

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA-BIOQUÍMICA**

GABRIEL LOURENÇO BISPO

**FLUOXETINA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A QUAIS RISCOS A
POPULAÇÃO IDOSA ESTÁ EXPOSTA COM O AUMENTO DO CONSUMO DESSE
FÁRMACO?**

**São Paulo
2024**

GABRIEL LOURENÇO BISPO

**FLUOXETINA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A QUAIS RISCOS A
POPULAÇÃO IDOSA ESTÁ EXPOSTA COM O AUMENTO DO CONSUMO DESSE
FÁRMACO?**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade de São Paulo
como exigência parcial para obtenção do
título de bacharel em Farmácia e
Bioquímica

Orientador(a): Prof.(a). Dr(a) Ligia Ferreira
Gomes

São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe pelo cuidado e carinho durante todos esses anos de formação. Aos meus amigos, que foram um porto seguro dentro da universidade, compartilhando dúvidas e euforia. À minha esposa, minha principal incentivadora, que caminhou comigo e lapidou minha resiliência durante todos esses anos de graduação. Por fim, agradeço à Profa. Dra. Lígia Ferreira Gomes, que me acompanhou em boa parte da graduação, em diversos projetos de extensão relacionados ao cuidado interprofissional em saúde.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
1.1 O tratamento das doenças crônicas e da depressão na população idosa.....	9
1.2 Fluoxetina.....	11
2 OBJETIVO.....	13
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3.1 Estratégia de Busca e critérios de inclusão.....	13
3.2 Critérios de Exclusão.....	14
4 RESULTADOS.....	14
5 DISCUSSÃO.....	19
6 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	-	Serotonina
ADT	-	Antidepressivos tricíclicos
DCNTs	-	Doenças Crônicas não Transmissíveis
IMAO	-	Inibidores da monoamina oxidase
IRSN	-	Inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina
ISRS	-	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina
ODV	-	O-desmetilvenlafaxina
QTc	-	Intervalo QT corrigido
RAM	-	Reações adversas a medicamentos
SERT	-	Bomba de recaptação de serotonina
SS	-	Síndrome Serotoninérgica
Tdp	-	Torsades de Pointes

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Dimensões dos sintomas de um episódio depressivo maior.....	10
Figura 2 - Infrarregulação dos autoreceptores de 5-HT.....	11
Figura 3 – Fluoxetina.....	12
Figura 4 - Aquisição de Fluoxetina pelo Governo de São Paulo de 2014 até 2023.....	13

BISPO, L. G. **Fluoxetina e interações medicamentosas**: a quais riscos a população idosa está exposta com o aumento do consumo desse fármaco? 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia-Bioquímica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

RESUMO

O processo de envelhecimento impõe condições que tornam o manejo clínico mais complexo, especialmente no tratamento de transtornos psiquiátricos, como a depressão. Este trabalho investiga os potenciais riscos associados ao consumo de fluoxetina por idosos, uma vez que essa faixa etária costuma apresentar condições que exigem cuidados clínicos mais delicados, devido a comorbidades e polifarmácia, comumente relacionados. A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão narrativa da literatura, consultando as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *PubMed*, *Scielo*, *Cochrane Library* e *Clinical Trials* com foco em relatos clínicos sobre eventos adversos relacionados ao uso da fluoxetina em idosos. Os resultados obtidos trouxeram casos em que o uso da fluoxetina pode estar associado a um aumento do comprometimento psicomotor, piora do estado mental, agravamento de condições cardíacas e de coagulação, além da possibilidade de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Conclui-se que o uso de fluoxetina pode exacerbar os efeitos adversos de outros fármacos utilizados no tratamento de comorbidades comuns em idosos, seja por sinergismo ou por interações farmacocinéticas, expondo os pacientes a complicações decorrentes de interação medicamentosa.

Palavras-chave: Idosos, fluoxetina, interação medicamentosa, polifarmácia.

BISPO, L. G. **Fluoxetine and drug interactions:** what risks is the elderly population exposed to with the increased consumption of this drug? 2024. Course Conclusion Paper (Bachelor's Degree in Pharmacy-Biochemistry) - Faculty of Pharmaceutical Sciences - University of São Paulo, São Paulo, 2024.

ABSTRACT

The aging process imposes conditions that make clinical management more complex, particularly in the treatment of psychiatric disorders such as depression. This paper investigates the potential risks associated with fluoxetine consumption by the elderly, as this age group often presents conditions requiring more delicate clinical care due to common comorbidities and polypharmacy. The research was conducted through a narrative literature review, consulting databases such as the Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scielo, Cochrane Library, and Clinical Trials, focusing on clinical reports of adverse events related to fluoxetine use in elderly patients. The findings presented cases in which fluoxetine use may be associated with increased psychomotor impairment, worsening of mental state, aggravation of cardiac and coagulation conditions, and the potential development of serotonin syndrome. It is concluded that fluoxetine use can exacerbate the adverse effects of other drugs used in the treatment of common comorbidities in the elderly, either through synergism or pharmacokinetic interactions, thereby exposing patients to complications resulting from drug interactions.

Keywords: Elderly, fluoxetine, drug interaction, polypharmacy.

1 INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população brasileira, observa-se um aumento substancial na prevalência das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNTs), especialmente frequentes entre os idosos. Esse fenômeno, somado ao maior uso de medicamentos para condições como depressão, destaca a importância de um manejo cuidadoso, visto que os idosos são particularmente suscetíveis a interações medicamentosas. Além disso, a pandemia de COVID-19 agravou esse quadro, alterando padrões de cuidado e resultando em subdiagnóstico e negligência no tratamento dessas condições (Silva *et al.*, 2023). A polifarmácia, um cenário comum nessa faixa etária, devido à coexistência de múltiplas condições crônicas, eleva ainda mais o risco de complicações. Embora não haja consenso quanto ao número exato de medicamentos que caracterizam a polifarmácia, ela é um fator de risco associado ao aumento das DCNTs entre os idosos (Silva *et al.*, 2023).

Diante desse panorama, é essencial discutir os possíveis riscos das interações medicamentosas em idosos, especialmente em relação à fluoxetina, que é amplamente prescrita para o tratamento da depressão nessa população. O uso concomitante da fluoxetina com tratamentos de outras DCNTs pode resultar em complicações significativas. Para analisar esses riscos, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, incluindo relatos de casos das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *PubMed*, *Scielo*, *Cochrane Library* e *Clinical Trials*.

Os relatos identificados apontam para efeitos adversos graves, que correspondem ao agravamento de eventos relacionados com a fluoxetina, como: prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc), riscos de hemorragia, além de efeitos psicomotores e alterações no estado mental, que podem evoluir para uma Síndrome Serotoninérgica (SS). Esses eventos podem ser particularmente perigosos ou letais em pacientes idosos, devido à maior fragilidade e vulnerabilidade desta população.

1.1 O tratamento das doenças crônicas e da depressão na população idosa

O Estatuto da Pessoa Idosa, instituído para regular os direitos das pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, incumbe o poder público de garantir um acesso digno à saúde (Brasil, 2003), especialmente em resposta ao franco envelhecimento da população brasileira. Esse processo de envelhecimento demográfico reforça a crescente necessidade de políticas públicas voltadas para essa faixa etária. Conforme o Censo Demográfico de 2022, o número de pessoas com 65 anos ou mais chegou a 22.169.101, representando 10,9% da população, o que configura um aumento de 57,4% em comparação a 2010, quando esse grupo correspondia a 7,4% do total. Além disso, a população de 60 anos, ou mais, atingiu 32.113.490 pessoas, correspondendo a 15,6% da população, um crescimento de 56,0% em relação a 2010 (IBGE, 2023).

Esse rápido envelhecimento demográfico traz consigo desafios importantes, particularmente na área da saúde, com o aumento na prevalência de doenças crônicas de manejo complexo, como a depressão. Em 2019, 13,2% dos idosos entre 60 e 64 anos foram diagnosticados com depressão, evidenciando a vulnerabilidade desse grupo às doenças mentais (IBGE, 2019).

O transtorno de humor mais conhecido e amplamente reconhecido é o transtorno depressivo maior, caracterizado por pelo menos um episódio depressivo no qual o paciente apresenta humor deprimido, apatia ou, no mínimo, mais quatro dos sintomas apresentados na figura 1 (Stahal, 2014). No entanto, essa condição é frequentemente subtratada e seu manejo, muitas vezes, negligenciado (Goodman *et al.*, 2011). O tratamento predominante baseia-se na hipótese monoaminérgica clássica, que evoluiu para a hipótese dos receptores monoaminérgicos. A maioria dos antidepressivos modernos atua estimulando a neurotransmissão, para compensar a deficiência de neurotransmissores pós-sinápticos. Nesse contexto, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina e paroxetina, e os inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN), como desvenlafaxina, venlafaxina e vortioxetina, são as principais opções de tratamento. Esses medicamentos apresentam vantagens significativas em relação aos antidepressivos tricíclicos (ADT), particularmente

em termos de eficácia e tolerabilidade (Karabin; Biala; Kruk-Slomka, 2023; Dale; Bang-Andersen; Sánchez, 2015).

Figura 1- Dimensões dos sintomas de um episódio depressivo maior



Fonte: Stahal (2014).

Outro aspecto relevante, associado ao cenário da mudança demográfica em curso, é a frequência de uso de múltiplos medicamentos pelos idosos, fenômeno conhecido como polifarmácia. Conforme a Organização Mundial da Saúde, polifarmácia refere-se ao consumo simultâneo de cinco ou mais medicamentos por um paciente e, mesmo sendo uma prática frequentemente observada na população idosa, não tem uma definição rigorosa estabelecida (OMS, 2019). As alterações fisiológicas naturais do envelhecimento tornam os idosos particularmente suscetíveis aos problemas relacionados ao uso de múltiplos medicamentos, o que pode agravar o risco de reações adversas e interações medicamentosas (Lucchetti *et al.*, 2010).

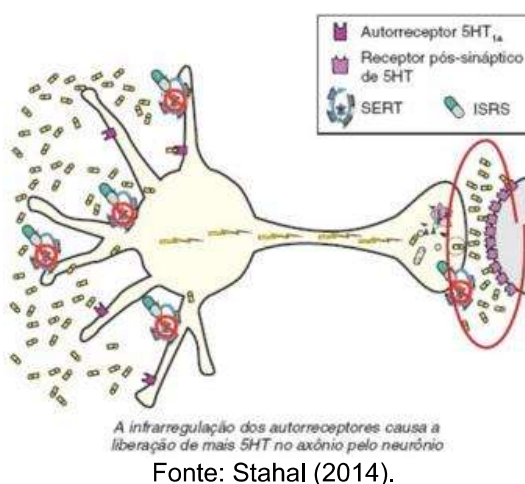
As reações adversas a medicamentos (RAM) em idosos constituem uma preocupação significativa, uma vez que a capacidade de metabolização de fármacos diminui com a idade, acompanhada de alterações farmacocinéticas, farmacodinâmicas, e da prevalência da polifarmácia (Kim *et al.*, 2019). Estes fatores, isolados, ou não, podem resultar em interações medicamentosas, nas quais a resposta farmacológica aos medicamentos é alterada quando administrados simultaneamente (Secoli, 2001), agravando ainda mais a condição da população idosa, já fragilizada por uma maior predisposição a doenças crônicas. Com isto, aumenta a prevalência e a gravidade das

interações observadas, o que exige maior cuidado no manejo farmacológico dos idosos (Barbosa; Medeiros, 2018).

1.2 Fluoxetina

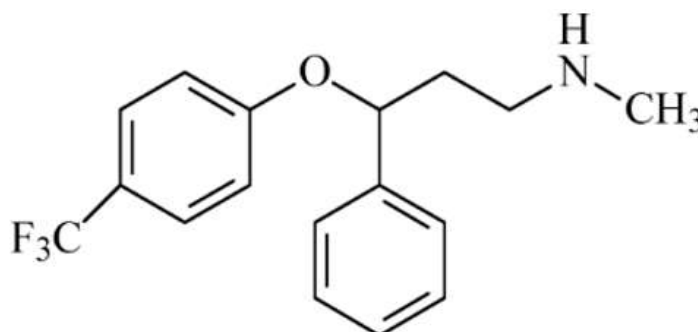
A fluoxetina pertence à classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs), fármacos que inibem seletivamente o transportador pré-sináptico exclusivo para serotonina (SERT), aumentando a concentração de serotonina (5-HT) na região somatodendrítica. Isso resulta na sensibilização dos autoreceptores de 5-HT, o que impede uma regulação adequada do pulso serotoninérgico e provoca um aumento na liberação de 5-HT no axônio (Stahal, 2014).

Figura 2 - Infrarregulação dos autoreceptores de 5-HT



Com fórmula molecular $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$, a fluoxetina é uma 3-fenoxi-3-fenilpropilamina com um grupo trifluormetil na posição 4 do grupo fenoxi, uma característica que garante a seletividade ao transportador de serotonina. De estrutura semelhante à serotonina, a fluoxetina ocupa o mesmo sítio que o neurotransmissor, impedindo sua ligação ao SERT (Foye; Lemke; Williams, 2013).

Figura 3 - Fluoxetina



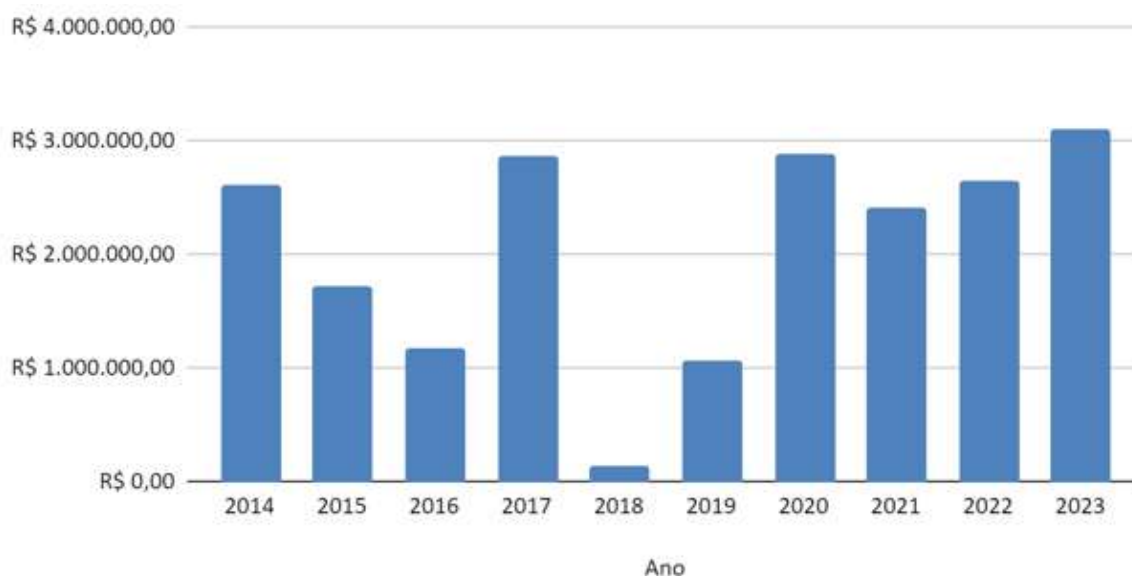
Fonte Wille *et al.* (2008).

Ela deve ser usada com cautela, pois se liga fortemente a proteínas plasmáticas (Wille *et al.*, 2008) e é uma potente inibidora das enzimas do citocromo P450, como CYP2D6 e CYP3A4, inibindo de forma mais fraca as CYP2C9 e CYP2C19. Com uma meia-vida longa de cerca de 53 horas (Goodman *et al.*, 2011), é o único ISRS com farmacocinética não linear. Isso ocorre porque a fluoxetina é um substrato da CYP2D6, a qual inibe, atrasando seu próprio metabolismo e resultando na produção de seu metabólito ativo, a norfluoxetina, que tem uma meia-vida ainda maior e igual capacidade de inibição da CYP2D6 (Bahar *et al.*, 2018).

Segundo a Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, a fluoxetina foi o fármaco mais utilizado por pacientes diagnosticados com depressão. No entanto, há uma lacuna de informações mais atuais sobre seu consumo, uma vez que a fluoxetina faz parte dos medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Brasil, 2022) e não consta na base de dados do DataSUS. Além disso, desde novembro de 2021, farmácias do setor privado não têm a obrigatoriedade de notificar a ANVISA sobre vendas de medicamentos sujeitos a controle especial (Brasil, 2021).

Dessa forma, o acesso a informações sobre o consumo da fluoxetina, ao menos no setor público, deve ser feito de maneira individualizada por estado ou município. Assim, o Gráfico 1, construído a partir de dados fornecidos pelo Governo de São Paulo, ilustra o crescimento na compra de fluoxetina desde 2018, atingindo um pico em 2023.

Figura 4 - Aquisição de Fluoxetina pelo Governo de São Paulo de 2014 até 2023



Fonte: Adaptado de Fala SP (2024).

2 OBJETIVO

Identificar e discutir os principais riscos associados ao consumo de Fluoxetina na população idosa, com foco nas interações medicamentosas e nos mecanismos envolvidos nesses eventos adversos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Estratégia de Busca e critérios de inclusão

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura para identificar artigos relevantes à pergunta: “Fluoxetina e interações medicamentosas: A quais riscos a população idosa está exposta com o aumento do consumo desse fármaco?”

As buscas foram realizadas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Scielo, Cochrane Library e Clinical Trials, utilizando os descritores Mesh/DeCS: “Fluoxetine”, “Sarafem”, “Fluoxetine Hydrochloride”, “Prozac”, “Aged”,

“Elderly”, “Drug interaction”, “Polypharmacy” e “Polymedication”. Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, publicados até o dia 5 de maio de 2024.

3.2 Critérios de Exclusão

Foram removidos 289 artigos duplicados, 213 que não atendiam adequadamente à pergunta da pesquisa, com base na análise dos títulos e resumos, e 36 foram excluídos por indisponibilidade de acesso ao texto completo via VPN USPnet.

4 RESULTADOS

A pesquisa com os descritores mencionados resultou na obtenção de 253 artigos na base de dados PubMed, 255 na Biblioteca Virtual em Saúde, 44 na Cochrane Library, 1 na Scielo e 4 estudos clínicos em andamento no Clinical Trials, totalizando 557 artigos.

Após a aplicação dos critérios de exclusão, restaram 40 artigos. Entre esses, foram incluídos relatos de casos clínicos que abordavam idosos com quadro depressivo (considerando como idosos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos). Artigos de revisão e metanálises, cuja publicação verificou-se, geralmente, anterior ao conjunto dos casos clínicos selecionados, foram utilizados como referência do conhecimento consolidado sobre os problemas relacionados à Fluoxetina, relevante para a discussão dos achados clínicos mais recentes. Desse modo, nove relatos de casos foram selecionados e estão apresentados a seguir:

Caso 1: Wei *et al.* (2017): *QTc prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of fluoxetine and amiodarone in a patient with implantable cardioverter–defibrillator.*

O caso descreve um paciente idoso de 62 anos, em uso de fluoxetina 20 mg para tratamento de depressão, que havia passado recentemente por um procedimento para implante de um cardioversor desfibrilador devido a uma cardiomiopatia dilatada. Três dias após o implante, ele apresentou um prolongamento anormal do intervalo QT corrigido (QTc), sendo então administrada amiodarona, com uma dose de 450 mg por via intravenosa e 600 mg por via oral.

No entanto, 13 horas após a administração, o paciente desenvolveu um episódio de Torsades de Pointes (TdP). Para controle do quadro, foram administrados 25 g de magnésio e 15 g de potássio, e tanto a fluoxetina quanto a amiodarona foram suspensas.

Caso 2: Warner *et al.* (2017): *Serotonergic medications, herbal supplements, and perioperative serotonin syndrome.*

Foi relatado o caso de um paciente de 72 anos, hipertenso, com fibrilação atrial e depressão, que fazia uso diário de aciclovir 400 mg, digoxina 125 µg, fluoxetina 40 mg, lisinopril 20 mg, metoprolol 100 mg, rivaroxabana 10 mg e cúrcuma (turmeric) 400 mg. O paciente foi admitido para realização de uma biópsia de medula óssea. Antes do procedimento, recebeu duas doses de fentanil 50 µg. Após a administração da segunda dose, o paciente deixou de responder a estímulos e apresentou convulsões, com olhos revirados, dentes cerrados, atividade muscular profunda e pulso de aproximadamente 120 bpm. O quadro foi revertido após a administração de naloxona 80 µg, sugerindo uma possível síndrome serotoninérgica.

Caso 3: de Maistre *et al.* (2002): *Severe bleeding associated with use of low molecular weight heparin and selective serotonin reuptake inhibitors.*

Idosa, 78 anos, que fazia uso de fluoxetina há cerca de um ano e iniciou tratamento com tinzaparina para uma trombose venosa severa na perna direita. No entanto, cinco dias após o início do tratamento, a paciente foi admitida no pronto-socorro com fortes dores abdominais. Ao ser examinada, apresentava pressão arterial de 80/50 mmHg e nível de hemoglobina de 4,4 g/dL. Uma tomografia abdominal revelou a presença de um grande hematoma retroperitoneal e parietal, o que levou à necessidade de uma laparotomia de emergência. Todos os medicamentos em uso foram suspensos.

Caso 4: Benazi (1999): *Venlafaxine-fluoxetine interaction.*

Foram apresentados quatro casos de interação medicamentosa entre fluoxetina e venlafaxina, sendo dois deles referentes a pacientes idosos. O primeiro caso envolve um homem de 62 anos, diagnosticado com depressão maior e tratado diariamente com fluoxetina 20 mg. Para potencializar os efeitos antidepressivos, foi adicionada venlafaxina 37,5 mg. No entanto, após dois dias, o paciente relatou dificuldade severa para urinar, embora não tenha apresentado outros efeitos anticolinérgicos. Duas semanas depois, a venlafaxina foi descontinuada, e o paciente não relatou mais dificuldades urinárias.

O segundo caso, relatado por Benazzi (1999), descreve um homem de 73 anos com depressão maior, também tratado com 20 mg de fluoxetina diariamente. Após um período de recidiva, a venlafaxina 37,5 mg foi prescrita. Um mês após o início da combinação dos medicamentos, o paciente relatou sintomas como boca seca, constipação e dificuldade para urinar. Seis meses depois, a venlafaxina foi suspensa, e os sintomas cessaram. Em nenhum dos dois casos os pacientes relataram o uso de outros medicamentos concomitantes.

Caso 5: Benazi (1997): *Venlafaxine-fluoxetine-nortriptyline interaction.*

Idosa de 70 anos, diagnosticada com desordem depressiva maior, foi tratada por um ano com fluoxetina 20 mg e nortriptilina 20 mg diariamente. Durante esse período, a paciente apresentou efeitos anticolinérgicos moderados, como boca seca e constipação, mas seu quadro mostrava melhora progressiva. No entanto, houve uma recidiva do quadro depressivo, mesmo com a manutenção do tratamento. Diante disso, a fluoxetina foi descontinuada e substituída por venlafaxina 75 mg ao dia. Após quatro semanas, as crises depressivas foram controladas, mas a paciente passou a apresentar efeitos anticolinérgicos significativos, como constipação, boca seca e visão turva. Como medida para controlar os sintomas adversos e prevenir novas crises, a dose de venlafaxina foi reduzida para 37,5 mg.

Caso 6: Droulers *et al.* (1997): *Decrease of valproic acid concentration in the blood when coprescribed with fluoxetine.*

Foram relatados dois casos em que se observou a diminuição da concentração de ácido valproico após o uso de fluoxetina. No primeiro caso, uma paciente idosa de 67 anos, hipertensa, hipercolesterolêmica e epilética, apresentou sintomas depressivos, levando à adição de fluoxetina ao seu tratamento. Antes do início do consumo da fluoxetina, os níveis de ácido valproico estavam dentro do padrão esperado. No entanto, nove dias após a suspensão, devido a um quadro de gastrite, a paciente apresentou níveis de ácido valproico abaixo do normal.

No segundo caso, uma idosa de 81 anos, que tratava epilepsia com 1 g diário de ácido valproico, também fazia uso de 20 mg de fluoxetina para tratar depressão. Após 37 dias de tratamento com fluoxetina, o medicamento foi suspenso devido a episódios de diarreia intensa. Após a suspensão, observou-se um aumento nos níveis de ácido

valproico no sangue. No entanto, com a cessação dos sintomas de diarreia, a fluoxetina foi reintroduzida e, após 18 dias, novos testes indicaram uma nova diminuição na concentração sanguínea de ácido valproico.

Caso 7: Shad, Marsh e Preskoe (2001): *The Economic Consequences of a Drug-Drug Interaction*.

Idosa de 67 anos, diagnosticada com doença de Parkinson há cerca de 15 anos, tratada diariamente com triexifenidil 3 mg e selegilina 10 mg nos últimos dois anos. Para tratar uma possível depressão, foi adicionada fluoxetina 20 mg. No entanto, após alguns dias, a paciente apresentou sinais de agitação e inquietação, sendo prescrito lorazepam 2 mg. Duas semanas depois, a paciente desenvolveu sentimentos persistentes de desconfiança, confusão e combatividade, o que levou à substituição do lorazepam 2 mg por haloperidol 4 mg. Três semanas após essa mudança, a paciente retornou com sintomas de catatonia, mutismo e estupor, resultando na descontinuação do haloperidol. Durante a reavaliação, foram observadas perda significativa de memória, alucinações auditivas e visuais, humor deprimido, insônia, falta de apetite, além de fala lenta e hesitante, com detecção de uma exacerbação da doença de Parkinson. A fluoxetina foi suspensa, resultando em uma melhora gradual dos sintomas.

Caso 8: Benazi (1998): *Serotonin syndrome with mirtazapine-fluoxetine combination*.

Idosa de 75 anos, com diagnóstico de depressão crônica, tentou, por dois anos, tratamentos que envolviam desipramina, nortriptilina, sertralina, venlafaxina, lorazepam e clorpromazina, sem apresentar melhora significativa. Diante disso, a abordagem terapêutica mais recente consistia em fluoxetina 20 mg, clorpromazina 75 mg e lorazepam 2,5 mg. Após três meses de tratamento, não houve resposta satisfatória, levando à descontinuação da fluoxetina e à introdução de mirtazapina 30 mg ao regime diário, mantendo-se a dosagem de lorazepam e reduzindo-se a clorpromazina para 50 mg.

No entanto, poucas horas após a adição de mirtazapina, a paciente desenvolveu sintomas graves, incluindo tontura intensa, cefaleia, náuseas, boca seca, ansiedade exacerbada, agitação, ideias suicidas, dificuldade para caminhar, tremores acentuados e insônia. Esses sintomas persistiram e se agravaram por três dias. No quinto dia, a

mirtazapina foi suspensa, e a paciente apresentou uma melhora significativa no sexto dia. No sétimo dia, a fluoxetina foi reintroduzida, resultando na cessação de tonturas, náuseas, cefaleia e agitação nos dias subsequentes.

Por fim, os sintomas de tremor, ansiedade, dificuldade para caminhar, boca seca e insônia melhoraram gradualmente ao longo dos dez dias seguintes. Ressalta-se que a paciente utilizava apenas os medicamentos mencionados.

Caso 9: Dent e Orrock (1997): *Warfarin-Fluoxetine and Diazepam-Fluoxetine Interaction*.

Idoso de 83 anos, com sintomas de depressão, ansiedade e insônia, que fazia uso diário de 10 mg de fluoxetina e 2,5 mg de diazepam, de três a quatro vezes ao dia. Além disso, o paciente tomava 30 mg semanais de varfarina devido à fibrilação atrial crônica, assim como furosemida, potássio, digoxina, lisinopril e acetaminofeno.

O paciente apresentou delírio, elevação do INR e aumento da pressão arterial. A dose de varfarina foi então reduzida para 27,5 mg semanais. Contudo, após 16 dias, o paciente retornou apresentando confusão mental, e sua esposa relatou incoerência, irritabilidade, dificuldade para conversar e hipertensão. Diante desse quadro, a fluoxetina foi suspensa.

No dia seguinte, o paciente precisou ser levado ao hospital de ambulância devido a uma fraqueza no lado esquerdo do corpo. Uma tomografia realizada no hospital revelou um sangramento intraparenquimal grave na região temporal direita.

5 DISCUSSÃO

No contexto da saúde baseada em evidências, a confiabilidade da informação utilizada é crucial para garantir tanto a eficácia do tratamento quanto a segurança do paciente. Segundo Montagna, Zaia e Laporta (2019), a qualidade do estudo está diretamente relacionada à forma como ele é gerado. Desse modo, as metanálises, são consideradas o mais alto nível de evidências, pois seguem critérios rigorosos de padronização na coleta e no tratamento das informações, apresentando resultados de alta confiança. Por outro lado, os relatos de casos, estão na base da pirâmide de evidências, sendo considerados menos robustos

No entanto, relatos de casos clínicos ganham importância devido a sua característica em relatar reações adversas ou interações medicamentosas incomuns, ou por descrever casos que, por ética, não podem ser reproduzidos em estudos clínicos controlados (Gontijo; Rocha; Flor, 2008).

Desse modo, casos clínicos permitem a apresentação de cenários únicos não observados anteriormente em estudos controlados e metanálises, que podem evoluir para estudos analíticos mais complexos e levar à atualização de protocolos de tratamento (Bagio *et al.*, 2022).

Nos relatos apresentados, foi observada uma faixa etária de 62 até 81 anos, de casos em uma ampla gama de tempo, sendo observados casos de 1997 até 2017, em sua maioria homens, que associaram o consumo de fluoxetina com anticoagulantes, antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e reguladores cardíacos, dito isso, abaixo são discutidos os mecanismos das possíveis interações observadas.

Caso 1

No caso relatado por Wei *et al.* (2017), podem-se destacar inicialmente dois pontos de atenção quanto à escolha dos fármacos para o tratamento desse paciente.

Primeiro, ao observar um aumento significativo do intervalo QTc para 501 ms, a administração de amiodarona deveria ter sido evitada, uma vez que este antiarrítmico da classe III não é recomendado para homens adultos com prolongamento do intervalo QTc superior a 450 ms (O'Mahony *et al.*, 2023).

O segundo ponto de atenção é que a fluoxetina pode aumentar o intervalo QTc, ocorrendo esse efeito em 1% a 10% dos pacientes que utilizam o medicamento (Prozac, 2024).

Assim, a interação entre fluoxetina e amiodarona envolve, principalmente, o risco de aumento do intervalo QTc, já que a amiodarona pode elevar a concentração plasmática de fluoxetina ao inibir a principal enzima responsável pelo seu metabolismo, a CYP2D6. De modo que, um aumento da concentração plasmática acima de 120 mg/dia pode levar a um prolongamento preocupante do intervalo QTc (Henry *et al.*, 2005).

Wei *et al.* (2017) também mencionam os riscos associados ao aumento do intervalo QTc, embora o uso de fluoxetina tenha sido raramente relacionado a esse efeito adverso. Casos de torsades de pointes (TdP) são ainda mais raros, mas o uso da fluoxetina deve ser cauteloso em pacientes com maior risco de complicações, como os idosos (Funk; Bostwick, 2013).

Caso 2

No caso relatado por Warner *et al.* (2017), o tratamento apresenta maior complexidade, uma vez que o paciente estava em polifarmácia, utilizando mais de um medicamento com efeito serotoninérgico. Nesse contexto, o extrato de cúrcuma longa (turmeric) tem efeitos inibidores da monoamina oxidase A (IMAO-A) (Yu; Kong; Chen, 2002), sendo fortemente recomendado pelo fabricante evitar a associação entre fluoxetina e inibidores de MAO (Prozac, 2024), pois os efeitos dos ISRS são potencializados pela inibição do metabolismo da serotonina (Golan, 2009). E quando combinados com o fentanil, um opioide, que pode inibir fracamente a recaptação e aumentar a liberação de serotonina (Kirschner; Donovan, 2010), essa interação tripla potencializa, por sinergismo, o efeito serotoninérgico, podendo resultar em uma síndrome serotoninérgica (SS), como sugerido pelos autores.

A SS é uma reação adversa potencialmente fatal, caracterizada pela exacerbação dos efeitos serotoninérgicos dos fármacos (Abadie *et al.*, 2015), e de difícil diagnóstico. Seus sintomas incluem hiperatividade muscular, hiperatividade autonômica, como febre e taquicardia, e alteração do estado mental (Gillman, 2005). O paciente apresentou dois desses três sintomas. Além disso, a melhora do quadro clínico após a administração de

naloxona, um antagonista opioide, reforça a hipótese de exacerbação dos efeitos serotoninérgicos.

Caso 3

No relato de Maistre *et al.* (2002), a paciente recebeu prescrição de tinzaparina para o tratamento de trombose venosa. A tinzaparina, uma heparina de baixo peso molecular, inibe o fator de coagulação Xa, reduzindo a agregação plaquetária. Devido a sintomas de depressão, a paciente utilizava fluoxetina há cerca de um ano. No entanto, quando a fluoxetina é associada a outros fármacos antiplaquetários, o risco de sangramento aumenta, sendo necessária cautela em sua administração (Serebruany, 2006).

Por ser um potente inibidor da recaptação de serotonina, a fluoxetina atua em diferentes regiões do corpo, incluindo as plaquetas, que também expressam receptores de 5-HT (Kim *et al.*, 2019). Esse mecanismo prejudica a agregação plaquetária, uma vez que as plaquetas não produzem 5-HT, e os ISRS podem reduzir as reservas de serotonina intraplaquetária. Assim, quando ocorre uma lesão vascular, as plaquetas não conseguem liberar o neurotransmissor, comprometendo a sinalização para a vasoconstrição e a agregação plaquetária, o que prolonga o tempo de sangramento (Andrade *et al.*, 2010).

Caso 4

Benazzi (1999) relatou dois casos de idosos que utilizavam fluoxetina para tratar depressão maior e tiveram venlafaxina adicionada ao tratamento para potencializar os efeitos antidepressivos. A venlafaxina, pertencente à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSs), inibe a recaptação de serotonina ao bloquear a SERT, tal como a fluoxetina. No entanto, a venlafaxina se diferencia por também inibir o transportador de noradrenalina (NET), atuando em diferentes regiões do cérebro (Foye; Lemke; Williams, 2013). Em doses terapêuticas, a venlafaxina não apresenta afinidade significativa por receptores adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos ou histamina H1 (Holliday; Benfield, 1995).

Contudo, tanto ela quanto seu metabólito ativo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), são metabolizados pela CYP2D6 (Wille *et al.*, 2008). Dessa forma, ao ocorrer inibição dessa enzima, sugere-se que a concentração plasmática de ambos aumentou, a ponto de

provocar interações com os receptores adrenérgicos e, conseqüentemente, os efeitos adversos relatados (Shelton, 2019).

Caso 5

Complementando a discussão do caso acima, Benazzi (1997) descreveu um caso semelhante de interação entre fluoxetina e venlafaxina, porém, envolvendo também a nortriptilina, um antidepressivo tricíclico (ADT) que inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina, além de apresentar relativa atividade anticolinérgica (Wille *et al.*, 2008).

Assim como no caso anterior, a inibição da CYP2D6 pela fluoxetina pode aumentar os níveis séricos de ambos os fármacos, potencializando os efeitos adversos de cada um deles (Cavanaugh, 1990). Embora a fluoxetina tenha sido suspensa antes da introdução da venlafaxina, seus efeitos prolongados permanecem relevantes, pois tanto ela quanto seu principal metabólito ativo possuem uma longa meia-vida, podendo exigir até duas semanas para sua completa eliminação (Stahal, 2014).

Caso 6

Droulers *et al.* (1997) relataram dois casos em que o uso de ácido valproico (ACP), um medicamento utilizado para tratar epilepsia, foi associado à fluoxetina, resultando em uma diminuição dos níveis séricos do antiepiléptico em ambos os casos. No entanto, conforme mencionado por Droulers *et al.* (1997), em situações semelhantes, era esperado um aumento na concentração do fármaco. Outros relatos indicam que a elevação dos níveis de ácido valproico pode ser explicada pela inibição da CYP2C9, que é fracamente inibida pela fluoxetina e responsável pela metabolização do antiepiléptico (Spina; Pisani; Leon, 2016). Vale ressaltar, que a concentração de ACP pode ser alterada dependendo do polimorfismo genético das CYP2C9 e CYP2C19, sendo necessário ajustes de doses devido do seu perfil de metabolização, podendo ser fracos, intermediário ou forte, sendo que nos casos de metabolização forte, maior expressão de CYP2C9 e CYP2C19, ocorreu uma diminuição no níveis de ACP, porém, a literatura ainda não menciona uma correlação com o consumo de fluoxetina (Song *et al.*, 2022).

Outro fator que pode influenciar a concentração plasmática é a afinidade às proteínas plasmáticas. A fluoxetina tem alta ligação a essas proteínas, e cerca de 90% do valproato também se liga a proteínas plasmáticas, o que pode alterar sua disponibilidade dependendo das concentrações do fármaco (Perucca, 2002).

No entanto, os casos relatados por Droulers *et al.* (1997) não parecem ser resultado direto de uma interação medicamentosa, já que a literatura sugere um efeito contrário ao observado. Para uma explicação mais precisa, seria necessária uma avaliação mais detalhada dos pacientes, considerando questões como a possível administração incorreta da fluoxetina e a falta de testes para medir seus níveis séricos.

Caso 7

No caso relatado por Shad, Marsh e Preskorn (2001), observamos um complexo cenário de polifarmácia, em que a paciente fazia uso simultâneo de cinco fármacos. Dado que o tratamento ocorreu em várias etapas, a análise das principais interações envolvendo a fluoxetina foi dividida em cinco partes.

Na primeira etapa, quando a fluoxetina foi prescrita para tratar sintomas de depressão, a paciente já utilizava triexifenidil e selegilina para tratar a doença de Parkinson. O triexifenidil, um medicamento anticolinérgico, que inibe o transportador de recaptação pré-sináptico de dopamina, com baixa eficácia antiparkinsoniana, é utilizado para tratar sintomas iniciais da doença (Goodman *et al.*, 2011). No entanto, tanto seu mecanismo de ação quanto sua farmacocinética na doença de Parkinson ainda são pouco compreendidos (Brocks, 1999), o que dificulta sugerir interações significativas com a fluoxetina. Em contrapartida, a selegilina, um inibidor seletivo e irreversível da monoamina oxidase tipo B (MAO-B) (Foye; Lemke; Williams, 2013), em doses elevadas, também inibe a MAO-A, o que pode aumentar os níveis de serotonina e expor o paciente ao risco de desenvolver síndrome serotoninérgica (Aboukarr; Giudice, 2018). Ademais, pacientes com Parkinson podem ter função reduzida da CYP2D6 (Barrett *et al.*, 2021), o que serve de alerta para possíveis interações com inibidores potentes dessa enzima, como a fluoxetina.

Na segunda etapa, o lorazepam foi adicionado para tratar agitação e inquietação. Este benzodiazepínico, com ação derivada da estimulação de neurônios gabaérgicos, é amplamente metabolizado por conjugação e se liga a proteínas plasmáticas, mas sem apresentar interações clínicas significativas (Goodman *et al.*, 2011). Por não compartilhar vias metabólicas relevantes com os demais fármacos, sua interação com a fluoxetina pode ser desconsiderada nessa fase do tratamento, e sua ação gabaérgica inicial é considerada segura.

Na terceira etapa, o lorazepam foi substituído por haloperidol, momento em que a paciente começou a apresentar efeitos adversos relevantes. O haloperidol é um antipsicótico potente que exerce sua atividade ao antagonizar os receptores de dopamina D2, além de ter efeitos significativos sobre receptores muscarínicos, adrenérgicos e serotoninérgicos, principalmente em concentrações elevadas (Vella-Brincat; Macleod, 2004). Tanto o haloperidol quanto seus metabólitos são metabolizados e inibem fortemente a CYP2D6 (Shin; Kane; Flockhart, 2001), de modo que, ao interagir com a fluoxetina, ambos os medicamentos afetam os níveis plasmáticos um do outro, potencializando seus efeitos tóxicos. A inibição da recaptação de serotonina pela fluoxetina, combinada com o haloperidol e a selegilina, provavelmente contribuiu para o desenvolvimento dos sintomas de catatonia, mudez e estupor apresentados pela paciente. Além disso, o haloperidol já é conhecido por aumentar o intervalo QTc (Vella-Brincat; Macleod, 2004), e, ao ser combinado com a fluoxetina, que possui o mesmo efeito adverso, a paciente foi exposta a um risco aumentado de cardiotoxicidade (Wei *et al.*, 2017).

Na quarta etapa, a gravidade do quadro da paciente foi identificada por meio de uma avaliação psicológica, o que levou à suspensão do haloperidol e da fluoxetina, com a substituição pela risperidona. No entanto, como a fluoxetina e seu metabólito ativo possuem uma longa meia-vida, podendo levar até duas semanas para serem completamente eliminados (Stahal, 2014), ela ainda deve ser considerada na avaliação de possíveis interações. A risperidona, por sua vez, é um antipsicótico cuja ação decorre da inibição ampla dos receptores de serotonina 5-HT, dopamina D2 e noradrenérgicos alfa-1 (Gerlach; Peacock, 1995). Metabolizada pela CYP2D6 (Foye; Lemke; Williams, 2013), a risperidona apresenta menores efeitos extrapiramidais em comparação ao haloperidol (Buckley, 1997). No entanto, foi necessário suspender seu uso devido à alta sedação da paciente, sugerindo uma interação farmacocinética com a fluoxetina, que pode ter elevado os níveis séricos da risperidona e potencializando seus efeitos adversos. Além disso, em concentrações elevadas, a risperidona tem sua capacidade de inibição de receptores 5-HT reduzida, enquanto se intensifica a inibição dos receptores D2, tornando-a menos segura que o haloperidol (He; Richardson, 1995).

Na quinta etapa, quando a paciente já apresentava melhora dos sintomas, ela estava em tratamento com olanzapina, lorazepam e triexifenidil. Não ficou claro quando a selegilina foi suspensa, o que impede a exclusão total de possíveis interações. O fato de terem esperado duas semanas para a alta da paciente, após melhora gradual, sugere que as interações com a fluoxetina tenham sido desconsideradas. Entretanto, vale lembrar que, antes de iniciar o tratamento com fluoxetina, a selegilina deveria ter sido suspensa cinco semanas antes (Prozac, 2024).

Caso 8

No relato de Benazzi (1998), é apresentado o caso de um idoso com depressão maior crônica que tentou controlar sua condição por dois anos utilizando uma terapia com fármacos de diferentes classes. A tentativa mais recente envolveu a associação de fluoxetina com lorazepam e clorpromazina, mas sem sucesso. A fluoxetina foi então substituída por mirtazapina, momento em que o paciente começou a apresentar efeitos adversos.

A mirtazapina é um antidepressivo atípico cuja ação se dá pela inibição central dos receptores adrenérgicos alfa-2 e pelo antagonismo pós-sináptico dos receptores 5-HT, o que aumenta os níveis de serotonina e noradrenalina (Jilani *et al.*, 2022). Ela é metabolizada por diversas enzimas hepáticas, de modo que a administração de potentes inibidores de CYP não parece alterar significativamente seu perfil farmacocinético (Wille *et al.*, 2008). Já a clorpromazina é um antipsicótico, e seus efeitos derivam, na maioria, do bloqueio pós-sináptico dos receptores dopaminérgicos D2. Ela também é amplamente metabolizada por enzimas hepáticas, como a CYP2D6 (Mann; Marwaha, 2023).

Ao associar esses dois fármacos com fluoxetina, o paciente ficou exposto a possíveis interações medicamentosas. Benazzi (1998) sugere que ocorreu uma sinergia entre os efeitos serotoninérgicos da mirtazapina e da fluoxetina, pois ambas inibem os receptores 5-HT. Além disso, a fluoxetina pode ter aumentado os níveis séricos de clorpromazina ao inibir a CYP2D6, potencializando seus efeitos adversos. Benazzi (1998) levantou a hipótese de que os efeitos adversos poderiam estar relacionados à síndrome serotoninérgica. No entanto, os possíveis efeitos do aumento dos níveis de clorpromazina foram desconsiderados, sendo que sintomas como tremores e dificuldades para se

locomover podem ser sinais de efeitos extrapiramidais, resultantes da inibição excessiva dos receptores D2 (Bisong; Brown; Osim, 2013).

Caso 9

No caso relatado por Dent e Orrock (1997), o paciente fazia uso de varfarina devido a uma fibrilação atrial crônica. A varfarina é um antagonista da vitamina K, que interfere no processo de redução da vitamina, diminuindo a disponibilidade dos fatores de coagulação que dependem da oxidação da vitamina K para serem sintetizados (Goodman *et al.*, 2011). Ao associar a varfarina com a fluoxetina, pode ocorrer um aumento da concentração sanguínea da varfarina devido à inibição da CYP2D6 pela fluoxetina (Woron; Siwek; Gorostowicz, 2019). Além disso, como mencionado anteriormente, a fluoxetina prejudica a agregação plaquetária, aumentando o risco de sangramento, o que exige precaução na sua administração (Serebruany, 2006).

Na discussão de Dent e Orrock (1997), foi sugerido que a interação entre fluoxetina e varfarina contribuiu para a piora do quadro clínico do paciente, culminando em um grave sangramento intraparenquimal, que resultou em óbito. A discussão focou no aumento da concentração de varfarina devido à inibição da CYP, mas não abordou o possível sinergismo entre os efeitos anticoagulantes dos medicamentos. Também é importante ressaltar que não foram levantadas hipóteses sobre interações com outros fármacos, exceto o diazepam, identificado como o provável responsável pelos sintomas de delírio. O diazepam, um benzodiazepínico, age por modulação alostérica dos receptores GABA, aumentando a transmissão gabaérgica, sendo amplamente metabolizado pela CYP3A4 (Foye; Lemke; Williams, 2013). Sua metabolização também pode ser fortemente inibida pela fluoxetina, o que potencializa seus efeitos adversos (Goodman *et al.*, 2011).

6 CONCLUSÃO

Nos casos analisados, observou-se que o uso de fluoxetina em pacientes idosos pode gerar importantes efeitos adversos, como síndrome serotoninérgica, prolongamento do intervalo QTc e complicações na coagulação. Apesar de esses efeitos serem mencionados na bula, em diversas situações, foram subestimados durante a prescrição.

A análise de casos clínicos ofereceu contribuições relevantes para a revisão dos problemas relacionados a interações medicamentosas.

Estudos, como os de Wei *et al.* (2017) e Shad; Marsh; Preskorn (2001), relataram a exposição dos pacientes ao prolongamento do intervalo QTc devido à combinação com amiodarona e haloperidol, medicamentos que já apresentam esse risco, exacerbado pelo uso concomitante com fluoxetina. No caso da síndrome serotoninérgica, relatos de Warner *et al.* (2017) e Shad, Marsh e Preskorn (2001) indicaram a não observância do intervalo de cinco semanas entre o uso de inibidores de MAO e fluoxetina, conforme recomendado. Além disso, como relatado também por Benazzi (1998) a associação com outros fármacos que aumentam a atividade serotoninérgica elevou significativamente o risco de SS.

Complicações de coagulação também foram registradas nos estudos de Dent; Orrock (1997) e Maistre *et al.* (2002), em que a fluoxetina foi combinada com antagonistas da vitamina K e inibidores do fator Xa. De modo que a falta de monitoramento rigoroso, como apontado por Dent e Orrock (1997), resultou em desfechos graves que poderiam ter sido evitados com um acompanhamento clínico mais próximo.

Vale ressaltar que, em todos os casos observados, a combinação da fluoxetina com outros medicamentos frequentemente resultou na amplificação de efeitos adversos, seja por sinergismo, seja por interações farmacocinéticas, principalmente pela inibição de enzimas do citocromo P450. Dessa maneira, a longa meia-vida da fluoxetina e de seu metabólito ativo, aliada à sua farmacocinética não linear, pode dificultar o manejo clínico, especialmente em idosos, que frequentemente enfrentam polifarmácia e, conseqüentemente, maior risco de interações medicamentosas.

Este cenário ressalta a necessidade de uma abordagem criteriosa por parte dos profissionais de saúde. Ferramentas como softwares de checagem de interações medicamentosas e a aplicação de critérios como o *Screening Tool of Older Persons' Prescriptions* (STOPP) são essenciais para evitar prescrições inadequadas e promover a segurança do paciente idoso.

Embora, em algumas situações, o uso concomitante de medicamentos que interajam entre si seja inevitável, uma avaliação clínica cautelosa é fundamental para garantir a segurança do tratamento. Nesse sentido, a implementação de sistemas de

alerta para identificar interações medicamentosas, com descrições claras dos mecanismos envolvidos, é de suma importância. Plataformas como o Medscape já oferecem esse tipo de suporte, e sua adoção pode auxiliar na tomada de decisões mais seguras na prescrição. Conclui-se, assim, com a valorização dos relatos de caso e com recomendação de um acompanhamento clínico rigoroso e a adoção de tecnologias adequadas, visando à redução dos riscos de interações medicamentosas em pacientes idosos tratados com fluoxetina, para promover a efetividade do cuidado, o mais possível personalizado e seguro.

REFERÊNCIAS

- ABADIE, D. *et al.* Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. **J Clin Psychopharmacol**, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 382–388, 2015.
- ABOUKARR, A.; GIUDICE, M. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, [S.l.], v. 71, n. 3, p. 196–207, 2018.
- ANDRADE, C. *et al.* Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and Abnormal Bleeding: A Review for Clinicians and a Reconsideration of Mechanisms. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S.l.], v. 71, n. 12, p. 19280, 2010.
- BAGIO, T. M. *et al.* Resgatando a importância dos relatos de caso na Medicina. **Rev. Soc. Clín. Med**, [S.l.], p. 49–54, 2022.
- BAHAR, M. A. *et al.* The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. **Br J Clin Pharmacol**, [S.l.], v. 84, n. 12, p. 2704–2715, 2018.
- BARBOSA, K. L.; MEDEIROS, K. C. da S. de. Interação medicamentosa: um agravamento à saúde fragilizada. **Revista de Atenção à Saúde**, [S.l.], v. 16, n. 58, 2018. Disponível em: https://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/5290. Acesso em: 25 set. 2024.
- BARRETT, M. J. *et al.* Antimuscarinic Anticholinergic Medications in Parkinson Disease: To Prescribe or Deprescribe?. **Movement Disorders Clinical Practice**, [S.l.], v. 8, n. 8, p. 1181–1188, 2021.
- BENAZZI, F. Serotonin syndrome with mirtazapine-fluoxetine combination. **Int J Geriatr Psychiatry**, [S.l.], v. 13, n. 7, p. 495–496, 1998.

BENAZZI, F. Venlafaxine-fluoxetine interaction. **J Clin Psychopharmacol**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 96–98, 1999.

BENAZZI, F. Venlafaxine-fluoxetine-nortriptyline interaction. **J Psychiatry Neurosci**, [S.l.], v. 22, n. 4, p. 278–279, 1997.

BISONG, S. A.; BROWN, R. E.; OSIM, E. E. Comparative extrapyramidal effects of Rauwolfia vomitoria, chlorpromazine and reserpine in mice. **Journal of Natural Medicines**, [S.l.], v. 67, n. 1, p. 107–112, 2013.

BRASIL. **Lei n. 10.741, de 1º de outubro de 2003**. Dispõe sobre o Estatuto da Pessoa Idosa e dá outras providências. (Redação dada pela Lei nº 14.423, de 2022). Brasília: Diário Oficial da União. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 586, de 17 de dezembro de 2021. Dispõe sobre a suspensão temporária, por tempo indeterminado, dos prazos previstos nos §3º e §4º do art. 10 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 22, de 29 de abril de 2014, que estabelece a utilização do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados - SNGPC, por farmácias e drogarias, como um sistema de informação de vigilância sanitária para a escrituração de dados de produção, manipulação, distribuição, prescrição, dispensação e consumo de medicamentos e insumos farmacêuticos, **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 de dez. de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Componente Populacional: Resultados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf. Acesso em 26 set. 2024

BROCKS, D. R. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques**, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 39–46, 1999.

BUCKLEY, P. F. New dimensions in the pharmacologic treatment of schizophrenia and related psychoses. **Journal of Clinical Pharmacology**, [S.l.], v. 37, n. 5, p. 363–378, 1997.

CAVANAUGH, S. von A. Drug-Drug Interactions of Fluoxetine with Tricyclics.

Psychosomatics, [S.l.], v. 31, n. 3, p. 273–276, 1990.

DALE, E.; BANG-ANDERSEN, B.; SÁNCHEZ, C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. **Biochemical Pharmacology**, [S.l.], v. 95, n. 2, p. 81–97, 2015.

DE MAISTRE, E. *et al.* Severe bleeding associated with use of low molecular weight heparin and selective serotonin reuptake inhibitors. **Am J Med**, [S.l.], v. 113, n. 6, p. 530–532, 2002.

DENT, L. A.; ORROCK, M. W. Warfarin-fluoxetine and diazepam-fluoxetine interaction. **Pharmacotherapy**, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 170–172, 1997.

DROULERS, A. *et al.* Decrease of valproic acid concentration in the blood when coprescribed with fluoxetine. **J Clin Psychopharmacol**, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 139–140, 1997.

FALA.SP.GOV.BR. Disponível em: <https://fala.sp.gov.br/> Acesso em: 12 jul. 2024.

FOYE, W. O.; LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's principles of medicinal chemistry**. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

FUNK, K. A.; BOSTWICK, J. R. A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs. **Annals of Pharmacotherapy**, [S.l.], v. 47, n. 10, p. 1330–1341, 2013.

GERLACH, J.; PEACOCK, L. New antipsychotics: the present status. **International Clinical Psychopharmacology**, [S.l.], v. 10, p. 39, 1995.

GILLMAN, P. K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. **British Journal of Anaesthesia**, [S.l.], v. 95, n. 4, p. 434–441, 2005.

GOLAN, D. E. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009

GONTIJO, B.; ROCHA, D. M.; FLOR, É. M. Relatos de caso: seu papel em um periódico médico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.l.], v. 83, p. 561–565, 2008.

GOODMAN L. S. *et al.* Goodman & Gilman's **the pharmacological basis of therapeutics**. New York: Mcgraw-Hill Medical, 2011.

HE, H.; RICHARDSON, J. S. A pharmacological, pharmacokinetic and clinical overview of risperidone, a new antipsychotic that blocks serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ receptors. **International Clinical Psychopharmacology**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 19–30, 1995.

HENRY, M. E. *et al.* A Comparison of Brain and Serum Pharmacokinetics of R-Fluoxetine and Racemic Fluoxetine: A 19-F MRS Study. **Neuropsychopharmacology**,

[S.l.], v. 30, n. 8, p. 1576–1583, 2005.

HOLLIDAY, S. M.; BENFIELD, P. Venlafaxine. **Drugs**, [S.l.], v. 49, n. 2, p. 280–294, 1995.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo 2022: número de pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu 57,4% em 12 anos. **Agência de Notícias**, 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186->. Acesso em 26 set. 2024

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatísticas sociais. **IBGE**, 2019. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?edicao=29270&t=publicacoes>. Acesso em: 3 mar. 2024.

JILANI, T. N. et al. **Mirtazapine**. 2021 (On-line). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519059/>. Acesso em 26 set. 2024
KARABIN, T.; BIALA, G.; KRUK-SLOMKA, M. Sciendo. **Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences**, [S.l.], v. 36, n. 2, p. 108–113, 2023.

KIM, S. et al. Fluoxetine and Risk of Bleeding in Patients Aged 60 Years and Older Using the Korea Adverse Event Reporting System Database: A Case/Noncase Study. **J Clin Psychopharmacol**, [S.l.], v. 39, n. 4, p. 362–366, 2019.

KIRSCHNER, R.; DONOVAN, J. W. Serotonin Syndrome Precipitated by Fentanyl During Procedural Sedation. **The Journal of Emergency Medicine**, [S.l.], v. 38, n. 4, p. 477–480, 2010.

LUCCHETTI, G. et al. Fatores associados ao uso de psicofármacos em idosos asilados. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, [S.l.], v. 32, n. 2, p. 38-43, 2010

MANN, S. K.; MARWAHA, R. **Chlorpromazine**. 2023 (On-line). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553079/>. Acesso em: 26 set. 2024.

O'MAHONY, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. **European Geriatric Medicine**, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 625–632, 2023.

PERUCCA, E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Valproate. **CNS Drugs**, [S.l.], v. 16, n. 10, p. 695–714, 2002.

PROZAC: cápsula dura. Responsável técnico Felipe B. Z. da Silva. São Paulo: Eli Lilly do Brasil. 2024. Bula de Remédio

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [S.l.], v. 35, p. 28–34, 2001.

SEREBRUANY, V. L. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Increased Bleeding Risk: Are We Missing Something? **The American Journal of Medicine**, [S.l.], v. 119, n. 2, p. 113–116, 2006.

SHAD, M. U.; MARSH, C.; PRESKORN, S. H. The economic consequences of a drug-drug interaction. **J Clin Psychopharmacol**, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 119–120, 2001.

SHELTON, R. C. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. **Handbook of Experimental Pharmacology**, [S.l.], v. 250, p. 145–180, 2019.

SHIN, J.-G.; KANE, K.; FLOCKHART, D. A. Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.l.], v. 51, n. 1, p. 45–52, 2001.

SILVA, A. G. da *et al.* Temporal trends of morbidities, and risk and protective factors for noncommunicable diseases in elderly residents in Brazilian capitals. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.l.], v. 26, p. e230009, 2023.

SILVA, A. M. da *et al.* Prevalence of non-communicable chronic diseases: arterial hypertension, diabetes mellitus, and associated risk factors in long-lived elderly people. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.l.], v. 76, p. e20220592, 2023.

SONG, C. et al. Impact of CYP2C19 and CYP2C9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy. **European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 198–201, 2022.

SPINA, E.; PISANI, F.; DE LEON, J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. **Pharmacological Research**, [S.l.], v. 106, p. 72–86, 2016.

STAHAL, S. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. Tradução: Patricia Voeux. Quarta edição ed. [s.l.: s.n.], 2014.

VELLA-BRINCAT, J.; MACLEOD, A. D. (Sandy). Haloperidol in palliative care. **Palliative Medicine**, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 195–201, 2004.

WARNER, M. E. et al. Serotonergic medications, herbal supplements, and perioperative serotonin syndrome. **Can J Anaesth**, [S.l.], v. 64, n. 9, p. 940–946, 2017.

WEI, A. *et al.* QTc prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of fluoxetine and amiodarone in a patient with implantable cardioverter-defibrillator: Case report and review of the literature. **Medicine (Baltimore)**, [S.l.], v. 96, n. 49, p. e9071–e9071, 2017.

WILLE, S. M. R. *et al.* Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. **Crit Rev Clin Lab Sci**, [S.l.], v. 45, n. 1, p. 25–89, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medication Safety in Polypharmacy**World Health Organisation. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/patient-safety/who-uhc-sds-2019-11-eng.pdf>. Acesso em 26 set. 2024.

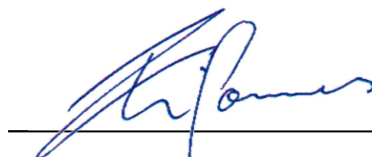
WORON, J.; SIWEK, M.; GOROSTOWICZ, A. Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders. **Psychiatr Pol**, [S.l.], v. 53, n. 5, p. 977–995, 2019.

YU, Z. F.; KONG, L. D.; CHEN, Y. Atividade antidepressiva de extratos aquosos de *Curcuma longa* em camundongos. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 83, n. 1, p. 161–165, 2002.



Data e assinatura do aluno(a)

17 de outubro de 2024



Data e assinatura do orientador(a)

17 de outubro de 2024

TCC_Gabriel_revisado (1)

Final Audit Report

2024-10-17

Created:	2024-10-17
By:	Ligia F Gomes (lfgomes@usp.br)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAbXnNK1ONObJ9eEHpLE1PkWaqS6Lv6ll

"TCC_Gabriel_revisado (1)" History

-  Document created by Ligia F Gomes (lfgomes@usp.br)
2024-10-17 - 4:33:37 PM GMT- IP address: 187.90.205.113
-  Document emailed to Gabriel Lourenço Bispo (gabriell.bispo@usp.br) for signature
2024-10-17 - 4:33:48 PM GMT
-  Email viewed by Gabriel Lourenço Bispo (gabriell.bispo@usp.br)
2024-10-17 - 4:34:22 PM GMT- IP address: 74.125.210.133
-  Document e-signed by Gabriel Lourenço Bispo (gabriell.bispo@usp.br)
Signature Date: 2024-10-17 - 4:36:33 PM GMT - Time Source: server- IP address: 177.81.90.58
-  Agreement completed.
2024-10-17 - 4:36:33 PM GMT

