

Prevalência de coprescrição clinicamente significativa de psicofármacos inibidores da enzima CYP2D6 em usuários de um centro de atenção psicossocial

The prevalence of co-prescription of clinically relevant CYP enzyme inhibitor psychotropic drugs in psychosocial care center users

Andreza Gomes da Silva¹ , Maurício Avelar Fernandes² , Ilka Kassandra Pereira Belfort³ , Mirley Cristina Ferreira Borges⁴ 
Suanne Ferreira Marinho⁵ , Sally Cristina Moutinho Monteiro⁶ 

1. Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luis, MA, Brasil. 2. Farmacêutico Bioquímico pela Universidade Federal do Maranhão. 3. Enfermeira da Atenção Básica do município de São Luis, MA, Brasil. 4. Farmacêutica Residente no Hospital Materno Infantil, São Luis, MA, Brasil. 5. Farmacêutica pela Universidade Federal do Maranhão. 6. Docente do curso de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luis, MA, Brasil.

Resumo

Objetivo: mensurar a prevalência da coprescrição de psicofármacos inibidores clinicamente significativos da enzima CYP2D6. **Métodos:** estudo transversal realizado com usuários do Centro de Atenção Psicossocial de um município da Amazônia Legal. Os dados foram coletados de prontuário (medicamentos e diagnóstico clínico) e questionário semiestruturado (sociodemográficos). As informações referentes às medicações (substrato/inibidor da CYP2D6) foram consultadas no Micromedex®, Drug Interaction Checker, Food and Drug Administration e The Pharmacogene Variation Consortium. Os dados foram interpretados utilizando estatística descritiva percentual simples, considerando a média e o desvio-padrão. Para a confecção do banco de dados, utilizou-se o Office Excel®2010. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o Parecer nº 289.937. **Resultados:** participaram deste estudo 43 pessoas com média de idade de 40,98 ($\pm 11,04$) anos, sendo 55,81% do sexo masculino, 81,39% solteiros, 88,37% não brancos (pretos/pardos), 58,14% estudaram até o ensino médio e 62,79% tiveram diagnóstico F20 (esquizofrenia e subdivisões). Entre a população estudada, 100% (43/43) faziam uso diário de haloperidol, e 95,34% (41/43) encontravam-se em uso rotineiro de mais de uma droga metabolizada pela enzima CYP2D6. Verificou-se que 93% (40/43) dos participantes continham coprescrição de substratos e inibidores da enzima CYP2D6, sendo a maior prevalência de prescrições envolvendo ácido valproico, clorpromazina, levomepromazina, prometazina e risperidona. **Conclusão:** o estudo pôde mensurar alta prevalência de coprescrição de psicofármacos inibidores clinicamente significativos da enzima CYP2D6.

Palavras-chave: Psicofármacos. Enzima CYP2D6. Inibição Enzimática.

Abstract

Introduction: Clinically significant adverse drug reactions are seldomly frequent, but their incidence rises when there is co-prescription, especially psychoactive drugs metabolized by the enzyme CYP2D6. **Objective:** To measure the prevalence of co-prescription of clinically significant CYP2D6 enzyme inhibitors. **Methods:** Cross-sectional study conducted with users of the Center for Psychosocial Attention in a city of Legal Amazon. Sociodemographic, health and drug profile data were collected from patients' records. Possible enzymatic inductions or inhibitions were researched in Micromedex®, Drug Interaction Checker, Food and Drug Administration e The Pharmacogene Variation Consortium. The data were interpreted using simple percentage descriptive statistics, considering the mean and standard deviation. To make the database, Office Excel®2010 was used. The research has the approval of the Research Ethics Committee under opinion no. 289.937. **Results:** Forty-three people with a mean age of 40.98 (± 11.04) years participated in this study, 24 (55.81%) men, 81.39% single, 88.37% non-white, 58.14% have high school and 62.79% were diagnosed with schizophrenia. Among the studied population, 100% (43/43) used haloperidol daily and 95.34% (41/43) used more than one drug inhibitor or metabolized by the CYP2D6 enzyme. It was found that 93% of the participants contained co-prescription of CYP2D6 substrates and inhibitors, with the highest prevalence of prescriptions involving valproic acid, chlorpromazine, levomepromazine, promethazine and risperidone. **Conclusion:** The study was able to measure the high prevalence of co-prescription of clinically significant CYP2D6 inhibitor drugs in the studied population.

Keywords: Psychopharmaceuticals. Enzyme CYP2D6. Enzyme inhibition.

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais representam, aproximadamente, 12% da carga total de doenças no mundo^{1,2}, tendo elevada prevalência no Brasil³. Segundo Gonçalves e cols. (2014), algumas capitais brasileiras apresentam proporções de transtornos mentais acima de 50%, sendo que as maiores taxas foram observadas em mulheres, desempregados e pessoas com baixo nível de escolaridade. Um estudo realizado em São Paulo mostrou que os transtornos mentais mais comuns estão atribuídos à

ansiedade (19,9%), aos distúrbios do humor (11%) e ao controle de impulsos (4,3%)⁴.

Em 2010, 7,4% de todos os anos de vida perdidos ajustados por incapacidade foram atribuídos aos transtornos mentais, segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS)^{5,6,7}. Por sua vez, Vigo, Thornicroft, Atun (2016) relataram que a carga global das doenças mentais equivaleu a 32,4%, dos anos

Correspondente: Sally Cristina Moutinho Monteiro. Avenida Luís Eduardo Magalhães, s/n. Condomínio Jardins de Provance, Torre Bougainville, apt 504, Bairro Calhau, São Luis, MA, Brasil. Telefone: (98) 981620919, e-mail: sallycris@yahoo.com
Recebido em: 29 Out 2019; Revisado em: 26 Dez 2019; Aceito em: 21 Abr 2020

2 Coprescrição clinicamente significativa de inibidores da enzima CYP2D6: estudo de prevalência

vividos com incapacidade, e a 13%, dos anos de vida ajustados por incapacidade, demonstrando, assim, uma crescente prevalência desses transtornos. De acordo com a publicação "Depression and other common mental disorders da Global Health Estimates", há 322 milhões de pessoas vivendo com depressão, sendo que a prevalência é maior entre as mulheres⁸.

As consequências desses distúrbios para a saúde pública são enormes, e, com sua elevada prevalência, a proporção de utilização de psicofármacos aumenta, uma vez que esse grupo farmacológico é fundamental no tratamento de inúmeros transtornos mentais⁷. Porém, o efeito terapêutico desses medicamentos pode ser influenciado por fatores fisiológicos, genéticos, ambientais e interações medicamentosas e, assim, expor o usuário a eventos adversos ou falta de eficácia, constituindo, desse modo, um desafio fundamental para os sistemas de saúde⁸.

As enzimas do citocromo P-450 estão envolvidas no metabolismo de uma grande variedade de medicamentos, incluindo os psicofármacos. Essas enzimas estão presentes no tecido hepático e são codificadas pelos genes da família CYP450^{9,10,11}, os quais regulam mais de 50 enzimas, sendo que seis dessas são responsáveis por metabolizar 90% dos medicamentos, e duas delas são as mais significativas: CYP3A4 e o CYP2D6^{12,13}. Entre os psicofármacos mais utilizados na área da psiquiatria, muitos são metabolizados pela enzima CYP2D6, como os antidepressivos (p. ex.: clomipramina), os antipsicóticos (p. ex.: haloperidol), os inibidores da recaptção de 5-HT (p. ex.: fluoxetina e paroxetina) e os antipsicóticos atípicos (p. ex.: risperidona)^{14,15}.

Em se tratando das potenciais interações medicamentosas envolvendo esses grupos farmacológicos, tem-se uma gama de possíveis interações que podem ser preocupantes. Assim, reavaliar periodicamente as medicações do usuário, analisando as interações de indução, inibição ou apenas se o medicamento é substrato do complexo enzimático P450 (CYP450), ajudam na prevenção de reações adversas importantes, principalmente em pessoas polimedicadas¹⁶.

A indução enzimática resulta na aceleração da metabolização do fármaco, reduzindo seus efeitos; enquanto a inibição enzimática causa redução da metabolização, aumentando os efeitos adversos e a toxicidade do fármaco. Destarte, sabendo que a administração concomitante de um fármaco que seja substrato e outro inibidor da enzima CYP2D6 pode alterar os níveis do substrato na corrente circulatória e modificar os efeitos clínicos, é importante avaliar a terapêutica medicamentosa de pessoas que utilizam fármacos substratos dessa enzima^{12,15,17}.

Considerando que os dados de prescrição farmacêutica e de interação medicamentosa estão sujeitos aos protocolos sobre as associações/combinções de medicamentos que devem ser evitadas ou monitoradas minuciosamente pelos prescritores; considerando o elevado número de pacientes que usam vários medicamentos diariamente e considerando que pode haver efeitos adversos potencialmente graves ou fatais quando ocorre a coadministração de fármacos que inibem substratos da

CYP2D6, o presente artigo se propôs a mensurar a prevalência da coprescrição de psicofármacos inibidores clinicamente significativos da enzima CYP2D6.

MÉTODOS

Estudo transversal, desenvolvido no Centro de Atenção Psicossocial III (CAPS-III Estadual) de um município da Amazônia Legal (São Luís/MA). Realizou-se a avaliação de prontuários dos usuários do Serviço de Saúde no período de maio de 2016 a março de 2017, para a coleta de dados do perfil medicamentoso, diagnóstico clínico e frequência no serviço de saúde. Posteriormente, procedeu-se à aplicação de um questionário semiestruturado para aquisição de dados sobre a idade, a cor da pele, o sexo, a escolaridade e o estado civil. O presente estudo possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra (HU-UFMA) sob o Protocolo nº 289.937, tendo sido executada de acordo com as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Os critérios de inclusão dos participantes na referida pesquisa foram: prontuários de usuários maiores de 20 anos, previamente diagnosticados e em uso diário de medicamentos psicotrópicos. Como critério de não inclusão utilizaram-se prontuários com dados incompletos, sem diagnóstico confirmado e/ou usuários que deixaram de ser acompanhados por esse serviço de saúde.

Dessa maneira, analisaram-se 105 prontuários, em que foi verificado que 09 pacientes receberam alta do serviço e 16 mudaram de unidade de saúde. De tal modo que 80 usuários, do CAPSIII, foram convidados a participar da pesquisa. O convite foi realizado nas dependências do serviço de saúde, utilizando linguagem clara e acessível. Entre os consultados quanto à participação, 27 não concordaram em colaborar e 10 mudaram de regime medicamentoso ou faltaram nos dias de coletas de dados, perfazendo, assim, um número amostral final de 43 participantes.

As informações referentes às medicações foram analisadas frente à presença de coprescrição de inibidor do CYP2D6 clinicamente relevante e medicamentos correspondentes do substrato utilizando literatura científica e base de dados, como Micromedex^{®18}, Drug Interaction Checker (drugs.com), Food and Drug Administration (fda.gov) e The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium (pharmavar.org). Os dados foram interpretados utilizando estatística descritiva percentual simples, considerando a média e o desvio-padrão. Para a confecção do banco de dados, utilizou-se o Office Excel^{®2010}.

RESULTADOS

Ao todo participaram deste estudo 43 usuários do CAPS-III, com média de idade de 40,98 ($\pm 11,04$) anos, sendo 24 (55,81%) do sexo masculino e 19 (44,19%) do sexo feminino. Entre os participantes, 81,39% (35/43) se autodeclararam solteiros e 88,37% (38/43) não brancos (pretos/pardos). Quanto ao grau de

3 Coprescrição clinicamente significativa de inibidores da enzima CYP2D6: estudo de prevalência

escolaridade, 11,63% (5/43) se declararam analfabetos; 25,58% (11/43) estudaram até o ensino fundamental; 58,14% (25/43) estudaram até o ensino médio e 4,65% (2/43) estudaram até o ensino superior (tabela 1).

Tabela 1. Distribuição, de acordo com características sociodemográficas e comportamentais, dividido por sexo, dos usuários do Centro de Atenção Psicossocial III, São Luís/MA, 2017/2018.

Variável	Sexo (%)		Total (%)
	Masculino	Feminino	
Pacientes	24 (55,81)	19 (44,19)	43 (100)
Idade (media±desvio padrão)	40,53 (±11,19)	42,14 (±9,59)	40,98 (±11,04)
Etnia	2 (4,66)	3 (6,97)	5 (11,63)
	22 (51,16)	16 (37,21)	38 (88,37)
Escolaridade	4 (9,30)	1 (2,33)	5 (11,63)
	6 (13,95)	5 (11,63)	11 (25,58)
	15 (34,88)	10 (23,26)	25 (58,14)
Estado Civil	1 (2,33)	1 (2,32)	2 (4,65)
	19 (44,18)	16 (37,21)	35 (81,39)
	5 (11,63)	3 (6,98)	8 (18,61)

No que diz respeito ao diagnóstico baseado na CID-10, 62,79% (27/43) participantes foram diagnosticados com F20 (esquizofrenia e suas subdivisões) e 37,20% (16/23) tiveram diagnósticos para outros transtornos mentais (dados não apresentados em tabela).

Ao se avaliar os medicamentos utilizados diariamente, verificou-se que 100% (43/43) dos participantes apresentavam prescrição de haloperidol, e 95,34% (41/43) de mais de uma droga substrato ou inibidora da enzima CYP2D6. Ainda se observou alta prevalência de prescrição prometazina (39/43), levomepromazina (19/43), risperidona (17/43), divalproato de sódio (16/43) e Diazepam (15/43) (tabela 2).

No que concerne à coprescrição de fármacos inibidores clinicamente significativos da enzima CYP2D6, verificou-se uma prevalência de 93% (40/43). O número de coprescrição de inibidores da enzima CYP2D6 com fármacos metabolizados pela mesma enzima, em cada participante, foi 6,1% para 5 coprescrições, 13,8% para 4 coprescrições, 33,1% para 3 coprescrições e 40% para 2 coprescrições. Verificou-se, ainda, que 65,2% (28/43) dos usuários fazem uso de até quatro medicamentos por dia, e 34,8% (15/43) utilizam 5 ou mais, caracterizando polifarmácia (dados não apresentados em tabela).

Entre os medicamentos mais envolvidos na coprescrição de inibidores da CYP2D6, encontravam-se: ácido valproico (AVP), haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, prometazina e risperidona. As coprescrições e suas possíveis consequências clínicas estão descritas na tabela 3.

Tabela 2. Distribuição das classes de medicamentos psicotrópicos utilizados pela população estudada, São Luís (MA) – 2017/2018.

Classes	Medicamentos	N (%)
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	2 (4,65)
	Divalproato de sódio	16 (37,20)
	Fenobarbital	3 (6,97)
Antidepressivos	Citalopram	2 (4,65)
	Amitriptilina	1 (2,32)
	Bupropiona	1 (2,32)
	Paroxetina	4 (9,30)
	Fluoxetina	2 (4,65)
Antipsicóticos	Haloperidol	43 (100)
	Risperidona	17 (39,53)
	Levomepromazina	19 (44,18)
	Clorpromazina	8 (18,60)
	Quetiapina	1 (2,32)
Ansiolíticos	Olanzapina	4 (9,30)
	Clonazepam	6 (13,95)
	Diazepam	15 (34,88)
Anticolinérgicos	Lorazepam	2 (4,65)
	Prometazina	39 (90,69)
Estabilizador de Humor	Biperideno	1 (2,32)
	Carbonato de Lítio	8 (18,60)

Tabela 3. O uso concomitante de medicamentos metabolizados pela CYP2D6.

Medicamento substrato da CYP2D6	Medicamento inibidor da CYP2D6	Possíveis Consequências Clínicas
Ácido Valpróico	Prometazina	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Ácido Valpróico	Clorpromazina	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Ácido Valpróico	Levomepromazina	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Ácido Valpróico	Bupropiona	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Ácido Valpróico	Olanzapina	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Ácido Valpróico	Risperidona	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Ácido Valpróico	Paroxetina	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Ácido Valpróico	Amitriptilina	Aumento dos níveis séricos do ácido valpróico
Haloperidol	Amitriptilina	Aumento dos níveis séricos do haloperidol
Prometazina	Amitriptilina	Aumento dos níveis séricos da prometazina
Bupropiona	Paroxetina	Leve inibição do metabolismo da bupropiona
Haloperidol	Bupropiona	Inibição do metabolismo do haloperidol
Prometazina	Amitriptilina	Inibição do metabolismo da amitriptilina
Citalopram	Levomepromazina	Aumento dos níveis de citalopram em aproximadamente 1/3
Clorpromazina	Haloperidol	Diminuição do metabolismo do haloperidol
Clorpromazina	Levomepromazina	Aumento dos níveis séricos de clorpromazina
Clorpromazina	Prometazina	Aumento dos níveis séricos da clorpromazina
Clorpromazina	Risperidona	Aumento dos níveis séricos de risperidona
Haloperidol	Levomepromazina	Inibição do metabolismo do haloperidol
Levomepromazina	Fluoxetina	Aumento do nível sérico da levomepromazina
Risperidona	Fluoxetina	Aumento dos níveis séricos de risperidona
Risperidona	Paroxetina	Aumento dos níveis séricos da risperidona
Prometazina	Paroxetina	Aumento dos níveis séricos de prometazina, podendo resultar em prolongamento do intervalo QT, síndrome serotoninérgica e Síndrome Neuroléptica Maligna.
Risperidona	Prometazina	Aumento dos níveis séricos de risperidona
Haloperidol	Paroxetina	Aumento dos níveis séricos de haloperidol
Haloperidol	Prometazina	Aumento dos níveis séricos de prometazina
Clozapina	Haloperidol	Aumento dos níveis séricos de clozapina

Medicamento substrato da CYP2D6	Medicamento inibidor da CYP2D6	Possíveis Consequências Clínicas
Risperidona	Clorpromazina	Aumento dos níveis séricos de risperidona
Risperidona	Levomepromazina	Aumento dos níveis séricos de risperidona
Levomepromazina	Paroxetina	Inibição do metabolismo da levomepromazina, podendo levar ao aumento da toxicidade.
Clozapina	Prometazina	Aumento dos níveis séricos da clozapina
Haloperidol	Risperidona	Aumento dos níveis séricos do haloperidol
Levomepromazina	Olanzapina	Aumento dos níveis séricos de levomepromazina

DISCUSSÃO

O presente estudo fornece um recorte da prática de prescrição medicamentosa em um Centro de Atenção Psicossocial III de um município da Amazônia Legal, especificamente em relação as coprescrições clinicamente relevantes de psicofármacos metabolizados pela CYP2D6. Os resultados obtidos revelam elevada prevalência de prescrição do inibidor concomitante ao substrato da enzima CYP2D6. A inibição da enzima CYP2D6 impede que haja degradação adequada do substrato, aumentando, assim, sua concentração sérica²; fato que favorece o desenvolvimento de efeitos adversos, dessas drogas, devido a reduzidas taxas de depuração associadas a elevados níveis plasmáticos ou ainda por ocorrer redução do efeito terapêutico devido à incapacidade de ativar pró-drogas^{15,19,20}.

No que concerne às coprescrições clinicamente relevantes de psicofármacos metabolizados pela CYP2D6, verificou-se a possibilidade de elevação das concentrações plasmáticas do ácido valproico, do haloperidol, da clorpromozida, da levomepromazina, da prometazina e da risperidona. A elevação das concentrações plasmáticas de ácido valproico está associada à alteração na densidade mineral óssea. Apesar de o mecanismo ainda ser incerto, alguns autores sugerem que pode haver ação direta da droga nos osteoblastos e/ou perda urinária de cálcio induzida pela toxicidade renal do valproato^{21,22,23,24,25}, mostrando, assim, a necessidade de acompanhamento e maior exploração dos problemas relacionados à saúde óssea de pacientes em terapia.

De acordo com Hoefler et al., (2004), concentrações plasmáticas de antipsicóticos fenotiazínicos (clorpromazina, levomepromazina e risperidona) podem ser aumentadas por interações com inibidores da enzima CYP2D6 (p. ex.: amiodarona, haloperidol, sertralina) podendo levar a sintomas clínicos como fraqueza, discinesias, sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais^{17,26}. O aumento da concentração plasmática de haloperidol está relacionado à síndrome neuroléptica maligna, arritmias ventriculares pelo prolongamento do intervalo QT, taquicardia e hipertermia^{17,27,28}.

A associação de psicofármacos, seja para potencializar seus efeitos, pela presença de comorbidades ou pelas condições médicas associadas, é relativamente frequente. A politerapia é

justificável quando permite obter efeito terapêutico sinérgico, aumentando, assim, a eficácia do tratamento^{29,30}; porém, é importante uma visão abrangente dos padrões de prescrição medicamentosas para avaliar melhor a resposta terapêutica e o potencial de interações medicamentosas.

No que diz respeito à coprescrição de medicamentos psicotrópicos, alguns pontos devem ser levados em consideração, como a relevância clínica do uso simultâneo; a frequência da interação; a gravidade da interação; se a interação ocorre entre dois psicofármacos ou se ocorre entre um psicofármaco e outro fármaco de outra classe farmacológica¹³, pois se sabe que a quantidade de medicamentos ingeridos diariamente pode interferir na adesão ao medicamento devido à maior probabilidade de reações adversas, além da dificuldade de ingestão. Para cada comprimido ingerido, o risco da não adesão aumenta em 12%³¹.

O presente estudo apresenta algumas limitações como ser de caráter transversal com amostragem local. Além disso, como muitos psicofármacos são inibidores e/ou substratos das enzimas metabólicas do CYP2D6, isso pode ter levado à superestimação da prevalência das coprescrições clinicamente relevantes. Outra limitação que pode ser citada é que os participantes não foram avaliados quanto aos possíveis eventos adversos das coprescrições e suas comorbidades.

Reações potencialmente adversas resultantes de interações entre inibidores e substratos da CYP2D6 são imprevisíveis. Assim, para evitar ou minimizar essas reações, os profissionais de saúde devem estar cientes das combinações clinicamente relevantes para o CYP e trabalhar para o uso racional de medicamentos e adequada informação dos usuários sobre sinais e sintomas^{20,23,32,33}.

CONCLUSÃO

O estudo pode mensurar elevada prevalência de coprescrição de fármacos inibidores clinicamente significativos de substratos da enzima CYP2D6 na população estudada. Diante disso, ressalta-se que os profissionais de saúde, principalmente os farmacêuticos, devem trabalhar, racionalmente, no manejo

desses medicamentos e suas associações, pois as reações adversas resultantes de interações entre inibidores e substratos

da CYP2D6 são imprevisíveis e podem reduzir o efeito terapêutico ou resultar no aumento do risco de intoxicação.

REFERÊNCIAS

- Organização Mundial da Saúde. Um relatório da avaliação do sistema de saúde mental no Brasil usando a Organização Mundial de Saúde: Instrumento de Avaliação de Sistemas Mentais de Saúde. Brasília: OMS; 2007 [acesso em: 12 de agosto de 2019]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/evidence/who_aims_report_brazil.pdf.
- Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016 Feb; 3(2): 171-8. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00505-2.
- Knudsen AK, Harvey SB, Mykletun A, Overland S. Common mental disorders and long-term sickness absence in a general working population. The Horland Health Study. *Acta Psychiatr Scand*. 201 Apr; 127(4): 287-297. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01902.x.
- Santos, Gustavo de Brito Venâncio dos et al. Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em moradores da área urbana de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2019; 35(11): e00236318. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00236318>.
- Gonçalves DA, Mari JdJ, Bower P, Gask L, Dowrick C, Tófoli LF, et al. Brazilian multicentre study of common mental disorders in primary care: rates and related social and demographic factors. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30(3): 623-32. doi: 10.1590/0102-311x00158412.
- Andrade LH, Wang Y-P, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS one*. 2012; 7(2): e31879. doi: 10.1371/journal.pone.0031879.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013 Nov; 382(9904): 1575-86. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61611-6.
- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Skapinakis P, Bellou S, Koupidis S, Grammatikopoulos L, Theodorakis PN, Mavreas V. Prevalence and sociodemographic associations of CMD in a nationally representative sample of the general population of Greece. *BMC Psychiatry*. 2013 Jun; 13:163. doi: 10.1186/1471-244X-13-163.
- Hahn M, Braus DF. Psychiatric polypharmacy: hazard through drug-drug-interaction and possibilities for prevention. *Versicherungsmedizin*. 2012 Sep; 64(3): 127-31. PMID:22997674.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005 May; 352(21): 2211-21. doi: 10.1056/NEJMra03244.
- Prows CA, et al. Drug-Metabolizing Enzyme Genotypes and Aggressive Behavior Treatment Response in Hospitalized Pediatric Psychiatric Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Ago; 19(4): 385-94. doi: 10.1089/cap.2008.0103.
- Metzger IF, Costa DCS, Santos JET. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina*. 2006 Out-Dez; 39(4): 515-21.
- Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007 Jul; 151(6): 737-748. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253.
- Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar; 47(3): 324-332. doi: 10.1345/aph.1R621.
- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, Elhadj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002 May; 58(9): 1348-53. doi: 10.1212/wnl.58.9.1348.
- Kulak CAM, Borba VZC, Silvano CE, Paola L, Seibel MJ, Bilezikian JP, Boguszewski CL. Bone density and bone turnover markers in patients with epilepsy on chronic antiepileptic drug therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007 Abr; 51(3): 466-71. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000300016>.
- Micromedex DrugDex Drug Evaluations. Disponível em: www.periodicos.capes.gov.br. Acesso em: 16 Jul. 2019. Disponível em: < <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.
- Jetté N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie WD. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis. *Arch Neurol* 2011 Jan; 68(1):107-112. doi: 10.1001/archneurol.2010.341.
- Simm PJ, Seah S, Gorelik A, et al. Impaired bone and muscle development in young people treated with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017 Nov; 58(11):1931-1938. doi: 10.1111/epi.13893.
- Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001 Aug; 57(3):445-9. doi: 10.1212/wnl.57.3.445.
- Fernandes MA, Affonso CRG, Sousa LEN, Medeiros MGF. Interações medicamentosas entre psicofármacos em um serviço especializado de saúde mental. *Rev. Inter NOVAFAP*. 2012 Jan-Mar; 5(1): 9-15.
- Moura CS, Ribeiro AQ, Magalhães SMS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Lat. Am. J. Pharm*. 2007 Jul-Ago; 26(4): 596-601.
- Colombri MRC, Lopes MHB, Figueiredo RM. Adesão à terapia antiretroviral para HIV/Aids. *Rev. esc. enferm. USP*. 2006 Dez; 40(4):576-81. doi: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342006000400018>.
- Silverman RB. The organic chemistry of drug design and drug action. Califórnia: Elsevier; 2004. 617 p.
- Hoefler R, Wannmacher L. Uso racional de Medicamentos: Interações de medicamentos. In: Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: 2008.
- Lobo LB. Polifarmácia entre os Idosos de Dourados: um estudo de base Populacional. 2015. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal da Grande Dourados – Faculdade de Ciências da Saúde. Mato Grosso do Sul, 2015.
- Ministério da Saúde[BR]. Portaria nº 336, de 19 de fevereiro de 2002. Estabelece que os Centros de Atenção Psicossocial poderão constituir-se nas seguintes modalidades de serviços: CAPS I, CAPS II e CAPS III, definidos por ordem crescente de porte/complexidade e abrangência populacional. *Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 9 fev. 2002b*. Disponível em: Acesso em: 05 fev. 2019.
- Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Mota D, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data

7 Coprescrição clinicamente significativa de inibidores da enzima CYP2D6: estudo de prevalência

mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf.* 2010 Ago; 33(8): 667-75. doi: 10.2165/11534400-000000000-00000.

30. Andrade K V F, Barreto ZDN. Perfil Farmacoepidemiológico das Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições de Psicofármacos. *Rev Elet Farm.* 2014; 11(4): 72-85.

31. Stahl SM. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.

32. Golan DE, Tashjian AH Júnior, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.

33. Davies SJC, Eayrs S, Pratt P, Lennard MS. Potential for drug interactions involving cytochromes 450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Abr; 57(4): 464-472. doi: 10.1111/j.1365-2125.2003.02040.x.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Silva AG, Fernandes MA, Belfort IKP, Borges MCF, Marinho SF, Monteiro SCM. Prevalência de coprescrição clinicamente significativa de psicofármacos inibidores da enzima CYP2D6 em usuários de um centro de atenção psicossocial. *J Health Biol Sci.* 2020; 8(1):1-7.