



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA

MARIA CLARA DE FRANÇA GODOY LOPES

**AVALIAÇÃO DAS INTERFERÊNCIAS DO USO DE
ANTIDEPRESSIVOS SOBRE BIOMARCADORES
LABORATORIAIS: UMA REVISÃO LITERÁRIA**

Recife

2023

MARIA CLARA DE FRANÇA GODOY LOPES

**AVALIAÇÃO DAS INTERFERÊNCIAS DO USO DE
ANTIDEPRESSIVOS SOBRE BIOMARCADORES
LABORATORIAIS: UMA REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte

Recife

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Lopes, Maria Clara de França Godoy.

Avaliação das interferências do uso de antidepressivos sobre biomarcadores laboratoriais: uma revisão literária / Maria Clara de França Godoy Lopes. - Recife, 2023.

36 p. : il., tab.

Orientador(a): Filipe Silveira Duarte

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Exames. 2. Laboratório. 3. Antidepressivos. 4. Biomarcadores. 5. Erros de diagnóstico. I. Duarte, Filipe Silveira. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA CLARA DE FRANÇA GODOY LOPES

**AValiação DAS INTERFERÊNCIAS DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS SOBRE
BIOMARCADORES LABORATORIAIS: UMA REVISÃO LITERÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 27/04/2023

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **FILIPE SILVEIRA DUARTE**
Data: 22/05/2023 18:42:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador: Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte
Universidade Federal de Pernambuco / Depto de Fisiologia e Farmacologia

Documento assinado digitalmente
 **BRUNO SEVERO GOMES**
Data: 22/05/2023 20:47:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Bruno Severo Gomes
Universidade Federal de Pernambuco / Depto de Micologia

Documento assinado digitalmente
 **DIJANAH COTA MACHADO**
Data: 23/05/2023 14:45:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Dijanah Cota Machado
Universidade Federal de Pernambuco / Depto de Biofísica

Documento assinado digitalmente
 **MICHELLY CRISTINY PEREIRA**
Data: 26/05/2023 14:59:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Michelly Cristiny Pereira (Membro Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco / Depto de Fisiologia e Farmacologia

Àqueles que vieram antes de mim,
meus ancestrais e predecessores, que
com muita resistência e amor me
permitiram chegar até aqui.

Esta monografia é um tributo a vocês,
e a todos os que vieram antes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte pelo suporte, dedicação, paciência e orientação que foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Aos meus colegas e amigos de curso, Luanne, Thaísa, Diego, Gutembergmann, Guilherme, e Gabriel que foram essenciais para que eu pudesse superar os desafios da vida acadêmica com mais leveza, risadas e motivação. Foi uma honra estudar ao lado de pessoas tão especiais.

Gostaria de agradecer também algumas pessoas que contribuíram para que eu me mantivesse sã durante a graduação, sendo a minha base fora do campus e protagonizando sempre momentos de acolhimento e afeto. À minha mãe Anny, e aos meus amigos e irmãos Luiz H., Beatriz, Saulo e Paulo. Obrigada por tanto.

"A verdadeira medida de um homem (ou de uma mulher) não é como ele se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas como ele se mantém em tempos de controvérsia e desafio." - Martin Luther King Jr.

LOPES, Maria Clara de França Godoy. **Avaliação das interferências do uso de antidepressivos sobre biomarcadores laboratoriais: Uma revisão literária.** 2023. 36. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

RESUMO

Os medicamentos representam as principais fontes de interferência nos resultados de exames laboratoriais, e nem sempre é possível realizar a interrupção do tratamento antes da realização de exames de diagnóstico. Sabe-se que inúmeros medicamentos são capazes de interferir fisiologicamente ou analiticamente na estimativa dos biomarcadores laboratoriais, com a possibilidade de fornecer resultados falsos-positivos ou falsos-negativos. Os transtornos depressivos e os transtornos de ansiedade são considerados os mais prevalentes entre todas as doenças psiquiátricas. Paralelamente, a utilização de fármacos antidepressivos também vem aumentando em taxas expressivas e, muitas vezes, tal fato pode ser negligenciado durante a realização de exames laboratoriais, aumentando a possibilidade de diagnósticos equivocados. O presente trabalho teve por objetivo analisar as eventuais interferências ocasionadas pela utilização de medicamentos antidepressivos sobre os principais biomarcadores laboratoriais. Para isso, foi realizada a coleta das principais obras científicas na plataforma do Pubmed (Medline), por meio da busca eletrônica avançada utilizando as principais palavras-chaves (descritores) e operadores booleanos, em inglês ("*Biomarkers*"), ("*Antidepressants*"), ("*Laboratory tests*") e ("*interferences*"), bem como em português ("*Biomarcadores*"), ("*Antidepressivos*"), ("*Exames laboratoriais*"), e ("*Interferências*"). Entre os artigos selecionados, 14 atenderam aos critérios de inclusão e, portanto, foram utilizados na presente pesquisa. Esta revisão identificou que os antidepressivos da categoria dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN) são os que mais frequentemente causam alterações nos biomarcadores laboratoriais, provavelmente porque são os mais amplamente prescritos na prática clínica. O uso prolongado de antidepressivos levou a um aumento da glicemia e do colesterol em pacientes com depressão. Além disso, uma associação entre o uso de antidepressivos e alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos também foi observada. Enquanto inúmeras evidências científicas apontam para uma interferência dos antidepressivos sobre diversos biomarcadores laboratoriais, esta revisão chama à atenção dos profissionais clínicos para a importância em considerar tais alterações que podem levar a falsos diagnósticos e a intervenções clínicas erradas.

Palavras-chave: Exames. Laboratório. Antidepressivos. Erros de diagnóstico.

LOPES, Maria Clara de França Godoy. **Evaluation of interferences of the use of antidepressants on laboratory biomarkers: A literary review.** 2023. 36. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

ABSTRACT

Medications represent the main sources of interference in the results of laboratory tests, and it is not always possible to interrupt treatment before carrying out diagnostic tests. It is known that numerous drugs are capable of physiologically or analytically interfering with the estimation of laboratory biomarkers, with the possibility of providing false-positive or false-negative results. Depressive disorders and anxiety disorders are considered the most prevalent among all psychiatric illnesses. At the same time, the use of antidepressant drugs has also been increasing at significant rates and, often, this fact can be overlooked during laboratory tests, increasing the possibility of mistaken diagnoses. This study aimed to analyze any interference caused by the use of antidepressant drugs on the main laboratory biomarkers. For this, the main scientific works were collected on the Pubmed platform (Medline), through advanced electronic search using the main keywords (descriptors) and Boolean operators, in English ("Biomarkers"), ("Antidepressants"), ("Laboratory tests") AND ("interferences"), as well as in Portuguese ("Biomarkers"), ("Antidepressants"), (Laboratory tests"), and (Interferences"). Among the selected articles, 14 met to the inclusion criteria and, therefore, were used in the present research. This review identified that antidepressants from the category of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) are the ones that most frequently cause changes in laboratory biomarkers, probably because they are the most widely prescribed in clinical practice. Prolonged use of antidepressants has led to increased blood glucose and cholesterol in patients with depression. In addition, an association between the use of antidepressants and changes in levels of thyroid hormones was also observed. While numerous scientific evidence points to the interference of antidepressants on various laboratory biomarkers, this review draws the attention of clinical professionals to the importance of considering such alterations that can lead to false diagnoses and wrong clinical interventions.

Key-words: Exams. Laboratory. Antidepressants. Diagnostic errors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismo de ação dos principais antidepressivos que atuam nos sistemas monoaminérgicos. 16

Figura 2 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa. 24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo das principais informações extraídas dos artigos 27 selecionados.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATC	-	Antidepressivos tricíclicos
BDNF	-	Fator neurotrófico derivado do cérebro
5-HT	-	5-hidroxi-triptamina (serotonina)
IL	-	Interleucina
IMAO	-	Inibidor da monoaminoxidase
IRND	-	Inibidor da recaptção de norepinefrina e dopamina
IRSN	-	Inibidor da recaptção de serotonina e norepinefrina
ISRS	-	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina e norepinefrina
KYN	-	Quinurenina
MAO-A	-	Monoaminoxidase-A
MAO-B	-	Monoaminoxidase-B
MCP	-	Proteína quimioatraente de monócitos
NE	-	Norepinefrina
NGF	-	Fator de crescimento do nervo
NIMH	-	Instituto Nacional de Saúde Mental
PCR	-	Proteína C reativa
TNF- α	-	Fator de necrose tumoral-alfa
TRP	-	Triptofano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivo específico	14
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 Depressão e antidepressivos	15
3.2 Categorias de fármacos antidepressivos	15
3.2.1 Antidepressivos de primeira geração ou tricíclicos	16
3.2.2 Inibidores da monoaminoxidase (IMAOS)	17
3.2.3 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)	17
3.2.4 Inibidores duplos da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN)	18
3.2.5 Inibidor da recaptção de norepinefrina e dopamina (IRND)	19
3.2.6 Antidepressivos atípicos ou com mecanismos múltiplos	19
3.2.7 Novos antidepressivos	20
3.3 Biomarcadores laboratoriais	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Busca bibliográfica	23
4.2 Obtenção de artigos científicos	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

Os exames laboratoriais básicos são de fundamental importância para auxiliar a equipe médica no diagnóstico clínico e tratamento de diversas doenças e condições comuns observadas em pacientes ambulatoriais que se apresentam aos Centros de Saúde e no âmbito hospitalar. Para os testes laboratoriais são utilizadas amostras obtidas de seres humanos para melhor definir o estado global de saúde do paciente, além de servirem como medidas preventivas e de tratamento de determinadas doenças (TASHKANDI *et al.*, 2021).

Uma das grandes preocupações na rotina laboratorial está relacionada a possibilidade de liberação de resultados falsos-positivos ou falsos-negativos que podem comprometer completamente o diagnóstico clínico. Possíveis erros laboratoriais podem ocorrer nos três níveis da sua realização: na fase pré-analítica pela falta de coleta de informações referentes ao uso de medicamentos ou pela falta de orientação antes da realização dos exames laboratoriais; na fase analítica pela falta de um rigoroso controle de qualidade dos equipamentos e reagentes utilizados; e na fase pós-analítica pela obtenção e interpretação errônea dos resultados (COSTA e MORELI, 2012). A prevalência de erros laboratoriais está inserida na fase pré-analítica, especialmente em decorrência da omissão do uso de medicamentos por parte do paciente ou até mesmo pela negligência médica, principalmente em tempos de automedicação (SILVA *et al.*, 2021). Entre os medicamentos mais utilizados na clínica e que são passíveis de influenciar os exames laboratoriais estão os antidepressivos

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos de maior prevalência na população mundial, e vem sendo considerada o “mal do século” pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS-BRASIL, 2017). O transtorno se caracteriza por humor depressivo e/ou perda do interesse ou prazer por diferentes atividades diárias em quase todos os dias, por pelo menos duas semanas (DSM-5, 2014), e está em segundo lugar entre os maiores problemas de saúde pública no mundo (OPAS-BRASIL, 2018). Conseqüentemente, o número de pacientes fazendo uso de medicamentos antidepressivos vem aumentando em taxas exorbitantes (SANTOS *et al.*, 2022).

Embora o tratamento farmacológico represente um dos pilares do tratamento psiquiátrico, várias questões relacionadas à utilização de medicamentos

antidepressivos devem ser consideradas por todos os profissionais de saúde envolvidos, especialmente em relação a possíveis interferências desses fármacos nos exames laboratoriais que possam interferir na interpretação do estado de saúde do paciente e, conseqüentemente, impactar negativamente no diagnóstico clínico.

Diante do exposto, este trabalho de conclusão de curso teve por objetivo elaborar uma revisão integrativa da literatura sobre as principais interferências em exames laboratoriais decorrentes do uso de antidepressivos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho teve por objetivo analisar as possíveis interferências ocasionadas pela utilização de medicamentos antidepressivos sobre biomarcadores laboratoriais, através de uma revisão da literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar as principais categorias de fármacos antidepressivos utilizados na prática clínica, bem como o mecanismo de ação e as reações adversas de maior relevância;
- Analisar as evidências descritas na literatura quanto às eventuais interferências ocasionadas pela utilização de fármacos antidepressivos sobre biomarcadores laboratoriais.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 DEPRESSÃO E ANTIDEPRESSIVOS

A depressão ou Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença psiquiátrica comum que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, é a principal causa de incapacidade em todo o mundo e está associada a altos índices de morbidade e mortalidade (GLOBAL HEALTH ESTIMATES, 2018). Ela é caracterizada por uma combinação de sintomas emocionais, cognitivos e físicos, incluindo tristeza persistente, perda de interesse e prazer, alterações do sono e do apetite, fadiga e dificuldade de concentração (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, 2020). O tratamento da depressão pode incluir terapia psicológica e/ou o uso de antidepressivos.

Os antidepressivos são uma classe de medicamentos amplamente prescritos para o tratamento da depressão e outras condições relacionadas, como transtornos de ansiedade e obsessivo-compulsivo, dor e insônia (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, 2022), e funcionam através da modulação de neurotransmissores no cérebro, como serotonina, noradrenalina e dopamina (GARTLEHNER *et al.*, 2015). Existem várias classes de antidepressivos, incluindo os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e outros.

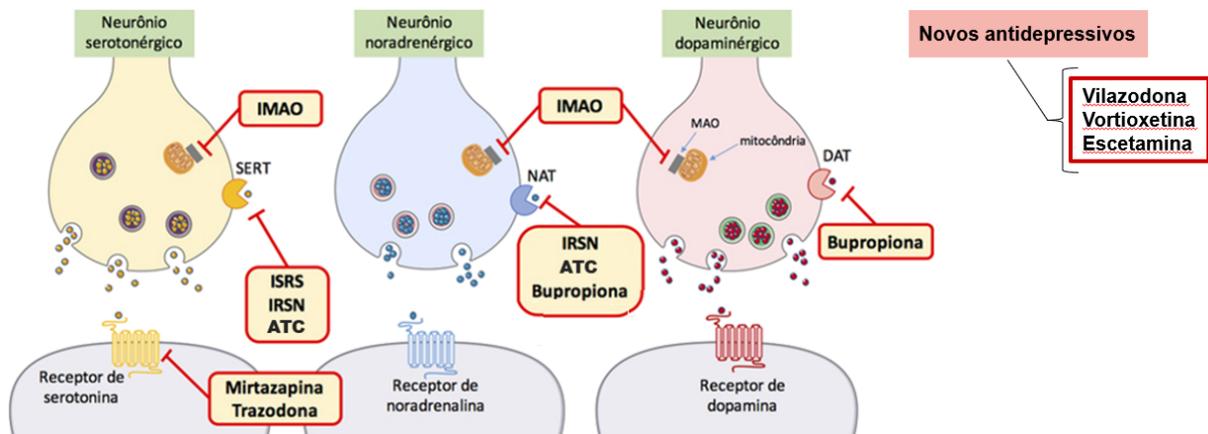
Os antidepressivos são uma opção eficaz e segura e, quando prescritos corretamente, podem ser eficazes no tratamento da depressão, principalmente em casos moderados e graves (GLOBAL HEALTH ESTIMATES, 2017; RAISON & Miller, 2013). No entanto, como outros medicamentos, os antidepressivos podem ter efeitos colaterais e interações com outros medicamentos, por isso é essencial que sejam prescritos por um médico e monitorados regularmente (GARTLEHNER *et al.*, 2015).

3.2 CATEGORIAS DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Os principais medicamentos antidepressivos disponíveis na clínica são

separados em categorias conforme os principais alvos moleculares envolvidos em suas ações terapêuticas, como ilustrado na Figura 1 (GOMES E TORRES, 2017).

Figura 1 - Mecanismo de ação dos principais antidepressivos que atuam nos sistemas monoaminérgicos.



Fonte: Adaptado de Gomes e Torres (2017).

3.2.1 ANTIDEPRESSIVOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO OU TRICÍCLICOS

Os antidepressivos de 1ª geração ou tricíclicos (ATCs) foram desenvolvidos na década de 1950 e amplamente utilizados na década de 1960, esses fármacos representaram um avanço significativo no tratamento da depressão em comparação com os tratamentos não farmacológicos disponíveis anteriormente, como a eletroconvulsoterapia. Desde então, outras categorias de antidepressivos foram introduzidos na prática clínica na tentativa de minimizar as reações adversas e aumentar a segurança terapêutica em relação aos tricíclicos, muito embora esses fármacos ainda representem uma boa opção terapêutica, especialmente para pacientes que não respondem a outros fármacos antidepressivos (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, 2019).

Os ATCs exercem seu efeito terapêutico através da inibição dos transportadores da recaptação das monoaminas, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT) (MORENO *et al.*, 1999). Essa inibição resulta em um aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central, contribuindo para a melhora dos sintomas da depressão (STAHL, 2013;

BALDESSARINI, 2013). Além disso, os ATCs também podem ter ação sobre outros sistemas de neurotransmissores, como a dopamina, a acetilcolina e a histamina. Esses efeitos adicionais podem explicar outras propriedades terapêuticas dos ATCs, como a melhora da dor crônica (FINNERUP *et al.*, 2015; TAKASAKI *et al.*, 2016; DAVIS & DOMENICO, 2017), assim como parte das reações adversas como os efeitos anticolinérgicos (OWEN, 2017), a sedação, a hipotensão ortostática (TAYLOR & PATON, 2018), as disfunções sexuais (MONTEJO *et al.*, 2001), e o ganho de peso (KAUTZKY *et al.*, 2017). Os principais medicamentos representantes dessa categoria são: amitriptilina, imipramina, clomipramina e nortriptilina.

3.2.2 INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAOs)

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) são uma categoria de medicamentos antidepressivos que atuam inibindo a ação da monoaminoxidase-A (MAO-A) e/ou monoaminoxidase-B (MAO-B) (SHULMAN, 2019), enzimas responsáveis pela degradação das monoaminas serotonina (5-HT), dopamina e/ou noradrenalina cerebrais. A inibição dessas enzimas, leva ao aumento desses neurotransmissores e alívio dos sintomas da depressão e também da ansiedade (GUZEY & SPIVAK, 2020). Os IMAOs podem ser separados em duas subcategorias: os irreversíveis não-seletivos, como a tranilcipromina, que se liga permanentemente às enzimas MAO-A e MAO-B aumentando o conteúdo neuronal de 5-HT, noradrenalina e dopamina, possuindo ação mais prolongada, e os reversíveis seletivos para a MAO-A, como a moclobemida, que se ligam temporariamente a essa isoforma enzimática, aumentando o conteúdo apenas de 5-HT e noradrenalina. A tranilcipromina é mais propensa a promover efeitos colaterais graves e interações medicamentosas em decorrência da inativação enzimática (shulman, 2019). Dentre os efeitos colaterais comuns da categoria dos IMAOs estão a hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos (SHARMA & TRIPATHI, 2016; CHEN *et al.*, 2020), disfunções sexuais, interações entre o fármaco com alimentos ricos em tiramina ou com outros medicamentos simpaticomiméticos (SHULMAN, 2019), insônia (GUZEY & SPIVAK, 2020) e ansiedade (STERNBACH, 2017).

3.2.3 INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) representam uma categoria de antidepressivos amplamente utilizados na clínica face ao perfil mais favorável em termos de reações adversas se comparados com os medicamentos mais antigos. Um estudo publicado na revista “Molecular Neurobiology” (JENKINS *et al.*, 2016) destacou que os ISRS funcionam inibindo o transportador de recaptação da serotonina na membrana pré-sináptica, aumentando a concentração da 5-HT na fenda sináptica, levando a uma maior ativação dos receptores de serotonina pós-sinápticos. Esse aumento da sinalização serotoninérgica contribui para a melhora do humor e outros sintomas associados à depressão (HENDRICKS *et al.*, 2017). Outro estudo publicado na revista “Current Neuropharmacology” (SÁNCHEZ *et al.*, 2017) destaca a importância dos ISRS na regulação da atividade de outros sistemas monoaminérgicos cerebrais, além da serotonina, incluindo a dopamina e a noradrenalina. O estudo também aborda a influência dos ISRS na promoção da neurogênese, na plasticidade sináptica e na modulação de circuitos neuronais envolvidos na regulação do humor. Em relação à segurança dessa categoria, os ISRS são considerados mais seguros e bem tolerados pelos pacientes (CIPRIANI *et al.*, 2018). No entanto, como qualquer medicamento, eles podem causar efeitos colaterais indesejáveis. Um artigo publicado na revista “Dialogues in Clinical Neuroscience” (GORWOOD, 2015) observou que os efeitos colaterais mais comuns dos ISRS incluem náuseas, insônia, sonolência, boca seca e disfunção sexual. Além disso, em casos raros, os ISRS também podem causar reações adversas mais graves, como síndrome serotoninérgica, hiponatremia e sangramento gastrointestinal. Alguns dos ISRS mais comuns incluem: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram (APA, 2010).

3.2.4 INIBIDORES DUPLOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NOREPINEFRINA (IRSN)

Os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs) constitui antidepressivos que atuam pela inibição da recaptação da 5-HT e noradrenalina, aumentando a disponibilidade dessas monoaminas na fenda sináptica e ampliando sua ativação nos receptores pós-sinápticos. Além disso, eles

podem afetar outros sistemas de neurotransmissores, como o sistema dopaminérgico, que está relacionado à motivação e à recompensa, e o sistema glutamatérgico, que tem um papel importante na plasticidade sináptica e na regulação da aprendizagem e da memória (CRYAN & O'LEARY, 2010; BLIER & EL MANSARI, 2013). Em comparação com outros antidepressivos, como os ISRS, os IRSNs apresentam uma taxa de resposta e remissão mais alta, além de um perfil de efeitos colaterais bastante favorável em relação aos ATCs e IMAOs. No entanto, efeitos colaterais como náuseas, insônia, sudorese e aumento da pressão arterial podem ocorrer (CRYAN & O'LEARY, 2010). Os principais representantes são a venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina.

3.2.5 INIBIDOR DA RECAPTAÇÃO DE NOREPINEFRINA E DOPAMINA (IRND)

O único inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina disponível na clínica é a bupropiona. Como o nome sugere, esse fármaco bloqueia a recaptação de noradrenalina e dopamina no neurônio pré-sináptico, aumentando a disponibilidade cerebral desses neurotransmissores, sem exercer efeito clinicamente significativo na recaptação da serotonina (MORENO *et al.*, 1999; BYMASTER *et al.*, 2002).

A bupropiona não inibe as enzimas monoaminoxidases e tem pouca afinidade pelo sistema serotoninérgico (UNITED STATES PHARMACOPEIAL, 1999; HORST & PRESKORN, 1998; FEIGHNER, 1999), e também não interage com receptores histamínicos e colinérgicos, levando a uma maior tolerabilidade (HORST & PRESKORN, 1998; FEIGHNER, 1999). No entanto, efeitos adversos ainda ocorrem em mais de 10% dos pacientes (HUECKER, *et al.*, 2020; COHEN *et al.*, 2019; CORREIA, 2019; DAGAN e YAGER., 2018). Estes incluem insônia, dor de cabeça, agitação e tontura (RICHARDS, 2019), alterações gastrointestinais como prisão de ventre, boca seca, náuseas (STEFFENS *et al.*, 2001) alterações cardiovasculares como taquicardia (DRUTEIKA & ZED, 2002), e no sistema endócrino causando perda de peso (MAKOWSKI *et al.*, 2011). Ademais, cabe salientar que a bupropiona é um dos poucos antidepressivos que não ocasiona disfunções sexuais (ROTHMORE, 2020).

3.2.6 ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS OU COM MECANISMOS MÚLTIPLOS

A mirtazapina é um antidepressivo tetracíclico, antagonista dos autorreceptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos (ZHENG *et al.*, 2023) e dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ pós-sinápticos (MORENO *et al.*, 1999), aumentando, portanto, a liberação de 5-HT e noradrenalina (AL-MAJED *et al.*, 2018). Esse espectro de ação reduz grande parte das reações adversas mediadas por esses receptores (p. ex., disfunções sexuais e náuseas), mas deixa intacta a estimulação pós-sináptica dos receptores 5-HT_{1A}. Também ao bloquear os receptores H₁ da histamina, pode ocasionar sedação e ganho de peso. Este espectro de ação farmacológica pode ser responsável pelo início de ação mais rápido da mirtazapina em relação aos demais. Apesar da maior tolerabilidade pelo paciente, a mirtazapina ainda causa alguns efeitos adversos como a própria sedação, aumento de peso, boca seca, tontura, hipotensão ortostática, constipação e aumento da frequência cardíaca.

A trazodona é um segundo exemplo de fármaco antidepressivo atípico. Esse fármaco age principalmente através da inibição da recaptação de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central (SHIN e SAADABADI, 2020). No entanto, a trazodona também apresenta atividade antagonista nos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e 5-HT₃, além de sua ação anti-histamínica (ALI, S. F.; EL-FARAHATY, R.M. 2017). O bloqueio dos receptores H₁ contribui para os efeitos sedativos e hipnóticos da trazodona, tornando o fármaco útil no tratamento da insônia e ansiedade. Além disso, a trazodona apresenta propriedades antagonistas nos receptores α_1 -adrenérgicos o que pode levar a hipotensão ortostática, e também pode aumentar a liberação de dopamina na via mesolímbica, o que pode contribuir para o seu efeito antidepressivo, já que a dopamina é um neurotransmissor importante no controle do humor e da motivação (DEBATTISTA, C., & LEMBKE, A., 2020; SHIN e SAADABADI, A., 2020). Os principais efeitos adversos da trazodona incluem dores de cabeça, fadiga, tontura e sonolência. Outros riscos incluem efeitos anticolinérgicos (boca seca), hipotensão ortostática, prolongamento do intervalo QT, torsades, priapismo e aumento de pensamentos suicidas (SHIN e SAADABADI, 2020). Há relatos de casos de pacientes apresentando alucinações visuais, que geralmente desaparecem com a descontinuação do fármaco e substituição por outro antidepressivo (SANTOS e MOREIRA, 2017).

3.2.7 NOVOS ANTIDEPRESSIVOS

A vilazodona é um antidepressivo relativamente novo que possui dois mecanismos de ação principais: atua como inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), e como agonista parcial do receptor 5-HT_{1A} de serotonina.

A ação do vilazodona como inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) significa que ela bloqueia a recaptação de serotonina, permitindo que mais serotonina permaneça por mais tempo na fenda sináptica, aumentando a atividade serotoninérgica no cérebro (MOHAMED *et al.*, 2018). Já a ação do vilazodona como agonista parcial do receptor 5-HT_{1A} de serotonina significa que ela se liga ao receptor 5-HT_{1A} de serotonina, ativando-o parcialmente e, assim, aumentando a liberação de serotonina na fenda sináptica (PATKAR *et al.*, 2015). Os dois mecanismos de ação combinados ajudam a melhorar o humor e reduzir os sintomas depressivos, ansiosos e do transtorno do humor bipolar, aos quais o Vilazodona é indicado para o tratamento (GOMMOLL *et al.*, 2011).

De acordo com um estudo publicado no *Journal of Affective Disorders* (2021), que avaliou os efeitos colaterais do vilazodona em pacientes com transtorno depressivo maior, os efeitos adversos, em sua maioria, foram considerados leves a moderados e transitórios, como náuseas, diarreia, e dor de cabeça, indicando que a taxa de descontinuação devido a efeitos colaterais foi semelhante à de outros antidepressivos. Contudo, é importante observar que, como com todos os antidepressivos, o vilazodona pode causar efeitos adversos graves e potencialmente fatais em alguns pacientes, como síndrome serotoninérgica, hemorragia e hiponatremia nos casos mais raros (RAZAK & RAMLI, 2021).

A vortioxetina é um antidepressivo que foi aprovado pelo FDA em 2013. Sua principal ação farmacológica é a inibição seletiva da recaptação de serotonina (ISRS), como a maioria dos antidepressivos. No entanto, ao contrário de outros ISRSs, a vortioxetina também atua como um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, bem como um antagonista dos receptores 5-HT₃ e 5-HT₇. Além disso, a vortioxetina é conhecida por modular a atividade de neurotransmissores como a dopamina e a noradrenalina. (MØRK *et al.*, 2012; SÁNCHEZ, 2021). Além desses efeitos, a vortioxetina também pode causar efeitos colaterais menos comuns, mas mais graves, incluindo: sangramento anormal (PASTERNAK & ANDERSOHN, 2018),

como sangramento nas fezes ou vômito com sangue, convulsões (AGGARWAL *et al.*, 2021), síndrome serotoninérgica (SINGH & VERMA, 2018), que é um conjunto de sintomas que ocorrem quando há excesso de serotonina no cérebro), que pode incluir agitação, confusão, aumento da pressão arterial, sudorese, tremores e rigidez muscular, problemas hepáticos, como aumento das enzimas hepáticas e hepatite.

A escetamina (Spravato®) é um dos últimos medicamentos aprovados pelo FDA e pela ANVISA utilizada no tratamento da depressão, sendo administrada por via nasal no âmbito hospitalar. A escetamina atua como um antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que é um receptor de glutamato presente no sistema nervoso central e pode ajudar a restaurar a plasticidade sináptica e reequilibrar as vias neuronais disfuncionais envolvidas na depressão, levando a melhorias clínicas nos sintomas depressivos. (ZARATE *et al.*, 2013; DALY *et al.*, 2019). Efeitos colaterais: Os efeitos colaterais mais comuns da escetamina incluem tonturas, sonolência, sensação de desorientação, vertigem, diminuição da sensibilidade tátil e aumento da pressão arterial. Alguns pacientes também podem experimentar náusea, vômito, visão turva, boca seca, disgeusia (alteração do paladar), sudorese aumentada, ansiedade e disforia (SANACORA *et al.*, 2017). O uso da escetamina também tem sido associado a alguns efeitos colaterais menos comuns, como eventos dissociativos, comportamento suicida e abuso de substâncias (BODKIN *et al.*, 2021). Também é importante notar que a escetamina é potencialmente aditiva e pode levar ao abuso, especialmente em doses elevadas ou quando usado em combinação com outras substâncias depressoras do sistema nervoso central (DALY *et al.*, 2019; CARRENO *et al.*, 2017).

3.3 BIOMARCADORES LABORATORIAIS

Os biomarcadores laboratoriais são substâncias biológicas mensuráveis em fluidos corporais, como sangue, urina, saliva e líquido cefalorraquidiano, que podem indicar a presença, estágio ou progressão de uma doença ou condição. São frequentemente utilizados para diagnóstico, prognóstico, monitoramento e avaliação de risco em uma variedade de condições clínicas, como câncer, doenças cardiovasculares, renais, diabetes, doenças autoimunes e doenças infecciosas (STRIMBU & TAVEL, 2010; SCHIATTARELLA & DE LUCIA, 202; LEE & KIM, 2021).

Além disso, os biomarcadores podem ser usados para avaliar a eficácia de

tratamentos, identificar populações de pacientes com maior risco de desenvolver determinadas doenças e melhorar a compreensão da patogênese das doenças. Com isso, os biomarcadores assumem um papel crucial na medicina moderna, proporcionando novas possibilidades para diagnóstico e terapia personalizada (GHOSH & BHOWMIK, 2019; THEEL, 2021).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 BUSCA BIBLIOGRÁFICA

Este estudo foi concebido com uma revisão literária de ensaios clínicos, estudos randomizados, análises, meta-análises, e revisões sistemáticas (ou seja, revisão abrangente). Foi feito um levantamento da literatura nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Scielo. Os descritores do MeSH/DeCS utilizados foram 'Biomarcadores', 'Antidepressivos', 'Exames laboratoriais'. 'Interferência', seus sinônimos e seus equivalentes em inglês. Os termos foram cruzados utilizando os operadores booleanos OR e AND.

4.2 OBTENÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

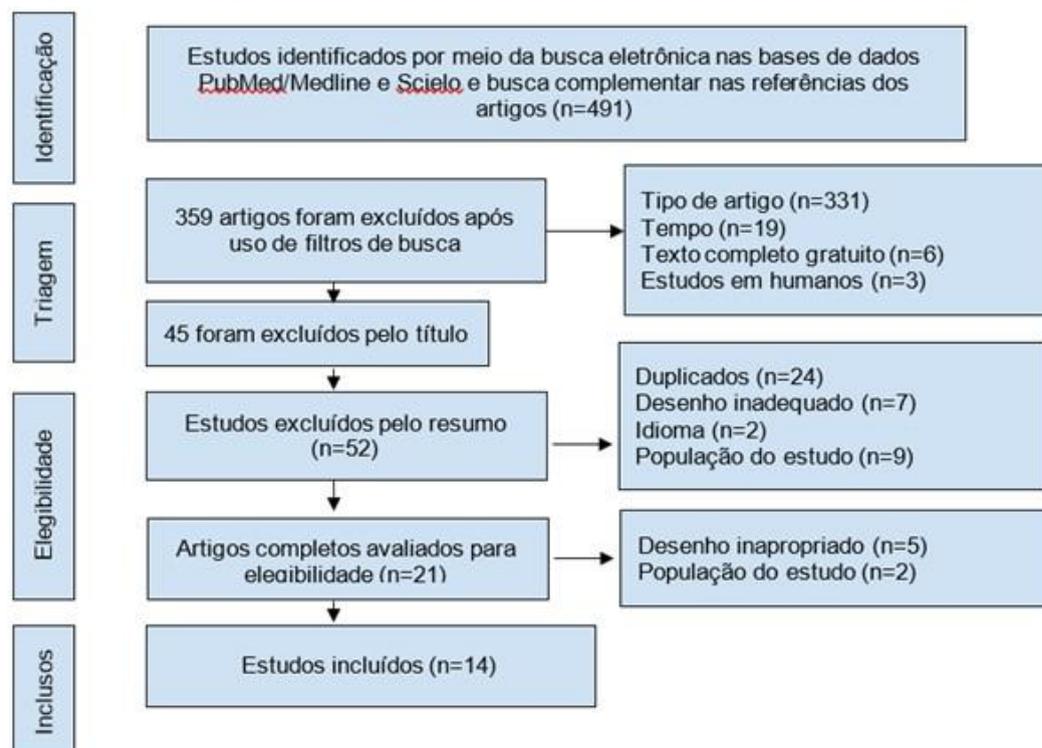
Os artigos foram obtidos utilizando os seguintes filtros: tipos de estudos, tempo, com restrição de publicações dos últimos 10 anos, e cujas versões completas dos textos estivessem disponíveis para leitura de forma gratuita. Os artigos que não cumpriram com os critérios de seleção citados acima foram desconsiderados.

Foram avaliados os seguintes aspectos: 1. População (≥ 20); 2. Tempo de acompanhamento de efeitos dos fármacos (≥ 6 semanas), 3. Uso de medicamentos antidepressivos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na literatura resultou em um total de 439 artigos. Inicialmente identificados pela pesquisa nas bases de dados, somados aos 52 identificados por busca complementar nas referências dos estudos, 331 foram excluídos quando aplicado filtro de tipo de artigos (Teste clínico, meta análise, revisão sistemática e teste randomizado e controlado), 19 foram excluídos quando aplicado filtro de tempo (limitando a busca por publicações dos últimos 10 anos). Seis artigos foram excluídos por não obter a versão completa gratuita do texto. Três foram excluídos quando aplicado filtro de estudos em humanos. 45 foram excluídos após leitura do título, por não apresentarem relação com a temática. Dos 73 estudos restantes, 52 foram eliminados após a leitura do resumo, sendo 29 por apresentarem desenhos inadequados de estudo, dois pelo idioma do texto e 21 pelo tipo de população estudada. Os 21 artigos retidos, tiveram o texto lido na íntegra, dos quais sete foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade, restando 14 estudos para serem incluídos. A seguir, o fluxograma ilustra o processo de seleção dos artigos incluídos nesta revisão integrativa (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Autoria própria.

No presente estudo, comparando-se os 14 artigos selecionados, observou-se que apenas um estudo avaliou a relação entre o uso de antidepressivos e alterações em marcadores bioquímicos. Silva e colaboradores, em 2021, observaram que antidepressivos podem interferir em um ou mais exames laboratoriais de rotina. Avaliando mais de uma classe de antidepressivos (ISRS, ATCs e IRND), concluíram que, principalmente os ATCs, podem aumentar os níveis séricos de enzimas (como ALT, AST, FAL e CPK), aumentar níveis séricos de bilirrubina e reduzir os níveis de eletrólitos e ácido úrico, além de alterações nos níveis séricos de glicose (aumentando ou diminuindo). Também identificaram interferências hematológicas como anemia, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose e pancitopenia após uso de antidepressivos. Ademais, o estudo indicou que a bupropiona pode causar resultados falsos positivos para anfetaminas na urina, presumivelmente por possuir estrutura semelhante às mesmas.

Por outro lado, 9 publicações entre os artigos selecionados revelaram alterações significativas nos níveis de citocinas associadas à depressão. Um ensaio clínico randomizado em que mediram os níveis de citocinas no plasma de 181 pacientes, antes e após o tratamento com venlafaxina (IRSN) e paroxetina (ISRS), mostrou que esses fármacos têm efeitos imunomodulatórios em pacientes com TDM, reduzindo por exemplo, os níveis plasmáticos de IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IFN- γ , TNF- α (CHEN *et al.*, 2018). Brunoni e colaboradores, com um estudo randomizado controlado em 2013, identificaram concentrações plasmáticas aumentadas de IFN- γ e redução nos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias como IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17a, TNF- α , após tratamento com sertralina (ISRS) (BRUNONI *et al.*, 2013). Resultados semelhantes foram observados no estudo de Hernandez e cols., em 2013, que com um ensaio clínico envolvendo 61 pacientes, indicaram aumento nos níveis plasmáticos de IFN- γ e IL-1 β , e redução nos níveis das IL-2, IL-4, IL-10 e IL-13, após uso de ISRSs (HERNANDEZ *et al.* 2013); e no estudo de Fornaro e cols., 2013, que com um estudo de coorte prospectivo, acompanharam 50 pacientes com TDM que receberam tratamento com duloxetina por 12 semanas, e indicaram aumento nos níveis plasmáticos de IFN- γ , IL-1, IL-12 e redução das IL2, IL4, IL10, TNF- α , ao final na análise (FORNARO *et al.* 2013).

Em contrapartida, outros estudos mostraram alterações como redução nos níveis plasmáticos de IL-1Ra, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, G-CSF, IFN- γ , IL-1 β , TNF α

após tratamento de 12 semanas com escitalopram, citalopram e sertralina (ISRS), venlafaxina (IRSN) e mirtazapina (antidepressivo atípico) (DAHL *et al.* 2014), Carboni e cols., 2019, em um ensaio clínico randomizado, indicaram redução nos níveis plasmáticos de PCR, TNF α , IL6, IL10, após tratamento com paroxetina (ISRS) e venlafaxina (IRSN) (CARBONI *et al.* 2019), Pérez-Sanchez e cols., 2018, mostraram redução nos níveis plasmáticos de IFN- γ , IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , IL-6, e IL-15, e aumento nos níveis de IL-4 e IL-5, após tratamento de oito semanas com fluoxetina (PÉREZ-SÁNCHEZ *et al.*2018). Além destes, o estudo de Wiedlocha e cols., 2018, em uma meta-análise, avaliaram pacientes que fizeram tratamento com ISRS, IRSN, ATC e Atípicos por seis semanas e mostraram redução dos níveis plasmáticos das IL-4, IL-10, IL-6 IL-1 β , mas os níveis plasmáticos de PCR, IL-2 TNF- α e IFN- γ não tiveram alterações em consequência do uso dessas fármacos (WIEDLOCHA *et al.* 2018); resultados semelhante a este foram vistos no estudo de Halaris e cols., em que apenas o nível plasmático de TNF α foi reduzido após 6 semanas de uso de escitalopram (ISRS), todas as outras citocinas analisadas se mantiveram inalteradas (HALARIS *et al.* 2015). Essas informações corroboram com a hipótese inflamatória da depressão, que sugere que a inflamação crônica de baixo grau pode ser um fator importante no desenvolvimento e manutenção da depressão, uma vez que as citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), podem desempenhar um papel importante na regulação do humor e comportamento.

Houve ainda, estudos que avaliaram a relação das alterações na concentração sérica de fatores neurotróficos com o uso de antidepressivos para tratar TDM. Martino e colaboradores, 2013, avaliaram 62 pacientes que fizeram uso de duloxetina (IRSN) por 12 semanas, e mostraram um aumento dos níveis séricos de NGF após esse tratamento (MARTINO *et al.*, 2013.). Mais recentemente, Tafseer e cols. 2021, bem como Gelle e cols., 2021, em um ensaio clínico e uma análise prospectiva respectivamente, mostraram que pode haver um aumento nos níveis séricos de BDNF após uso de antidepressivos como a bupropiona (IRND) (GELLE, T. *et al.*, 2021; TAFSEER. *et al.*, 2021). Essas informações corroboram com a hipótese neurotrófica da depressão, que propõe que a diminuição da neuroplasticidade e neurogênese, ou a redução da disponibilidade de fatores neurotróficos como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), ou o fator de crescimento nervoso (NGF), podem contribuir para o desenvolvimento e

manutenção da depressão.

Com base nos artigos seleccionados, uma tabela foi construída para ser utilizada como material de consulta rápida por todos os profissionais de saúde envolvidos na assistência ao paciente (Tabela 1).

Tabela 1 - Resumo das principais informações extraídas dos artigos seleccionados.

Artigo (Estudo)	População	Tempo do estudo em semanas	Medicamentos antidepressivos	Principais resultados
BRUNONI, A. R. <i>et al.</i> 2013	73	6	sertralina (ISRS)	↓ IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17a, TNF- α e ↑ IFN- γ
MARTINO, M. <i>et al.</i> , 2013.	62	12	duloxetina (IRSN)	↑ níveis séricos de NGF
HERNANDEZ, M. E. <i>et al.</i> 2013	31 ou 65	52	ISRSs	↑ IFN γ e IL-1B e ↓ IL-2, IL-4, IL-10 e IL-13
FORNARO, M. <i>et al.</i> 2013	62	12	duloxetina (IRSN)	↑ IL1, IL2, IL4, IL10, TNF- α , e ↑ ou ↓ IL12 E IFN γ
DAHL, J. <i>et al.</i> 2014	43	12	escitalopram, citalopram e sertralina (ISRS), venlafaxina (IRSN), e mirtazapina (atípico)	↓ IL-1Ra, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, G-CSF, IFN- γ , IL-1 β , TNF α
HALARIS, A. <i>et al.</i> 2015	30 ou 57	12	Escitalopram (ISRS)	↓ IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, MCP1, PCR, TNF- α
CHAN <i>et al.</i> 2016	332	6,7 e até 2 anos	venlafaxina (IRSN), e Imipramina (ATC)	↑ PAI1, C3, IGFBP-2, e TIMP, TPO, HGF ↑ ou ↓
CHEN, C.-Y. <i>et al.</i> 2018	181	8	venlafaxina (IRSN)	↓ IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-5, IL-1 β e IL-8
			paroxetina (ISRS)	↑ FN- γ , TNF- α e IL-6 e ↓ Th2
PÉREZ-SÁNCHEZ, G. <i>et al.</i> 2018	22	8	fluoxetina (ISRS)	↓ IFN- γ , IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , IL-6, IL-12 e IL-15 e ↑ IL-2 IL-4 e IL-5
WIEDLOCHA, M. <i>et al.</i> 2018	1137	6	NA	↓ IL4 IL6 IL10 IL-1 β ; PCR, IL-2 TNF- α INT- γ S/A

CARBONI, L. <i>et al.</i> 2019	214	10	Paroxetina (ISRS), e venlafaxina (IRSN)	↓ PCR TNF α , IL6, IL10, PAI1, TNFRII e PCR
SILVA, RS <i>et al.</i> 2021	NA	NA	Amitriptilina (ATC)	níveis séricos de bilirrubina e FAL, e ↑ ou ↓ de glicose
			Bupropiona (IRND)	Falso positivo para anfetamina na urina
			Clomipramina (ATC)	Leucopenia Agranulocitose Trombocitopenia Anemia Pancitopenia ↑ níveis séricos de ALT e AST ↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
			Fluoxetina (ISRS)	Proteinúria, ↑ níveis séricos de fosfatase alcalina, ALT e AST, uréia e CPK
				↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
				↓ níveis séricos de cálcio, sódio, ácido úrico
			Imipramina (ATC)	↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
			Nortriptilina (ATC)	↑ níveis séricos de bilirrubina, fosfatase alcalina
				↑ ou ↓ níveis séricos de glicose
			Sertralina (ISRS)	Falso positivo para benzodiazepínicos na urina ↓ níveis séricos de ácido úrico
TAFSEER. <i>et al.</i> , 2021	30	12	bupropiona (IRND)	↑ BDNF e ↓ TNF- α
GELLE, T. <i>et al.</i> , 2021	82	7	NA	↑ BDNF

Fonte: Autoria própria.

Abreviações: IL: Interleucinas, PCR: Proteína C Reativa, TRP: Triptofano, TNF α : Fator de Necrose Tecidual alfa, IFN- γ : Interferon gama, KYN: Quinurenina, FAL: Fosfatase Alcalina, ALT: alanina aminotransferase, AST: Aspartato Aminotransferase, CPK: Creatinofosfoquinase, BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro, NGF: fator de

crescimento nervoso, TIMP: inibidor tecidual de metaloproteinases, TPO: Trombopoietina, C3: complemento C3, HGF: fator de crescimento de hepatócitos, IGFBP-2: proteínas de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina, PAI1: inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1, CCL2/MCP1: proteína quimioatraente de monócitos.

6 CONCLUSÃO

Com base na revisão literária podemos concluir que o uso desses medicamentos pode afetar os resultados de diversos exames laboratoriais. Esta revisão identificou que os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN) são os que mais frequentemente causam alterações nos biomarcadores laboratoriais, provavelmente porque são os mais amplamente prescritos atualmente. Contudo, é importante ressaltar que nem todos os estudos encontraram associações entre o uso de antidepressivos e as alterações nos biomarcadores laboratoriais. Além disso, muitos dos estudos analisados foram realizados em amostras pequenas ou apresentavam limitações metodológicas. Apesar das restrições dos estudos disponíveis até o momento, é fundamental que médicos e pacientes estejam cientes dessas possíveis interferências nos resultados dos exames laboratoriais em pacientes em tratamento com antidepressivos. Isso pode ajudar a evitar diagnósticos errôneos ou interpretações equivocadas dos resultados dos exames. Além disso, é necessário avaliar os efeitos a longo prazo do uso de antidepressivos sobre os biomarcadores laboratoriais e identificar possíveis fatores de risco para as interferências nos resultados dos exames. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor essas questões e garantir um tratamento adequado aos pacientes no uso desses medicamentos. No entanto, é importante destacar ainda que o uso de antidepressivos é fundamental para o tratamento da depressão e outras condições psiquiátricas. Os benefícios do uso desses medicamentos devem ser avaliados em conjunto com os possíveis efeitos sobre os biomarcadores laboratoriais. Em conclusão, essa revisão literária destaca a importância das possíveis interferências do uso de antidepressivos sobre biomarcadores laboratoriais. É necessário que todos os profissionais de saúde, em especial médicos e analistas clínicos, estejam cientes dessas questões para garantir um tratamento adequado e evitar diagnósticos errôneos ou interpretações equivocadas.

REFERÊNCIAS

- AL-MAJED, A.H. *et al.* Mirtazapine, Profiles Drug Subst. **Excipients Relat. Methodol.** 43 (2018) 209–254. doi:10.1016/bs.podrm.2018.01.002.
- ALI, S. F; EL-FARAHATY, R. M. Trazodone. In **Side Effects of Drugs Annual** (Vol. 39, pp. 341-344). Elsevier, 2017.
- ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA (APA). **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM.** 5 ed. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder.** 3. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2010.
- BALDESSARINI R. J. **Chemotherapy in Psychiatry: Principles and Practice.** Harvard University Press; 2013.
- BLIER, P; EL MANSARI, M. Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 2013.
- BODKIN J. A, *et al.* Assessment of Safety and Long-term Effectiveness of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Patients With Treatment-resistant Depression. **JAMA Psychiatry.** 2021.
- BRUNONI, A. R. *et al.* Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): results from a factorial, randomized, controlled trial. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 7, p. 1315–1323, 23 out. 2013.
- BYMASTER, F. P. *et al.* Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 5, p. 699-711, 2002.
- CARBONI, L. *et al.* Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, 2 ago. 2019.
- CHAN, MK *et al.* Biomarcadores imunoendócrinos baseados no sangue da resposta

- ao tratamento da depressão. **Journal of Psychiatric Research**, v. 83, p. 249–259, 1 dez. 2016.
- CHEN, J. J; LI, G. Z; WANG, W. Hepatotoxicity of monoamine oxidase inhibitors and the relevance of drug interactions: a literature review. **Frontiers in Pharmacology**, 11, 576-591, 2020.
- CHEN, C.-Y. *et al.* Differences in immunomodulatory properties between venlafaxine and paroxetine in patients with major depressive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 87, p. 108–118, 1 jan. 2018.
- CIPRIANI, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, 391(10128), 1357-1366, 2018.
- COHEN J.B; GADDE K.M. Medicamentos para perda de peso no tratamento da obesidade e hipertensão. **Curr Hypertens Rep**. 12 de fevereiro, 2019.
- CORREIA M. S. *et al.* Uma revisão de 10 anos de ingestão de dose dupla de medicamentos únicos no maior sistema de controle de venenos do país. **Clin Toxicol (Phila)**, 2019.
- COSTA V. G; MORELI M. L. Principais parâmetros biológicos avaliados em erros na fase pré-analítica de laboratórios clínicos: revisão sistemática. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** junho 2012.
- CRYAN, J. F; O'LEARY, O. F. A glutamate pathway to faster-acting antidepressants?. **Science**, 329(5994), 913-914, 2010.
- DAGAN Y, YAGER J. Severe bupropion XR abuse in a patient with long-standing bulimia nervosa and complex PTSD. **Int J Eat Disord**. 2018 Oct;51(10):1207-1209.
- DAHL, J. *et al.* The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. **Psychoneuroendocrinology**, v. 45, p. 77–86, jul. 2014.
- DALY E. J. *et al.* Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**. 2019.
- DAVIS, M. P; DOMENICO, M. A. An Update on the Use of Antidepressants in Chronic Pain Management. **Current Psychiatry Reports**, 19(4), 22, 2017.
- DEBATTISTA, C; LEMBKE, A. Trazodone. In **The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology**, 5. ed. p. 925-944,

2020.

DRUTEIKA D; ZED PJ. Cardiotoxicidade após overdose de bupropiona. *Ana Farmacêutica*. novembro de 2002; 36 (11):1791-5.

FORNARO, M. *et al.* Might different cytokine trends in depressed patients receiving duloxetine indicate differential biological backgrounds. **Journal of Affective Disorders**, v. 145, n. 3, p. 300–307, 5 mar. 2013.

FINNERUP, N. B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Neurology**, p. 162-173, 2015.

GARTLEHNER, G. *et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: An updated meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, 2015.

Gelle T, Samey RA, Plansont B, Bessette B, Jauberteau-Marchan MO, Lalloué F, Girard M. BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 13;109:110229, 2021.

GHOSH, S; BHOWMIK, A. Diagnostic biomarkers: a revolution in medicine. **Journal of family medicine and primary care**, 8(8), 2650-2655, 2019.

GORWOOD, P. Generalized anxiety disorder and major depressive disorder comorbidity: an example of genetic pleiotropy?. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 17(3), 267-272, 2015.

GUZEY, C; SPIVAK, B. The mechanism of action of monoamine oxidase inhibitors and their clinical implications in the treatment of depression. **Journal of Psychopharmacology**, 34(11), 1181-1191, 2020.

HALARIS, A. *et al.* Does escitalopram reduce neurotoxicity in major depression? **Journal of Psychiatric Research**, v. 66-67, p. 118–126, jul. 2015.

HENDRICKS, S; REIF, A; SCHMIDT, R. (2017). Rethinking depression: from monoamines to neural plasticity. **Brain Research**, 1675, 1-9.

HERNANDEZ, M. E. *et al.* Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Immunomodulator on Cytokines Levels: An Alternative Therapy for Patients with Major Depressive Disorder. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 2013, p. 1–11, 2013.

HUECKER, M. R; SMILEY, A; SAADABADI, A. **Bupropiona**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/>>.

JENKINS, T. A; WONG, J. Y. F; HOWELLS, F. M. *et al.* Molecular mechanisms of

neurotransmitter release: insights from local and global approaches. **Molecular Neurobiology**, 53(9), 6076-6090, 2016.

KAUTZKY, A. *et al.* Predicting beneficial effects of atomoxetine and citalopram on weight and body mass index in patients with major depression. **Journal of Psychiatric Research**, 92, 103-110, 2017.

LEE, S; LEE, H. J; KIM, S. H. Serum biomarkers for early detection and prediction of diabetic kidney disease: a comprehensive review. **Journal of Clinical Medicine**, 10(4), 737, 2021.

MARTINO, M. *et al.* Variações dos níveis séricos de NGF em pacientes com depressão maior recebendo duloxetina. **Psiconeuroendocrinologia**, v. 38, n. 9, pág. 1824–1828, conjunto. 2013.

MORENO, R. A; MORENO, D. H; SOARES, M. B. DE M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24–40, 1999.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. **Depression**. Disponível em: <<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>> 2020

MAKOWSKI C.T; GWINN K.M; HURREN K.M. Naltrexona/bupropiona: uma combinação experimental para perda e manutenção de peso. **Obes fatos**. 2011; 4 (6):489-94.

MONTEJO, A. L. *et al.* Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. **The Journal of Clinical Psychiatry**, 62(Suppl 3), 10-21, 2001.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS - BRASIL). MINISTÉRIO DA SAÚDE – BRASIL; Universidade Estadual de Campinas – **Depressão: O que você precisa saber**, 2017. Disponível em:

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5372:depressao-o-que-voce-precisa-saber&Itemid=822> Acesso em: 24/04/2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS - BRASIL) - **Folha informativa - Depressão**. Março de 2018. Disponível em:

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folhainformativa-depressao&Itemid=1095> Acesso em: 24/04/2023.

OWEN, R. T. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug

- interactions updated. **British Journal of Pharmacology**, 174(12), 1770-1786, 2017.
- PÉREZ-SÁNCHEZ, G. *et al.* Inflammatory Profiles in Depressed Adolescents Treated with Fluoxetine: An 8-Week Follow-up Open Study. **Mediators of Inflammation**, v. 2018, p. e4074051, 18 dez. 2018.
- PI-SUNYER X, *et al.* Eventos adversos psiquiátricos e efeitos sobre o humor com terapia combinada de naltrexona/bupropiona de liberação prolongada: uma análise agrupada. **Int J Obes** (Londres). 2019 outubro; 43 (10):2085-2094.
- ROTHMORE J. Disfunção sexual induzida por antidepressivos. **Med J Aust.** 2020 abril; 212 (7):329-334.
- RICHARDS J. R. *et al.* Tratamento com metoprolol da toxicidade cardiovascular e do sistema nervoso central com cocaína e bupropiona. **Clin Exp Emerg Med.** 2019 março; 6 (1):84-88.
- SANACORA G. *et al.* A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. **JAMA Psychiatry.** 2017.
- SÁNCHEZ, C. Vortioxetine: a comprehensive overview of the pharmacological and clinical aspects beyond major depression. **CNS Drugs.** Springer Nature, [s.l.], 2021.
- SÁNCHEZ, C.; REINES, E. H; MONTGOMERY, S. A. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike?. **Current Neuropharmacology**, 15(8), 973-984, 2017.
- SANTOS G; MOREIRA AM. Alucinações visuais angustiantes após tratamento com trazodona. **Psiquiatria Representante de Caso.** 6136914, 2017.
- SANTOS, D. M; GÓES, M. A. S; MÁRQUEZ, C. O. Excessive use of antidepressants and anxiolytics among adolescents and young people. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 13, p. e185111335261, 2022.
- SCHIATTARELLA, G. G; DE LUCIA, C. Biomarkers in heart failure: from basic science to clinical practice. **Heart Failure Clinics**, 17(1), 1-13, 2021.
- SHULMAN, K. I. **Monoamine oxidase inhibitors.** In **Antidepressants**. p. 79-101. Springer, Cham, 2019.
- SHARMA, P; TRIPATHI, C. D. Monoamine oxidase inhibitors: a review of their antiinflammatory and neuroprotective effects. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 68(2), 207-216, 2016.
- SHIN, JJ; SAADABADI, A. **Trazodona.** 2020. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/>>

- STRIMBU, K., & TAVEL, J. A. What are biomarkers?. **Current Opinion in HIV and AIDS**, 5(6), 463-466. 2010.
- STEFFENS D. C; DORAISWAMY P .M; MCQUOID D. R. Bupropiona SR no tratamento naturalístico de pacientes idosos com depressão maior. **Int J Geriatr Psychiatry**. setembro de 2001; 16 (9):862-5.
- STERNBACH, H. The serotonin syndrome. **American Journal of Psychiatry**, 174(1), 4-5, 2017.
- SILVA, R. S. *et al.* Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, p. 1-15, 2021.
- STAHL S. M. **Essential Psychopharmacology**. Cambridge University Press; 2013.
- TAKASAKI, I. *et al.* Tricyclic antidepressant amitriptyline reduces proinflammatory cytokine and chemokine expression in mouse models of chronic and neuropathic pain. **European Journal of Pharmacology**, 791, 96-103, 2016.
- TAFSEER, S. *et al.* A monoterapia com bupropiona altera marcadores neurotróficos e inflamatórios em pacientes com transtorno depressivo maior. **Farmacologia Bioquímica e Comportamento**, v. 200, p. 173073, janeiro. 2021.
- TASHKANDI, S. A. *et al.* Clinical laboratory services for primary healthcare centers in urban cities: a pilot ACO model of ten primary healthcare centers. **BMC Fam Pract** 22, 105 (2021).
- TAYLOR, D; PATON, C. **The Maudsley Prescribing Guidelines In Psychiatry**. John Wiley & Sons, 2018.
- WIĘDŁOCHA, M. *et al.* Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 80, p. 217–226, janeiro, 2018.
- ZHENG, Y. *et al.* A aplicação de drogas antidepressivas no tratamento do câncer. **Biomedicina & Farmacoterapia**, v. 157, p. 113985, jan. 2023.
- ZARATE C. A. Jr. *et al.* A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. **Biol Psychiatry**. 2013.