

1. World Health Organization; Health Evidence Network (Europe). What is the evidence on effectiveness of capacity building of primary health care professionals in the detection, management and outcome of depression? Copenhagen; WHO Regional Office for Europe; 2004. 17 p. Disponível em: <http://www.euro.who.int/document/e85243.pdf>

2. Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine; 2008 May 27;3:14. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2412901&blobtype=pdf>

3. National Health Service. National Prescribing Centre. The management of depression in primary care. MeReC Briefing September 2005; 31:1-8. Disponível em: http://www.npc.co.uk/MeReC_Briefings/2005/Depression%20Briefing%20Final%20RGB.pdf Supplement 1
Additional resources on depression
To accompany
MeReC Briefing 31: the management of depression in primary care
MeReC Bulletin Vol 16 No 1: non-drug therapies for depression in primary care
Disponível em: http://www.npc.co.uk/depression_supp1.htm Supplement 2
Definitions of some non-drug therapies used in the treatment of depression. Disponível em: http://www.npc.co.uk/depression_supp2.htm

4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression (amended): management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline N° 23

(amended). Quick reference guide (amended) April 2007. Disponível em: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23NICEguidelin_eamended.pdf

5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression (amended): management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline N° 23 (amended). April 2007. Disponível em: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23quickrefguide_amended.pdf

6. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: management of depression in primary and secondary care. Full guideline (amended) National Clinical Practice Guideline N° 23 (amended). 10 May 2007. 363 p. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23fullguideline.pdf>

7. Paulin LFRS, Reis EF, Rodrigues EP. Síndrome de descontinuação dos antidepressivos. Rev Bras Med 2008; 65(10): 326-330. Disponível em: http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&i_d_materia=3918

8. Baldessarini R. J. Tratamento Farmacológico da Depressão e dos Transtornos de Ansiedade. Cap. 17 In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). Goodman e Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2006. p.383-410.

9. Wannmacher L. Fármacos usados nos distúrbios afetivos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 200 p. 587-604.

O uso de antidepressivos na Atenção Básica

A depressão está para se tornar a segunda principal causa de incapacidade em todo o mundo, pois afeta de 5% a 10% da população, e é a terceira razão mais comum para consulta na atenção primária à saúde. Melhorar o tratamento da depressão na atenção básica é indispensável nos programas de saúde mental.¹

Os antidepressivos constituem uma das mais importantes manifestações de emprego excessivo de fármacos na sociedade moderna. Em 2006, 5 dos 35 produtos farmacêuticos de maior venda nos Estados Unidos foram antidepressivos, e cada um deles teve de 1,08-2,25 bilhões de dólares de venda nesse ano. Cerca de 30% do custo da depressão nos EUA (80 bilhões de dólares por ano) vão para o gasto de produtos.²

Mais de mil ensaios controlados ao acaso foram realizados com antidepressivos. Benefícios estatisticamente significantes têm sido repetidamente demonstrados e a literatura médica está inundada com centenas de ensaios “positivos” (ambos, no pré-registro e pós-registro). Entretanto, duas recentes metanálises contestam este quadro. A primeira metanálise usou dados que foram submetidos à Food and Drug Administration (FDA) para registro de 12

antidepressivos. Embora somente metade desses ensaios tenha formalmente efetividade significativa, foram divulgados artigos alegando-se resultados significantes em quase toda parte. Ensaios “negativos” não só deixaram de ser editados ou foram distorcidos por resultados “positivos”. A média de benefícios desses fármacos com base nos dados da FDA eram de pequena magnitude, embora a literatura sugira maiores benefícios. Uma segunda metanálise utilizando também os dados submetidos à FDA analisou a relação entre o efeito do tratamento e a gravidade inicial da depressão. As diferenças fármaco-placebo cresceram com o aumento da gravidade inicial e a diferença tornou-se muito grande para ser clinicamente importante somente em ínfima minoria de populações de pacientes com depressão maior grave. Neste tipo de depressão, antidepressivos não foram mais efetivos, simplesmente o placebo perdeu a efetividade. Estes dados sugerem que os antidepressivos podem ser menos efetivos do que sugere sua ampla mercadologia. Benefícios a curto prazo são pequenos e a relação entre benefícios e riscos a longo prazo foi pouco estudada.²

Tratamento da depressão de acordo com as diretrizes clínicas do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)^{3,4,5,6} da Inglaterra.

Para muitas pessoas com depressão leve ou moderada, intervenções não farmacológicas breves realizadas pela equipe de atenção básica são efetivas, mas a farmacoterapia e/ou a terapia psicológica extensiva pode ser necessária para aqueles que não respondem ou têm depressão mais grave. Terapias não farmacológicas são recomendadas inicialmente para pessoas com depressão leve, enquanto os antidepressivos são preferidos para o tratamento inicial da depressão moderada.

Cim Informa é edição técnico-científica do Centro de Informação sobre Medicamentos - Área Técnica de Assistência Farmacêutica - Coordenação da Atenção Básica. Assistência Farmacêutica: Dirce Cruz Marques, Sandra Aparecida Jeremias, Daisy de Castro Ferraz, Laura S. Y. Nakano, José Ruben de Alcântara Bonfim. Elaboração deste número: Laura S. Y. Nakano e José Ruben de Alcântara Bonfim. Diagramação: Ricardo Antonio Liberato. CIM Informa/ Área Técnica de Assistência Farmacêutica/ Coordenação da Atenção Básica. R. Gal. Jardim, 36. 5º andar, V. Buarque. CEP 01223-010 São Paulo-SP. Tel. 3397-2208; e-mail: cim@prefeitura.sp.gov.br.

Tabela 1. Modelo de cuidados por etapas para o tratamento da depressão

<i>Etapa/ foco do cuidado</i>	<i>Responsável pelo cuidado</i>	<i>Intervenções a considerar</i>
1. Identificação	Médico generalista, enfermeira	Avaliação
2. Depressão leve	Equipe de cuidados primários, agente de saúde de cuidados primários de saúde mental	Observação expectante, auto-ajuda orientada, terapêutica de comportamento cognitivo por computador, atividade física, intervenções psicológicas breves
3. Depressão moderada ou grave	Equipe de cuidados primários, agente de saúde de cuidados primários de saúde mental	Tratamento farmacológico, intervenções psicológicas, apoio social
4. Resistência ao tratamento, recorrência, depressão psicótica e atípica, e aqueles pacientes com risco significativo	Especialistas em saúde mental incluindo equipes que fazem intervenções em crises	Tratamento farmacológico, intervenções psicológicas complexas, tratamentos combinados
5. Risco de vida, autorrejeição grave	Cuidado no hospital, equipes que fazem intervenções em crises	Tratamento farmacológico, tratamentos combinados, terapêutica eletroconvulsiva

Terapias não farmacológicas

Algumas pessoas com depressão leve podem preferir não querer uma intervenção, e outras podem melhorar em qualquer situação sem elas. Para estas pessoas, aconselhamento geral e observação expectante devem ser considerados. A observação expectante envolve uma consulta adicional, normalmente em até duas semanas. Se o paciente não comparecer à consulta de seguimento, um integrante da equipe de saúde mental deverá contactá-lo. Pacientes de todas as idades com depressão leve devem ser orientados sobre os benefícios do programa estruturado e supervisionado de atividades físicas (tipicamente até três sessões por semana de 45-60 minutos de duração por 10-12 semanas). Aconselhamento sobre a higiene do sono e o controle da ansiedade também podem ajudá-los.

Se uma intervenção for necessária, considerar a autoajuda orientada usando livros ou manual de autoajuda que têm por base a

terapia de comportamento cognitiva e destinada especificamente para esta finalidade, e que tipicamente se realiza em 6-9 semanas incluindo acompanhamento.

Terapia psicológica de longo prazo (tipicamente 16-20 sessões durante 6-9 meses) deve ser considerada para pacientes que não tiveram uma resposta adequada a uma variedade de outras intervenções (por exemplo, antidepressivos, terapia de comportamento cognitiva breve). É também apropriada para os que se apresentam de início com depressão grave quando for combinada com antidepressivos; os que falharam ao tomar ou não querem antidepressivos; e aqueles com depressão recorrente que têm recaída apesar de tratamento com antidepressivos. Para pacientes individualmente, a terapêutica de comportamento cognitiva deve ser a escolhida. Outras terapêuticas podem ser utilizadas como a terapia interpessoal (TIP) e a com foco no casal.

Escolha de antidepressivos

Não há prova de qualquer diferença clinicamente importante na eficácia dos antidepressivos na atenção básica. Entretanto, os perfis de efeitos adversos têm variedade considerável entre os fármacos de uma mesma classe e nas classes de fármacos e isso influi na escolha do antidepressivo. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são preferidos em relação aos antidepressivos tricíclicos (ADT) como tratamento de primeira escolha em pacientes com depressão uma vez que é menos provável que sejam suspensos em razão de efeitos adversos. A fluoxetina genérica ou citalopram genérico são escolhas razoáveis. Na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais - REMUME recomenda-se a fluoxetina 20 mg cápsula.

Fitoterapia

Uma recente revisão Cochrane encontrou que alguns extratos específicos da erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) podem ser efetivos para o tratamento da depressão leve a moderada, embora os dados não tenham sido convincentes. As diretrizes do NICE não aconselham o uso do extrato da erva-de-são-joão por causa das incertezas sobre doses adequadas, variedade na natureza das preparações e interações farmacológicas em potência sérias (por exemplo, contraceptivos orais, anticoagulantes e anticonvulsivantes).³ Estudos atuais não confirmam a eficácia do extrato da erva-de-são-joão no tratamento da depressão maior.⁹

Idosos³

A prevalência de depressão em idosos (> 65 anos) na atenção primária é semelhante àquela de adultos (35-64 anos). Condições médicas de comorbidade são comuns em idosos e podem ter um efeito negativo significativo na depressão e vice versa. Há poucos estudos específicos de tratamentos para depressão em idosos. Portanto, tratamento com antidepressivos ou intervenções não-farmacológicas deve ser guiado por estudos em adultos. Contudo, antidepressivos podem ser efetivos em doses baixas em idosos comparados com adultos, mas idosos levam mais tempo para responder.

Toda a série de terapias psicológicas deve ser considerada para idosos com depressão. Se um antidepressivo for requerido, os ISRS são geralmente os fármacos de primeira escolha, particularmente naqueles casos de elevado risco de DCV. ADTs podem ser incômodos para alguns pacientes idosos em razão de efeitos adversos antimuscarínicos.

Recomendações de antidepressivos para idosos³

Dar tratamentos antidepressivos em dose adequada à idade por um mínimo de seis semanas antes de o tratamento ser considerado inefetivo. Se houver uma resposta parcial durante esse período, o tratamento deve ser continuado por mais seis semanas.

Ao prescrever antidepressivos (em particular ADT) para idosos com depressão, é preciso acompanhar cuidadosamente os efeitos adversos.

Os profissionais do cuidado à saúde devem estar cientes do aumento da frequência de interações farmacológicas quando se prescreve um antidepressivo a um idoso que está tomando outros fármacos.

Depressão em pacientes com demência deve ser tratada do mesmo modo que a depressão em outros idosos. Estar ciente de que a depressão responde a antidepressivos mesmo na existência da demência.



Hiponatremia

Hiponatremia está associada com todos os tipos de antidepressivos, e deve ser considerada em qualquer pessoa que os tomam e que apresentem sonolência, confusão, náusea, câibras ou convulsões. Particularmente, é mais preocupante em pacientes idosos que estão recebendo ISRS e diuréticos.

Substituição de antidepressivos

ISRS são recomendados como antidepressivos de primeira linha. Se não houver resposta, ou o ISRS não for tolerado, uma série de outras opções de tratamento deve ser considerada. Se for decidido oferecer uma opção de tratamento, então:

- Outro fármaco único deve ser usado, por exemplo, um ISRS diferente ou mirtazapina. Opções incluem moclobemida, reboxetina ou um ADT (exceto dosulepina).

- Estar ciente da necessidade do aumento de dose gradual e de forma modesta, interações entre antidepressivos, e o risco de síndrome serotoninérgica* quando combinações de antidepressivos serotoninérgicos forem prescritas.

- Se houver troca para mirtazapina, estar ciente que pode haver sedação e ganho de peso.

- Se a mudança for para moclobemida, estar ciente da necessidade de prévia eliminação pelo organismo de antidepressivos prescritos.

- Se a substituição for para reboxetina, estar ciente da relativa falta de dados sobre os seus efeitos adversos, e acompanhar com cuidado.

- Se a mudança for para um ADT, considerar sua baixa tolerabilidade comparada com outros antidepressivos igualmente efetivos, e o aumento do risco de cardiotoxicidade e toxicidade em doses excessivas.

*A síndrome serotoninérgica caracteriza-se por confusão, delírio, tremores, sudorese, alterações na pressão arterial e mioclonias.

Retirada de antidepressivos e sintomas de abstinência/descontinuação

Sintomas de descontinuação são quadros que se seguem à retirada ou redução de dose de um tratamento farmacológico, são autolimitados, com reversão pela reintrodução do fármaco e não podem ser explicados por recorrência do transtorno para o qual o fármaco tinha sido prescrito. Não indicam dependência ao fármaco, pois esta inclui tolerância, comportamento de primazia do uso, controle difícil quanto ao consumo do fármaco, apesar de seus efeitos nocivos, e síndrome de abstinência quando é interrompido o seu consumo.⁷ Antidepressivos não estão associados com tolerância e ansiedade exagerada (craving)³, como ocorre com substâncias que causam dependência como opióides ou álcool. Entretanto, alguns pacientes apresentam

sintomas de abstinência/descontinuação quando param de tomar antidepressivos ou reduzem a dose. Estes sintomas podem se alterar em forma e intensidade e ocorrer em qualquer combinação (ver Tabela 2). Podem ser sintomas novos ou sintomas difíceis de distinguir dos sintomas da doença subjacente. Podem ser confundidos com uma recaída da doença ou a emergência de um novo quadro clínico, e levam a investigações desnecessárias ou reintrodução do antidepressivo. Paroxetina e venlafaxina, em particular, parecem estar associados com grande frequência de sintomas de abstinência/descontinuação do que outros ISRS.³

Tabela 2. Sintomas de abstinência/ descontinuação

ADTs	ISRSs e venlafaxina	Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)
<i>Sintomas semelhantes aos da influenza (calafrios, mialgia, sudorese excessiva, cefaléia, náusea) Insônia Sonhos excessivos</i>	<i>Sintomas semelhantes aos da influenza Sensações semelhantes ao de choque Tonturas exacerbadas por movimento Insônia Sonhos excessivos Irritabilidade Crises de choro</i>	<i>Agitação Irritabilidade Ataxia Distúrbios de movimento Insônia Sonolência Sonhos vívidos Deficiência cognitiva Fala lenta Fala rápida</i>

Em fármacos que não causam dependência, o termo reação de descontinuação é preferente ao termo síndrome de abstinência. Sintomas de descontinuação ocorrem com diversos fármacos, como lítio, agonistas dopaminérgicos, neurolépticos, corticosteróides, anticonvulsivantes, beta-bloqueadores, nitratos, diuréticos, anti-hipertensivos de ação central e descongestionantes nasais simpatomiméticos.⁷

A retirada planejada de antidepressivo deve ser instituída em algum momento para a maioria dos pacientes, e necessita ser executada cuidadosamente.

Evitando os sintomas de abstinência/descontinuação por antidepressivos

- Informar os pacientes sobre a possibilidade de sintomas de abstinência/descontinuação na interrupção de antidepressivos, doses perdidas ou redução de doses. Estes sintomas são geralmente leves e autolimitados mas ocasionalmente podem ser graves, particularmente se o fármaco é suspenso de modo abrupto.

- Aconselhar os pacientes a tomarem os seus fármacos conforme a prescrição médica, particularmente fármacos com meia-vida curta (como a paroxetina).

- Reduzir as doses gradualmente, durante o período de 4 semanas; algumas pessoas podem requerer períodos mais longos. Fluoxetina usualmente pode ser retirada em período mais curto, devido a sua meia-vida mais longa.

- Para sintomas de abstinência/descontinuação leves, tranquilizar o paciente e acompanhar os sintomas.

- Para sintomas graves, considerar a reintrodução do antidepressivo inicial na dose efetiva (ou outro antidepressivo com meia-vida longa da mesma classe) e reduzir gradualmente durante o acompanhamento dos sintomas.

- Orientar os pacientes a procurarem aconselhamento de seus médicos se eles apresentarem sintomas de abstinência/descontinuação significantes.

A síndrome de descontinuação dos antidepressivos não é rara, principalmente naqueles que possuem meia-vida curta, como a paroxetina. Como os clínicos têm receitado, cada vez com mais frequência, os antidepressivos, faz-se necessário o conhecimento desta síndrome, sua diferença da abstinência e possível recaída de um quadro depressivo. Para prevenir a síndrome de descontinuação, deve-se considerar a diminuição gradativa do fármaco e orientar o paciente e seus familiares quanto a não retirada abrupta do antidepressivo.⁷

Interações farmacológicas

As interações clínicas em potência significantes incluem a tendência de a fluvoxamina aumentar as concentrações circulantes dos benzodiazepínicos metabolizados por oxidação, da clozapina, da teofilina e da varfarina. A sertralina e a fluoxetina podem aumentar os teores plasmáticos de benzodiazepínicos, da clozapina e da varfarina. A paroxetina aumenta as concentrações da clozapina, da teofilina e da varfarina. A fluoxetina também aumenta os efeitos dos antidepressivos tricíclicos e de alguns antiarrítmicos da classe IC com índices terapêuticos estreitos (inclusive encainida, flecainida e propafenona). A nefazodona aumenta as ações dos benzodiazepínicos, com exceção de lorazepam e oxazepam.⁸

Inibidores seletivos de serotonina são potentes inibidores de isoenzimas do citocromo P-450, interferindo no metabolismo oxidativo de vários fármacos, como antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, fenitoína e carbamazepina. A capacidade de inibição depende do composto e da isoenzima. Por exemplo, para o citocromo P-450 2D6 é: paroxetina > norfluoxetina (metabólito de meia-vida longa da fluoxetina) > fluoxetina > sertralina > fluvoxamina.⁹

Efeitos adversos dos antidepressivos

Muitos efeitos adversos são transitórios e usualmente diminuem nas primeiras semanas de tratamento, mas em alguns casos podem ser graves e persistentes, o que pode resultar em não adesão ou descontinuidade.

Os ISRS são geralmente melhor tolerados que os ADT na atenção básica. Todos ADT causam, em vários graus, efeitos adversos antimuscarínicos (boca seca, visão borrada, obstipação, retenção urinária, sudorese), sedação e hipotensão postural. Os antidepressivos atípicos (por exemplo, trazodona, bupropiona) têm menor atividade antimuscarínica que os ADT. Alguns ADT e atípicos (por exemplo, amitriptilina, mianserina, trazodona) são mais sedativos que outros (por

exemplo, imipramina, nortriptilina). ISRS estão menos associados com efeitos antimuscarínicos, hipotensão postural ou sedação que os ADT. Entretanto têm outros efeitos adversos que podem ser importantes.

Os mais comuns são náusea, diarreia e cefaléia. A mirtazapina tem poucos efeitos antimuscarínicos, mas pode causar ganho de peso e sedação. Efeitos adversos da reboxetina incluem insônia, sudorese, boca seca e constipação. Moclobemida tem baixa potência para produzir efeitos adversos antimuscarínicos, ganho de peso e hipotensão postural sintomática. A venlafaxina tem ampla faixa de efeitos adversos similares àqueles dos ADT e ISRS.

Efeitos cardíacos e doença cardiovascular (DCV)

A depressão é fator de risco significativa e independente para doença coronariana. Os fármacos que têm efeitos adversos no coração, tais como os ADT e a venlafaxina, devem ser evitados quando possível em pacientes com risco de DCV. Efeitos adversos cardíacos são menos preocupantes com ISRS, mianserina, trazodona, reboxetina, mirtazapina e moclobemida. Antes de prescrever os ADTs para quem tem risco de DCV significativa, deve-se realizar eletrocardiograma (ECG) e verificar a pressão arterial. Em doses elevadas (p.ex. >200 mg/ dia), a venlafaxina pode produzir hipertensão em algumas pessoas, e cardiotoxicidade está descrita em doses terapêuticas. O Committee on Safety of Medicines da Inglaterra considera que a venlafaxina não deve ser usada em pacientes com doença cardíaca (p.ex. insuficiência cardíaca, doença coronariana, ECG anormais incluindo QT prolongada pré-existente), ou com desequilíbrio eletrolítico ou ainda se forem hipertensos. A sertralina é o tratamento de escolha quando se inicia tratamento antidepressivo em um paciente com enfarte do miocárdio recente ou episódios de angina. Esta recomendação é baseada primariamente no estudo SADHART, ensaio clínico controlado ao acaso que demonstrou melhora na depressão por 24 semanas sem qualquer efeito adverso na função cardíaca.

Sangramento gastrointestinal

Estudos observacionais sugerem que ISRS aumentam o risco de aparecimento de sangramento gastrointestinal (GI). Pacientes tratados com antidepressivos com maior afinidade para o transportador da serotonina (fluoxetina, sertralina, clomipramina e paroxetina) parecem ser de maior risco. Comparados àqueles que não receberam tratamento, o aumento do risco absoluto é relativamente pequeno, o que resulta cerca de três casos adicionais de sangramento GI alto que requerem internação por 1000 pacientes-

ano de tratamento. O aumento do risco é semelhante ao dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). O risco, parece aumentar se um ISRS é administrado concomitantemente com ácido acetilsalicílico ou AINEs (estimação dos riscos, em relação a não-usuários, tem variedade de 3 vezes a 16 vezes). Pessoas com história de distúrbios GI, ou idosos com 80 anos ou mais, também têm elevado risco. Os ISRS devem ser usados com cautela nestas situações.

Disfunção sexual

Disfunção sexual é efeito adverso de antidepressivos frequentemente não percebido em homens e mulheres, e pode resultar em insatisfação, não adesão e recaída. Existem muitas reclamações de que fármacos serotoninérgicos estão associados com grande frequência de disfunção sexual do que outros antidepressivos. Entretanto, provas de ensaios clínicos não são suficientemente robustas para confirmar isto. Quando se prescreve qualquer antidepressivo é importante estar consciente de efeitos adversos sexuais, aconselhar e acompanhar os pacientes. Tratamentos devem ser adaptados às circunstâncias e necessidades individuais dos pacientes. Mas são poucas as pesquisas de boa qualidade sobre o controle dos efeitos adversos sexuais de antidepressivos para que se possa orientar o tratamento.

Tabela 3. Interações farmacológicas clinicamente significantes com antidepressivos⁹

Fármaco	Possível interação
Alcool e outros depressores do sistema nervoso central	efeito potencializado por antidepressivos
Anticolinérgicos	efeito aditivo com antidepressivos tricíclicos
Barbituratos e outros anticonvulsivantes, fumo	aumento do metabolismo hepático de antidepressivos tricíclicos
Clonidina	bloqueio do efeito anti-hipertensivo central da clonidina
Fenitoína, fenilbutazona, aspirina, aminopirina, escopolamina, fenotiazinas	aumento da fração livre sérica dos antidepressivos tricíclicos por competição com sítios na albumina
Fluoxetina e outros inibidores seletivos da recaptção da serotonina	inibição de metabolismo hepático, aumentando a concentração de diversos fármacos (antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos)
Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)	síndrome rara constituída por hiperpirexia, convulsões e coma; "síndrome serotoninérgica" (agitação, tremor, sudorese, etc.) com o uso concomitante de bloqueadores de recaptção de serotonina ou triptofano
Neurolépticos, contraceptivos orais e metilfenidato	inibição do metabolismo de antidepressivos tricíclicos
Noradrenalina	aumento de efeito por bloqueio de recaptção
Tiramina e guanetidina	bloqueio de efeitos antidepressivos tricíclicos