

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DESCRITIVA DAS DISPENSAÇÕES CONCOMITANTES DE
ANTIDEPRESSIVOS NA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO MUNICÍPIO
DE BELO HORIZONTE**

**BELO HORIZONTE
2018**

GRASIELA NATÁLIA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DESCRITIVA DAS DISPENSAÇÕES CONCOMITANTES DE
ANTIDEPRESSIVOS NA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO MUNICÍPIO
DE BELO HORIZONTE**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do título de Especialista em Farmacologia, da Universidade Federal de Minas Gerais.

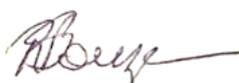
Orientadora: Profa. Dra. Daniele Cristina de Aguiar.

BELO HORIZONTE
2018

**AVALIAÇÃO DESCRITIVA DAS DISPENSAÇÕES
CONCOMITANTES DE ANTIDEPRESSIVOS NA SECRETARIA
MUNICIPAL DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE**

GRASIELA NATÁLIA DE OLIVEIRA

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 30 de outubro de 2018, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF. Renan Pedra de Souza
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Ma. Carla Ribeiro Álvares Batista
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Profª Daniele Cristina de Aguiar
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADORA

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
Belo Horizonte, 30 de outubro de 2018

“Dedico essa monografia a minha querida mãe que me incentiva todos os dias a ser uma pessoa melhor.”

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e forças para superar e aprender todos os dias com as minhas dificuldades e limitações.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

À minha orientadora, professora Daniele Aguiar, pelo suporte e incentivo. Agradeço imensamente por acreditar no meu projeto me apoiar na elaboração, que mesmo estando em outro país, se manteve por perto todo tempo e contribuiu de forma muito significativa.

À professora Magda Carvalho Pires, por me receber no ICEx, por contribuir com todo seu conhecimento em estatística e tornar possível a realização deste trabalho.

Aos meus amigos Carol, Emylle, Fernanda, e Valter, companheiros que a pós-graduação me deu de presente. Foi maravilhoso estar com vocês, a troca de experiências e cuidado mútuo. Levo vocês para minha vida.

Aos professores André, Andrea, Antônio, Daniella, Fabrício, Helton, Marina, Stefany, Thiago e Walter obrigada por todo comprometimento, auxílio, pelo convívio, pelo apoio e amizade, vocês foram essenciais na minha formação.

Ao meu amigo e chefe Sergio Cardoso, por acreditar no meu potencial e me incentivar na realização deste trabalho.

À melhor turma de especialização que eu poderia ter, vocês foram incríveis, levo cada um de vocês no meu coração.

*“Ama-se mais o que se conquista com
esforço.”*

(Benjamin Disraeli)

RESUMO

A depressão é caracterizada por sentimento de tristeza e culpa, além de alterações no peso e sono. A população brasileira apresenta o maior índice de depressão na América Latina, fato que afeta significativamente a qualidade de vida, além de onerar significativamente os gastos da saúde pública. Dados do sistema DATASUS mostram que a depressão representa 23% dos atendimentos ambulatoriais e hospitalares no SUS. Os antidepressivos são os medicamentos utilizados para tratamento das manifestações agudas, moderadas e graves da depressão. Embora sejam seguros e eficazes para a maioria da população, sugere-se a prescrição com cautela, pois esses fármacos podem causar efeitos adversos, além de potenciais riscos de interações medicamentosas. Dados referentes à utilização de antidepressivos na população brasileira são escassos, evidenciando a importância de estudos que verifiquem a incidência de prescrição de antidepressivos em nossa população. Assim, o presente estudo tem por objetivo verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados nas farmácias da secretaria municipal de saúde do município de Belo Horizonte. Adicionalmente, verificamos a prevalência de sobredosagem e as potenciais interações medicamentosas das dispensações concomitantes. Para a análise foi utilizado o banco de dados das dispensações que ocorreram no período de janeiro a junho de 2017. Os dados foram extraídos do Sistema Gestão Saúde em Rede (SISREDE) consolidados e analisados por meio do software IBM SPSS Statistics 20.0. As interações medicamentosas foram classificadas de acordo com a base de dados informatizadas do *Drug Interaction Checker* do Medscape de acordo com sua intensidade em níveis: baixo grau ou não significativo, moderada ou significativo e alto grau ou muito significativo. Os resultados mostraram que em 95,8% das dispensações não ocorreram sobredosagens, porém destacou-se uma prevalência significativa de sobredosagem em pacientes idosos, representando 70,46% das sobredosagens. Nesses casos, houve uma maior prevalência para os antidepressivos tricíclicos. Com relação a associação de antidepressivos, observamos uma prevalência de 9,5%, sendo que destas associações 8,30% são relevantes, pois ocorreram para pacientes de 60 anos ou mais. Observamos que 90,3% das associações foram do tipo ISRS+ADT. Conclui-se a importância de sensibilização dos prescritores quanto aos riscos de associação e sobredosagens para os pacientes.

Palavras chave: Interações medicamentosas; antidepressivos, Município de Belo Horizonte.

ABSTRACT

Depression is characterized by feelings of sadness and guilt, as well as physiological changes related to weight and sleep alterations. Brazilians have the highest levels of depression in Latin America, which will impact not only the quality of life but also have public health costs. Data from the DATASUS system have been shown that depression accounts for 23% of outpatient and hospital care in the SUS. Antidepressants drugs are used to treat acute, moderate and severe manifestations of depression. They are safe and effective for the majority of the population, however prescribing caution is suggested, since these drugs may induce important side effects, as well as are potential risks for drug interactions. There are few reports focusing in the use of antidepressants in the Brazilian population. For this reason, studies employing incidence and prescription of antidepressants became relevant. The main purpose of this study was verify the prevalence of antidepressant associations prescribed at the pharmacies of the municipal health department of the city of Belo Horizonte. We also verified the potential drug interactions of the concomitant prescriptions and the prevalence of overdose. Moreover, we classified the interactions observed according their intensity. For this, we assessed the database of prescriptions from January to June 2017. The data were extracted from the Network Health Management System (SISREDE), consolidated and analyzed using IBM SPSS Statistics 20.0 softwares; the drug interactions were classified according to the Drug Interaction Checker database of Medscape according to their intensity in levels: low grade or non-significant, moderate or significant and high grade or very significant. The results showed that in 95.8% of the dispensations did not occur overdosage, but a significant prevalence of overdosage was observed in elderly patients, representing 70.46%, being most of them tricyclic antidepressants. There was a prevalence of 9.5% of the association of antidepressants. In these associations we observed that 8.30% are relevant because they were prescribed for patients 60 years or older. We also observed that 90.3% of the associations were of the SSRI + ADT type. From our data, we conclude that is important to alert the prescribers to the risks of association and overdose for patients specially in elderly people.

Keywords: Drug interactions; antidepressants, Municipality of Belo Horizonte.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Efeitos adversos cardíacos das classes e agentes antidepressivos	17
Tabela 02 - Antidepressivos disponíveis no Brasil, faixa terapêutica e apresentações.....	18
Tabela 03 - Número de antidepressivos com sobredosagem por paciente.....	35
Tabela 04 - Antidepressivos com sobredosagem.....	35
Tabela 05 - Distribuição do tipo de sobredosagem de antidepressivos de acordo com a faixa etária.	36
Tabela 06 - Faixa etária de sobredosagem de antidepressivos	36
Tabela 07 - Idade dos pacientes de acordo com a ocorrência de sobredosagem	36
Tabela 08 - Prevalência de sobredosagem de antidepressivos por região	37
Tabela 09 - Número de associações de antidepressivos	38
Tabela 10 - Associações de antidepressivos	38
Tabela 11 - Prevalência de associação de antidepressivos por faixa etária	39
Tabela 12 - Idade dos pacientes de acordo com o tipo de associação de antidepressivos	39
Tabela 13 - Distribuição do tipo de associação de antidepressivos de acordo com a faixa etária	39
Tabela 14 - Prevalência de associação de antidepressivos por região	40
Tabela 15 - Tipos de interações medicamentosas	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ADT	Antidepressivo Tricíclico
APA	Associação Americana De Psiquiatria
ASTIS	Assessoria de Tecnologia e Informação em Saúde
CEP/SMSA/PBH	Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
CERSAM	Centro de Referência em Saúde Mental Adulto
CERSAM-AD	Centro de Referência em Saúde Mental Álcool e Drogas
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
COEP/UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais
DA	Dopamina
DATASUs	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil.
DCV	Doença Cardiovascular
DS	Distrito Sanitário
GEASF	Gerencia de Assistência Farmacêutica
GEDS	Gerência de Educação Em Saúde
IBM. SPSS	Software Estatístico
HAS	Hipertensão Arterial
HO	Hipotensão Ortostática
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
MAO	Monoaminaxidase
NA	Noradrenalina
NE	Norepinefrina
OMS	Organização Mundial de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos
SISREDE	Sistema Gestão Saúde em Rede

SMSA-BH	Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
SUS	Sistema Único de Saúde
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
UBS	Unidade Básica de Saúde
URS	Unidade de Referência Secundária

SÚMARIO

1 JUSTIFICATIVA	13
2 DEPRESSÃO	16
2.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA A DEPRESSÃO: FARMACOLOGIA, ADMINISTRAÇÃO E EFEITOS ADVERSOS.....	17
2.1.1 Inibidores da Monoaminoxidase.....	18
2.1.2 Antidepressivos tricíclicos.....	19
2.1.3 Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina.....	21
2.1.4 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina.....	22
2.1.5 Antidepressivos atípicos.....	24
2.1.6 Moduladores de Serotonina.....	25
3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	27
4 TERAPIA COMBINADA DE ANTIDEPRESSIVOS	29
5 ANTIDEPRESSIVOS DISPONIBILIZADOS NA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELO HORIZONTE (SMSA-BH)	31
6 OBJETIVOS	32
6.1 OBJETIVO GERAL.....	32
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
7 MATERIAIS E METODOS	33
8 RESULTADOS	35
8.1 Resultados referente à sobredosagem.....	35
8.2 Resultados referente à associação dos antidepressivos.....	38
9 DISCUSSÃO	42
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXO A	50
ANEXO B	51
ANEXO C	55

1 JUSTIFICATIVA

A depressão é uma doença comum em todo o mundo, com mais de 300 milhões de pessoas diagnosticadas. É definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse, ausência de prazer, oscilações entre sentimento de culpa e baixa autoestima, além de distúrbios do sono ou do apetite. De acordo com dados do último relatório da OMS a prevalência da depressão no Brasil é o maior índice na América Latina, aproximadamente onze milhões de brasileiros foram diagnosticados com a doença; estima-se que até 2020 a depressão será a doença mais incapacitante do mundo (WHO, 2017).

Segundo dados do DATASUS a depressão representa quase um quarto (23%) dos atendimentos ambulatoriais e hospitalares em saúde mental no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que os primeiros atendimentos ocorrem principalmente nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), os quais correspondem a 69% dos atendimentos e diagnósticos realizados no Brasil (BRASIL, 2017).

Atualmente o tratamento da depressão consiste essencialmente na administração de fármacos antidepressivos, na psicoterapia ou na combinação das duas. Tais fármacos começaram a ser utilizados a partir de 1949 quando o psiquiatra John Cade observou que o lítio produzia um quadro de sedação quando administrado em cobaias. O psiquiatra desconhecia, porém, que tais efeitos eram decorrentes de efeitos tóxicos do lítio, porém no fim da década de 1950 foi demonstrado a eficácia do lítio, destituído de seus efeitos tóxicos, após estudos clínicos controlados para o tratamento da depressão maníaca (Graeff; Guimarães 2012). Atualmente, o lítio é empregado para o tratamento das crises maníacas do transtorno bipolar (Graeff; Guimarães 2012).

Além do lítio, no início da década de 1950 foi observado que o fármaco iproniazida utilizado no tratamento da tuberculose melhorava o humor dos pacientes, sendo que esse efeito era decorrente da inibição da enzima monoaminoxidase (MAO). Adicionalmente, a imipramina sintetizada em 1948 após vários ensaios controlados demonstrou que teria efeitos antidepressivos e que seu mecanismo de ação era decorrente da inibição da recaptação de catecolaminas. Tal fármaco pertence ao grupo dos antidepressivos tricíclicos, os quais constituem o grupo mais empregado no

tratamento dos transtornos afetivos. Já na década de 1980 foram introduzidos novos compostos como os inibidores de recaptação de serotonina. (Graeff; Guimarães 2012)

Atualmente, os antidepressivos são indicados não só para o tratamento da depressão e transtorno de ansiedade, mas também como terapia a outras doenças não associadas à depressão, como por exemplo, dor neuropática, tabagismo e transtorno obsessivo compulsivo (Katon et. al, 2017). Apesar dos antidepressivos se mostrarem seguros e eficazes em grande parte da população os mesmos devem ser prescritos com cautela, pois esses fármacos podem causar efeitos adversos e possuem potenciais riscos de interações medicamentosas (Teply et al. 2016).

Embora o uso concomitante de múltiplas drogas possa aumentar a eficácia terapêutica, certas combinações são prejudiciais e o uso crescente de novos agentes farmacológicos levou a um aumento do risco de interações medicamentosas. As interações medicamentosas são comuns em adultos mais velhos e geralmente resultam de vias de metabolismo compartilhadas ou vias de ação cruzada com outras drogas. As drogas mais comumente implicadas nas principais interações potenciais são aquelas usadas no manejo clínico diário de pacientes idosos com doenças crônicas. Apesar das interações medicamentosas serem um dos assuntos mais relevantes da farmacologia para a prática clínica dos profissionais da saúde, a frequência das interações clinicamente importantes é pouco descrita na literatura. Dessa forma, são de suma importância que sejam desenvolvidos estudos que discutam as interações medicamentosas presentes em uma determinada população (Vieira et. al 2012).

O presente trabalho tem como objetivo verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados na secretaria Municipal de Saúde do Município de Belo Horizonte, descrever as possíveis interações farmacológicas decorrentes da associação de dois ou mais antidepressivos tricíclicos e/ou a associação de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos e também verificar a prevalência de sobredosagem destes fármacos dispensados. As interações medicamentosas foram classificadas, de acordo com *Drug Interaction Checker* (Medscape) em níveis de intensidade: baixa ou não significativa (podem causar alterações no estado clínico do paciente, porém não há necessidade de alterar o esquema terapêutico); moderado ou significativa (promovem a piora do estado clínico do paciente, onde a terapia medicamentosa deve ser avaliada

e alterada) e maior grande ou grave (potencialmente graves e fatais que requer intervenção médica imediata) (Medscape 2017).

2 DEPRESSÃO

A teoria monoaminérgica da depressão foi postulada na década de 70, reconhecendo que a depressão seria resultante da redução dos níveis dos neurotransmissores; noradrenalina e serotonina em áreas cerebrais responsáveis pelo controle das nossas emoções. Essa teoria surgiu a partir da compreensão do mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos, os quais promovem a inibição de recaptação de monoaminas e também pelo fato de fármacos inibidores da degradação de monoaminas, através da inibição da enzima monoamina oxidase (MAO), promoverem melhora de humor em alguns pacientes (Bowrey et al. 2017)

Atualmente, sabe-se que os fatores responsáveis pela depressão vão além da deficiência da sinalização de noradrenalina e serotonina. A depressão é de origem multifatorial e com diferentes etiologias, além de associada a uma variedade de fatores ambientais, como por exemplo, o estresse (Berk et. al. 2013).

Além de ser um transtorno incapacitante, pacientes deprimidos apresentam maior predisposição à acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, maior taxa de mortalidade em casos de doença coronariana e paciente diagnosticados com várias formas de câncer. Ainda, a depressão também foi identificada como um fator de risco para a demência de todas as causas, incluindo demência vascular e doença de Alzheimer, sendo essa última o principal fator de risco para o suicídio na velhice. Sabe-se que muitas doenças de origem inflamatória, doenças autoimunes podem predispor à depressão (Hall, Reynolds, 2014)

Segundo Teply e colaboradores (2016) os pacientes deprimidos estão em maior risco de doença cardiovascular (DCV) e aqueles com depressão concomitante a DCV estão em maior risco de morte. A escolha do antidepressivo deve levar em consideração o potencial impacto dos vários antidepressivos sobre a DCV. A tabela 01 apresenta os efeitos adversos cardíacos relacionados aos antidepressivos.

Tabela 01. Efeitos adversos cardíacos das classes de agentes antidepressivos. (Adaptado Teply et al. 2016).

Classes/agentes antidepressivos	HO	HAS	Taquicardia	Bradycardia / bloqueio cardíaco	Prolongamento QT	Atividade antiplaquetária	Ganho de peso	Impacto nos parâmetros lipídicos
ADT	++++	0	+++	+ / 0	++	0	++++	Negativo
ISRS	+	+	+	+ / 0	++	+	++	Nenhum
IRSN	+ / +++	+ / +++++	++	0	+ / 0	+	+ / 0	Negativo
Bupropiona	+	++	++++	0	0	0	0	Positivo
Mirtazapina	+	+	0	0	+	0	++++	Negativo
Trazodona	+++	+	+	+	+	0	++	Nenhum
IMAOs	++++	+++	0	+	0	0	++++	Nenhum

++++ = alto (ocorreu em > 10%), +++ = moderado (ocorreu em 6-10%), ++ = baixo (ocorreu em 2-5%), + = muito baixo (ocorreu em ≤ 1 %), 0 = nenhum
HO: hipotensão ortostática, HAS: hipertensão arterial.

2.1 TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA A DEPRESSÃO: FARMACOLOGIA, ADMINISTRAÇÃO E EFEITOS ADVERSOS.

Os antidepressivos são classificados em grupos conforme seu mecanismo de ação; Classe dos Inibidores da Monoaminaoxidase (IMAO): selegilina e tranilcipromina; Classe dos Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina e nortriptilina; Classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS): citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina; Classe dos Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN): desvenlafaxina, duloxetina e venlafaxina; Classe dos Antidepressivos atípicos: agomelatina, bupropiona e mirtazapina; por fim a Classe dos Moduladores de Serotonina: nefazodona, trazodona, vilazodona e vortioxetina (Hirsch, Birnbaum, 2017). Podemos observar na tabela 02 os antidepressivos disponíveis no Brasil, suas apresentações e faixas terapêuticas (Salhanick, 2017).

Tabela 02. Os antidepressivos disponíveis no Brasil, suas apresentações e faixas terapêuticas (Adaptado Salhanick, 2017).

Antidepressivos disponíveis no Brasil, apresentações e faixa terapêutica.		
Classes/Medicamentos	Apresentações (mg)	Faixa terapêutica (mg/dia)
IMAOs:		
Selegilina	Comprimido 5	2,5 -10
Tranilcipromina	Drágea 10	10 -60
ADT:		
Amitriptilina	Comprimidos: 25	150 – 300
Clomipramina	Drágeas:10, 25	150 – 300
	Comprimidos: 75	
	Ampolas (2ml): 25	
Imipramina	Drágeas: 10, 25	150 – 300
	Cápsulas:75, 150	
Nortriptilina	Cápsulas: 10, 25, 50, 75	25 – 150
Maprotilina	Comprimidos: 25, 75	75 – 225
	Ampolas: (5ml): 25	
ISRS:		
Citalopram	Comprimidos: 20	20 – 60
Escitalopram	Comprimidos Revestidos: 10,15, 20	10-20
	Solução Oral: 20mg/mL	
Fluvoxamina	Comprimidos: 100	50 – 300
Fluoxetina	Cápsulas:20	20 – 60
Paroxetina	Cápsulas:20	20 – 60
Sertralina	Comprimidos Revestidos: 50	50 - 200
IRSN:		
Desvenlafaxina	Comprimidos Revestidos de Liberação Controlada: 50- 100	50-600
	Capsulas:30-60	
Duloxetina	Comprimidos: 37,5; 75,150	30-120
Venlafaxina	Capsulas De Liberação Prolongada: 37,5; 75,150	75 - 375
Antidepressivos Atípicos:		
Agomelatina	Comprimidos: 25	25-50
Bupropiona	Comprimidos de Liberação Prolongada: 150	150-300
	Comprimidos: 30, 45	
Mirtazapina	Comprimidos: 30, 45	15 - 45
Nefazodona	Comprimidos: 100, 150	200 – 600
Trazodona	Comprimidos: 100	150 – 300
Vilazodona	Comprimidos: 10, 20 e 40	10-40
Vortioxetina	Comprimidos: 10	10-20

2.1.1 Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs)

Os IMAOs foram os primeiros antidepressivos em uso clínico. Eles foram descobertos em 1951, depois de constatado que o fármaco antituberculose iproniazida promovia melhora do humor de pacientes e o fármaco tranilcipromina seria ineficaz como um descongestionante nasal, porém teria efeitos antidepressivos. Os dois fármacos têm a propriedade de inibição da monoamina oxidase, enzima responsável pela degradação de catecolaminas, consequentemente impede a degradação da serotonina (5-HT), da norepinefrina (NE) e da dopamina (DA). (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Os IMAOs, registrados no Brasil, são:

Selegilina,

Tranilcipromina.

A MAO apresenta-se sob a forma de duas isoenzimas: MAOa e MAOb. A MAOb metaboliza a feniletilamina e, juntamente com a MAOa, degrada a dopamina, enquanto que a MAOa é responsável pela degradação da serotonina e da norepinefrina (Hirsch, Birnbaum, 2017). O bloqueio da MAOa no trato gastrointestinal pode ser responsável pela reação do “queijo” (como é conhecida popularmente), na qual ocorre crise hipertensiva grave, resultante da ingestão concomitante desses inibidores com alimentos que contêm tiramina ou aminas simpaticomiméticas, podendo culminar em acidente cerebrovascular e, em alguns casos, até mesmo em morte. A tiramina é geralmente metabolizada no trato gastrointestinal pela MAOa, mas o bloqueio dessa enzima permite que ela atinja o SNC, onde possui a ação amina simpaticomimética de ação indireta. Portanto, para que esses fármacos sejam administrados, faz-se necessário que o paciente realize dieta sem alimentos que contenham tiramina, como queijos, vinhos, cerveja e outros. Essa não é uma contraindicação absoluta, pois alguns pacientes toleram pequenas quantidades desses alimentos. Os efeitos adversos provocados pela classe são mais graves e frequentes que os observados com as demais. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam hipotensão ortostática e síncope, reações que devem ser monitoradas em idosos, já que estão mais predispostos a caírem e terem fraturas. Assim como as demais classes, podem provocar efeitos anticolinérgicos, taquicardia, disfunção sexual e edema periférico (Hirsch, Birnbaum, 2017).

2.1.2 Antidepressivos Tricíclicos

Entre o final da década de 1950 e o final da década de 1980, os ADT foram amplamente utilizados no manejo da depressão e outros distúrbios psiquiátricos. Atualmente foram substituídos pelos ISRS, os quais são a primeira linha de tratamento para a depressão. Porém, em pacientes não responsivos aos ISRS, os ADT são recomendados além de possuem outras indicações como tratamento de dor neuropática e para tratamento do tabagismo (Halverson, Bienenfeld, 2017; Salhanick, 2017).

Os ADT registrados no Brasil são:

Amitriptilina,
Clomipramina,
Imipramina,
Nortriptilina,
Maprotilina.

O mecanismo de ação dos ADT consiste na inibição da recaptação de catecolaminas, sendo a maioria deles, seletivos para 5-HT e/ou NA, conseqüentemente aumentam a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Todavia, alguns fármacos dessa classe possuem maior seletividade para o transportador de noradrenalina (como desipramina, não registrado no Brasil, nortriptilina e maprotilina), serotonina (como amitriptilina, clomipramina e imipramina) ou dopamina (bupropiona). Esses fármacos possuem afinidades para os receptores colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos, atuando como antagonistas desses receptores, sendo essa propriedade associada à maioria dos efeitos adversos. Os efeitos anticolinérgicos são os mais frequentes, consistem: constipação, xerostomia (boca seca), visão turva, sedação e retenção urinária. Também podem causar ganho de peso (devido aos efeitos anti-histamínicos), arritmias (devido ao prolongamento do intervalo QT), hipotensão ortostática (devido ao bloqueio dos receptores α 1-adrenérgicos), redução do limiar convulsivo e alterações cognitivas, efeitos mais sérios e potencialmente prejudiciais em idosos, população mais frágil e que muitas vezes apresenta comorbidades. Destaca-se que em muitos casos pode ocorrer ainda disfunção sexual, devido aos efeitos noradrenérgicos e serotoninérgicos. (Hirsch, Birnbaum, 2017; Halverson, Bienenfeld, 2017).

Em uso terapêutico, os ADT são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, em geral, a classe possui alta ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 90%), metabolismo hepático via CYP3A4, 2D6, 1A2 e 1C19, e meia vida de eliminação de 24 horas, o que permite única administração diária; esta administração normalmente ocorre à noite devido ao efeito de sedação provocado pelos anti-histamínicos. Muitos dos metabólitos desses fármacos são ativos e lipofílicos, portanto possuem um alto volume de distribuição, armazenando-se no organismo, o que exige cautela quando há administração concomitante com outros fármacos (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Os pacientes devem ser encorajados a continuar a terapia, de forma individualizada, porque a incidência de efeitos adversos diminui com o tempo, uma vez que ocorre tolerância. Todos os antidepressivos tricíclicos são potencialmente cardiotoxicos e devem ser evitados em indivíduos susceptíveis a doença cardíaca (Hirsch, Birnbaum, 2017; Salhanick, 2017).

A maior parte dos ADT são perigosos em overdose quando comparados com os ISRS. A toxicidade geralmente ocorre devido ao prolongamento do intervalo QT, levando a arritmias. Os sinais de envenenamento de ADT geralmente incluem sedação, confusão, delírio ou alucinações, taquicardia sinusal e outras arritmias, também são sinais comuns a hipotensão, atrasos de condução cardíaca e toxicidade anticolinérgica (hipertermia, rubor, pupilas dilatadas, retenção urinária e taquicardia sinusal) (Hirsch, Birnbaum, 2017).

2.1.3 Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

Os ISRS ao longo das últimas décadas tornaram-se os antidepressivos mais utilizados e constituem a primeira linha de tratamento como antidepressivo devido à sua eficácia, tolerabilidade e segurança em grande parte da população (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Além disso, os ISRS são utilizados no tratamento de alguns transtornos de ansiedade, sendo a ansiedade muito comum em pacientes com depressão. Os medicamentos contemplados nessa classe são primeira escolha em relação às outras classes de antidepressivos (Halverson, Bienenfeld, 2017).

Os ISRS registrados no Brasil são:

Citalopram,

Escitalopram,
Fluvoxamina,
Fluoxetina,
Paroxetina,
Sertralina.

Os ISRS têm como mecanismo de ação a inibição da recaptação da 5-HT na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade dessa monoamina e, conseqüentemente, a atividade serotoninérgica (Halverson, Bienenfeld, 2017). Os ISRS podem inibir as enzimas hepáticas do citocromo P450 que metabolizam outros medicamentos podendo ocorrer interações medicamentosas. Os fármacos citalopram e escitalopram inibem menos as enzimas hepáticas comparado com os outros ISRS, portanto são fármacos de escolha para situações em que as interações medicamentosas são relevantes (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Os efeitos adversos mais frequentes são alterações gastrointestinais, cefaleias, tonturas, agitação, insônia e disfunção sexual. São mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento, posteriormente esses efeitos são passíveis de tolerância e conseqüentemente, ocorre a diminuição da intensidade e frequência com a continuação do tratamento. É, também, frequente, a síndrome de abstinência (com sintomas como dores de cabeça, náuseas e tonturas) quando uma terapêutica prolongada é interrompida bruscamente (Hirsch, Birnbaum, 2017).

A paroxetina apresenta ligação significativa aos receptores muscarínicos, o que pode conduzir a maior incidência de efeitos adversos e inibe a enzima óxido nítrico sintetase, o que pode explicar a disfunção sexual observada com esse fármaco. Adicionalmente, a paroxetina é um inibidor da isoforma CYP2D6, o que pode resultar em interações farmacológicas com fármacos metabolizados por esta enzima. A fluoxetina é, também, um inibidor das isoformas CYP2D6 e CYP2C9. Todavia, a sertralina apresenta menores interações com outros fármacos, sendo apenas um inibidor moderado do CYP2D6 (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Com exceção da fluoxetina que possui meia vida de eliminação de 4 a 6 dias e a de seu metabólito ativo de 4 a 16 dias, todos os demais fármacos desta classe apresentam tempos de meia vida entre 20 e 30 horas, facilitando a administração em dose única diária (Hirsch, Birnbaum, 2017). A fluoxetina e a paroxetina apresentam farmacocinética não linear, sendo que o aumento da dose pode promover um aumento desproporcional nos níveis plasmáticos e, desta maneira, aumentos na dose devem

ser reavaliados com cautela, pois podem resultar no aumento de efeitos adversos e na inibição das enzimas do citocromo P450. O escitalopram, o citalopram e a sertralina têm farmacocinética linear (Halverson, Bienenfeld, 2017).

De modo geral, os ISRS não estão contraindicados para cardiopatas, uma vez que não alteram o ritmo e a condução cardíaca, tampouco produzem hipotensão ortostática e retenção urinária como outras classes de antidepressivos causam. No entanto, tem sido relatado prolongamento do intervalo QT dose dependente com o uso do citalopram. Devido a tal achado, o fármaco está contraindicado em pacientes com síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT (Hirsch, Birnbaum, 2017).

A interação de maior gravidade para essa classe ocorre entre o tamoxifeno e paroxetina ou fluoxetina. O tamoxifeno é usado para tratar ou prevenir recorrência de câncer de mama e é um pró-fármaco que é metabolizado pelo citocromo P450 2D6 para o metabolito ativo (endoxifeno). A interação entre tamoxifeno e os ISRS leva à diminuição da atividade da enzima CYP2D6, diminuindo a conversão do tamoxifeno em metabólitos ativos. Portanto, essa interação farmacocinética não só reduz o nível de endoxifeno, como também interfere significativamente na eficácia clínica do tratamento (Thiesen et al. 2016).

2.1.4 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

Os IRSN podem ser utilizados como primeira escolha principalmente em pacientes com síndromes de fadiga ou síndromes de dor crônica, incluindo neuropatia periférica diabética, fibromialgia, dor musculoesquelética crônica e dor associadas ao episódio de depressão. É escolha de segunda linha em pacientes que não responderam ao uso de ISRS e também podem ser usados para tratar as ondas de calor da menopausa, a incontinência urinária e a vulvodinia (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Os IRSN registrados no Brasil são:

Desvenlafaxina,

Duloxetina,

Venlafaxina.

Os IRSN têm como mecanismo de ação a inibição da recaptação de 5-HT e de Noradrenalina (NA). Os perfis de segurança, tolerabilidade e efeitos colaterais dos IRSN incluem os dos ISRS, bem como os efeitos colaterais noradrenérgicos, como a hipertensão arterial. Em relação à afinidade pelo transportador a

desvenlafaxina, a duloxetina e a venlafaxina são inibidores mais seletivos da recaptação de serotonina do que a recaptação de norepinefrina, enquanto que levomilnacipran (ainda não comercializado no Brasil) bloqueia preferencialmente a recaptação da norepinefrina (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Os efeitos adversos dessa classe caracterizam-se principalmente por: náusea, vômitos, insônia, vertigem e cefaleia, constipação, risco de sangramento gastrointestinal e distúrbios na ejaculação. Os dois primeiros sintomas tendem a desaparecer com o uso. Em sobredosagem pode ocorrer elevação transitória da pressão arterial, devendo-se, portanto, monitorá-la durante o tratamento. Em pacientes hipertensos, o uso deve ser limitado (Halverson, Bienenfeld, 2017). Em relação a interações medicamentosas o fármaco duloxetina é um inibidor da enzima CYP2D6 do citocromo P450 hepático, podendo interagir com outras drogas. Entretanto a desvenlafaxina, e a venlafaxina não têm efeitos clinicamente significativos nas enzimas P450 sendo uma opção para situações em que as interações medicamentosas são relevantes (Hirsch, Birnbaum, 2017).

2.1.5 Antidepressivos Atípicos

Atualmente os antidepressivos atípicos são usados para tratamento de pacientes com depressão maior que possuem respostas inadequadas ou efeitos adversos intoleráveis durante o tratamento de primeira linha com os ISRS.

Os antidepressivos atípicos registrados no Brasil são:

Agomelatina (Não está disponível nos Estados Unidos),

Bupropiona,

Mirtazapina.

A agomelatina é escolha para tratamento da depressão maior e atua como um agonista nos receptores de melatonina (MT1 e MT2) que proporcionam efeitos benéficos sobre os distúrbios do sono. O fármaco também é antagonista do receptor 5-HT_{2C} serotoninérgico, aumentando a liberação de dopamina e norepinefrina. Acredita-se que sua ação antidepressiva esteja associada a esse último mecanismo, mas pela sua ação agonista nos receptores de melatonina pode ser útil em pacientes que apresentam quadros de insônia. A agomelatina é metabolizada no fígado principalmente pela enzima P450 CYP1A2, sendo contraindicada em pacientes com doença hepática e pacientes que tomam medicamentos que inibem a enzima. A

concentração sérica de agomelatina pode ser reduzida em fumantes pesados, por meio da indução de CYP1A2 (Hirsch, Birnbaum, 2016).

Com base em ensaios randomizados, a agomelatina não causa ganho de peso, dificuldade gastrointestinal, toxicidade cardiovascular ou comprometimento sexual. A Bupropiona é usada para tratamento da depressão maior, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), tratamento de cessação ao tabagismo, transtorno sexual hipoativo e obesidade. O fármaco tem como mecanismo de ação a inibição da recaptção pré-sináptica de dopamina e norepinefrina (com maior efeito sobre a dopamina). Sobredosagens de bupropiona não são recomendadas, uma vez que há risco de convulsão, pelo fato de poderem reduzir o limiar convulsivo. De modo geral a bupropiona têm como efeitos adversos a cefaleia, insônia, ansiedade, irritabilidade, distúrbios visuais, xerostomia, constipação, náusea e perda moderada de apetite. Tem a vantagem de causar menos disfunção sexual e menos distúrbios gastrointestinais quando comparada com os ISRS (Hirsch, Birnbaum, 2016).

A mirtazapina é usada para tratamento depressão maior e transtorno de ansiedade generalizada. A mirtazapina é classificada como um antidepressivo serotoninérgico noradrenérgico e específico porque antagoniza os receptores pré-sinápticos alfa-2 adrenérgicos e os receptores 5-HT₂ de serotonina pós-sinápticos e da serotonina 5-HT₃. O bloqueio dos receptores adrenérgicos aumenta a liberação de norepinefrina e serotonina. O bloqueio dos receptores serotoninérgicos aumenta a neurotransmissão mediada pelos receptores 5-HT₁ de serotonina. Além disso, a mirtazapina tem uma alta afinidade pelos receptores H₁ de histamina e tem baixa afinidade por receptores colinérgicos, alfa-1 adrenérgicos e dopaminérgicos. Os principais efeitos adversos da mirtazapina são xerostomia, aumento de apetite e ganho de peso (Hirsch, Birnbaum, 2016).

2.1.6 Moduladores de Serotonina

Os moduladores de serotonina atuam como antagonistas e agonistas em receptores de serotonina pós-sinápticos e inibem a recaptção de serotonina pós-sináptica em graus variados.

Os Moduladores de serotonina, registrados no Brasil, são:

Nefazodona,

Trazodona,

Vilazodona,
Vortioxetina.

Os fármacos trazodona, vilazodona e vortioxetina não inibem as enzimas hepáticas do citocromo P450 sendo benéficas para pacientes deprimidos que estão recebendo outros medicamentos para condições médicas gerais, não gerando interações medicamentosas. Os moduladores de serotonina não devem ser combinados com IMAOs e devem ser utilizados com precaução com outros medicamentos serotoninérgicos como, por exemplo, o lítio, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e clomipramina, devido às potenciais interações medicamentosas que podem causar síndrome de serotoninérgica que é uma condição potencialmente letal causada pela superestimulação dos receptores de serotonina central e periférica. A síndrome tem como características clínicas ansiedade, agitação, delírio, diaforese, taquicardia, hipertensão, hipertermia, angústia gastrointestinal, tremor, rigidez muscular, mioclonia e hiperreflexia (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Em comparação com os ISRS, a nefazodona causa menor desconforto gastrointestinal, disfunção sexual e ganho de peso durante o tratamento de longa duração, mas causa mais boca seca, tontura, distúrbios visuais, e confusão. O fármaco está contraindicado para pacientes com transaminases séricas elevadas, doença hepática ativa ou lesão hepática devido ao tratamento prévio com nefazodona (Hirsch, Birnbaum, 2017).

3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação medicamentosa é definida pela Resolução RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, como uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação de medicamento–medicamento, medicamento–alimento, medicamento–substância química, medicamento–exame laboratorial e não laboratorial medicamento–planta medicinal, medicamento–doença, cujo resultado final pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de efeitos adversos (ANVISA 2009).

Os efeitos das interações medicamentosas na exposição ao medicamento são geralmente medidos em ensaios clínicos controlados, focando nas interações previstas em estudos pré-clínicos do metabolismo ou no uso concomitante de drogas em uma determinada população. Esses ensaios biofarmacêuticos englobam poucos indivíduos, o que impede a apropriada identificação se as interações teóricas produzem efeitos clínicos reais (Sutherland et al. 2015).

Em decorrência da interação, pode-se observar alteração na absorção, distribuição e eliminação dos fármacos, resultando em potencialização do efeito terapêutico, redução de eficácia ou favorecer o surgimento de reações adversas (Thiesen et al. 2016). Tais interações são relevantes, pois são responsáveis não somente pela piora clínica do paciente, mas principalmente, pelo aumento de intervenções hospitalares e tempo de internação (Thiesen et al. 2016). Tanto no ambiente hospitalar quanto nos atendimentos ambulatoriais, a ocorrência de interações medicamento-medicamento detém grande importância clínica, uma vez que pode comprometer a eficácia da terapia medicamentosa (Nevels et al. 2016).

Especificamente, a presença de efeitos adversos decorrente da administração de medicamentos são uma das razões pelas quais os pacientes interrompem o tratamento com os medicamentos antidepressivos. Nesse sentido, a interrupção da medicação antidepressiva está associada a menores resultados do tratamento (Thiesen et al. 2016).

A principal causa do desenvolvimento de interações é a prescrição simultânea de vários medicamentos com a finalidade de aumentar a eficácia do tratamento, sem que ocorra uma avaliação prévia do mecanismo dos fármacos e suas possíveis interações. Quando vários médicos estão envolvidos na prescrição os

eventos adversos com medicamentos aumentam, pois podem ocorrer combinações de medicamentos potencialmente inapropriadas (Sutherland et al. 2015).

Atualmente existem sistemas que foram desenvolvidos para auxiliar os prescritores a identificar combinações de medicamentos potencialmente prejudiciais para pacientes que administram vários medicamentos. Esses sistemas constituem a utilização de ferramentas de alertas de drogas, como recurso “interações medicamentosas” como o *Drug Interaction Checker*, do Medscape. No entanto, o conhecimento da interação droga- droga que ressalta esses sistemas de alerta de drogas é amplamente teórico e poucos alertas foram validados em estudos farmacocinéticos clínicos (Sutherland et al. 2015).

4 TERAPIA COMBINADA DE ANTIDEPRESSIVOS

A combinação de antidepressivos é utilizada como uma estratégia para aumentar a eficácia do tratamento da depressão e também para tratamento do transtorno depressivo maior resistente a monoterapia de antidepressivos. A combinação de antidepressivos pode ocorrer desde o início do tratamento ou pode ser realizada com a introdução de um segundo antidepressivo ao esquema terapêutico, no caso de resistência ao tratamento (Gersing et. al. 2014).

Associação Americana de Psiquiatria (APA) tem como diretrizes atuais para o tratamento do transtorno depressivo maior a recomendação de adição de outro antidepressivo de primeira linha, ou um agente que não é convencionalmente utilizado como monoterapia de primeira linha, após quatro a oito semanas de resposta inadequada à terapia inicial. No entanto, as evidências que apoiam esta prática são limitadas; sendo poucos estudos e ensaios randomizados publicados até o momento acerca da associação, sendo que alguns dados mostram que a adição de mais um fármaco a terapia não é benéfico para o tratamento (Hirsch, Birnbaum, 2017).

Certas combinações de antidepressivos devem ser evitadas, como a associação de IMAO com ISRS ou IRSN, uma vez que essas associações podem causar a síndrome serotoninérgica que é uma condição potencialmente letal causada pela superestimulação dos receptores de serotonina central e periférica que aumentam a neurotransmissão serotoninérgica. As características clínicas da síndrome de serotonina incluem ansiedade, agitação, delírio, diaforese, taquicardia, hipertensão, hipertermia, angústia gastrointestinal, tremor, rigidez muscular, mioclonia e hiperreflexia. Todavia a síndrome pode ocorrer após iniciar ou aumentar um único medicamento serotoninérgico (Fornaro et. al. 2014).

De acordo com o estudo randomizado duplo cego de Blier e colaboradores 2010 com duração de 6 semanas em pacientes ambulatoriais com transtornos depressivos não psicótico maior, os medicamentos mirtazapina combinada com venlafaxina, bupropiona ou fluoxetina resultou em taxas de remissão sustentada significativamente maiores (58%, 46%, 52%) quando comparadas com a fluoxetina combinada com o placebo (25%). Os resultados do estudo fornecem justificativa para a combinação de medicações antidepressivas, especialmente mirtazapina, com outros agentes e os resultados são consistentes quando comparados com outros estudos de Blier, que demonstrou resultados satisfatórios com a utilização combinada

de paroxetina mais mirtazapina e o estudo controlado por placebo de ISRS combinado com mirtazapina de Carpenter e colaboradores 2002. O estudo de Blier (2010) apresentou limitações, uma vez que o tempo do estudo foi de 6 semanas, considerado um tempo insuficiente para atingir taxas de remissão completas, além da meia vida longa da fluoxetina e norfluoxetina podem resultar em início de ação mais lento (Rush AJ, 2010).

Na revisão sistemática de Rocha e colaboradores (2013) foram selecionados 12 ensaios clínicos e duas revisões sistemáticas, os estudos foram divididos em dois grupos, segundo a estratégia da combinação de antidepressivos e o tipo de pacientes incluídos. Foi verificado que a combinação de antidepressivos, seja desde o início do tratamento como forma de aumentar a eficácia, seja pela associação de um segundo antidepressivo em pacientes com resposta insuficiente, não foi adequadamente estudado. Na primeira modalidade, alguns pequenos ensaios controlados forneceram alguma evidência de eficácia para a estratégia. Entretanto, um grande ensaio simples-cego não encontrou vantagem em iniciar o tratamento com dois antidepressivos. Verificou se também, o número limitado de ensaios clínicos, com número pequeno de pacientes incluídos e com limitações metodológicas significativas, não permitindo qualquer conclusão acerca da eficácia e tolerabilidade da introdução de um segundo antidepressivo ao esquema terapêutico.

5 ANTIDEPRESSIVOS DISPONIBILIZADOS NA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELO HORIZONTE (SMSA-BH)

O fornecimento dos medicamentos antidepressivos para a população de Belo Horizonte é realizado em 168 farmácias, incluindo a atenção primária e secundária de saúde mediante apresentação de receita médica, sendo realizado por meio do sistema informatizado SISREDE que é um sistema informatizado da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, o qual armazena todo o prontuário de atendimento do cidadão, como consultas, exames e as dispensações de medicamentos; este sistema funciona de acordo com as práticas de informatização da atenção à saúde ditadas pelo SUS e que permite o acompanhamento da dispensação de medicamentos de forma *online* e integrada entre as unidades, propiciando um melhor gerenciamento do serviço e disponibilizando informações que auxiliam no acompanhamento da utilização do medicamento pelo usuário (BRASIL, 2017).

Anualmente, a Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) é atualizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Atualmente a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA – BH) conta com o elenco de duas classes de antidepressivos para o tratamento de depressão: 1) Inibidores de Recaptação de Serotonina, tendo como medicamento padronizado a Fluoxetina 20 mg; 2) Antidepressivos Tricíclicos; tendo padronizados os medicamentos Amitriptilina 25 mg, Clomipramina 25mg, Imipramina 25mg, Nortriptilina 25mg e 50 mg. O município também possui a Bupropiona 150 mg como antidepressivo atípico, porém é disponibilizado apenas para o tratamento de tabagismo (BRASIL, 2017).

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados na Secretaria Municipal de Saúde do Município de Belo Horizonte de janeiro a junho de 2017.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar se há dispensação concomitante de dois antidepressivos tricíclicos.
- Identificar se há dispensação concomitante de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos.
- Analisar a frequência que ocorrem as dispensações dessas duas classes de drogas em termos de: período (de janeiro a junho de 2017), sobredosagens, idade e regional do município de Belo Horizonte que houve a dispensação.
- Descrever as interações farmacológicas quando associados dois antidepressivos tricíclicos.
- Descrever as interações farmacológicas quando associados Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos.

7 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e quantitativo, realizado no Município de Belo Horizonte, Minas Gerais. Foram realizadas análises descritivas das dispensações eletrônicas que ocorreram no período de janeiro de 2017 a junho de 2017 nos 152 Centros de Saúde de Belo Horizonte, 08 Centros de Referência em Saúde Mental (CERSAM), 03 Centros de Referência em Saúde Mental Álcool e Outras Drogas (CERSAM AD) e as 05 Unidades de Referência Secundária (URS). Foram excluídos do estudo pacientes com idade igual ou menor que 11 anos, tendo em vista que a dispensação de antidepressivos para crianças pode ter ocorrido para outros diagnósticos e o banco de dados não forneceu esta informação.

Os dados das dispensações foram extraídos do Sistema Gestão Saúde em Rede (SISREDE) e consolidados. Foram identificadas e analisadas a frequência que ocorreram as dispensações eletrônicas concomitantes dos seguintes antidepressivos: ADT: Amitriptilina, clomipramina, Imipramina, e Nortriptilina e um antidepressivo da classe dos ISRS, a Fluoxetina. Foi utilizada a base de dados informatizada o *Drug Interaction Checker*, do Medscape para identificar as interações medicamentosas e artigos publicados nos últimos cinco anos, utilizando as palavras-chaves (Interações medicamentosas, antidepressivos tricíclicos e Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina). Foram consideradas as interações fármaco-fármaco contidas em uma mesma dispensação eletrônica.

A partir das informações disponíveis na base Medscape 2017 e literatura recente, as interações medicamentosas foram descritas quanto às reações adversas potenciais e classificadas quanto à gravidade (baixo grau ou não significativa, moderada ou significativa e alto grau ou muito significativa), levando em consideração o risco de efeitos clínicos, e quanto ao mecanismo de interação (farmacocinético e farmacodinâmico).

Também foram analisadas a prevalência de sobredosagens, a idade e regional do município de Belo Horizonte que ocorreram as dispensações. Os dados obtidos foram analisados por meio do software IBM SPSS Statistics 20.0. As variáveis quantitativas foram descritas através de média, desvio padrão e mediana. Distribuições de frequências relativas e absolutas descreveram as variáveis categóricas. Em uma análise univariada, a associação entre interação medicamentosa e demais variáveis foi verificada através do teste Qui-quadrado (variáveis categóricas)

e do teste t-Student ou Mann-Whitney (variáveis quantitativas). Na análise multivariada foi utilizada Regressão Logística. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

O estudo tem anuência da Gerência de Educação em Saúde (GEDS), Gerência de Assistência Farmacêutica (GEASF) e Assessoria de Tecnologia e Informação em Saúde (ASTIS), conforme documento no anexo A. foi aprovado pelo Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (CEP/SMSA-PBH), conforme documento anexo B e pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais conforme documento anexo C. Os dados obtidos por meio do SISREDE permitem a identificação do usuário e prescritor; e essas informações foram mantidas em sigilo pelos pesquisadores; não havendo risco de divulgação das informações pessoais e dados referentes aos prescritores.

Ao final da pesquisa todos os achados foram enviados para a Gerência de Educação em Saúde, Gerência de Assistência Farmacêutica e Assessoria de Tecnologia da Informação em Saúde pertencente à Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte de forma a possibilitar a realização de ações para a correção de possíveis interações medicamentosas encontradas, protegendo, assim, a saúde dos usuários.

8 RESULTADOS

8.1 RESULTADOS REFERENTE À SOBREDOSAGEM

Foram analisadas informações referentes a 94100 pacientes que receberam prescrição de antidepressivos no período de janeiro a junho de 2017. Observamos que ocorreu pelo menos uma sobredosagem de antidepressivo em 3965 pacientes, equivalendo a uma prevalência de 4,21% com sobredosagem de antidepressivos distintos em 169 pacientes, conforme mostrado na tabela 03.

Tabela 03. Número de antidepressivos com sobredosagem por paciente.

	Frequência	Percentual
Nenhum	90135	95,8%
Um	3796	4,0%
Dois *	166	0,2%
Três *	3	0,0%
Total	94100	100,0

(*) Não implica que as sobredosagens foram realizadas simultaneamente.

Considerando-se as 4137 sobredosagens distribuídas, observamos uma maior prevalência para os antidepressivos tricíclicos, conforme mostrado na tabela 04.

Tabela 04. Antidepressivos com sobredosagem.

	Frequência	Percentual
AMITRIPTILINA	1054	25,5%
CLOMIPRAMINA	364	8,8%
IMIPRAMINA	1109	26,8%
NORTRIPTILINA 25 mg	458	11,1%
NORTRIPTILINA 50 mg	848	20,5%
FLUOXETINA	304	7,3%
Total de sobredosagens	4137	100,0

Dos 94100 pacientes, 95,8% das dispensações não ocorreram sobredosagens como mostrado na tabela 05. Porém, ressaltamos que se considerarmos a faixa etária; os idosos representam 70,46% das sobredosagens (tabela 06).

Tabela 05. Distribuição do tipo de sobredosagem de antidepressivos de acordo com a faixa etária.

	De 12 a 18 anos	De 19 a 59 anos	60 anos ou mais	Total
Não há sobredosagem	1687 91,8%	63248 98,4%	25200 90,0%	90135 95,8%
Sobredosagem de ISRS	1 0,1%	165 0,3%	32 0,1%	198 0,2%
Sobredosagem de ADT	149 8,1%	765 1,2%	2747 9,8%	3661 3,9%
Sobredosagem de ADT e ISRS	0 0,0%	91 0,1%	15 0,1%	106 0,1%
Total	1837 100,0%	64269 100,0%	27994 100,0%	94100 100,0%

Tabela 06. Faixa etária de sobredosagem de antidepressivos.

Classe	De 12 a 18 anos	De 19 a 59 anos	60 anos ou mais	Total
Sobredosagem de ISRS	1	165	32	198
Sobredosagem de ADT	149	765	2747	3661
Sobredosagem de ADT e ISRS	0	91	15	106
Total	150 3,79%	1021 25,75%	2794 70,46%	3965 100,00%

Observamos na tabela 07 a média e o desvio padrão da idade dos pacientes por tipo de antidepressivo em sobredosagem, na qual é prevalente a sobredosagem em idosos pela classe dos antidepressivos tricíclicos.

Tabela 07. Idade dos pacientes de acordo com a ocorrência de sobredosagem.

Tipo de sobredosagem	N	Média	Desvio padrão
Não há sobredosagem	90135	50,5	15,1
Sobredosagem de ISRS	198	48,0	11,5
Sobredosagem de ADT*	3661	61,5	14,7
Sobredosagem de ADT e ISRS*	106	49,1	10,5
Total	94100	50,9	15,3

(*) Não implica que as sobredosagem foram realizadas simultaneamente.

A tabela 08 mostra sobredosagens dos antidepressivos dispensados no período de janeiro a junho de 2017 por região do município de Belo Horizonte.

Tabela 08. Prevalência de sobredosagem de antidepressivos por região no município de Belo Horizonte.

		Não há sobredosagem	Pelo menos uma sobredosagem	Total
DS Barreiro	n	12532	504	13036
	%	96,1%	3,9%	100,0%
DS Centro-Sul	n	5800	200	6000
	%	96,7%	3,3%	100,0%
DS Leste	n	10728	626	11354
	%	94,5%	5,5%	100,0%
DS Nordeste	n	11156	465	11621
	%	96,0%	4,0%	100,0%
DS Noroeste	n	9887	453	10340
	%	95,6%	4,4%	100,0%
DS Norte	n	11476	447	11923
	%	96,3%	3,7%	100,0%
DS Oeste	n	9648	561	10209
	%	94,5%	5,5%	100,0%
DS Pampulha	n	7558	342	7900
	%	95,7%	4,3%	100,0%
DS Venda Nova	n	11349	367	11716
	%	96,9%	3,1%	100,0%
Total	n	90134	3965	94099
	%	95,8%	4,2%	100,0%

8.2 RESULTADOS REFERENTES À ASSOCIAÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Dos 94100 pacientes, 63242 receberam antidepressivos pelo menos duas vezes entre janeiro e junho de 2017. Houve pelo menos uma associação de antidepressivos em 6251 pacientes, o que equivale a uma prevalência de 9,88% ocorrendo duas ou mais associações diferentes em 236 pacientes (Tabela 09):

Tabela 09. Número de associações de antidepressivos.

Número de associações	Frequência	Percentual
Nenhuma	56991	90,1%
Uma	6015	9,5%
Duas	101	0,2%
Três	128	0,2%
Quatro	3	0,0%
Cinco	2	0,0%
Seis	2	0,0%
Total	63242	100,0

Observamos um total de 6635 associações, sendo 90,3% de associações do tipo ISRS+ADT (Tabela 10):

Tabela 10. Associações de antidepressivos.

Associação	Frequência	Percentual
ISRS+ADT	5991	90,3%
ISRS + AMITRIPTILINA	2090	31,5%
ISRS + CLOMIPRAMINA	360	5,4%
ISRS + IMIPRAMINA	1033	15,6%
ISRS + NORTRIPTILINA	2508	37,8%
ADT+ADT	644	9,7%
CLOMIPRAMINA + IMIPRAMINA	52	0,8%
IMIPRAMINA + AMITRIPTILINA	128	1,9%
NORTRIPTILINA + CLOMIPRAMINA	56	0,8%
AMITRIPTILINA + CLOMIPRAMINA	44	0,7%
AMITRIPTILINA + NORTRIPTILINA	214	3,2%
IMIPRAMINA + NORTRIPTILINA	150	2,3%
Total	6635	100,0

A maior prevalência de associação de antidepressivos ocorre em pacientes entre de 19 a 59 anos como observamos na tabela 11.

Tabela 11. Prevalência de associação de antidepressivos por faixa etária.

Tipo	De 12 a 18 anos	De 19 a 59 anos	60 anos ou mais	Total
Não há associação	92,00%	89,30%	91,70%	90,10%
Há associação	8,00%	10,70%	8,30%	9,90%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

A maior prevalência de associação de antidepressivos (8,9%) ocorreu com a classe ISRS e ADT conforme demonstrado na tabela 12 e 13.

Tabela 12. Idade dos pacientes de acordo com o tipo de associação de antidepressivos

Tipo de associação	n	Média	Desvio padrão
Não há associação	56991	52,4	14,7
Há associação	6251	51,2	13,2
ISRS+ADT	5645	51,3	13,2
ADT+ADT	461	50,5	14,3
ISRS+ADT e ADT+ADT	145	50,0	12,5
Total	63242	52,3	14,6

Tabela 13. Distribuição do tipo de associação de antidepressivos de acordo com a faixa etária.

	De 12 a 18 anos	De 19 a 59 anos	60 anos ou mais	Total
Não há associação	904 92,0%	37426 89,3%	18661 91,7%	56991 90,1%
ISRS+ADT	67 6,8%	4056 9,7%	1522 7,5%	5645 8,9%
ADT+ADT	10 1,0%	320 0,8%	131 0,6%	461 0,7%
ISRS+ADT e ADT+ADT	2 0,2%	113 0,3%	30 0,1%	145 0,2%
Total	983 100,0%	41915 100,0%	20344 100,0%	63242 100,0%

A tabela 14 mostra as prevalências de associação de antidepressivos dispensados no período de janeiro a junho de 2017 por região do município de Belo Horizonte.

Tabela 14. Prevalência de associação de antidepressivos por região no município de Belo Horizonte.

		Não há associação	Há associação	Total
DS Barreiro	n	8032	769	8801
	%	91,3%	8,7%	100,0%
DS Centro-Sul	n	3501	318	3819
	%	91,7%	8,3%	100,0%
DS Leste	n	6725	973	7698
	%	87,4%	12,6%	100,0%
DS Nordeste	n	6944	797	7741
	%	89,7%	10,3%	100,0%
DS Noroeste	n	6368	654	7022
	%	90,7%	9,3%	100,0%
DS Norte	n	6951	974	7925
	%	87,7%	12,3%	100,0%
DS Oeste	n	6569	660	7229
	%	90,9%	9,1%	100,0%
DS Pampulha	n	4983	463	5446
	%	91,5%	8,5%	100,0%
DS Venda Nova	n	6917	643	7560
	%	91,5%	8,5%	100,0%
Total	n	56990	6251	63241
	%	90,1%	9,9%	100,0%

Avaliando as associações que ocorreram entre os fármacos disponibilizados para o tratamento de depressão na SMSA – BH pelo Medscape *Drug Interaction Checker*, podemos observar conforme a tabela 15 os tipos de interações medicamentosas que estão descritas quanto às reações adversas potenciais e classificadas quanto à gravidade (baixo grau ou não significante, moderada ou significante e alto grau ou muito significante), que leva em consideração o risco de efeitos clínicos, e quanto ao mecanismo de interação (farmacocinético e farmacodinâmico) (Medscape 2017).

Tabela 15. Tipos de interações medicamentosas. (Adaptado do Medscape 2017)

Medicamentos	Prolongamento QT	Aumentar níveis serotonina	Aumentar sedação	Associação diminui os efeitos colaterais	Associação diminui efeito terapêutico	Afeta o metabolismo das enzimas hepáticas
Amitriptilina + clomipramina	++	++	+	+		
Amitriptilina + imipramina	++	++	+	++		
Amitriptilina + nortriptilina	++	++	+		++	
Clomipramina + imipramina	++	++	+	++		
Clomipramina + nortriptilina	++	++	+		+	
Imipramina + nortriptilina	++	++	+		+	
Fluoxetina + amitriptilina	++	++				CYP2C19 ++
Fluoxetina + clomipramina	++	++				CYP2D6 ++
Fluoxetina + imipramina	++	++				CYP2C19 ++
Fluoxetina + nortriptilina	++	++				CYP2D6 ++

++ Interação Séria, (Alto grau ou muito significativa).

+ Monitorar tratamento de perto (Moderada, significativa)

9 DISCUSSÃO

De acordo com dados da OMS a população brasileira possui o maior índice de depressão da América Latina, sendo os antidepressivos prescritos em sua maioria para mulheres e adultos acima de 50 anos (WHO, 2017). Em nosso estudo não fizemos essa distinção por gênero, pois o banco de dados utilizado estudo não permite a identificação de sexo uma vez que os pacientes foram analisados pelo número de prontuário eletrônico.

Dos 94100 pacientes avaliados, 95,8% das dispensações não ocorreram sobredosagens, porém se destaca uma prevalência significativa de sobredosagem em pacientes idosos, representando 70,46% das sobredosagens. Ressalta-se que a população de idosos merece destaque na discussão do uso dos antidepressivos, pois a depressão possui incidência elevada e consequências negativas para a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Salhanick, 2017).

Segundo Teply e colaboradores (2016) os pacientes deprimidos estão em maior risco de desenvolver doença cardiovascular (DCV) e aqueles com depressão concomitante a DCV estão em maior risco de morte. Portanto se faz necessário um acompanhamento próximo do uso de antidepressivos na população com idade igual ou superior a 60 anos, devido ao aumento da morbidade e mortalidade associadas à DCV e à depressão. A escolha do antidepressivo deve levar em consideração o potencial impacto dos vários antidepressivos sobre a DCV.

Considerando-se as 4137 (4,2%) sobredosagem distribuídas, observamos uma maior prevalência para os antidepressivos tricíclicos. A imipramina 25mg foi o antidepressivo com maior prevalência de sobredosagem (26,8%) na sequência a amitriptilina (25,5%) seguido pela nortriptilina 50 mg (20,5%). Relacionando com os estudos encontrados, sugerimos que os ADT necessitam de atenção especial, pois são potencialmente perigosos em sobredoses quando comparados com aos ISRS. A toxicidade dos ADT geralmente ocorre devido ao prolongamento do intervalo QT, levando a arritmias (Salhanick, 2017).

Segundo Hirsch, Birnbaum (2017) a sobredose de ISRS de um único fármaco raramente causa morte ou sequelas graves. Quase todas as mortes por overdoses de ISRS envolvem doses extremamente acima da faixa terapêutica, e principalmente resultante do uso concomitante com outros fármacos de ação serotoninérgica, resultando a síndrome serotoninérgica. Observamos que a

Fluoxetina 20 mg representante dos ISRS, teve uma prevalência de 7,3% de sobredosagem nos pacientes avaliados.

Os pacientes com depressão maior que não respondem ao tratamento inicial com monoterapia antidepressiva frequentemente recebem terapia complementar com um segundo antidepressivo; no entanto, não é claro que esta prática seja benéfica, devido a resultados inconsistentes de ensaios randomizados (Hirsch, Birnbaum, 2016). Houve pelo menos uma associação de antidepressivos em 6015 pacientes, o que equivale a uma prevalência de 9,5%, ocorrendo duas ou mais associações diferentes em 236 pacientes, correspondente a 0,4%. Observamos que 8,30% são relevantes pois ocorreram para pacientes de 60 anos ou mais.

Segundo a revisão sistemática de Rocha F.L e colaboradores (2013) foram encontrados alguns pequenos ensaios controlados que forneceram alguma evidência de eficácia para a utilização de combinação de antidepressivos no início do tratamento como forma de aumentar a efetividade. Entretanto, um grande ensaio simples-cego não encontrou vantagem em iniciar o tratamento com dois antidepressivos. Os autores também demonstraram que a associação de um segundo antidepressivo em pacientes com resposta insuficiente, não foi adequadamente estudado. Observou-se um número limitado de ensaios clínicos, com número pequeno de pacientes incluídos e com limitações metodológicas significativas, onde não se permitiu qualquer conclusão acerca da eficácia e tolerabilidade da introdução de um segundo antidepressivo ao esquema terapêutico.

Segundo Gersing e colaboradores (2014) prescrever dois antidepressivos no início do tratamento para a depressão maior não resulta em nenhuma vantagem sobre a monoterapia com antidepressivos. Embora alguns ensaios randomizados tenham descoberto que as combinações de antidepressivos são mais eficazes do que a monoterapia, ensaios maiores não encontraram benefício no uso de combinações de antidepressivos.

De acordo com o estudo duplo cego de Blier, 105 pacientes, os autores procuram produzir evidências para a superioridade de diferentes combinações de drogas antidepressivas no início do tratamento. Verificou-se que as combinações de antidepressivos a partir do início do tratamento pode dobrar a probabilidade de remissão em comparação com o uso de um único medicamento (Blier et. al 2010).

Relacionando os dados encontrados com o estudo de Kenneth e colaboradores (2014) que teve por objetivo avaliar as características dos pacientes e

as estratégias de aumento para o tratamento do transtorno depressivo maior. Nesse estudo transversal os autores utilizaram um banco de dados de registros médicos eletrônicos psiquiátricos para pacientes com depressão sem psicose ou características psicóticas que iniciaram terapia de reposição entre junho de 2001 a junho 2011. Avaliaram 3209 pacientes que iniciaram terapia para depressão, 75% receberam aumento com combinação de antidepressivos, 11% receberam aumento com antipsicóticos de segunda geração, 8% receberam estabilizadores de humor e 5% receberam estimulantes. Concluíram que os transtornos depressivos maiores eram tratados frequentemente com uma combinação de antidepressivos, enquanto os antipsicóticos de segunda geração eram utilizados para pacientes com depressão grave do que nos pacientes com sintomas leves. Comparando aos nossos achados nosso estudo demonstrou um retrato da dispensação de antidepressivos no sistema público de saúde do município de Belo Horizonte, onde não foi avaliado o CID da doença e sim uma análise quantitativa das combinações realizadas no período de 6 meses. O estudo de Kenneth teve limitações equivalentes ao nosso estudo onde houve falta de informações abrangentes sobre histórico médico detalhado de cada paciente (Kenneth et. al 2014).

A maior prevalência de associação de antidepressivos por faixa etária ocorreu entre pacientes entre de 19 a 59 anos. Estudos relatam um aumento do consumo de medicamentos psicotrópicos na população de adolescentes, e em adultos jovens que possuem entre 18 a 40 anos sendo que esse consumo pode estar relacionado com uma série de fatores como idade, sócios demográficos, psicossociais como o isolamento, as críticas dos familiares que podem levar ao início da depressão ou perpetuar episódios depressivos entre essa faixa etária (Hirsch, Birnbaum, 2016).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo mostrou a prevalência das associações de antidepressivos dispensados na Secretaria Municipal de Saúde do Município de Belo Horizonte de janeiro a junho de 2017. Avaliou as interações medicamentosas presentes nessas associações utilizando o Medscape, além de verificar a sobredosagem dos antidepressivos prescritos, faixa etária e Regional do município que essas sobredosagens e associações foram mais prevalentes.

O estudo apresentou limitações, uma vez que o banco de dados utilizado não disponibilizou o gênero e também não identificou o diagnóstico de cada paciente que recebeu antidepressivo. É sabido que os antidepressivos são escolha para tratamento dos transtornos da depressão, porém também são indicados para síndromes de fadiga ou síndromes de dor crônica, incluindo neuropatia periférica diabética, fibromialgia, dor musculoesquelética crônica e dor associada ao episódio de depressão; transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), tratamento de cessação ao tabagismo, transtorno sexual hipoativo e obesidade. Tendo em vista as indicações citadas foi necessário excluir do estudo as crianças com idade menor ou igual a 11 anos, que de acordo com as literaturas observamos nessa faixa etária grande prevalência de prescrição de antidepressivos para enurese noturna e TDAH, que não foram alvos do estudo realizado.

Verificamos que a informação científica acerca da combinação de antidepressivos e interação medicamentosa é pouco descrita na literatura, apesar de serem estudos relevantes, devido isso surgiu o interesse em verificar a prevalência dessas associações e interações medicamentosas no município de Belo Horizonte.

Por fim, os antidepressivos constituem apenas uma parcela do tratamento da depressão e as alternativas devem ser consideradas pelos prescritores e pela equipe multiprofissional para o manejo adequado do paciente. É importante realizar educação em saúde a fim de orientar a população que a farmacoterapia não vai facilitar as relações interpessoais ou resolver os conflitos dos pacientes. Quando o antidepressivo for de fato necessário, a avaliação cuidadosa e individual do paciente para a escolha do antidepressivo com base no seu perfil de eficácia, segurança e custo devem ser considerados, contribuindo para seu uso racional.

REFERÊNCIAS

Berk, Michael et al. "So Depression Is an Inflammatory Disease, but Where Does the Inflammation Come From?" *BMC Medicine* 11 (2013). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846682/>

Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):281-8.

Blier P , Gobbi G , Turcotte JE , de Montigny C , Boucher N , Hébert C , Debonnel G Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:457–465 Crossref, Medline, Google Scholar

Bowrey HE, James MH, Aston-Jones G. New directions for the treatment of depression: Targeting the photic regulation of arousal and mood (PRAM) pathway. *Depression and anxiety*. 2017;34(7):588-595. doi:10.1002/da.22635. disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797474/>

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. Informações de Saúde. Indicadores de saúde, 2017. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>

BRASIL. Resolução da diretoria colegiada. RDC nº 47, de 08 de Setembro de 2009: Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Disponível em : <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2814380/RDC+47+09.pdf/c8e87008-a27d-435e-b137-f51e02e45858>

BRASIL. Relação municipal de medicamentos do município de Belo Horizonte (REMUME) 2017. Disponível em: <http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/files.do?evento=download...remume-2017.pdf>

Carpenter LL , Yasmin S , Price LH : A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51:183–188
Crossref, Medline, Google Scholar

Drug Interactions Checker 2017 [text on the internet]. Drug Information Online.
Disponível em: http://www.drugs.com/drug_interactions.php

GUIMARÃES, F.S. Medicamentos utilizados no tratamento dos transtornos afetivos.
In: GRAEFF. F.G; GUIMARÃES, F.S. FUNDAMENTOS DE PSICOFARMACOLOGIA
São Paulo: Atheneu, 2012. 2º Edição. Cap. 06 p. 121-164.

J. Craig Nelson and Daniel A. Spyker. Morbidity and Mortality Associated With Medications Used in the Treatment of Depression: An Analysis of Cases Reported to U.S. Poison Control Centers, 2000–2014 *American Journal of Psychiatry* 2017 174:5, 438-450.

Hall, Charles A., and Charles F. Reynolds. “Late-Life Depression in the Primary Care Setting: Challenges, Collaborative Care, and Prevention.” *Maturitas* 79.2 (2014): 147–152. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4169311/>

Halverson JL, Bienenfeld D. De- pression. Medscape, 2017. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/286759-overview#showall/>

Hirsch M, Birnbaum RJ. Tricyclic and tetracyclic drugs for treating de- pressed adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2017.

Hirsch M, Birnbaum RJ. Mono- amine oxidase inhibitors (MAOIs) for treating depressed Adults. In: Up- ToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.

Hirsch M, Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for treating depressed adults. In: Up- ToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.

Hirsch M, Birnbaum RJ. Seroto- nin-norepinephrine reuptake inhibi- tors (SNRIs) and other. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.

Hirsch M, Birnbaum RJ. Atypical antidepressants: Pharmacology, administration, and side effects. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016

Katon W, Ciechanowski P, Roy-Byrne PP, Solomon D. Initial treatment of depression in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.

Kenneth R. Gersing, M.D., John J. Sheehan, Ph.D., Bruce Burchett, Ph.D., Ling Zhu, Ph.D., John A. Bates, Ph.D., Ross A. Baker, Ph.D., and Iftekhar D. Kalsekar, Ph.D. Use of Augmentation Agents for Treating Depression: Analysis of a Psychiatric Electronic Medical Record Data Set 2014 Disponível em: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ps.201300288>

Multi- Drug Interaction Checker – Medscape 2017 [text on the internet] Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine - The Antidepressant from Hell? Probably Not, But Caution Required. Psychopharmacology Bulletin. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez27.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5044489/>

Rocha F.L., Fuzikawa C., Riera R., Ramos M.G., Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders - A systematic review (2013) Journal of Affective Disorders, 144 (1-2) , pp. 1-6. Disponível em: [http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(12\)00412-0/fulltext](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(12)00412-0/fulltext)

Rush AJ. Combining antidepressant medications: a good idea? Am J Psychiatry. 2010;167(3):241-3. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2009.09121768>

Salhanick, Steven D. Tricyclic antidepressant poisoning. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.

Sutherland, Jeffrey J. et al. Co-Prescription Trends in a Large Cohort of Subjects Predict Substantial Drug-Drug Interactions. Ed. Kent E. Vrana. PLoS ONE 10.3 (2015): e0118991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349653/>

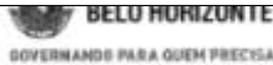
Teply, Robyn M. et al. Treatment of Depression in Patients with Concomitant Cardiac Disease. Progress in Cardiovascular Diseases, Volume 58, Issue 5, Pages 514 – 528, 2016.

Thiesen, Flavia Valladão; Souza, Ana Paula Duarte de. Oliveira;Luciana Mello de. INTERACTION BETWEEN SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.7 n.1 40-44 jan./mar. 2016 Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2016070107000870BR.pdf>

Vieira Teixeira, JJ; et al. Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil. PLoS ONE. 7, 10, 1-6, Oct. 2012. ISSN: 19326203.

World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates; 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>

ANEXO A - Carta de anuência do projeto de pesquisa



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos conhecer o projeto de pesquisa intitulado **Interações medicamentosas: estudo descritivo retrospectivo das dispensações concomitantes de antidepressivos na Atenção Básica do Município de Belo Horizonte**, sob a responsabilidade do pesquisador Daniele Aguiar, CPF 286.092.978-18, cujo objetivo é verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados pela atenção básica de saúde do município de Belo Horizonte e autorizamos que este estudo seja executado na Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA-BH.

Esta autorização foi subsidiada por uma apreciação institucional das gerências responsáveis pela temática da pesquisa e está condicionada ao cumprimento pelos pesquisadores dos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares.

A SMSA-BH deverá constar como coparticipante da pesquisa.

Solicitamos uma devolutiva dos dados e resultados encontrados para o município de Belo Horizonte e trabalhadores do setor e/ou seus representantes.

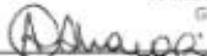
A utilização dos dados pessoais dos sujeitos da pesquisa se dará exclusivamente para os fins científicos propostos, mantendo o sigilo e garantindo a utilização das informações sem prejuízo das pessoas, grupos e ou comunidades.

O início do estudo dependerá de sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SMSA.

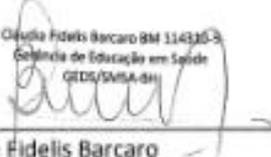
Esta Carta de Anuência terá validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir de sua assinatura.

Belo Horizonte, 17 de Agosto de 2017

Ana Emilia de O. Ahouagi
 BM: 105.136-7
 Gerente de Assistência Terapêutica
 GEMED / SMSA


 Ana Emilia de Oliveira Ahouagi
 Gerência de Assistência Farmacêutica
 SMSA/BH

Cláudia Fidelis Barcaro BM 114326-3
 Gerência de Educação em Saúde
 GEDS/SMSA-BH


 Cláudia Fidelis Barcaro
 Gerência de Educação em Saúde
 SMSA/BH

Gerência de Educação em Saúde/GEDS
 Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – SMSA/BH
 Rua Frederico Bracher Júnior, nº103 - 3º andar - Padre Eustáquio - CEP 31 720-000 – Belo Horizonte/MG.
 Telefone: (31) 3277 9281 / 8516 e Fax (31) 3277 8458 / e-mail: geds@pbh.gov.br

ANEXO B - Parecer consubstanciado do COEP/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação descritiva das dispensações concomitantes de antidepressivos na secretaria municipal de saúde do município de Belo Horizonte

Pesquisador: DANIELE CRISTINA DE AGUIAR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89680618.5.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.701.898

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto da grande área de Ciências da Saúde cuja proposta é um estudo descritivo, retrospectivo e quantitativo, a ser realizado no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, para avaliar dispensações eletrônicas que ocorreram no período de janeiro de 2017 a junho de 2017 nos 152 Centros de Saúde de Belo Horizonte, 08 Centros de Referência em Saúde Mental (CERSAM), 03 Centros de Referência em Saúde Mental Álcool e Outras Drogas (CERSAM AD) e as 05 Unidades de Referência Secundária (URS). De acordo com a proponente, a depressão é uma doença comum em todo o mundo, com mais de 300 milhões de pessoas diagnosticadas. De acordo com dados do último relatório da OMS a prevalência da depressão no Brasil é o maior índice na América Latina, são mais de onze milhões de brasileiros diagnosticados com a doença; estima-se que até 2020 a depressão será a doença mais incapacitante do mundo. Segundo dados do Datasus a depressão representa quase um quarto (23%) dos atendimentos ambulatoriais e hospitalares em saúde mental no Sistema Único de Saúde (SUS). A principal porta de entrada dos atendimentos são as Unidades Básicas de Saúde (UBS), que correspondem a 69% dos atendimentos e diagnósticos realizados no Brasil. Os antidepressivos são os medicamentos eleitos para tratamento das manifestações agudas, moderadas e graves da depressão. Apesar dos antidepressivos mostrarem-se eficazes e seguros, os mesmos devem ser prescritos com cautela, pois esses fármacos podem causar efeitos colaterais e possuem potenciais riscos de interações medicamentosas.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 2006

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.701.898

Objetivo da Pesquisa:

Como objetivo primário, é descrito verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados na secretaria municipal do município de Belo Horizonte de janeiro a junho de 2017. Como Objetivos Secundários, são citados: - Identificar se há dispensação concomitante de dois antidepressivos tricíclicos.- Identificar se há dispensação concomitante de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos. - Analisar a frequência que ocorrem as dispensações dessas duas classes de drogas em termos de: período (de janeiro a junho de 2017), dose máxima, idade e regional do município de Belo Horizonte que houve a dispensação.- Descrever as Interações farmacológicas quando associados dois antidepressivos tricíclicos.- Descrever as Interações farmacológicas quando associados Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A proponente descreve que os dados obtidos por meio do Sistema Gestão Saúde em Rede (SISREDE) permitem a identificação do usuário e prescriptor; e essas informações serão mantidas em sigilo pelo pesquisador e orientador; não havendo risco de divulgação das informações pessoais e dados referentes aos prescritores.

Como benefícios é mencionado que ao final da pesquisa todos achados serão enviados para a Gerência de Educação em Saúde, Gerência de Assistência Farmacêutica e Assessoria de Tecnologia da Informação em Saúde pertencente a secretaria municipal de saúde de Belo Horizonte de forma a possibilitar a realização de ações para a correção de possíveis interações medicamentosas encontradas, protegendo, assim, a saúde dos usuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de importância cuja análise de resultados poderá subsidiar a adoção de ações corretivas referentes a futuras prescrições de anti-depressivos e suas potenciais interações medicamentosas. É uma pesquisa de baixo risco, destinada a elaboração de um TCC, que propõe um retrospectivo em base de dados e por isso, apresenta pedido de dispensa de TCLE. Previsão de término ao fim de junho de 2018.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: Folha de Rosto assinada pela Diretora do Instituto de Ciências Biológicas,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: cosp@cpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 3.701.898

Parecer Consubstanciado aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Farmacologia/ICB-UFMG, Formulário de Informações Básicas, Carta de anuência da Grêmia de Educação em Saúde da SMSA-BH, que é co-participante, Projeto Completo, Justificativa de dispensa de TCLE com declaração de sigilo e confidencialidade.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, o projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE INFORMACOES BASICAS DO PROJETO 1110995.pdf	14/05/2018 16:18:48		Aceito
Outros	parecercomcarimbocamara.pdf	14/05/2018 15:49:41	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	09/05/2018 16:02:14	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Aceito
Outros	foihaderostocomcarimbocamara.pdf	09/05/2018 16:00:10	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTCCgrasiela.pdf	09/05/2018 15:32:43	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSADOTCLE.pdf	06/05/2018 11:28:31	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Aceito
Folha de Rosto	foihaderostoparecer.pdf	06/05/2018 11:24:15	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Aceito
Outros	89680618parecer.pdf	08/05/2018 14:01:10	Vivian Resende	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.701.898

Outros	89680618aprovacao.pdf	08/06/2018 14:01:25	Vivian Resende	Aceito
--------	-----------------------	------------------------	----------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

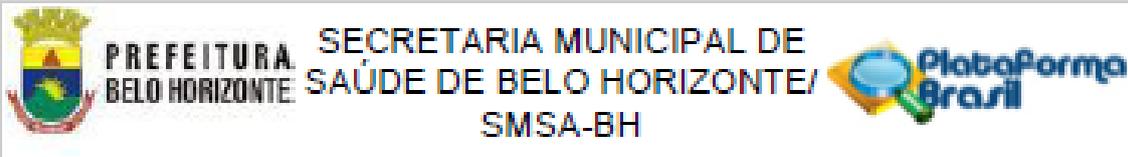
Não

BELO HORIZONTE, 08 de Junho de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/N 30565
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4502 E-mail: coep@cpq.ufmg.br

ANEXO C - Parecer consubstanciado do CEP/SMSA/PBH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação descritiva das dispensações concomitantes de antidepressivos na secretaria municipal de saúde do município de Belo Horizonte

Pesquisador: DANIELE CRISTINA DE AGUIAR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89680618.5.3001.5140

Instituição Proponente: Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte/ SMSA-BH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.740.266

Apresentação do Projeto:

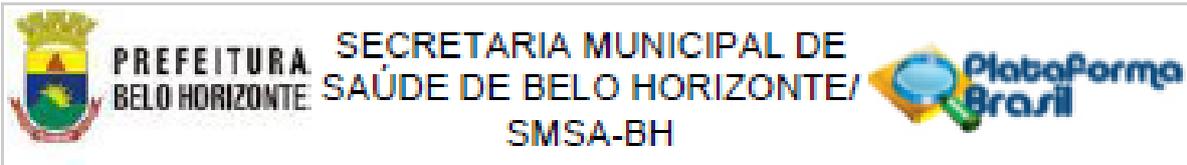
O presente estudo tem por objetivo verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados no município de Belo Horizonte e descrever as interações medicamentosas potenciais das dispensações concomitantes de antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivo de recaptação de serotonina. Será utilizado para análise o banco de dados das dispensações que ocorreram no período de janeiro a junho de 2017, e as interações medicamentosas serão avaliadas a partir da base de dados informatizada; o Drug Interaction Checker, do Medscape e artigos publicados nos últimos cinco anos utilizando as palavras chaves (Interações medicamentosas, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de serotonina).

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e quantitativo, realizado no Município de Belo Horizonte, Minas Gerais. Serão realizadas análises descritivas das dispensações eletrônicas que ocorreram no período de janeiro de 2017 a junho de 2017 nos 152 Centros de Saúde de Belo Horizonte, 08 Centros de Referência em Saúde Mental (CERSAM), 03 Centros de Referência em Saúde Mental Álcool e Outras Drogas (CERSAM AD) e as 05 Unidades de Referência Secundária (URS).

Critério de Inclusão:

A Amostra estudada irá incluir pacientes com a idade entre 12 e 104 anos, os quais receberam

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/9ª andar/ala 302
 Bairro: Padre Eustáquio CEP: 30.720-000
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (51)3277-5300 E-mail: coep@pbh.gov.br



Continuação do Protocolo: 3.740.200

antidepressivos pelo menos uma vez neste período entre janeiro e junho de 2017.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo pacientes com Idade Igual ou menor que 11 anos, tendo em vista que a dispensação de antidepressivos para crianças pode ter ocorrido para outros diagnósticos e o banco de dados não fornecerá esta informação.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Apesar das interações medicamentosas serem um dos assuntos mais relevantes da farmacologia para a prática clínica dos profissionais da saúde, a frequência das interações clinicamente importantes é pouco descrita na literatura. O presente trabalho terá por objetivo verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados na secretaria municipal de de saúde do município de Belo Horizonte e descrever as interações

farmacológicas quando associados antidepressivos tricíclicos e Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) utilizando a base de dados informatizados o Drug Interaction Checker, do Medscape que permite classificar as interações medicamentosas de acordo com sua intensidade em níveis: menor ou não significativa (podem causar alterações no estado clínico do paciente, porém não há necessidade de alterar o esquema terapêutico); moderado ou significativa (levam à piora do estado clínico do paciente, onde a terapia medicamentosa deve ser avaliada e alterada) e maior ou grave (potencialmente graves e fatais que requer imediata intervenção médica).

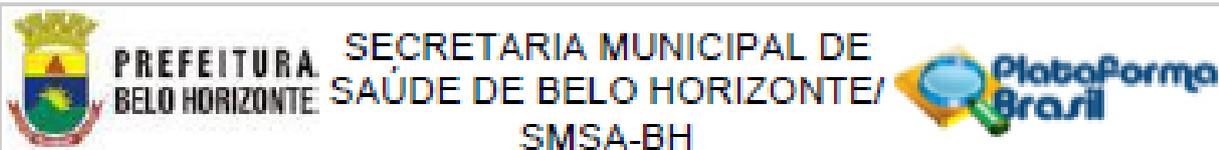
Objetivo Primário:

Verificar a prevalência de associações de antidepressivos dispensados na secretaria municipal do município de Belo Horizonte de janeiro a junho de 2017.

Objetivo Secundário:

- Identificar se há dispensação concomitante de dois antidepressivos tricíclicos.- Identificar se há dispensação concomitante de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos. - Analisar a frequência que ocorrem as dispensações dessas duas classes de drogas em termos de: período (de janeiro a junho de 2017), dose máxima, idade e regional do município de Belo Horizonte que houve a dispensação.- Descrever as interações farmacológicas quando associados dois antidepressivos tricíclicos.- Descrever as interações farmacológicas quando associados Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 1033ª andar/ala 302
 Bairro: Padre Eustáquio CEP: 30.720-000
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3277-5300 E-mail: coep@pbh.gov.br



Continuação do Parecer: 2.740.268

antidepressivos tricíclicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os dados obtidos por meio do Sistema Gestão Saúde em Rede (SISREDE) permitem a identificação do usuário e prescriptor, e essas informações serão mantidas em sigilo pelo pesquisador e orientador, não havendo risco de divulgação das informações pessoais e dados referentes aos prescritores.

Benefícios:

Ao final da pesquisa todos achados serão enviados para a Gerência de Educação em Saúde, Gerência de Assistência Farmacêutica e Assessoria de Tecnologia da Informação em Saúde pertencente a secretaria municipal de saúde de Belo Horizonte de forma a possibilitar a realização de ações para a correção de possíveis interações medicamentosas encontradas, protegendo, assim, a saúde dos usuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta adequação dos dados identificatórios, descrição sucinta das justificativas e dos objetivos do estudo, bem como, adequação dos materiais e métodos, referência bibliográfica pertinente e responsabilidade do pesquisador na condução do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A Folha de Rosto assinada pelo(a) pesquisador(a) DANIELE CRISTINA DE AGUIAR e pelo representante da Instituição proponente foi devidamente apresentada.

Carta de anuência da Instituição Coparticipante da pesquisa foi apresentada.

A pesquisadora responsável solicitou a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "Estudo descritivo retrospectivo das dispensações concomitantes de antidepressivos na Secretaria Municipal de Saúde do Município de Belo Horizonte", por se tratar de pesquisa retrospectiva, descritiva, quantitativa;

onde será utilizado o banco de dados das dispensações de antidepressivos que ocorreram de janeiro a junho de 2017 na Secretaria Municipal de Saúde do Município de Belo Horizonte.

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/5ª andar/sala 302
 Bairro: Padre Euzébio CEP: 30.720-000
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3277-5300 E-mail: coep@pbh.gov.br



**PREFEITURA
BELO HORIZONTE**

**SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BELO HORIZONTE/
SMSA-BH**



Continuação do Parecer: 2.740.268

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, não encontrando objeções éticas e verificando que o projeto cumpriu os requisitos da Resolução CNS 466/12, considera aprovado o projeto Avaliação descritiva das dispensações concomitantes de antidepressivos na secretaria municipal de saúde do município de Belo Horizonte.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto nos casos previstos na Resolução CNS 466/12. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser previamente apresentadas para apreciação do CEP através da Plataforma Brasil, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Notificações podem ser apresentadas ao CEP através da Plataforma Brasil. As notificações de início e término da pesquisa devem ser apresentadas tão logo os eventos ocorram.

Relatórios semestrais, a partir da data de aprovação, devem ser apresentados ao CEP para acompanhamento da pesquisa. Ao término da pesquisa deve ser apresentado relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	89680618aprovacao.pdf	08/06/2018 14:01:25	Vivian Resende	Acelto
Outros	89680618aprovacao.pdf	08/06/2018 14:01:25	Vivian Resende	Acelto
Outros	89680618parecer.pdf	08/06/2018 14:01:10	Vivian Resende	Acelto
Outros	89680618parecer.pdf	08/06/2018 14:01:10	Vivian Resende	Acelto
Outros	parecercomcarimbocamara.pdf	14/05/2018 15:49:41	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Acelto
Outros	cartadeanuencia.pdf	09/05/2018 16:02:14	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Acelto
Outros	folhaderostocomcarimbocamara.pdf	09/05/2018 16:00:10	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Acelto
Projeto Detalhado	ProjetoTCCgrasiela.pdf	09/05/2018	DANIELE CRISTINA	Acelto

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 1033ª andar/hala 302
 Bairro: Padre Eustáquio CEP: 30.720-000
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefones: (31)3277-9309

E-mail: cosep@cbh.gov.br



**PREFEITURA
BELO HORIZONTE**

**SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DE BELO HORIZONTE/
SMSA-BH**



Continuação do Parecer: 3.740.260

/ Brochura Investigador	ProjetoTOCgraslela.pdf	15:32:43	DE AGUIAR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSADOTCLE.pdf	06/05/2018 11:28:31	DANIELE CRISTINA DE AGUIAR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 27 de Junho de 2018

Assinado por:

Eduardo Prates Miranda
(Coordenador)

Endereço: Rua Frederico Bracher Júnior, 103/3ª andar/sala 302

Bairro: Padre Eustáquio

CEP: 30.720-000

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3277-8300

E-mail: coep@pbh.gov.br