacol Ther* 69: 41-7, 2001.
- MAMIYA K., KOJIMA K., YUKAWA E., HIGUCHI S., IERI I., NINOMIYA H., ET AL - Phenytoin Intoxication induced by Fluvoxamine. *Therapeutic Drug Monitoring* 23: 75-7, 2001.
- MANTO, M.U.; JACQUY, J.; HILDEBRAND, J. - Cerebellar Ataxia in upper Limbs Triggered by Addition of Carbamazepine to Lithium Treatment. *Acta Neurol Belg* 96: 316-7, 1996.
- MARAR, I.E.; TOWERS, A.L.; MULSANT, B.H.; POLLOCK, B.G.; AMICO, J.A. - Effect of Paroxetine on Plasma Vasopressina and Water load Testing in Elderly Individuals. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 13: 212-6, 2000.
- MARCOLIN, M.^a - Interações Farmacológicas com Drogas Psiquiátricas. *MEDSI*; 1998. 408p.
- MARTINEZ, C.; ALBERT, C.; AGÜNDEZ, J.A.G.; HERRERO, E.; CARRILLO, J.A.; MÁRQUEZ, M.; ET AL - Comparative in vitro and in vivo Inhibition of Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H2-receptor Antagonists. *Clin Pharmacol Ther* 65: 369-76, 1999.
- MASON, B.J.; BLACKBURN, K.H. - Possible Serotonin Syndrome Associated with Tramadol and Sertraline Coadministration. *The Annals of Pharmacotherapy* 31: 175-7, 1997.
- McKIE, P.J.W.; BLACKLAW, J.; BUTLER, E.; GILLHAM, R.A.; BRODIE, M.J. - Validity and Clinical Relevance of the Interaction between Sodium Valproate and Carbamazepine in Epileptic Patients. *Epilepsy Res* 11: 193-8, 1992.
- MITCHELL, P.B. - Drug Interactions of Clinical Significance with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Drug Safety* 17: 390-406, 1997.
- MİYASAKA, L.S.; ATALLAH, A.N. - Risk of drug Interactions: Combination of Antidepressants and other Drug. *Rev Saúde Pública* 37: 212-5, 2003.
- MONSTRATUC, J.L.; LLAU, M.E.; RASCOL, °; SENARD, J.M. - Drug-induced Parkinsonismo: a Review. *Fundam Clin Pharmacol* 8: 293-306, 1994.

- PATSALOS, P.N.; FRÖSCHER, W.; PISANI, F.; VAN RIJN, C.M. - The Importance of drug Interactions in Epilepsy Therapy. *Epilepsia* 43: 365-85, 2002.
- PATSALOS, P.N.; PERUCCA, E. - Clinically Important Drug Interactions in Epilepsy: General Features and Interactions between Antiepileptic Drugs. *Lancet Neurology* 2: 347-56, 2003.
- PEARSON, H.J. (LETTER) - Interaction of Fluoxetine with Carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 51: 126, 1990.
- PIRES, J.G.P.; FONSECA, F.C.G.; WOELFFEL, A.B.; FUTURO-NETO, H.A. - Evidence of Interaction between Fluoxetine and Isosorbide Dinitrate on Neuroleptic-induced CAtalepsy in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 31: 417-20, 1998.
- PISANI, F. - Influence of Co-medication on the Metabolism of Valproate. *Pharm Weekbl* 14: 108-13, 1992.
- PRESKORN, S. - Clinically Relevant Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: an Overview with Emphasis on Pharmacokinetics and Effects on Oxidative Drug Metabolism. *Clin Pharmacokinet* 32 (supp 1): 1-21, 1997.
- QUINN, D.I.; DAY, R.O. - Drug Interactions of Clinical Importance: an Updated Guide. *Drug Saf* 12:393-452, 1995.
- RICHELSON, E. - Pharmacokinetic Drug Interactions of new Antidepressants: a Review of the Effects on the Metabolism of other Drugs. *Mayo Clin Proc* 72: 835-47, 1997.
- RICHELSON, E. - Pharmacokinetic Interactions of Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 59 (supp 10): 22-6, 1998.
- SAFFER, D.; COPPEN, A. - Furosemide : a Safe Diuretic during Lithium Therapy? *J Affective Disord* 5: 289-92, 1983.
- SCHMIDER, J.; GREENBLATT, D.J.; VON MOLTKE, L.L.; KARSOV, D.; SHADER, R. - Inhibition of CYP2C9 by Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in vitro: Studies of Phenytoin p-hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 44: 495-8, 1997.
- SHAD, M.U.; HARVEY, A.T.; LUCOT, J.B. (LETTER) - A Possible Pharmacokinetic Interaction between Fluoxetine and Acetylsalicylic acid. *J Clin Psychiatry* 58: 549-50, 1997.
- SHADER, R.I.; GREENBLATT, D.J.; VON MOLTKE, L.L (EDITORIAL) - Fluoxetine Inhibition of Phenytoin Metabolism. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 14: 375-6, 1994.
- SPINA, E.; AVENOSO, A.; CAMPO, G.M. - The Effect of Carbamazepine on the 2-Hydroxylation of Desipramine. *Psychopharmacology Berl* 117: 413-6, 1995.
- SPINA, E.; PISANI, F.; PERUCCA, E. - Clinically Significant Pharmacokinetic Drug Interactions with Carbamazepine. *Clin Pharmacokinet* 31: 198-214, 1996.
- STECKLER, T.L. - Lithium and Carbamazepine-associated Sinus Node Dysfunction: Nine-year Experience in a Psychiatric Hospital. *J Clin Pharmacol* 14: 336-9, 1994.
- STEFFENS, D.C.; KRISHNAN, K.R.R. - Metabolism, Bioavailability, and Drug Interactions. *Clinics in Geriatric Medicine* 14: 17-31, 1998.
- SUCAR, D.D. - Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. *Rev Bras de Psiq* 22: 134-7, 2000.
- THASE, M.E. - Effects of Venlafaxine on Blood Pressure: a Meta-analysis of Original data from 3744 Depressed Patients. *J Clin Psychiatry* 59: 502-8, 1998.
- THOMAS, A.R.; CHAN, L-N.; BAUMAN, J.L.; OLOPADE, C.O. - Prolongation of the QT Interval related to Cisapride-diltiazem Interaction. *Pharmacotherapy* 18: 381-5, 1998.
- THUMMEL, K.E.; LEE, C.A.; NELSON, S.D.; SLATTERY, J.T. - Oxidation of Acetaminophen to N-acetyl-p-aminobenzoquinone imine by Human CYP3A4. *Biochemical Pharmacology* 45: 1563-9, 1993.
- TUNE, L.; BYLSMA, F.W.; HILT, D.C. - Anticholinergic Delirium caused by Topical Homatropine Ophthalmologic Solution: Confirmation by Anticholinergic Radioreceptor Assay in two cases. *J Neuropsychiatry* 4: 195-7, 1992.
- VAN HARTEN, J.; HOLLAND, R.L.; WESNES, K. - Influence of Multiple-dose Administration of Fluvoxamine on the Pharmacokinetics of the Benzodiazepines Bromazepam and Lorazepam: a Randomized Cross-over Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2: 381-7, 1992.
- VERME-GIBBONEY, C. - Oral Angiotensin-converting-enzyme Inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm* 54: 2689-703, 1997.
- VISKIN, S. - Long QT Syndromes and Torsades de pointes. *The Lancet* 354: 1625-33, 1999.
- WAGER, E.; TOOLEY, P.J.H.; PEARCE, G.L.; WILTON, L.V.; MANN, R.D. - A Comparison of two Cohort Studies Evaluating the Safety of Cisapride: Prescription-event Monitoring and a large Phase IV Study. *Eur J Clin Pharmacol* 52: 87-94, 1997.
- WALKER, A.M.; SZENEKE, P.; WEATHERBY, L.B.; DICKER, L.W.; LANZA, L.L.; LOUGHLIN, J.E.; YEE, C.L.; DREYER, N.A. - The Risk of Serious Cardiac Arrhythmias among Cisapride users in the United Kingdom and Canada. *Am J Med* 107: 356-62, 1999.
- WANG, S.; LAI, M.; HUANG, J. - Increased Microsomal Irreversible Binding of Phenytoin by Valproic acid. *Biochemical Pharmacology* 42: 1143-4, 1991.
- WILSON, L.B.; WOODWARD, A.M.; FERRARA, J.J. - An acute Dystonic Reaction with long-term use of Ranitidine in an Intensive care unit Patient. *J LA State Med Soc* 149: 36-8, 1997.
- WILTINK, E.H. - Medication Control in Hospitals: a Practical Approach to the Problem of Drug-drug Interactions. *Pharm World Sci* 20: 173-7, 1998.
- WONG SHE, E.N.; BLACK, P. - Confusion and Hyponatraemia in a Patient treated with Fluoxetine. *New Ethicals* November 65-6, 1996.
- WOODS, D.J.; COULTER, D.M.; PILLANS, P. (LETTER) - Interaction of Phenytoin and Fluoxetine. *New Zealand Medical Journal* 107: 19, 1994.
- WYNN, R.L. - Dental Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Prostaglandin-based drug Interactions, part two. *General Dentistry* march: 104-10, 1992.
- YOUNG, C.R.; MAZURE, C. - Fulminant Hepatic Failure from Acetaminophen in an Anorexic Patient treated with Carbamazepine. *J Clin Psychiatry* 59: 622, 1998.
- YUE, Q.T.; TOMSON, T.; SAWE, J. - Carbamazepine and Cigarette Smoking induce Differentially the Metabolism of Codeine in Man. *Pharmacogenetics* 4: 193-8, 1994.
- YUKAWA, E.; HONDA, T.; OHDO, S.; HIGUCHI, S.; AOYAMA, T. - Detection of Carbamazepine-induced Changes in Valproic acid Relative Clearance in Man by Simple Pharmacokinetic Screening. *J Pharm Pharmacol* 49: 751-6, 1997.
- ZHAO, Q.; WOJCIK, M.A.; PARIER, J.L.; PESCO-KOPLOWITZ, L. - Influence of Coadministration of Fluoxetine on Cisapride Pharmacokinetics and QTc Intervals in Healthy Volunteers. *Pharmacotherapy* 21: 149-57, 2001.