

**MANEJO DE DOENÇAS CRÔNICAS DEGENERATIVAS E
DEPRESSÃO: DESAFIOS DA POLIFARMÁCIA**

**MANAGEMENT OF CHRONIC DEGENERATIVE DISEASES AND DEPRESSION:
CHALLENGES OF POLYPHARMACY**

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Francisca Christina Silva Rabelo

Gislei Frota Aragão

Recebido em 11 de janeiro, 2022 aceito em 08 de fevereiro, 2022

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol15ed2.520>



RESUMO

O aumento da expectativa de vida da população mundial repercute em maior incidência e prevalência de doenças crônicas degenerativas e de depressão crônica, levando à utilização simultânea de múltiplos medicamentos, caracterizando a polifarmácia. Assim, o conhecimento sobre o potencial dos fármacos em acarretar interações medicamentosas é essencial à segurança do paciente e eficácia do tratamento. Losartana (anti-hipertensivo), simvastatina (hipolipemiante) e metformina (hipoglicemiante oral) estão entre os fármacos para controle de doenças crônicas degenerativas mais utilizados mundialmente. Agomelatina surge como recente alternativa terapêutica para depressão, com perfil de segurança relativamente melhor que outros antidepressivos, embora com potencial efeito hepatotóxico. O objetivo do presente estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica e apresentar uma revisão de literatura acerca destes quatro fármacos amplamente utilizados pela população mundial. Observou-se que a polifarmácia acarreta alto risco de interação entre fármacos. Embora certas combinações de medicamentos possam ser usadas com vantagem, em muitos casos, podem culminar em prejuízos ao indivíduo, por resultarem em diminuição da eficácia ou aumento da toxicidade de um ou de todos os fármacos utilizados de modo concomitante. Deste modo, a escolha dos antidepressivos com baixo potencial de interações medicamentosas é desejável, especialmente em pacientes idosos que, comumente, fazem uso de vários medicamentos simultaneamente.

Palavras-chave: Polimedicação. Doença crônica. Depressão.

ABSTRACT

The increase in life expectancy of the world population results in a higher incidence and prevalence of chronic degenerative diseases and chronic depression, leading to the simultaneous use of multiple drugs, characterizing polypharmacy. Thus, knowledge about the potential of drugs to cause drug interactions is essential for patient safety and treatment effectiveness. Losartan (anti-hypertensive), simvastatin (hypolipidemic) and metformin (oral hypoglycemic) are among the most used drugs to control chronic degenerative diseases worldwide. Agomelatine appears as a recent therapeutic alternative for depression, with a relatively better safety profile than other antidepressants, although with a potential hepatotoxic effect. The aim of this study was to conduct a literature review and present a literature review about these four drugs widely used by the world population. It was observed that polypharmacy carries a high risk of drug interactions. Although certain combinations of drugs can be used with advantage, in many cases, they can result in harm to the individual, as they result in a decrease in the efficacy or an increase in the toxicity of one or all of the drugs used concomitantly. Thus, the choice of antidepressants with low potential for drug interactions is desirable, especially in elderly patients who commonly use several drugs simultaneously.

Keywords: Polypharmacy. Chronic Disease. Depression.



1 INTRODUÇÃO

Com a crescente longevidade, inclusive na população brasileira, observa-se o aumento na incidência de doenças crônicas degenerativas, bem como de depressão crônica, com consequente incremento no uso de medicamentos, acarretando a ocorrência do fenômeno conhecido como polifarmácia (IBGE, 2017; MACHADO-ALBA et al., 2017; McGRATH et al., 2017; ORTIZ, GARCIA, CASTILHO, 2017; PAGE et al., 2019). O emprego concomitante de múltiplos fármacos torna-se comum e traz consigo o risco elevado de interações medicamentosas. Isso pode levar à ocorrência de efeitos adversos, ou causar modificações nos efeitos terapêuticos e tóxicos dos fármacos reduzindo ou aumentando sua ação podendo, em ambas as situações, acarretar consequências graves para a saúde do paciente (McGRATH et al., 2017; WHO, 2017).

Assim, a interação medicamentosa é uma das variáveis que afeta o resultado terapêutico e quanto maior o número de medicamentos que o paciente recebe, maior a possibilidade de que esta interação venha a acontecer. A ocorrência de interação medicamentosa está relacionada à idade, sexo, número de medicamentos em uso, duração do tratamento, entre outros fatores (CRUCIOL-SOUZA, THOMSON, 2006). Embora em algumas situações a combinação de fármacos tenha finalidade terapêutica, sabe-se que podem ocorrer interações medicamentosas podem levar a aumento da toxicidade ou à redução dos benefícios terapêuticos, comprometendo a segurança do paciente (OBACH, 2003).

A eficácia e a segurança são, portanto, os dois objetivos principais no desenvolvimento dos medicamentos e devem caminhar juntos. No entanto, a segurança está associada a fatores que não dependem somente do fármaco. Um destes fatores é a associação medicamentosa, que se torna um desafio à segurança do paciente, podendo impactar também na eficácia dos medicamentos usados concomitantemente (TANNENBAUM, SHHEHAN, 2014). Outro fator que está relacionado com a segurança do fármaco é o tempo de tratamento. Assim, com a maior expectativa de vida da população é comum que pacientes usem medicamentos isolados ou associados durante um longo período de suas vidas (McGRATH et al., 2017; WHO, 2017; PAGE et al., 2019).

Na população brasileira, é cada vez mais comum o uso de fármacos para o controle de doenças crônicas degenerativas. Dentre os mais

utilizados estão a losartana, como anti-hipertensivo, e a sinvastatina, para o dislipidemia, ambos disponíveis gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS), constando na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde, sendo também comercializados como medicamentos de referência, genéricos ou similares; também a metformina, como hipoglicemiante oral que, embora não conste na RENAME, é um dos fármacos de primeira escolha para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) recomendado nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; SBD, 2019).

A depressão é uma condição psiquiátrica mundialmente relevante, que tem sido apontada como a principal causa de incapacidade com taxas crescentes de prevalência variando de 20% a 25% em mulheres e 7% a 12% em homens (WANG et al., 2017). A depressão crônica requer o uso de fármacos por longos períodos – os antidepressivos, a exemplo da agomelatina – e outros medicamentos de uso contínuo, a exemplo dos anti-hipertensivos, antidiabéticos e fármacos usados para o controle do colesterol e triglicerídeos, comorbidades muitas vezes presentes nos pacientes com depressão, especialmente, mas não exclusivamente, em idosos (SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012; MACHADO-ALBA et al., 2017; ORTIZ, GARCIA, CASTILHO, 2017; CHAVES FILHO et al., 2018).

Em muitas circunstâncias, a polifarmácia é inevitável. Deste modo, o conhecimento da ação tóxica dos fármacos sobre determinados órgãos ou sistemas e o possível aumento da toxicidade em situações de uso de múltiplos fármacos são essenciais para o uso mais seguro destas substâncias, a fim de prevenir e minimizar interações medicamentosas. Assim, considerando a ocorrência frequente de depressão na população e a associação desta com a presença de distúrbios crônico-degenerativos como hipertensão, diabetes e dislipidemia favorecendo a condição de polifarmácia, o objetivo deste estudo foi realizar uma pesquisa bibliográfica e apresentar uma revisão de literatura acerca de fármacos amplamente utilizados pela população mundial – losartana, sinvastatina e metformina – e do antidepressivo agomelatina.



2 REVISÃO DE LITERATURA

Farmacoterapia, polifarmácia e segurança do paciente

Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, tem-se observado a maior incidência e prevalência de doenças crônicas degenerativas, bem como de depressão crônica levando, de modo cada vez mais frequente, à maior utilização simultânea de múltiplos medicamentos, situação conhecida como polifarmácia (CADOGAN, RYAN, HUGHES, 2016; McGRATH et al., 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define polifarmácia como sendo o uso rotineiro e concomitante de quatro ou mais medicamentos (com ou sem prescrição médica) por um mesmo paciente (WHO, 2017). Já Kim e Parish (2017) e Machado-Alba e colaboradores (2017) consideram a polifarmácia como a utilização de cinco ou mais fármacos por um paciente. Estima-se que um quinto dos pacientes adultos faça uso de polifarmácia, sendo esta prevalência ainda maior em idosos, variando de 30% a 70%, chegando a 90% naqueles que moram em asilos (MACHADO-ALBA et al., 2017).

Embora não haja um consenso absoluto sobre a quantidade de fármacos que caracteriza a polifarmácia, esta é frequentemente indicada e clinicamente benéfica em condições específicas, a exemplo de pacientes com doenças crônicas como hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus, bem como em pacientes com diferentes comorbidades, incluindo depressão crônica. No entanto, o uso de vários medicamentos acarreta riscos à segurança dos pacientes devido a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas (CADOGAN, RYAN, HUGHES, 2016).

De acordo com Almeida e colaboradores (2007), "o potencial para o desenvolvimento de interações medicamentosas aumenta com a idade, com o número de medicamentos em uso e com o número de médicos que cuidam de um mesmo paciente". Os autores relatam que o potencial de interação medicamentosa chega a 100% quando o número de fármacos chega a oito.

Mais recentemente, a polifarmácia foi identificada como fator de risco para subprescrição, de modo que pacientes podem não receber os medicamentos necessários à sua situação clínica, pelo fato de os médicos estarem relutantes em prescrever os fármacos necessários

para pacientes que já estão recebendo "muitos" medicamentos. Este fator, relacionado a conotações negativas relativas ao termo polifarmácia, pode também representar riscos para a segurança e a qualidade de vida dos pacientes. Portanto, a polifarmácia configura um dos maiores desafios da prescrição médica (CADOGAN, RYAN, HUGHES, 2016).

Para Cadogan e colaboradores (2016), garantir que a prescrição médica seja baseada em evidências é um dos principais desafios para a polifarmácia segura, particularmente em pacientes com várias comorbidades e em idosos e. Os autores ressaltam, no entanto, que evidências para embasar prescrições em polifarmácia são escassas, com um número pouco representativo de ensaios clínicos. Ademais, diretrizes de prescrição geralmente são focadas em doenças de modo isolado, não fornecendo orientações sobre como priorizar as recomendações de tratamento frente a múltiplas comorbidades e, deste modo, servir como guia para polifarmácia (HUGHES, McMURDO, GUTHRIE, 2013; TANNENBAUM, SHHEHAN, 2014; CADOGAN, RYAN, HUGHES, 2016).

A consequência da polifarmácia descrita por Kim e Parish (2017) é, principalmente, a ocorrência de efeitos adversos a medicamentos, particularmente devido a interações entre fármacos, comumente levando pacientes a consultas e até internações, implicando em custos. Na medida em que se conhece potenciais interações medicamentosas e suas consequências, estas são consideradas como causas evitáveis relacionadas a internações (JUURLINK et al., 2003; LEENDERTSE et al., 2008). Page e colaboradores (2019) relatam exemplos de desfechos clínicos negativos em pacientes idosos em tratamento com polifarmácia que incluem: deficiências nutricionais, queda, fragilidade, cognição prejudicada, hospitalização mais frequente e mortalidade prematura.

As interações medicamentosas (IM) podem ser classificadas como interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. As IM farmacocinéticas resultam em alterações nas taxas e velocidade de absorção dos fármacos, nas taxas de ligação às proteínas plasmáticas e/ou de biotransformação ou excreção de um ou ambos os compostos que interagem. A indução ou inibição do metabolismo de medicamentos pelas proteínas do citocromo P450 (CYP - superfamília de proteínas responsáveis pela



biotransformação hepática dos fármacos) estão entre as interações medicamentosas clinicamente mais desafiadoras, em especial nos pacientes em polifarmácia. Várias enzimas com especificidades distintas, mas com sobreposição de substrato, são amplamente reconhecidas e clinicamente relevantes para o metabolismo de medicamentos: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, dentre outras. Os medicamentos que interagem com o sistema citocromo P450 podem ser classificados como inibidores ou indutores. Os inibidores podem ainda ser caracterizados como fracos, moderados ou potentes (OSTERHOUDT; PENNING 2012; SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012; TANNENBAUM, SHHEHAN, 2014;).

A farmacodinâmica de um medicamento pode ser alterada por concorrência pelos receptores e outros alvos não receptores, podendo ocorrer, por exemplo, quando duas drogas têm ações semelhantes através de diferentes mecanismos celulares. As IM farmacodinâmicas podem resultar em adição, sinergismo, potencialização ou antagonismo dos efeitos de um ou ambos os fármacos envolvidos. Diz-se que uma IM é aditiva quando o efeito combinado de dois medicamentos é igual à soma dos efeitos de cada agente administrado isoladamente. Um efeito sinérgico é aquele em que o efeito combinado excede a soma dos efeitos de cada medicamento administrado isoladamente. Potencialização descreve a origem de um efeito tóxico de um fármaco devido à presença e outro. O antagonismo refere-se à interferência de um medicamento na ação de outro (OSTERHOUDT; PENNING 2012; SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012).

Assim, o conhecimento sobre os fármacos, desde a sua concepção e compreensão de sua farmacocinética e farmacodinâmica, bem como de seu potencial tóxico, são a base da farmacoterapia, sendo essenciais à segurança do paciente e ao sucesso do tratamento. No entanto, o grande número de fármacos disponíveis e a constante necessidade do manejo de comorbidades através do uso simultâneo de vários medicamentos são aspectos desafiadores às prescrições, havendo necessidade de investigações constantes relativas aos potenciais efeitos da associação de fármacos, que podem mudar em diferentes contextos (TANNENBAUM, SHHEHAN, 2014).

Usos terapêuticos e potenciais tóxicos da losartana, sinvastatina, metformina e agomelatina

O tratamento de doenças crônicas degenerativas, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, e de transtornos psiquiátricos crônicos, a exemplo da depressão, requer o uso de medicamentos de uso contínuo. Para as doenças crônicas degenerativas supracitadas, a losartana, sinvastatina e metformina são, respectivamente, fármacos amplamente utilizados, há muitos anos, ao redor do mundo (TODD, GOA, 1990; AL-MAJED et al., 2015; MARKOWICZ-PIASECKA, 2017). Dentre os fármacos utilizados para o tratamento da depressão crônica, a agomelatina tem sido uma alternativa recente mundialmente aceita para o manejo desta condição psiquiátrica (SOUTO et al., 2019). Deste modo, a presente revisão de literatura dará enfoque a estes quatro fármacos a seguir.

Losartana

Dentre as doenças crônicas degenerativas mais prevalentes na população mundial figura a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Atualmente, a HAS é definida como sendo a condição em que o valor da pressão arterial (PA) sistólica aferida em consultório é maior ou igual a 140 mmHg e/ou o valor de PA diastólica maior ou igual a 90 mmHg (WILLIAMS et al., 2018; SBC, 2016). Com base nesta definição, a prevalência global de HAS em 2015 foi de 1,13 bilhões de indivíduos acometidos, afetando todas as classes sociais indistintamente em países desenvolvidos ou em desenvolvimento (WILLIAMS et al., 2018).

O manejo farmacológico da HAS é feito através do uso contínuo de fármacos anti-hipertensivos pertencentes a diversas classes. Dentre estas, encontra-se a classe dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA-II), que atuam através do bloqueio seletivo dos receptores AT1, a exemplo da losartana (Figura 1) (AL-MAJED et al., 2015; SBC, 2016; WILLIAN et al., 2018). O bloqueio seletivo dos receptores AT1 pela losartana tem como consequente redução do efeito pressórico da angiotensina II.

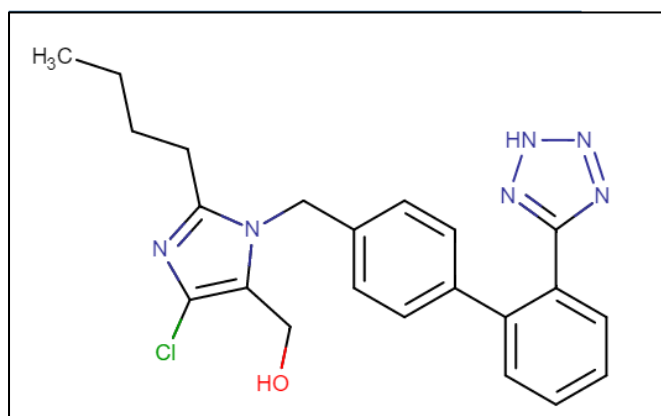
Este fármaco é amplamente utilizado no controle da hipertensão e insuficiência cardíaca, particularmente em pacientes que desenvolvem tosse com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Também é usado para reduzir o risco de acidente vascular cerebral em



pacientes com hipertrofia ventricular esquerda e no tratamento da nefropatia diabética (AL-MAJED et al., 2015). É administrado por via oral como sal de potássio na dose usual de 50mg uma vez por dia, podendo ser aumentada, se necessário, para 100mg por dia em dose única ou em duas doses divididas (AL-MAJED et al., 2015).

Losartana pode ser metabolizada pelos CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C10, sendo, no geral, considerado um fármaco com baixo perfil de interação, com poucas interações clinicamente relevantes com fármacos inibidores e estimuladores do sistema CYP450 (SICA, GEHR, GHOSH, 2005).

Figura 1 – Estrutura molecular da losartana – designação química: 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-methanol; 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]imidazole; 2-butyl-4-chloro-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]imidazole-5-methanol.



Fonte: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00678>

De acordo com Sica, Gehr e Ghosh (2005) e Al-Majed e colaboradores (2015), losartana, assim como outros ARAs, é um composto desprovido efeitos adversos significativos, exceto quando em superdosagem e na gravidez. Embora pouco frequentes, os efeitos adversos descritos associados ao uso de losartana são: diminuição das taxas de hemoglobina e hematócrito, disgeusia (diminuição ou alteração do paladar), enxaqueca abrupta, psicose aguda, alucinações visuais, delírios paranoicos, insuficiência hepática e alterações eletrolíticas (SICA, GEHR, GHOSH, 2005).

Não obstante a literatura relate poucos e infrequentes efeitos adversos, baixa toxicidade e baixo perfil de interação da losartana, e os dados de segurança sobre seu uso deste fármaco em combinação com outros medicamentos de uso crônico serem escassos na literatura, é de extrema relevância para o manejo clínico de múltiplas comorbidades a investigação mais detalhada de possíveis sistemas orgânicos susceptíveis ao fármaco, especialmente em condições de polifarmácia, dada a ampla utilização mundial do fármaco.

Sinvastatina

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a dislipidemia consiste em alterações das frações lipídicas biologicamente relevantes do organismo, podendo ter etiologia primária (de origem genética) ou secundária (decorrente de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou do uso de medicamentos), constituindo-se um importante fator de risco modificável para doenças cardiovasculares (SBC, 2016). Com base nas estimativas globais da OMS (WHO, 2014), as dislipidemias causam um terço das cardiopatias isquêmicas e um quinto das doenças cerebrovasculares em todo o mundo, culminando em cerca de 2,6 milhões de mortes por ano.

As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a(s) fração(ões) lipídica(s) alterada(s), podendo apresentar-se como: i) hipercolesterolemia isolada, com o aumento isolado da lipoproteína de baixa densidade rica em colesterol – LDL-c (LDL-c $\geq$ 160 mg/dL); ii) hipertrigliceridemia isolada, quando há aumento isolado dos triglicérides – TG (TG $\geq$ 150 mg/dL ou $\geq$ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum); iii) hiperlipidemia mista, com aumento do LDL-c (LDL-c $\geq$ 160 mg/dL) e dos TG (TG $\geq$ 150 mg/dL ou $\geq$ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum); e iv) situação de níveis baixos de lipoproteína de alta densidade – HDL-c (homens $<$ 40 mg/dL e mulheres $<$ 50 mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

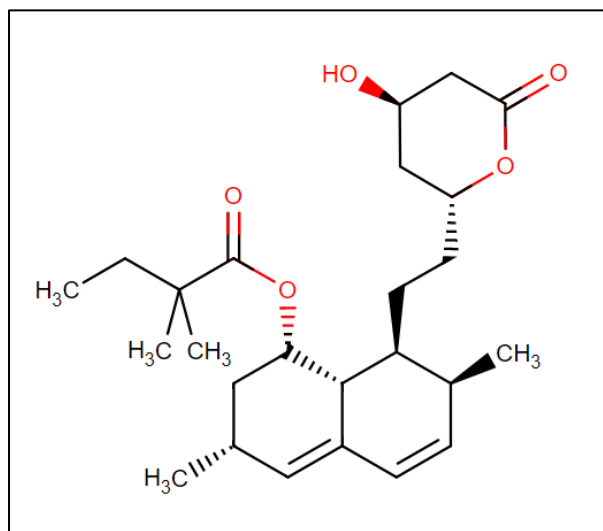
A instituição do tratamento farmacológico para o manejo das dislipidemias leva em consideração o risco cardiovascular do paciente e, também, o tipo de alteração do perfil lipídico presente, pois o tipo de dislipidemia define a escolha da classe terapêutica a ser utilizada (SBC, 2016). A hipercolesterolemia isolada tem sido

tratada, há décadas, através do uso de estatinas, dentre elas a sinvastatina (Figura 2), cujo mecanismo de ação consiste na inibição competitiva da 3-hidroxi-2-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, tendo atividade hipolipemiante (TODD, GOA, 1990; SBC, 2016).

A sinvastatina é disponibilizada gratuitamente para os pacientes do Sistema Único da Saúde (SUS) do Brasil além de ser comercializada como medicamento genérico sendo, portanto, um dos fármacos de uso crônico mais utilizados pela população brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Trata-se de um fármaco metabolizado no fígado, principalmente pelo CYP3A4, sendo suscetível a interações quando coadministrada com fármacos potencialmente inibidores desta enzima, configurando uma interação farmacocinética (SAITO et al., 2005).

Figura 2 – Estrutura molecular da sinvastatina – designação química: [(1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[[2R,4R]-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]2,2-dimethylbutanoate.



Fonte: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00641>

Revisão clássica publicada por Todd e Goa (1990) informa que a sinvastatina é bem tolerada a curto e médio prazo apresentando leves e transitórios efeitos adversos em poucos pacientes, que se manifestam como distúrbios gastrintestinais, dores de cabeça, fadiga e erupções cutâneas. Alterações das enzimas hepáticas são mais raras e

transitórias, mas podem acometer, de forma persistente, de 1 a 2% dos pacientes necessitando a suspensão do uso do fármaco (TODD, GOA, 1990; SBC, 2016). No entanto, a SBC (2016) alerta para efeitos sobre a musculatura esquelética, que vão de mialgia a rabdomiólise, considerando-os como efeitos adversos comuns decorrentes do uso das estatinas, mas não apenas da sinvastatina.

Estando a dislipidemia associada à presença de outras doenças crônicas degenerativas e, também, à depressão, sendo o uso da sinvastatina bastante comum na farmacoterapia da hipercolesterolemia, estudos que detectem potenciais alvos do organismo que sejam afetados por efeitos tóxicos da sinvastatina ou da interação desta com outros fármacos, são sempre importantes para garantir a segurança do uso do fármaco isolado ou em associações.

Metformina

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que tem como característica a elevação persistente da glicemia como consequência de uma deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou de ambos os mecanismos. O DM atinge proporções epidêmicas, com a estimativa da existência de cerca de 425 milhões de portadores ao redor do mundo, na faixa etária de 20 a 79 anos, ocorrendo em todos os países, independente do grau de desenvolvimento (SBD, 2019).

A deficiência insulínica que ocorre no DM pode ter etiologia autoimune (DM tipo 1) ou multifatorial, incluindo componentes genéticos e ambientais (DM tipo 2), ambas as situações culminando em hiperglicemia persistente que pode ocasionar complicações no organismo a longo prazo. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde de 90 a 95% de todos os casos de DM, geralmente acometendo indivíduos adultos a partir da quarta década de vida (SBD, 2019).

O tratamento farmacológico do DM2 tem como objetivo alcançar e manter a normoglicemia, consistindo no uso de fármacos hipoglicemiantes, também como conhecidos como antidiabéticos, em monoterapia ou combinados, podendo haver a necessidade de insulino terapia associada em algumas situações (QUAILE et al., 2010; SBD, 2019).

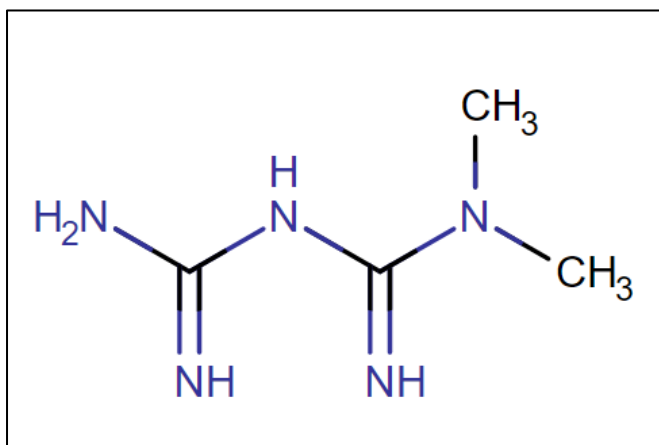
Dentre as várias classes de fármacos hipoglicemiantes existentes, estão as biguanidas, a exemplo da metformina (Figura 3) que é,



mundialmente, o fármaco de primeira escolha para o tratamento do DM2 (QUAILE, 2010; MARKOWICZ-PIASECKA, 2017). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), para pacientes com diagnóstico recente de DM2 e que não atingem a normoglicemia apenas com controle alimentar e prática de atividade física, o início do tratamento farmacológico consiste no uso de metformina, aliado às modificações no estilo de vida (SBD, 2019).

A metformina atua promovendo a redução da produção hepática de glicose (gliconeogênese) e a maior utilização da glicose pelos músculos, diminuindo a resistência à insulina. Seus efeitos colaterais gastrointestinais são contornados com a apresentação do fármaco em liberação prolongada – a metformina XR – e tem como benefícios adicionais a melhora do perfil lipídico e a diminuição do peso, favorecendo ainda mais sua prescrição e aceitação (SBD, 2019). Embora seja o fármaco de primeira escolha no tratamento da DM2, os pacientes em uso de metformina estão sob risco aumentado de acidose láctica associada à metformina (metformin-associated lactic acidosis – MALA), risco que pode ser ainda maior quando a metformina é utilizada com outros fármacos, a exemplo do topiramato, dentre outras condições (FILIPPATOS, 2017; SCHEEN, 2017).

Figura 3 – Estrutura molecular da metformina – designação química: 1,1-dimethylguanidine.



Fonte: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00331>

Este hipoglicemiante é administrado por via oral e, embora seu mecanismo de ação responsável pela redução da glicemia não seja

completamente elucidado, é reconhecidamente um fármaco que diminui a produção de glicose e melhora a sensibilidade à insulina aumentando captação e utilização periférica de glicose (QUAILE, 2010).

Estudos farmacocinéticos demonstram que a metformina não é metabolizada no organismo humano, não tendo sido encontrados metabólitos deste fármaco após seu uso. É, portanto, excretada inalterada na urina ou pela via biliar, não sofrendo metabolismo hepático (QUAILE, 2010; MARKOWICZ-PIASECKA, 2017).

Os pacientes em uso de metformina podem apresentar as seguintes reações adversas: náuseas, pirose, vômitos, diarreia, gosto metálico na boca, perda de apetite, diminuição da absorção de vitamina B12, e, com menor incidência, acidose láctica associada à metformina (metformin-associated lactic acidosis – MALA), que ocorre de forma mais frequente e grave em idosos e pacientes com insuficiência renal. No entanto, a metformina é, em geral, bem tolerada, uma vez que os efeitos adversos ocorrem com mais frequência no início da terapia e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos (MARKOWICZ-PIASECKA, 2017).

Apesar da metformina estar no mercado há muitos anos, estudos experimentais podem ajudar a elucidar aspectos relativos à toxicidade do fármaco sobre o organismo, em particular, quando associado a outros fármacos de uso contínuo.

Agomelatina

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020), a depressão é um transtorno mental comum que afeta cerca de 264 milhões de pessoas em todo o mundo com taxas crescentes de prevalência variando de 20% a 25% em mulheres e 7% a 12% em homens (WANG et al., 2017; WHO, 2020). Trata-se de um distúrbio de etiologia multifatorial que acomete indivíduos de diferentes faixas etárias e que tem a farmacoterapia como importante estratégia de tratamento (APA, 2014).

Antidepressivos de várias classes são utilizados na farmacoterapia da depressão, dentre eles, a agomelatina, um derivado da melatonina, que atua como agonista nos receptores de melatonina MT1 e MT2, e antagonista no receptor 5-HT2C, produzindo liberação de dopamina e de noradrenalina sem



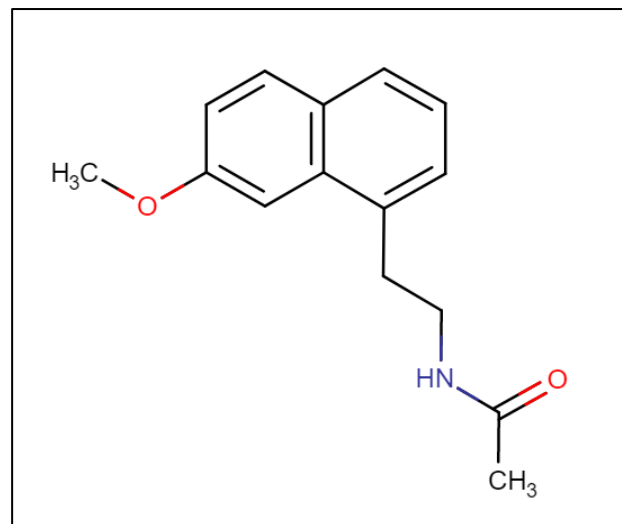
variar as concentrações de serotonina na fenda sináptica, cujas características lhe conferem um bom perfil de aceitabilidade e segurança (MILLAN, 2005; SOUMIER et al., 2009; SANSONE, SANSONE, 2011; CARVALHO et al., 2016).

A agomelatina é composto naftalênico análogo estrutural da melatonina, designado quimicamente como N-[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]acetamida, que atua de forma mista como agonista dos receptores da melatonina (MT1 e MT2) e antagonista dos receptores da serotonina (5-HT_{2C}) (Figura 4) (MILLAN, 2005). Apresenta eficácia antidepressiva de longo prazo, melhorando também sintomas de ansiedade, anedonia e parâmetros do sono, sendo utilizada na dose de 25mg/dia, podendo chegar a 50mg/dia, (SANSONE, SANSONE, 2011).

É considerada como um fármaco com menos efeitos colaterais que outros antidepressivos, resultando, em geral, em boa adesão ao tratamento (STUHEC, 2013). A agomelatina tem sido descrita como um medicamento não induz grave síndrome de abstinência ou disfunção sexual, o que a torna uma alternativa útil para o tratamento de homens sexualmente ativos (MONTGOMERY et al., 2004; MONTEJO et al., 2011; SAPETTI, 2012).

No Brasil, a agomelatina é comercializada como fármaco de referência, não havendo medicamento genérico até o presente momento, sendo adquirida em farmácias comerciais. O fármaco faz parte da Lista C1 de Substâncias de Controle Especial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) necessitando, portanto, de receita de controle especial em duas vias (ANVISA, 2019).

Figura 4 – Estrutura molecular da agomelatina – designação química: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]acetamida.



Fonte: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06594>

Apesar de suas vantagens, a agomelatina tem sido frequentemente descrita como um medicamento potencialmente hepatotóxico (CARVALHO et al., 2016; BILLIOTI DE GAGE et al., 2018). Em recente revisão realizada por Souto e colaboradores (2019) sobre o uso da agomelatina em seres humanos, a hepatotoxicidade foi o efeito adverso mais citado e com maior relevância dentre os levantados. A revisão sistemática de Freiesleben e Furczyk (2015) também fornece evidências da existência de uma relação positiva entre o uso de agomelatina e lesão hepática. Outros autores apontam a hepatotoxicidade como importante efeito adverso da agomelatina, colocando-a ao lado de outros três antidepressivos (nefazodona, bupropiona e duloxetine) como principais fármacos desta classe relacionados a efeitos deletérios sobre o fígado (VOICAN et al., 2014; CARVALHO et al., 2016).

A agomelatina é metabolizada pela CYP1A2 (90%) e pela CYP2C9/19 (10%) (DOLDER, NELSON, SNIDER, 2008; SONG et al., 2014; FREIESLEBEN, FURCZYK, 2015.). O fármaco tem, pelo menos, quatro metabólitos, mas nenhum deles tem efeito farmacológico, além de caracterizar-se por não exercer atividade indutora ou inibidora no sistema CYP (SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012; SAIZ-RODRÍGUEZ et al., 2019). No entanto, a polifarmácia, com a utilização de fármacos que interagem com estas isoenzimas, pode diminuir ou



aumentar a biodisponibilidade da agomelatina, reduzindo a eficácia do fármaco ou aumentando o risco de lesão hepática, respectivamente (CARVALHO et al., 2016).

Como exemplos de fármacos que apresentam interações farmacocinéticas com a agomelatina, a fluvoxamina, um inibidor potente de CYP1A2 e moderado de CYP2C9, inibe acentuadamente o metabolismo da agomelatina, aumentando em 60 vezes a exposição à agomelatina em sua forma ativa. O uso de fármacos reconhecidos como potentes inibidores de CYP1A2, como ciprofloxacina, amiodarona, mexiletina e zileuton, concomitantes à agomelatina, devem ser evitados. Inibidores moderados de CYP1A2, como estrogênios, também podem aumentar a exposição à agomelatina, devendo ser utilizados com bastante cautela. Por outro lado, o tabagismo reduz de três a quatro vezes as concentrações plasmáticas de agomelatina ao induzir o CYP1A2 (SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012).

Estudos pré-clínicos de toxicidade indicaram toxicidade aguda relativamente baixa, porém com efeito sedativo e hepatotoxicidade em doses repetidas do fármaco (GOODWIN et al., 2009). Deste modo, o uso da agomelatina por pacientes com doença hepática pré-existente tem sido contraindicado, sendo inclusive relatado caso de insuficiência hepática fulminante em paciente com esteatose hepática prévia (GAHR et al., 2013; GRUZ et al., 2013). Ao mesmo tempo, o monitoramento da função hepática deve ser realizado em pacientes em uso do fármaco, mesmo naqueles sem histórico de doença hepática preexistente, visto que alguns pacientes apresentam importante elevação das enzimas hepáticas, o que pode implicar na descontinuação do tratamento (STUHEC, 2013; VOICAN et al., 2014).

Assim, embora a agomelatina esteja sendo bastante utilizada mundialmente, é necessária a obtenção de mais informação sobre a segurança e eficácia deste fármaco, especialmente, no contexto da polifarmácia.

Desafios da polifarmácia

A polifarmácia acarreta alto risco de interação entre fármacos. Embora certas combinações de medicamentos possam ser usadas com vantagem, em muitos casos, podem culminar em prejuízos ao indivíduo, por resultarem

em diminuição da eficácia ou aumento da toxicidade de um ou de todos os fármacos utilizados de modo concomitante. Deste modo, a escolha do antidepressivo com baixo potencial de interações medicamentosas é desejável, especialmente em pacientes idosos que, comumente, fazem uso de vários medicamentos simultaneamente (SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012).

A ocorrência de diferentes doenças crônicas em um mesmo indivíduo, levando ao uso de múltiplos fármacos de modo concomitante, mesmo aqueles já em uso na prática clínica, tem sido estudada experimentalmente por alguns autores, que investigam possíveis alterações em parâmetros hematológicos, bioquímicos e histopatológicos diante destas combinações, em animais e em humanos. Sengupta e colaboradores (2016) por exemplo, analisaram a associação de pioglitazona (hipoglicemiante oral) e telmisartan (anti-hipertensivo) em ratos, uma investigação preliminar que demonstrou, através destes três parâmetros, que a combinação dos dois fármacos foi segura em animais, mesmo em doses superiores às doses humanas preconizadas. Torres e colaboradores (2011) avaliaram, em humanos, o uso da combinação de rosiglitazona (hipoglicemiante oral) com losartana (anti-hipertensivo) em indivíduos com esteatohepatite não alcoólica (NASH) e constataram que associação não impactou positiva ou negativamente a evolução da NASH, parecendo ser segura para uso nesses pacientes.

A terapia medicamentosa múltipla é comum na prática clínica de psiquiatria, em que antidepressivos são frequentemente combinados com fármacos usados para tratar outros distúrbios psiquiátricos. Ao mesmo tempo, muitos pacientes psiquiátricos são acompanhados e tratados em outras especialidades médicas por apresentarem diferentes comorbidades. Assim, o potencial em acarretar ou sofrer influência de interações medicamentosas (IM) representa um importante aspecto na escolha de um antidepressivo (SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012).

O uso simultâneo de antidepressivos e anti-hipertensivos, e suas potenciais interações, tem sido investigado. Braz e colaboradores (2018) exemplificam a utilização de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como a paroxetina e a fluoxetina, concomitantemente ao uso de fármacos anti-hipertensivos betabloqueadores, culminando em intensa queda na pressão arterial e bradicardia como



frequente reações adversas. Segundo os autores, os ISRS são fortes inibidores da enzima CY2D6, inibindo o metabolismo dos betabloqueadores e, consequentemente, potencializando a ação destes anti-hipertensivos, configurando em uma interação farmacocinética.

Em geral, em virtude de mecanismos de ação mais seletivos, os antidepressivos mais recentes, a exemplo dos ISRS e da própria agomelatina, apresentam um risco relativamente baixo para interações farmacodinâmicas, pelo menos em comparação com antidepressivos de primeira geração (inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos). Por outro lado, são suscetíveis a interações farmacocinéticas, uma vez que são extensivamente metabolizados no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP) e, portanto, sujeitos a interações medicamentosas de base metabólica (SPINA, TRIFIRO, CARACI, 2012).

A agomelatina é um antidepressivo que apresenta importante e reconhecida hepatotoxicidade, o que limita sua aplicação clínica. Alguns estudos têm sido conduzidos para elucidar outros potenciais efeitos tóxicos da agomelatina, como o realizado por Yang e colaboradores (2019) recentemente. Os autores avaliaram parâmetros hematológicos, bioquímicos, pesos de órgãos, e realizaram exames histopatológicos em ratos Spragle-Dawley e os resultados mostraram que a agomelatina resultou em efeitos adversos nas plaquetas, fígado e rim, com diferenças observadas entre os sexos nos parâmetros avaliados.

De acordo com Spina, Trifiro e Caraci (2012), a agomelatina não apresenta potencial inibitório sobre as isoenzimas CYP, mas é susceptível a sofrer interações medicamentosas farmacocinéticas com fluvoxamina, ciprofloxacina, amiodarona, mexiletina e zileuton, pelo mecanismo de inibição do metabolismo da agomelatina mediado pela CYP1A2, que pode culminar no aumento acentuado das concentrações de agomelatina, levando à ocorrência de efeitos adversos. Assim, essas combinações de medicamentos são contraindicadas, devendo ser evitadas na prática clínica.

As interações medicamentosas que surgem pela alteração da farmacocinética de um medicamento por outros preocupam a indústria farmacêutica, agências reguladoras de medicamentos, serviços de saúde, profissionais

prescritores e pacientes, devendo ser amplamente investigadas e seus mecanismos elucidados sempre que possível. Uma compreensão mais completa das diferentes isoenzimas do citocromo P450 e transportadores de drogas tem levado à busca de novos métodos para prever e prevenir interações medicamentosas clinicamente relevantes. Há também um aumento reconhecimento da necessidade de identificar o impacto de polimorfismos farmacogenéticos nas IM. Requisitos regulamentares mais rigorosos contribuem para a indústria farmacêutica identificar e classificar os fármacos como inibidores e indutores do citocromo P450, testando o efeito das interações medicamentosas na presença de enzimas polimórficas e avaliando vários medicamentos potencialmente interagentes ao serem utilizados simultaneamente (TANNENBAUM, SHHEHAN, 2014).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento do potencial de interação de um fármaco é de grande valia para a prescrição racional, podendo ajudar os profissionais médicos a preverem e evitarem certas combinações de medicamentos. Se o uso de fármacos com potencial de interação não puder ser evitado, as consequências clínicas podem e devem ser minimizadas pela prescrição de doses individualizadas e ajustes de dose guiados pelo monitoramento cuidadoso das respostas clínicas e da concentração plasmática dos fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 277, de 16 de abril de 2019. Brasília, DF. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277_16_04_2019.pdf Acesso em: 12 fev. 2020.
2. AGOMELATINE. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06594> Acesso em: 12 fev. 2020.
3. AL-MAJED, Abdul-Rahman A. et al. Losartan: comprehensive profile. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related



- Methodology, Nova York, v. 40, p. 159-194, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871512515000084?via%3Dihub>. Acesso em: 22 abr. 2019.
4. ALMEIDA, Silvana Maria de; GAMA, Cinthia Scatena; AKAMINE, Nelson. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. Einstein, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 347-351, 2007. Disponível em: [http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/672-Einstein_OnLineTraduzida_Vol.5\(4\)_Miolo_P%C3%A1g.347%20a%20351.pdf](http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/672-Einstein_OnLineTraduzida_Vol.5(4)_Miolo_P%C3%A1g.347%20a%20351.pdf). Acesso em: 2 out. 2019.
 5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
 6. BILLIOTI DE GAGE, S. et al., Antidepressants and hepatotoxicity: a cohort study among 5 million individuals registered in the French National Health Insurance Database. CNS Drugs, Nova York, v. 32, n. 7, p. 673-84, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC6061298/pdf/40263_2018_Article_537.pdf Acesso em: 3 abr. 2019.
 7. BRAZ, Cyntia de Lima et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 28, p. e-1927, 2018. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/12/967878/medicamentos-com-atividade-sobre-o-citocromo-p450-utilizados-po_gp2WMCT.pdf. Acesso em 20 mar. 2020.
 8. CADOGAN, Cathal A.; RYAN, Cristín; HUGHES, Carmel M. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. Drug Safety, Amsterdã, v. 39, n. 2, p.109-116, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC4735229/pdf/40264_2015_Article_378.pdf. Acesso em: 3 abr. 2019.
 - 9.
 10. CARVALHO, André F. et al. The Safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. Psychotherapy and Psychosomatics, Basileia, v. 85, n. 5, p. 270-288, 2016. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/447034>. Acesso em: 5 mai. 2019.
 11. CHAVES FILHO, Adriano José Maia et al. IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, Amsterdã, v. 80, p. 234-249, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584616303451?via%3Dihub>. Acesso em: 5 mai. 2019.
 12. CRUCIOL-SOUZA, Joice Mara.; THOMSON, João Carlos. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Alberta, v. 9, n. 3, p. 427-433, 2006. Disponível em: https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS9_3/MS_632/MS_632.html. Acesso em: 2 out. 2019.
 13. DOLDER, Christian R.; NELSON, Michael; SNIDER, Morgan. Agomelatine treatment of major depressive disorder. The Annals of Pharmacotherapy, Thousand Oaks, v. 42, n. 12, 1822-1831, 2008. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.1L296>. Acesso em: 2 out. 2019.
 14. FILIPPATOS, Theodosius et al. Acid-base and electrolyte disorders associated with the use of antidiabetic drugs. Expert Opinion on Drug Safety, Abingdon, v. 16, n. 10, p. 1121-1132, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1361400>. Acesso em 7 mai. 2019.
 15. FREIESLEBEN, Silka Dawn; FURCZYK, Karolina. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. Journal of Molecular Psychiatry, Londres, v. 3, n. 4, 2015. Disponível em: <https://jmolcularpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40303-015-0011-7>. Acesso em: 25 fev. 2020.
 16. GAHR, M. et al. Agomelatine and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions.



- Pharmacopsychiatry, Nova York, v. 46, n. 6, p. 214-220, 2013. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1353156>. Acesso em: 12 out. 2019.
17. GOODWIN, Guy M et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorders without an evidence of a discontinuation syndrome: A 24h-week randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, Memphis, v. 70, n. 8, p. 1128-1137, 2009. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2009/v70n08/v70n0808.aspx>. Acesso em: 29 jun. 2019.
 18. GRUZ F. et al. Agomelatine: fulminante liver failure in a patient with fatty liver. *Gastroenterologia y Hepatologia*, Amsterdã, v. 37, n. 2, p. 92-94, 2014. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-linkresolver-agomelatina-fallo-hepatico-fulminante-paciente-S0210570513001520>. Acesso em: 23 mar. 2019.
 19. HUGHES, Lloyd D; McMURDO, Marion E. T.; GUTHRIE, Bruce. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age and Ageing*. Oxford, v. 42, n. 1, p. 62-69, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/ageing/article/42/1/62/25375>. Acesso em: 15 abr. 2018.
 20. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2017. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 29 jun. 2019.
 21. JUURLINK, David N. et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, Chicago, v. 289, n. 13, p. :1652-1658, 2003. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196302>. Acesso em: 12 abr. 2018.
 22. KIM, Jennifer; PARISH, Abby Luck. Polypharmacy and medication management in older adults. *The Nursing Clinics North America*, Amsterdã, v. 52, n. 3, p. 457-468, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029646517300580?via%3Dihub>. Acesso em: 5 fev. 2019.
 23. LEENDERTSE, Anne J. et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 168, n. 17, p. 1890-1896, 2008. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414486>. Acesso em: 15 abr. 2018.
 24. LOSARTAN. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00678>. Acesso em: 12 fev. 2020.
 25. MACHADO-ALBA, José Enrique et al., Deprescribing: a new goal focused on the patient. *Expert Opinion on Drug Safety*, Abingdon, v. 16, n. 2, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1273347>. Acesso em 5 mai. 2019.
 26. MARKOWICZ-PIASECKA, Magdalena et al. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*, Sharjah, v. 23, n. 17, p. 2532-2550, 2016. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/147864/article>. Acesso em: 4 mai. 2019.
 27. McGRATH, Kathryn et al. Deprescribing: A simple method for reducing polypharmacy. *The Journal of Family Practice*, v. 66, n. 7, p. 436-445, 2017. Disponível em: <https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/June-2017/JFP06607436.PDF>. Acesso em: 29 jun. 2019.
 28. METFORMIN. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00331>. Acesso em: 12 fev. 2020.
 29. MILLAN, Mark John. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Thérapie*, Paris, v. 60, n. 5, p. 441-460, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716303262>. Acesso em: 11 mar. 2018.



30. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2018. Brasília, DF. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 2 fev. 2019.
31. MONTEJO, Angel. et al. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Human Psychopharmacology*, Hoboken, v. 26, n. 8, p., 537-542, 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hup.1243>. Acesso em: 9 mai. 2019.
32. MONTGOMERY, S.A. et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebocontrolled discontinuation study. *International Clinical Psychopharmacology*. v. 19, n. 5, p. 271-280, 2004. Disponível em: https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Abstract/2004/09000/Absence_of_discontinuation_symptoms_with.2.aspx. Acesso em: 9 mai. 2019.
- 33.
34. OBACH, R. Scott. Drug-drug interactions: an important negative attribute in drugs. *Drugs of Today*, Barcelona v. 39, n. 5, p. 301-338, 2003. Disponível em: https://journals.prous.com/journals/servlet/xmlxsl/pk_journals.xml_summaryn_pr?p_JournalId=4&p_RefId=799456. Acesso em: 11 mar. 2018.
35. ORTIZ, A. L. Sosa; GARCÍA, C. I. Astudillo; CASTILLO, G. I. Acosta. Determinants associated with chronic and incident depression in Mexican older adults. *Gaceta Médica de México, Cidade do México*, v. 153, n. 2, p. 102-118, 2017. Disponível em: http://gacetamedicademexico.com/files/gmm_153_2017_s2_102-118.pdf. Acesso em: 12 abr. 2018.
36. OSTERHOUDT, Kevin C.; PENNING, Trevor M. Drug Toxicity and Poisoning, In: BRUNTON, Laurence; CHABNER, Bruce; KNOLLMAN, Bjorn. Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed., New York: McGraw-Hill, 2012. p. 73-87.
37. PAGE, Amy T. et al. Polypharmacy among older Australians, 2006-2017: a population-based study. *The Medical Journal of Australia*, Hoboken, v. 211, n. 2, p. 71-75, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.5694/mja2.50244>. Acesso em: 16 out. 2019.
38. QUAILE, Michael P. et al. Toxicity and toxicokinetics of metformin in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Amsterdã, v. 243, n. 3, p. 340-347, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X09004992?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jun. 2019.
39. SAITO, M. et al. A literature search on pharmacokinetic drug interactions of statins and analysis of how such interactions are reflected in package inserts in Japan. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Hoboken, v. 30, n. 1, p. 21-37, 2005. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2710.2004.00605.x>. Acesso em: 15 mar. 2018.
40. SAIZ-RODRÍGUEZ, Miriam et al. Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics. *Journal of Psychopharmacology*, Thousand Oaks, v. 3, n. 4, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119827959>. Acesso em: 9 mai. 2019.
41. SANSONE, Randy A.; SANSONE, Lori A. Agomelatine: a novel antidepressant. *Innovations in Clinical Neuroscience*, Bethesda, v. 8, n. 11, p. 10-14, 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC3244295/pdf/icns_8_11_10.pdf. Acesso em: 12 abr. 2018.
42. SAPETTI, Adrian. Agomelatine: An antidepressant without deterioration of sexual response. *Journal of Sex & Marital Therapy*, Abingdon, v. 38, n. 2, p. 190-197, 2012. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0092623X.2011.613095>. Acesso em: 13 out. 2019.
43. SCHEEN, André J. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, Abingdon, v. 10, n. 12, p. 1383-1394, 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1>



- 080/17512433.2017.1376652 Acesso em: 9 mai. 2019.
44. SENGUPTA, Pinaki et al. Safety profiling of pioglitazone and telmisartan combination by sub-chronic toxicity study in rat. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Amsterdã, v. 81, p. 155-161, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230016302306?via%3Dihub>. Acesso em 19 fev. 2020.
 45. SICA, Domenic A.; GEHR, Todd W. B.; GHOSH, Siddhatrha. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clinical Pharmacokinetics*, Berlim, v. 44, n. 8, p. 794-814, 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-200544080-00003>. Acesso em: 13 out. 2019.
 46. SIMVASTATIN. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00641>. Acesso em: 12 fev. 2020.
 47. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, 2016. Disponível em: http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf. Acesso em: 12 dez. 2019.
 48. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad Editora Científica. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em 21 mar. 2020.
 49. SONG, L. et al. Effect of CYP1A2 polymorphism on the pharmacokinetics of agomelatine in Chinese healthy male volunteers. *Pharmacogenetics*, Hoboken, v. 39, n. 2, p. 204-209. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jcpt.12118>. Acesso em: 5 fev. 2019.
 50. SOUMIER, Amélie. et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, Berlim, v. 34, n. 11, p. 2390-2403, 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npp200972>. Acesso em: 13 out. 2019.
 51. SOUTO, Nara Ingrid Lima et al. Efeitos adversos e perfil de segurança da agomelatina – literatura científica versus bula do medicamento. *Revista Brasileira de Farmácia*, Rio de Janeiro, v. 100, n. 1. p. 3139-3151. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/Revista-RBF---Volume-100---N1---2019---V2.pdf>. Acesso em: 5 fev. 2019.
 52. SPINA, Edoardo; TRIFIRÒ, Gianluca; CARACI Filippo. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs*. Berlim, v. 26, n. 1, p.39-67, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F11594710-000000000-00000>. Acesso em: 5 fev. 2019.
 53. STUHEC, Matej. Agomelatine-induced hepatotoxicity. *Wiener Klinische Wochenschrift*, Nova York, v. 125, p. 225-226, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-013-0344-0>. Acesso em: 28 mar. 2019.
 54. TANNENBAUM, Cara; SHEEHAN, Nancy L. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. v. 7, n. 4, p. 533-544, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894065/pdf/ierj-7-533.pdf>. Acesso em: 12 out. 2019.
 55. TODD, Peter A.; GOA, Karen L. Simvastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolemia. *Drugs*, Nova York, v. 40, n. 4, p. 583-607, 1990. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-199040040-00007>. Acesso em: 12 abr. 2018.
 56. TORRES, Dawn M. et al. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology*. Hoboken, v. 54, n. 5, p. 1631-1639, 2011. Disponível em: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.24558>. Acesso em 22 mar. 2020.
 57. VOICAN, Cosmin Sebastian et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *The American Journal of Psychiatry*, Abington, v. 171, n. 4, p. 404-



- 415, 2014. Disponível em: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2013.13050709?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 5 abr. 2019.
58. WANG, J. et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, Londres, v. 7. e017173 2017. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/7/8/e017173>. Acesso em: 5 fev. 2019.
59. WILLIAMS, Bryan et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, Oxford, v. 39, n. 33, p. 3021-3104, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>. Acesso em 20 fev. 2020.
60. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Genebra, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. Acesso em: 20 fev. 2020.
61. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medication without harm – global patient safety challenge on medication safety. Genebra, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23602en/s23602en.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2019.
62. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression. Genebra, [2020?]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1. Acesso em 23 mar. 2020. YANG, Qiushi. et al. Sub-acute oral toxicity of a novel derivative of agomelatine in rats in a sex-dependent manner. *Frontiers in Pharmacology*. Lausanne, v. 10, n. 242, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00242/full>. Acesso em: 5 fev. 2019.