

## Artigo do mês

### ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO:

### INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Paulo José R. Soares

Outubro de 2005 - Vol.10 - Nº 10

Com esse nome, designamos a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, a fluvoxamina e o citalopram<sup>2</sup>. A fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina antiobsessivo, que por vezes é usado no tratamento da depressão<sup>1</sup>.

Como classe, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina inibem a recaptação pré-sináptica da recaptação da serotonina, e deste modo aumentam a disponibilidade da serotonina sináptica<sup>1,2</sup>.

Causam efeitos adversos como os antidepressivos tricíclicos, mas apresentam uma tolerabilidade bem maior que estes<sup>3</sup>.

Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são estruturalmente distintos, com significativas diferenças no perfil farmacodinâmico e farmacocinético<sup>2</sup>. A potência da inibição de recaptação da serotonina é variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina<sup>2</sup>. A sertralina e a paroxetina são os mais potentes inibidores da recaptação<sup>2</sup>. A potência relativa da sertralina em inibir a recaptação da dopamina a diferencia farmacologicamente dos demais inibidores seletivos da recaptação da serotonina<sup>2</sup>. A afinidades pelos neuroreceptores difere muito<sup>2</sup>. Mais ainda, a inibição da sintetase óxido-nítrica pela paroxetina, e possivelmente por outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina, pode ter efeitos farmacodinâmicos significativos<sup>2</sup>. Citalopram e fluoxetina são misturas racêmicas de diferentes formas que possuem perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicas variados. A fluoxetina possui metabólito de ação prolongada e farmacologicamente ativo<sup>2</sup>. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina também possuem perfis farmacocinéticos variados, que incluem  $\frac{1}{2}$  vida, farmacocinética linear *versus* não linear, efeito da idade em sua eliminação e no seu potencial de inibir isoenzimas metabolizadoras de medicamentos do citocromo P450<sup>2</sup>. Estas diferenças farmacológicas e farmacocinéticas sustentam as diferenças clínicas cada vez mais importantes dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (Tab 1-1)<sup>2</sup>.

<b>TABELA 1-1: PERFIL FARMACOLÓGICO DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA <sup>2</sup></b>					
<b>Parâmetro</b>	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram	Fluvoxamina
$\frac{1}{2}$ vida	Fluoxetina 5 dias Norfluoxetina 15 dias	10 horas (agudo) 21 horas (crônico)	26 horas	33 horas	10 horas (agudo) 15,6 horas (crônico)
Atividade dos metabólitos	Inibição de recaptção e de isoenzimas	Sem inibição de recaptção; inibição de isoenzimas desconhecida	Sem inibição de recaptção; leve inibição de isoenzimas	Sem inibição de recaptção; leve inibição de isoenzimas	Sem inibição de recaptção; mínima inibição de isoenzimas
<i>Steady state</i>	6 - 8 semanas (maior em idosos)	7 dias (maior em idosos)	7 dias	7 - 14 dias (maior em idosos)	7 dias (maior em idosos)
Inibição de isoenzimas					
CYPSD6	Substancial	Substancial	Leve	Leve	Leve
CYP1A2	Mínima	Mínima (?)	Mínima	Leve	Substancial
CYPA3/4	Leve	?	Mínima	?	Moderada
CYP2C19	Leve	?	Mínima	Mínima	Substancial

### **Farmacinética**

Todos os inibidores seletivos da recaptção da serotonina apresentam alta ligação às proteínas (fluvoxamina e citalopram em menor grau).

A fluoxetina é a única que apresenta metabólito com atividade clínica significativa (inibição da recaptção de serotonina e inibição de isoenzimas do citocromo P450), a norfluoxetina <sup>2</sup>. A  $\frac{1}{2}$  vida prolongada da fluoxetina e da norfluoxetina e o tempo necessário para se atingir o estado de equilíbrio apresentam significado clínico, como a maior latência para o início da ação antidepressiva <sup>2</sup>.

As concentrações plasmáticas de sertralina e citalopram são proporcionais às doses administradas (farmacocinética linear), o que não ocorre com a fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina cuja farmacocinética não é linear <sup>2</sup>. Estes inibidores seletivos da recaptção da serotonina diminuem seu metabolismo por ação inibitória dose-dependente das isoenzimas do citocromo P450 (CYP), o que significa que aumentos da dose administrada de fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina levam a aumentos desproporcionais nos níveis plasmáticos,  $\frac{1}{2}$  vida e possivelmente efeitos colaterais <sup>2</sup>.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são rapidamente absorvidos, sofrem menos efeito do metabolismo de primeira passagem e ligam-se fortemente à proteínas plasmáticas, todos (em menor grau a fluvoxamina) deslocam outras drogas da ligação protéica, aumentando seu nível plasmático <sup>2</sup>.

Metabolizados primariamente no fígado, todos os inibidores seletivos da recaptação da serotonina afetam as enzimas metabolizadoras do citocromo P450 (em menor proporção a sertralina) e podem comprometer o metabolismo de outras drogas metabolizadas por este sistema <sup>2</sup>. A paroxetina e a fluoxetina são os inibidores mais potentes do sistema IID6, seguidas da fluvoxamina, sertralina e citalopram <sup>1</sup>. Tem-se demonstrado que a fluoxetina e a paroxetina diminuem o seu metabolismo com o tempo <sup>2</sup>.

O pico plasmático da sertralina aumenta em 30% quando o medicamento é ingerido com alimentos pela diminuição do metabolismo de primeira passagem <sup>2</sup>.

### **Ações adversas**

Em função de sua ação seletiva, apresentam um perfil mais tolerável de ações adversas, existindo também diferenças entre os principais efeitos colaterais dos diferentes inibidores seletivos da recaptação da serotonina <sup>2</sup>. De um modo geral, as ações adversas mais freqüentemente relatadas são:

- náuseas <sup>2</sup>, vômitos <sup>2</sup>, dores abdominais <sup>1,2</sup>, diarreia <sup>2</sup>;
- agitação <sup>1,2</sup>, ansiedade <sup>1,2</sup>, agitação <sup>1,2</sup>, insônia <sup>1,2</sup>, ciclagem para a mania <sup>2</sup>;
- cefaléia <sup>1</sup>, tonteados <sup>1</sup>, fadiga <sup>2</sup>, tremores <sup>1,2</sup>, efeitos extrapiramidais <sup>2</sup>;
- xerostomia <sup>1</sup>, sudorese <sup>1</sup>;
- perda ou ganho de peso <sup>1,2</sup>;
- disfunções sexuais <sup>1,2</sup>;
- reações dermatológicas <sup>1,2</sup>.

Com o tempo a náusea, a agitação e a cefaléia tendem a desaparecer. Infelizmente a habituação é menos freqüente com as disfunções sexuais induzidas pela medicação <sup>1</sup>.

Sintomas somáticos, função sexual e peso devem ser investigados antes do início da medicação <sup>3</sup>.

Efeitos gastrointestinais. Os efeitos anticolinérgicos da paroxetina podem levar a uma maior incidência de constipação intestinal em detrimento da diarreia <sup>2</sup>. Maior incidência de diarreia com sertralina em relação à fluoxetina e ao citalopram <sup>2</sup>.

Efeitos psiquiátricos. A fluoxetina parece estar mais relacionada ao aparecimento de efeitos colaterais como agitação, insônia, ansiedade, ciclagem para mania e agitação <sup>2</sup>. Entretanto, outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina podem apresentar os mesmos efeitos com o emprego de doses mais elevadas <sup>2</sup>.

Alterações de peso. A sertralina está associada a uma discreta perda de peso no início do tratamento <sup>2</sup>. A fluoxetina parece mais potente na inibição do apetite com maior perda de peso no início do tratamento <sup>2</sup>. A paroxetina e o citalopram estão associados a ganho de peso <sup>2</sup>.

Disfunções sexuais. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina está associado principalmente a retardo ejaculatório nos homens e anorgasmia nas mulheres<sup>1,2</sup>. Inicialmente estimava-se uma incidência de problemas sexuais associados ao uso da fluoxetina em 1,9%, mas hoje os estudos sugerem que este número possa chegar a 75%<sup>3</sup>. A paroxetina está associada a uma maior incidência desses efeitos colaterais, o que poderia ser explicado por sua potência na inibição da recaptação da serotonina e sua mínima atividade dopaminérgica<sup>2</sup>. Para melhorar estes sintomas a dose deverá ser reduzida, a estimulação sexual aumentada ou associado bupropiona, ciproptadina, amantadina ou ioimbina<sup>1</sup>. A mudança de antidepressivo para nefazodona, bupropiona ou mirtazapina, que comprometem menos a função sexual<sup>1</sup>.

Síndrome serotoninérgica. A seletividade de ação dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina que explica a redução do perfil de efeitos colaterais pode, por outro lado, aumentar o risco de interação com outras substâncias que afetem a transmissão serotoninérgica, levando ao aparecimento de sintomas que freqüentemente são descritos como síndrome serotoninérgica<sup>2</sup>. Os sintomas podem aparecer nos casos de intoxicação por inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou mesmo com o emprego de doses terapêuticas de substâncias serotoninérgicas associadas, tais como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e lítio<sup>2</sup>. Também podem ocorrer na troca de medicamentos quando não se observa o período de *wash-out* adequado para a total eliminação da droga. Foram descritos: alterações cognitivas e do comportamento (confusão mental<sup>1,2</sup>, hipomania<sup>1,2</sup>, agitação psicomotora<sup>1,2</sup>), do sistema nervoso autônomo (diarréia<sup>1,2</sup>, febre<sup>2</sup>, sudorese<sup>1,2</sup>, alterações na pressão arterial<sup>2</sup>, náuseas<sup>2</sup>, vômitos<sup>2</sup>) e neuromusculares (mioclonias<sup>1,2</sup>, hiperreflexia<sup>1,2</sup>, incoordenação motora<sup>1,2</sup> e tremores<sup>1,2</sup>). O quadro pode evoluir até o coma<sup>1</sup>; ocorre em decorrência do comprometimento dos autoceptores 5HT<sub>1a</sub> do tronco cerebral que origina um aumento na biodisponibilidade da serotonina<sup>1</sup>.

## **Indicações**

Sua eficácia no tratamento das depressões leves a moderadas está bem estabelecido, constituindo as drogas de primeira escolha. Os trabalhos comparativos com os antidepressivos tricíclicos no tratamento das depressões severas ou melancólicas são contraditórios<sup>1</sup>.

## **Princípios para utilização**

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina têm uma janela terapêutica larga e são mais seguras que os antidepressivos tricíclicos em caso de overdose. A noção de que não possuíam efeitos colaterais é errada, mas limitam bem menos que os antidepressivos tricíclicos<sup>1</sup>.

A medicação é tomada pela manhã, com alimento para reduzir a náusea. Uma minoria de pacientes apresenta sedação, principalmente com doses maiores, e devem usar a medicação ao deitar. Todos os inibidores seletivos da recaptação da serotonina podem ser ministrados em dose única, exceto a fluvoxamina<sup>1</sup>.

Quando o paciente apresentar uma resposta parcial, pode ser tentada uma potencialização com a associação a antidepressivo tricíclico ou a bupropiona<sup>1</sup>.

No início do tratamento de pacientes muito ansiosos, pode haver piora da ansiedade e do nervosismo. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas (por exemplo, 10 mg/dia de fluoxetina ou paroxetina ou 25 mg/dia de sertralina) elevando-se a dose gradualmente. A associação com um benzodiazepínico no início do tratamento pode ajudar a reduzir o nervosismo inicial <sup>4</sup>.

Uso na gestação e lactação. Não há evidências de teratogenicidade em seres humanos <sup>2</sup>. Foi relatada maior incidência de partos prematuros com o uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina no terceiro trimestre de gestação <sup>2</sup>. Foram observados sintomas de abstinência em neonatos, tais como tremores, irritabilidade, inquietude e nervosismo (no caso da fluoxetina estão relacionados a níveis plasmáticos de fluoxetina e norfluoxetina) <sup>2</sup>. A fluoxetina e o citalopram são distribuídos para o leite materno em níveis terapêuticos e seu uso em lactentes não é recomendado <sup>2</sup>. O lactente pode receber até 17% da dose materna da fluoxetina <sup>2</sup>. Com a sertralina, a paroxetina e a fluvoxamina as concentrações encontradas são muito pequenas, entretanto deve se pesar as relações de custo benefício de seu uso <sup>2</sup>. Para os demais inibidores seletivos da recaptção da serotonina não há estudos conclusivos em humanos <sup>2</sup>.

Uso em hepatopatas. A redução na metabolização dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina em hepatopatas pode implicar na necessidade de utilização de doses mais baixas <sup>2</sup>. Pacientes com cirrose alcoólica apresentam depuração reduzida de fluoxetina, sertralina e fluvoxamina <sup>2</sup>.

### Interações medicamentosas

<b>TABELA 1-2: INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA <sup>2</sup></b>		
<b>Medicamento</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Interação - efeitos</b>
Anorexígenos	Fenfluramina, dextro-fenfluramina, fenteramina	Aumento de efeitos serotoninérgicos. Relato de casos de mania e psicoses na associação.
Ansiolíticos Buspirona Benzodiazepínicos	Alprazolam, bromazepam, diazepam	Podem potencializar o efeito antiobsessivo. O efeito ansiolítico da buspirona pode ser antagonizado. Aumento dos níveis séricos de buspirona (3x) pelo fluvoxamina. Aumento dos níveis de alprazolam, bromazepam e diazepam pela fluvoxamina e pela fluoxetina devido à inibição do metabolismo. Pequena diminuição (13%) na depuração do diazepam foi relatada com a sertralina. Perda progressiva da atividade antidepressiva dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina na

		<p>associação com a buspirona em função da hiperestimulação dos receptores 5HT<sub>1A</sub>, com diminuição de sua sensibilidade e de sua quantidade na membrana pós-sináptica dos neurônios serotoninérgicos.<sup>5</sup></p> <p>Aumento da sedação e prejuízo psicomotor e da memória.</p>
Antiarrítmicos	Propafenona, flecainida,	Aumento do nível plasmático de antiarrítmicos devido à inibição do metabolismo.
Antibióticos	Eritromicina	Aumento do nível plasmático do citalopram devido à inibição do metabolismo via CYP 3A4
Anticonvulsivantes	<p>Barbitúricos</p> <p>Carbamazepina, fenitoína</p> <p>Valproato, ácido valpróico, divalproato</p>	<p>Inibição do metabolismo de barbitúricos pela fluoxetina.</p> <p>Diminuição dos níveis plasmáticos de inibidores seletivos da recaptação da serotonina por indução enzimática.</p> <p>Aumento do nível plasmático de carbamazepina ou fenitoína por inibição do metabolismo com fluoxetina e fluvoxamina.</p> <p>Diminuição dos níveis plasmáticos dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina.</p> <p>Vida média da paroxetina reduzida em 26%.</p> <p>Aumento de náusea com fluvoxamina.</p> <p>Aumento do nível sérico de valproato (&gt;50%) com fluoxetina.</p> <p>Valproato pode aumentar o nível plasmático de fluoxetina.</p>
Anticoagulantes	Warfarina	<p>Perda do controle anticoagulante com fluoxetina (dados contraditórios)</p> <p>Aumento de 65% do nível plasmático de warfarina com fluvoxamina e paroxetina.</p> <p>Aumento de sangramento.</p> <p>Aumento da razão protrombina com paroxetina e sertralina.</p>
Antidepressivos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina,	Elevação do nível plasmático dos tricíclicos com fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina devido à liberação da fração ligada à proteína e por inibição

	trazodona	do metabolismo oxidativo.  Também pode ocorrer com doses elevadas de sertralina.
Antieméticos	Metoclopramida	Efeitos extrapiramidais e síndrome serotoninérgica grave pelo bloqueio dos neurônios dopaminérgicos do tronco cerebral e aumento excessivo de serotonina na fenda sináptica. <sup>5</sup>
Antienxaquecosos	Sumatriptano, zomitriptano	Possível aumento de efeitos serotoninérgicos.  Exacerbação na enxaqueca relatada na associação.
Antifúngicos	Cetoconazol, itraconazol	Aumento do nível de citalopram devido à inibição metabólica via CYP 3A4.
Anti-histamínicos	Terfenazina, astemizol	Relato de casos de sintomas cardíacos, incluindo taquicardia sinusal intermitente, contração atrial prematura, dispnéia e hipotensão ortostática com fluvoxamina e fluoxetina.  Quedas devido à inibição do anti-histamínico levando a acúmulo de compostos parentes e resultando efeitos cardíacos (loratidina, certirizina e fexofenadina são considerados seguros).
Antiinflamatórios e corticosteróides		Hemorragia digestiva alta. <sup>5</sup>
Antipsicóticos	Clorpromazina, flufenazina, haloperidol, pimozida, clozapina, risperidona, olanzapina	Aumento do nível de neurolépticos (mais do que 100% relatado com haloperidol e fluvoxamina ou fluoxetina; 2 a 7 vezes com clozapina e fluvoxamina; 76% com fluoxetina e 40-50% com paroxetina e sertralina).  Podem piorar os efeitos extrapiramidais e a acatisia, especialmente se o antidepressivo é adicionado logo no curso da medicação neuroléptica.  Efeito somatório no transtorno obsessivo-compulsivo.  Diminuição ou abolição dos efeitos diferenciados das drogas antipsicóticas atípicas sobre os sintomas negativos. <sup>5</sup>
β-bloqueadores	Propranolol, metoprolol	Diminuição da frequência cardíaca e síncope (efeito aditivo) relatada.  Aumento de ações adversas como letargia e bradicardia com fluoxetina e fluvoxamina devido à diminuição do metabolismo de β-bloqueadores (aumento de 5 vezes no nível de propranolol com

	Pindolol	<p>fluvoxamina).</p> <p>Aumento no nível de metoprolol (100%) com citalopram.</p> <p>Aumento na concentração de serotonina em sítios pós-sinápticos, aumento no início da resposta terapêutica.</p> <p>Aumento na vida média do pindolol (cerca de 28%) com fluoxetina.</p> <p>Aumento do nível plasmático com paroxetina devido à inibição do metabolismo via CYP 2D6.</p>
Benztropina		Aumento do nível plasmático de benztropina com paroxetina.
Bloqueadores do canal de cálcio	Nifedipina, verapamil	Aumento de efeitos colaterais (cefaléia, rubor, edema) devido à inibição na depuração de bloqueadores de canal de cálcio por fluoxetina.
	Diltiazem	Bradycardia em combinação com fluvoxamina.
Cafeína		<p>Aumento nos níveis de cafeína com fluvoxamina devido à inibição do metabolismo via CYP 1A2, a vida média aumenta de 5 a 31 horas.</p> <p>Aumento do nervosismo e insônia</p>
Ciclobenzaprina		Aumento dos efeitos colaterais da ciclobenzaprina com fluoxetina devido à inibição do metabolismo.
Cimetidina		Inibição do metabolismo e aumento dos níveis de sertralina (aproximadamente 25%) e paroxetina (aproximadamente 50%).
Ciproeptadina		Relato de reversão do efeito antidepressivo e antibulímico da fluoxetina e paroxetina.
Cisaprida		Interação com fluoxetina, fluvoxamina e nefazodona.
		Inibição do metabolismo da cisaprida via CYP 3A4 resultando em aumento dos níveis da droga-mãe com possível efeito cardiovascular.
Claritromicina		Relato de aumento dos níveis da fluoxetina com <i>delirium</i> .
Depressores do sistema nervoso central	Álcool	Baixo risco de potencialização do efeito depressor do sistema nervoso central.
	Hidrato de cloral	A taxa de absorção de fluvoxamina aumenta com etanol.



		Aumento da sedação e dos efeitos colaterais com fluoxetina devido à inibição do metabolismo do hidrato de cloral.
Digoxina		Diminuição do nível de digoxina em 185 casos relatados com paroxetina.
Diidroergotamina		Aumento do efeito serotoninérgico com uso intravenoso - EVITAR.  Uso oral, retal ou subcutâneo pode ser feito desde com monitorização.
Estimulantes do sistema nervoso central	Anfetamina, metilfenidato, pemolina	Potencialização do efeito na depressão.  Distímia e transtorno obsessivo-compulsivo em pacientes com comorbidade de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.
Ginkgo biloba		Possível aumento de petéquias e sangramentos devido à combinação do efeito anti-homeostase.
Hipoglicemiantes orais (sulfoniluréias)	Glibenclamida, tolbutamida	Aumento na hipoglicemia relatada em diabéticos.  Aumento do nível de tolbutamida devido à redução (até 16%) na depuração com sertralina.
Hormônios tireoidianos	Triiodotironina (T3-liotironina)	Potencialização do efeito antidepressivo.  Elevação sérica de tirotropina e redução na concentração da tiroxina livre relatados com sertralina.
Inibidor da protease	Ritonavir	Aumento do nível de sertralina devido à competição pelo metabolismo.  Aumento moderado do nível de fluoxetina e paroxetina.  Efeitos colaterais cardíacos e neurológicos relatados com fluoxetina devido à elevação do nível de ritonavir.  Aumenta o metabolismo sertralina em 25% via CYP 1A2
Inibidores da MAO irreversíveis	Fenelzina, tranilcipromina	Efeito aditivo em depressão resistente.  Aumento dos efeitos serotoninérgicos.  Casos relatados de síndrome hipermetabólica (serotoninérgica) e morte.  Sugere-se esperar 5 semanas para a troca.  Relatado aumento do nível plasmático de

		tranilcipromina (cerca de 15%) com paroxetina.
Inibidores da MAO-A reversíveis	Moclobemida	Efeito aditivo em depressão resistente, cuidado com síndrome serotoninérgica.
Inibidores da MAO-B	L-deprenil, selegilina	Casos de síndrome serotoninérgica, hipotensão e mania quando combinado com a fluoxetina.
Inibidores seletivos da recaptação de dopamina	Bupropiona	Efeito aditivo em depressão resistente.  Bupropiona pode reverter as disfunções sexuais dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina.  Casos de ansiedade, pânico, <i>delirium</i> e mioclonias têm sido relatados com fluoxetina devido à inibição do metabolismo da bupropiona (via CYP3A4 e CYP2D6), competição pela ligação protéica e efeito farmacológico ativo.
Insulina		Relato de aumento de sensibilidade à insulina.
Lítio		Aumento do efeito serotoninérgico.  Tremores de extremidades e outros efeitos extrapiramidais. <sup>5</sup>  Relato de mudanças no nível e na depuração de lítio.  Cuidado com fluoxetina e fluvoxamina: relatadas neurotoxicidade e convulsões.  Aumento dos tremores e náuseas relatados com sertralina e paroxetina.  Efeito antidepressivo aditivo em depressão resistente.
L-triptofano		Pode resultar em toxicidade central e periférica, síndrome serotoninérgica.
Narcóticos	Codeína, oxicodona, hidrocodona  Pentazocina, tramadol	Diminuição do efeito analgésico com fluoxetina e paroxetina devido à inibição do metabolismo da substância ativa - morfina, aximorfona e hidromorfona, respectivamente.  Relato de toxicidade excitatória (serotoninérgica) com fluoxetina, pentazocina e com paroxetina, sertralina a tramadol.  Relatadas alucinações visuais com fluoxetina.

	Dextrometorfano Metadona Morfina, fentanila	Elevação dos níveis séricos de metadona de 10 a 100% com fluvoxamina.  Aumento da analgesia.
Omeprazol		Aumento do nível de citalopram devido à inibição do metabolismo via CYP 2C19
Prociclidina		Aumento do nível de prociclidina com paroxetina (cerca de 40%).
Suco de toranja ( <i>grapefruit</i> )		Diminuição no metabolismo da fluvoxamina e sertralina resultando em aumento nos níveis plasmáticos.
Tabagismo		Aumenta o metabolismo de sertralina em 25% via CYP 1A2.
Tacrina		Aumento no nível de tacrina com fluvoxamina.  Pico plasmático aumentando até 5 vezes e diminuição na depuração em 88% devido à inibição do metabolismo via CYP 1A2.
Teofilina		Aumento no nível de teofilina com fluvoxamina devido à diminuição do metabolismo via CYP 1A2.
Zolpidem		Relato de alucinações e <i>delirium</i> quando combinado com sertralina e paroxetina.

### Bibliografia consultada

1. BROQUET, KE. *Status of treatment of depression*. **South Med. J.** 92(9):848-858, 1999.
2. MORENO, RA, MORENO DH e SOARES, MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev Bras Psiquiatr** vol. 21, suplemento: 24-40, 1999.
3. TESS, V. Manejo clínico dos efeitos colaterais dos antidepressivos no transtorno do pânico. **Rev. Psiq. clín.** 28 (1):29-34, 2001.
4. POLLAK, MH & MARZOL, PC. *Opciones farmacoterapéuticas en el tratamiento de la depresión y ansiedad comórbidas*. **Psiquiatría y Salud Integral**, 1(2): 35-41, 2001.
5. SUCAR DD. **Fundamentos de Interações medicamentosas**. São Paulo, Lemos, 2003. 238 p.