

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPÍ
BACHARELADO EM MEDICINA

RODRIGO GUERRA DE ALMENDRA FREITAS
JOSÉ MARTINS NEIVA NETO
CARLOS EDUARDO QUEIROZ CRUZ

INTERFERÊNCIAS DE ANTIDEPRESSIVOS EM EXAMES LABORATORIAIS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

TERESINA
2024

RODRIGO GUERRA DE ALMENDRA FREITAS
JOSÉ MARTINS NEIVA NETO
CARLOS EDUARDO QUEIROZ CRUZ

**INTERFERÊNCIAS DE ANTIDEPRESSIVOS EM EXAMES LABORATORIAIS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso elaborado para
cumprimento às exigências para obtenção do
título de Bacharelado em Medicina do Centro
universitário UNINOVAFAPI-AFYA.

Orientadora: Mcs. Antonielly Campinho Dos
Reis

TERESINA
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

C957i Cruz, Carlos Eduardo Queiroz.

Interferência de antidepressivos em exames laboratoriais: uma revisão sistemática. Carlos Eduardo Queiroz Cruz; Rodrigo Guerra de Almendra Freitas; José Martins Neiva Neto – Teresina: UNINOVAFAPI, 2024.

Orientador (a): Profa. Ma. Antonielly Campinho dos Reis – UNINOVAFAPI, 2024.

27. p.; il. 23cm.

Artigo (Graduação em Medicina) – UNINOVAFAPI, Teresina, 2024.

1. Depressão. 2. Medicamentos. 3. Antidepressivos. 4. Biomarcadores laboratoriais. I. Título. II. Freitas, Rodrigo Guerra de Almendra. III. Neiva Neto, José Martins.

CDD 616.852

Catálogo na publicação

Francisco Renato Sampaio da Silva – CRB/1028

RODRIGO GUERRA DE ALMENDRA FREITAS

JOSÉ MARTINS NEIVA NETO

CARLOS EDUARDO QUEIROZ CRUZ

**INTERFERÊNCIAS DE ANTIDEPRESSIVOS EM EXAMES LABORATORIAIS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

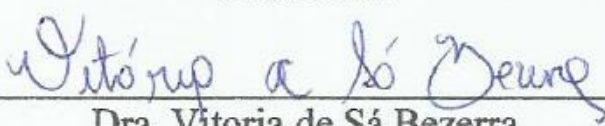
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de Bacharelado em Medicina do
Centro Universitário UNINOVAFAPI como
requisito para obtenção do título de Médico(a).

Aprovação em: 24/05/2024

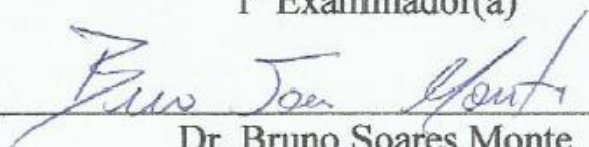
BANCA EXAMINADORA



Mcs. Antonielly Campinho Dos Reis
Centro Universitário UNINOVAFAPI
Presidente



Dra. Vitoria de Sá Bezerra
Centro Universitário UNINOVAFAPI
1º Examinador(a)



Dr. Bruno Soares Monte
Centro Universitário UNINOVAFAPI
2º Examinador(a)

TERESINA

2024

RESUMO

Os resultados de um estudo recentemente publicado demonstraram que medicamentos antidepressivos podem interferir em um ou mais exames laboratoriais de rotina, fato este considerado preocupante, por serem estes recursos da Medicina Laboratorial imprescindíveis para a tomada de decisão na prática clínica. Em vista disso, objetivou-se apresentar as evidências descritas na literatura biomédica quanto às possíveis interferências ocasionadas pela utilização de fármacos antidepressivos sobre biomarcadores laboratoriais. Para tanto, considerou-se pertinente a realização de uma revisão sistemática de literatura, nas bases de dados PUBMED, LILACS e IBECs, adotando um recorte temporal no período de 2013-2023. Ao total foram selecionados 27 artigos cujos resultados apontam que quase todos os antidepressivos podem alterar a dosagem dos biomarcadores hepáticos, glicídicos e lipídicos. Observou-se maior risco para elevação da dosagem das transaminases hepáticas ALT, AST, ALP, GGT e bilirrubina total; biomarcadores plasmáticos como glicose em jejum e HbA1c estavam aumentados nos estudos analisados. De igual modo, foram observados níveis elevados da TG/HDL-c, enquanto os níveis de HDL-c, colesterol total e LDL-c estavam baixos. As evidências demonstram que marcadores inflamatórios são influenciados pelo tratamento antidepressivo; nomeadamente, foram detectados valores mais elevados de citocinas pró-inflamatórias no soro e plasma de pacientes com depressão que responderam de modo negativo à medicação antidepressiva: IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13. Por outro lado, verificou-se que pacientes com depressão que apresentaram resposta positiva à terapia antidepressiva, apresentaram níveis mais baixos de PCR, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-9, IL10, IL-12, IL-13, IL-15, IL17, IFN- γ , MCP-1 e VEGF.

Palavras-chave: Depressão. Medicamentos Antidepressivos. Biomarcadores Laboratoriais.

ABSTRACT

The results of a recently published study demonstrated that antidepressant medications can interfere with one or more routine laboratory tests, a fact considered worrying, as these Laboratory Medicine resources are essential for decision-making in clinical practice. In view of this, the objective was to present the evidence described in the biomedical literature regarding possible interference caused by the use of antidepressant drugs on laboratory biomarkers. To this end, it was considered pertinent to carry out a systematic literature review, in the PUBMED, LILACS and IBECs databases, adopting a time frame in the period 2013-2023. In total, 27 articles were selected, the results of which indicate that almost all antidepressants can alter the dosage of hepatic, glucose and lipid biomarkers. A greater risk was observed for increased levels of hepatic transaminases ALT, AST, ALP, GGT and total bilirubin; Plasma biomarkers such as fasting glucose and HbA1c were increased in the studies analyzed. Likewise, high levels of TG/HDL-c were observed, while levels of HDL-c, total cholesterol and LDL-c were low. Evidence shows that inflammatory markers are influenced by antidepressant treatment; namely, higher values of pro-inflammatory cytokines were detected in the serum and plasma of patients with depression who responded negatively to antidepressant medication: IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL -10, IL-13. On the other hand, it was found that patients with depression who showed a positive response to antidepressant therapy had lower levels of CRP, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-9, IL10, IL-12, IL-13, IL-15, IL17, IFN- γ , MCP-1 and VEGF.

Keywords: Depression. Antidepressant Medications. Laboratory Biomarkers.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
2 MÉTODO.....	9
3 RESULTADOS	11
4 DISCUSSÃO	15
5 CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

A depressão é um dos principais transtornos mentais que compromete significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) alertam que 5% da população mundial apresentam sintomas depressivos ao longo da vida. Alguns cenários estimam que, até ao final de 2030, este transtorno do humor deverá tornar-se a principal causa de incapacidade ocupacional ou social. Pesquisas mais recentes apontam uma prevalência global de depressão com taxa de 27,6%, caracterizando-a, portanto, como um grave problema de saúde pública (Visentin et al., 2020; Harsanyi et al., 2023).

As diferentes formas de depressão são sistematizadas como "transtornos do humor" no "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", da "American Psychological Association", em sua quinta edição (DSM-5), sendo elas: Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Depressivo Persistente (Distímia), Transtorno Disfórico Pré-menstrual; Transtorno Depressivo Induzido por Substância/Medicamento, Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica, Outro Transtorno Depressivo Especificado e Transtorno Depressivo Não Especificado (APS, 2014).

Sugere-se que a depressão seja o resultado de uma interação de múltiplos fatores de risco, incluindo genética, desenvolvimento e meio ambiente (Fang et al., 2019; Herrman et al., 2022). A convergência de evidências mostra que, apesar da presença de múltiplos fatores de risco, a via patológica final da depressão ocorre em múltiplas regiões do cérebro humano, mas interagindo, envolvendo o córtex pré-frontal e suas conexões com muitas estruturas subcorticais (Ippolito et al., 2022).

Conexões foram observadas entre circuitos cortico-límbicos e funções fisiológicas compartilhadas na exposição ao estresse crônico e na depressão (Waters et al., 2019; Di Gregorio et al., 2022). Esses processos envolvem interrupções na função do ritmo circadiano, na regulação do estado afetivo, no impulso e na motivação, na formação da intenção e na execução comportamental. Como consequência lógica de tais interrupções, os indivíduos podem apresentar sintomas como mau humor e/ou perda de prazer. Isto é frequentemente acompanhado por sintomas somáticos, distúrbios psicomotores, insônia e sintomas cognitivos; alguns experimentam ainda culpa excessiva, desesperança e ideação suicida (Herrman et al., 2022; Chen et al., 2023).

Em virtude da frequência quase diária dos sintomas depressivos, de gravidade variável, a consequência é comumente um intenso sofrimento que prejudica todos os contextos da vida

do indivíduo. Além disso, impõe um fardo substancial de doenças, com elevado ônus econômico aos sistemas de saúde, sendo a depressão apontada hoje como a principal causa de incapacidade em nível internacional. Os tratamentos mais comuns são amplamente classificados como farmacológicos ou psicológicos, com uma infinidade de terapêuticas diferentes de cada categoria disponível (Bains; Abdijadid, 2023; Scott et al., 2023).

Em relação aos fármacos antidepressivos, cujo benefício ocorre comumente quatro a seis semanas após o início da administração, a maioria das opções, atualmente prescrita na prática clínica, envolve o uso de medicamentos que efetuam uma alteração nas concentrações de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica por meio de diferentes vias e mecanismos, sendo, contudo, desconhecido o mecanismo que leva ao efeito antidepressivo temporariamente retardado (Liu et al., 2022; Stuchtey et al., 2022).

É oportuno lembrar que o primeiro grupo de fármacos desenvolvido para o tratamento da depressão foi designado como antidepressivos tricíclicos (ADT), tendo como principais representantes amitriptilina, imipramina, clomipramina e nortriptilina. Na sequência, foram lançados no mercado os inibidores da monoamina oxidase (IMAO), como exemplo a iproniazida, cujo mecanismo de ação atua basicamente inibindo a ação da monoaminoxidase-A (MAO-A) e/ou monoaminoxidase-B (MAO-B), ambas enzimas responsáveis pela degradação das monoaminas serotonina (5-HT), dopamina e/ou noradrenalina cerebrais (Shulman, 2019).

Os antidepressivos de segunda geração são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como por exemplo a fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram; e os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), como a venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina, possuem maior seletividade farmacológica em relação à captura de serotonina (5-HT).

Os inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA) são outra classe de segunda geração, que atuam como inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, e também apresentam atividade antagonista a receptores alfa-1-adrenérgicos e anti-histamínicos, sendo um exemplo a trazadona. A bupropiona corresponde à principal representante da classe de inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND) que possui atividade noradrenérgica e dopaminérgica. Já a reboxetina constitui o primeiro composto comercializado da classe dos inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (ISRE) que apresenta atividade seletiva sobre a recaptação da norepinefrina, mas não tem afinidade significativa sobre receptores adrenérgicos e muscarínicos.

Além das classes de fármacos mencionadas, a mirtazapina é um antidepressivo noradrenérgico e serotoninérgico específico (NaSSA) amplamente utilizado no tratamento do Transtorno Depressivo Maior, cujo efeito é atribuído principalmente ao aumento da atividade noradrenérgica e serotoninérgica (mediada por 5-HT₁). Atua, portanto, como um antagonista nos auto e heterorreceptores alfa-2-adrenérgicos centrais e nos receptores pós-sinápticos 5-HT₂ e 5-HT₃. Este fármaco não tem influência significativa no metabolismo da dopamina, mas atua como um forte antagonista nos receptores H₁ da histamina, que por sua vez desempenha um papel central na regulação do apetite (Lechner et al., 2023).

Os antidepressivos multimodais (AM), também chamados de moduladores serotoninérgicos, como, por exemplo a vortioxetina, modulam concomitantemente um ou mais tipos de receptores de serotonina, inibindo a recaptação da serotonina. Possui amplo espectro, sendo o primeiro antidepressivo a ter ação agonista e antagonista dos receptores 5-HT. A atividade multimodal é expressa em diferentes alvos, tanto no sistema serotoninérgico quanto em outros sistemas: gabaérgico, glutamatérgico, dopaminérgico, colinérgico, histaminérgico (Chen et al., 2017).

Os mecanismos de ação diferem entre as classes de antidepressivos e são clinicamente significativos. Portanto, considera-se de grande relevância na escolha do fármaco o conhecimento do seu mecanismo de ação, como também da sua farmacocinética para evitar possíveis interações medicamentosas. Na prática clínica, a prescrição de um medicamento para o tratamento da depressão é frequentemente determinada considerando seu perfil de efeitos colaterais (Liu et al., 2022; Stuchtey et al., 2022).

Além disso, é crescente o interesse em acompanhar biomarcadores laboratoriais no decorrer do tratamento antidepressivo, por serem substâncias biológicas mensuráveis em fluidos corporais, como sangue, urina, saliva e líquido cefalorraquidiano, com o potencial de indicar a presença, estágio ou progressão de uma doença ou condição (Katanić et al., 2023). Em um estudo recente demonstrou-se que medicamentos antidepressivos podem interferir em um ou mais exames laboratoriais de rotina, já que a avaliação de diferentes classes de fármacos revelou que podem ocorrer aumento nos níveis séricos de enzimas e de bilirrubina e redução nos níveis de eletrólitos e ácido úrico, além de alterações nos níveis séricos de glicose (aumentando ou diminuindo) (Silva et al., 2021).

Em vista disso, surgiu o interesse em recorrer à revisão da literatura visando analisar estudos publicados em periódicos da área de saúde, indexados nas plataformas digitais de pesquisas científicas, que investigaram as alterações nos biomarcadores laboratoriais em pacientes submetidos ao tratamento com diferentes classes de antidepressivos.

Portanto, a realização do presente torna-se bastante oportuna, por ser de extrema importância o conhecimento sobre as potenciais interferências causadas por antidepressivos em exames laboratoriais. Isso permite aos profissionais da equipe de saúde interdisciplinar a redução de diagnósticos incorretos e um monitoramento mais eficaz dos pacientes no decorrer do tratamento medicamentoso.

Com base no que foi apresentado anteriormente o objetivo desta pesquisa foi apresentar as evidências descritas na literatura biomédica quanto às possíveis interferências ocasionadas pela utilização de diferentes classes de fármacos antidepressivos sobre biomarcadores laboratoriais.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida por meio de seis etapas: formulação de uma pergunta de pesquisa de forma bem delimitada, além da identificação dos recursos apropriados; definição dos descritores, estratégias de busca em cada uma das bases de dados selecionadas; determinação, seleção e revisão dos critérios de inclusão e exclusão; avaliação crítica dos estudos por meio de um instrumento; coleta de dados; e síntese dos resultados/dados agrupados por semelhanças (Sousa et al., 2018).

Assim, na primeira etapa formulou-se a seguinte questão norteadora para guiar as buscas dos estudos nas bases de dados: Quais biomarcadores sofrem alterações no decorrer do tratamento com diferentes classes de medicamentos antidepressivos?

Na sequência foram estabelecidos os critérios de inclusão dos estudos no levantamento, que para a presente proposta de estudo foram os seguintes: pesquisas originais com amostras compostas somente por seres humanos e indexadas no formato de artigo; publicadas no período de 2013 a 2023 e redigidas nos idiomas português, espanhol e inglês; e abordando como tema a interferência dos antidepressivos em exames laboratoriais de rotina.

Como critérios de exclusão dos estudos na seleção foram seguidos os seguintes: pesquisas repetidas em mais de uma fonte de dados, selecionando-se em somente uma; publicadas sob o formato de monografia, dissertação, tese e anais de congresso, uma vez que não passaram pelo processo de validação por pares em periódicos científicos; e investigações cujos resultados não responderam à questão norteadora.

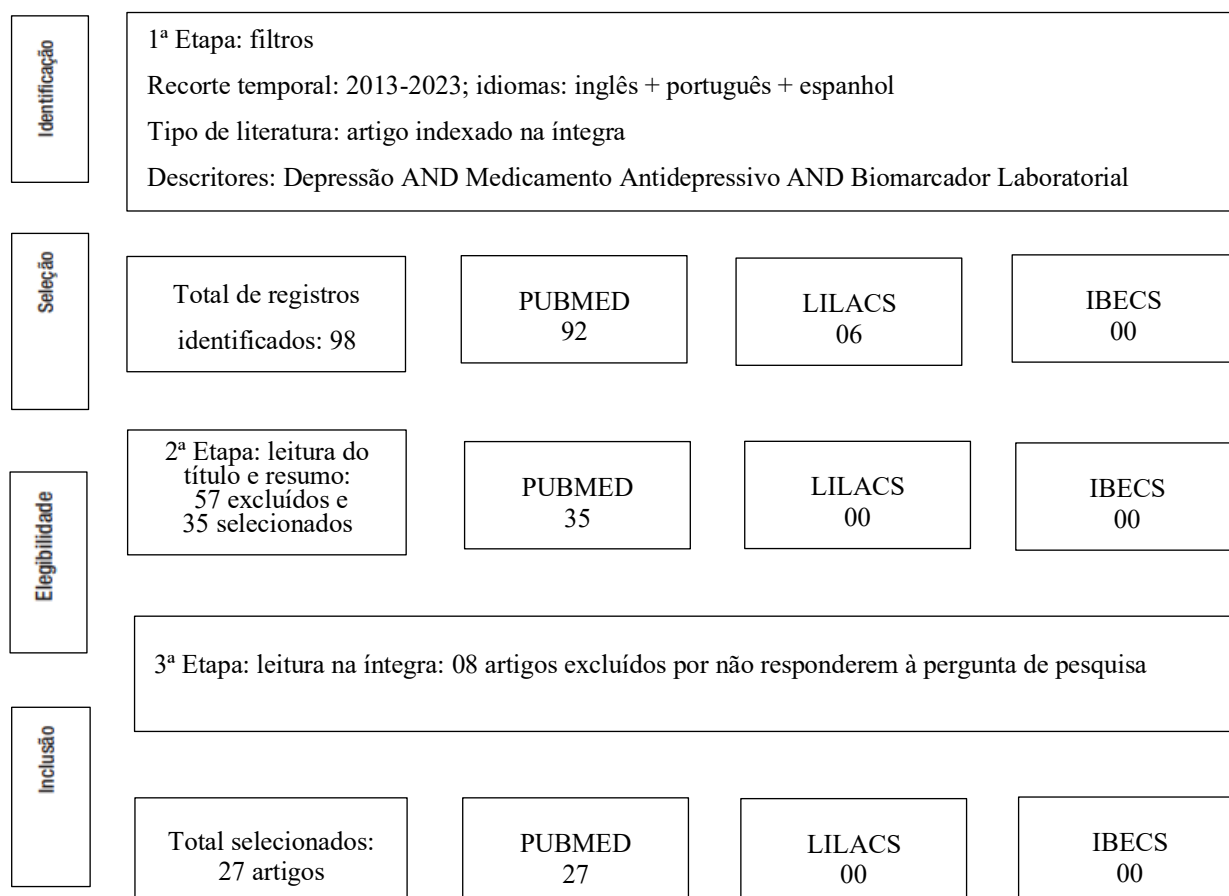
A partir dos critérios de inclusão e exclusão e com base na questão norteadora buscas de artigos foram realizadas nas plataformas de pesquisa científica eletrônica Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PUBMED) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) compreendendo as bases Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), por meio da estratégia PICO, que representa uma acrônimo para paciente/problema; intervenção (diagnóstica ou terapêutica), intervenção alternativa (comparação) e os resultados de interesse (desfechos, ou outcomes). Os vocabulários de descritores controlados foram os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading (MeSH) inseridos na base de dados, com a utilização da estratégia PICO, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Busca de evidências nas bases de dados por meio da estratégia PICO.

	MeSH	DeCS
and P	Depression	Depressão
and I	Antidepressant medication	Medicamentos antidepressivos
And C	-	-
and O	Laboratory biomarker	Biomarcador laboratorial

Todos os títulos e resumos de estudos identificados nas plataformas de pesquisas, com o uso dos descritores, avaliados como elegíveis foram separados e analisados na íntegra. O detalhamento da seleção dos estudos para a revisão encontra-se representado no Fluxograma (Figura 1), elaborado de acordo as orientações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Galvão; Pansani; Harrad, 2015).

Figura 1 – Fluxograma dos artigos selecionados baseado no modelo PRISMA.



Fonte: Dados de pesquisa.

3 RESULTADOS

Na primeira etapa, as buscas realizadas nas bases de dados com o uso dos descritores escolhidos e aplicação dos filtros recuperaram 98 registros. Na etapa seguinte, após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 57 restando 35 artigos. Ao final da terceira etapa, 08 artigos foram considerados não elegíveis por não responderem à questão de pesquisa, sendo finalmente selecionados 27, para a revisão sistemática, cujos dados constam descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Distribuição dos artigos selecionados que responderam à questão de pesquisa, de acordo com as variáveis pesquisadas. Teresina, 2024.

Autores/Ano	Objetivo	Amostra	Resultados
Gahr M, Freudenmann RW, Connenmann BJ, Hiemke C, Schönfeldt-Lecuona C. (2013)	Analisar relatórios de lesões hepáticas relacionadas à agomelatina submetidos a um banco de dados de farmacovigilância alemão	- 58 pacientes com hepatotoxicidade	↑ ALT, AST, ALP e bilirrubina total
Vogelzangs N, Beekman ATF, Dortland AKB, Schoevers RA, Giltay EJ, Jonge P et al. (2014)	Examinar prospectivamente se a desregulação inflamatória e metabólica previu o curso de 2 anos de transtornos depressivos entre usuários de antidepressivos	- 315 pacientes (18-65 anos) com transtorno depressivo atual e usando antidepressivos	↑ IL-6 ↓ HDL-c ↑ triglicerídeos ↑ glicemia de jejum
Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O, Hauser J et al. (2014)	Testaram a hipótese de que a PCR prediz resposta diferencial ao escitalopram e à nortriptilina	- 241 pacientes com TDM em tratamento antidepressivo com escitalopram e nortriptilina - Marcador: PCR	↓ PCR (<1 mg/L) associou-se à melhora no escore MADRS (3 pontos maior) com escitalopram do que com nortriptilina ↑ PCR associou-se à melhora no escore MADRS (3 pontos maior) com nortriptilina do que com escitalopram
Lin ND, Norman H, Regev A, Perahia DG, Li H, Chang CL et al. (2015)	Comparar indivíduos com depressão e sem doença hepática que iniciaram duloxetina com comparadores (venlafaxina ou ISRS e indivíduos com depressão não tratada farmacologicamente)	- 30.844 pacientes iniciadores de duloxetina, 21.000 foram pareados com iniciadores de venlafaxina, 28.479 com iniciadores de ISRS e 22.714 pacientes não tratados	↑ ALT, AST, ALP em pacientes submetidos a duloxetina, venlafaxina e ISRS
Friedrich ME, Akimova E, Huf W, Konstantinidis A, Papageorgiou K, Winkler D et al. (2016)	Analisar a elevação das enzimas hepáticas durante a monoterapia com antidepressivos e terapias combinadas	- 1.184.234 pacientes psiquiátricos internados tratados com antidepressivos entre 1993 e 2011	↑ ALT, AST, ALP e GGT

Gupta R, Gupta K, Tripathi AK, Bhatia MS, Gupta LK. (2016)	Avaliar a eficácia clínica da mirtazapina e seu efeito nos níveis séricos de BDNF e TNF- α em pacientes com TDM	- 30 pacientes com TDM (idade entre 18-60 anos)	↑ BDNF e ↓ TNF α
Hiles, SA, Révész D, Lamers F, Giltay E, Penninx BWJH. (2016)	Confirmar se os antidepressivos estão independentemente associados à desregulação metabólica ao longo do tempo	- 2.776 pacientes (18-65 anos; 66% mulheres) acompanhados no período de 2 a 6 anos	↑ triglicerídeos ↑ glicemia de jejum ↓ HDL-c
Voican CS, Martin S, Verstuyft C, Corruble E, Perlemuter G, Colle R. (2016)	Avaliar anormalidades de testes de função hepática e a causa provável de um teste de função hepática alterado em pacientes submetidos a tratamento antidepressivo	- 321 pacientes com um episódio depressivo maior, mas sem dependência atual de álcool ou drogas ou doença médica instável	↑ ALT, AST, ALP e bilirrubina total
Gage SB, Collin C, Le-Tri T, Pariente A, Bégaud B, Verdoux H et al. (2018)	Quantificar o risco de lesão hepática grave associada ao novo uso de IRSNs e “outros antidepressivos” em comparação com ISRSs	- 4.966.825 pacientes com 25 anos ou mais submetidos ao tratamento com ISRS, SNRI ou outros antidepressivos	↑ ALT, AST, ALP e bilirrubina total
Hennings JM, Heel S, Lechner K, Uhr M, Dose T, Schaaf L et al. (2019)	Investigar os efeitos de curto prazo do mirtazapina no metabolismo da glicose e dos lipídios em homens saudáveis em um ambiente experimental interno altamente controlado com ingestão calórica padronizada, atividade física e ciclos de sono/vigília	- 10 pacientes do sexo masculino foram sintonizados com uma dieta padronizada ajustada às suas necessidades calóricas individuais, com um ciclo regular de sono/vigília e exercício moderado, foram submetidos a 30 mg de mirtazapina diariamente durante sete dias	↑ insulina e peptídeo C ↑ TG/HDL-c ↑ HbA1c ↓ colesterol total e LDL-c
Pladevall-Vila M, Pottegård A, Schink T, Reutfors J, Morros R, Poblador-Plou B et al. (2019)	Estimar o risco de lesão hepática aguda associada à agomelatina e outros antidepressivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram, mirtazapina, venlafaxina, duloxetine e amitriptilina) quando comparados ao citalopram na prática clínica de rotina	- 3.238.495 pacientes iniciantes de antidepressivos e 74.440 usuários de agomelatina	↑ ALT, AST, ALP e bilirrubina total
Miidera H, Enomoto M, Kitamura S, Tachimori H, Mishima K. (2020)	Revelar as associações entre o risco de diabetes tipo 2 de início recente e a duração do uso de antidepressivos e a dose	- 45.265 pacientes iniciantes de antidepressivos (grupo de exposição) e 45.265 não usuários (grupo de não exposição), com idades entre 20 e 79 anos	↑ HbA1c no primeiro, segundo e terceiro ano de tratamento no grupo de continuação ↓ HbA1c nos grupos de descontinuação e redução da dose
Zhou YL, Wu FC, Wang CY, Zheng W, Lan XF, Deng XR et al. (2020)	Examinar a relação entre alterações no volume do hipocampo, sintomas depressivos e marcadores inflamatórios após tratamento repetido com cetamina	- 44 pacientes com DTM (18-65 anos) submetidos ao tratamento com cetamina	↑ IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10

Czys AH, Mason BL, Li Q, Chin-Fatt C, Minhajuddin A, Carmody T, Trivedi MH. (2021)	Investigar imunomarcadores individuais como moderadores úteis na resposta ao tratamento entre medicamentos antidepressivos	- 143 pacientes (18-75 anos) com DTM submetidos a monoterapia com escitalopram, terapia combinada bupropiona-escitalopram e terapia combinada venlafaxina-mirtazapina	↑ IL-13 associou-se às taxas de remissão mais elevadas com escitalopram-bupropiona (67%) quando comparadas ao escitalopram (24%) ↓ IL-13 associou-se às taxas de remissão mais elevadas com escitalopram (59%) quando comparadas a bupropiona-escitalopram (38%)
Chang C-C, Chen Y-J, Chen Y-A, Liao Y-C. (2021)	Relatar casos de hepatite aguda devido a possível lesão hepática induzida por agomelatina	- 3 pacientes com idade acima de 60 anos	↑ ALT, AST, ALP e bilirrubina total
Gorwood P, Benichou J, Moore N, Martínez EA, Mertens J, Aguglia E et al. (2021)	Investigar a segurança da agomelatina na prática médica atual em pacientes ambulatoriais que sofrem de transtorno depressivo maior	- 8.453 pacientes submetidos ao tratamento com agomelatina	↑ ALT, AST e GGT
Tafseer S, Gupta R, Ahmad R, Jain S, Bhatia MS, Gupta LK. (2021)	Avaliar a associação entre a resposta terapêutica da bupropiona e os níveis séricos de BDNF e TNF-α em pacientes com TDM	- 30 pacientes (18-60 anos) com TDM submetidos a monoterapia com bupropiona	↑ BDNF associaram-se à resposta positiva ao tratamento ↓ TNF-α associaram-se à resposta positiva ao tratamento
Wang S, Xu Q, Qu K, Wang J, Zhou Z. (2021)	Apresentar um caso de lesão hepatocelular aguda em um paciente que estava em uso de agomelatina na dose de 50 mg/qn.	- paciente do sexo masculino com 75 anos de idade	↑ ALT, AST, ALP e GGT
Kofod J, Elfving B, Nielsen EH, Mors O, Köhler-Forsberg O. (2022)	Avaliar alterações de marcadores inflamatórios ao longo de vários momentos da resposta antidepressiva	- 90 pacientes com TDM (idade média de 38 anos) tratados por 26 semanas com escitalopram ou nortriptilina	↑ IL-9 associaram-se à remissão ↑ IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN-γ, MCP-1, VEGF associaram-se à resposta positiva ao tratamento
Liu J, Li R, Zhang T, Xue R, Li T, Li Z et al. (2022)	Fornecer o primeiro estudo sistemático in vitro dos mecanismos envolvidos na relação duloxetine-lesões hepáticas induzidas por medicamentos (DLX-DILI) no fígado humano	- esferoide hepático humano para demonstrar que o DLX-DILI é uma lesão hepática complexa, específica do CYP450, dependente do metabolismo, gerada por estresse oxidativo	↑ ALT, AST e ALP
Navinés R, Oriolo G, Horrillo I, Caverio M, Aouizerate B, Schaefer M et al. (2022)	Avaliar a capacidade dos marcadores biológicos em prever a resposta antidepressiva no TDM	- 31 pacientes (20-59 anos, idade média 17 anos) com TDM tratados com escitalopram ou sertralina por 8 semanas consecutivas	↓ PCR associaram-se à melhor resposta ao tratamento antidepressivo na quarta semana
Stuchtey FC, Block A, Osei F, Wippert PM. (2022)	Ampliar a compreensão da associação entre o uso de antidepressivos e marcadores lipídicos	- 15 pacientes (mulheres = 86,67%; homens = 13,33%; idade: 49,45 ± 7,45 anos) com TDM e com prescrição de troca de medicação antidepressiva	↓ HDL-c, LDL-c e colesterol

Lechner K, Heel S, Uhr M, Dose T, Holsboer F, Lucae S et al. (2023)	Investigar o efeito da mirtazapina no peso e no perfil lipídico plasmático em jejum em indivíduos saudáveis em um ambiente altamente padronizado em relação à nutrição, exercício e ritmo sono-vigília	- 12 pacientes do sexo masculino, saudáveis (20-25 anos), submetidos a 30 mg de mirtazapina por sete dias	↑ triglicerídeos e TG/HDL-c ↓ HDL-c, LDL-c, colesterol total e não HDL-c ↓ peso corporal e IMC
Li X, Yan D, Liao M, Zhang L, Li ZX, Liu B et al. (2023)	Avaliar o efeito da fluvoxamina na IL-6 em pacientes com DTM	- 65 pacientes com TDM e 34 controles saudáveis	↑ IL-6 em pacientes com TDM submetidos à fluvoxamina associaram-se à resposta positiva ao tratamento
Lin Z, Chan Y-H, Cheung BMY, Samochowiec J. (2023)	Dissecar as relações complexas entre sintomas depressivos, uso de antidepressivos e componentes constituintes da síndrome metabólica	- 15.315 pacientes elegíveis foram incluídos de 2005 a março de 2020	↑ triglicerídeos ↑ glicemia de jejum ↓ HDL-c
Richards-Belle A, Austin-Zimmerman I, Wang B, Zartaloudi E, Cotic M, Gracie C et al. (2023)	Investigar se o uso de antidepressivos/antipsicóticos associa-se a parâmetros lipídicos	- 36.043 pacientes tomaram antidepressivos (53% mulheres, idade média de 58 anos)	↑ colesterol total, LDL-c e triglicerídeos ↓ HDL-c
Xu Y, Liang J, Sun Y, Zhang Y, Shan F, Ge J et al. (2023)	Identificar biomarcadores séricos baseados em citocinas para diagnóstico de TDM e resposta antidepressiva	- 59 pacientes com DTM e 63 controles saudáveis	↓ IL-12, IL-5, IL-16, TNF-β foram observados após quatro meses de tratamento ↓ IL-1α, IL-5, IL-13, IL-15, VEGF em pacientes com depressão associaram-se a resposta negativa ao tratamento antidepressivo

Legendas: ALP = fosfatase alcalina; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; BDNF = Fator neurotrófico derivado do cérebro; GGT = gama glutamil transferase; HbA1c = hemoglobina glicada; HDL-c = colesterol da lipoproteína de alta densidade; IFN-γ = Interferon gama; IL = Interleucina; IL-1α = Intercelular-1alfa; IL-1β = Interleucina-1beta; LDL-c = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG/HDL-c = relação triglicerídeos/colesterol de lipoproteína de alta densidade; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MCP-1 = Proteína quimiotática de monócitos-1; PCR = Proteína C reativa; TNF-α = Fator de necrose tumoral alfa; TDM = transtorno depressivo maior; TG = triglicerídeos; TNF-β = Fator de necrose tumoral beta; VEGF = Fator-A de crescimento do endotélio vascular.

4 DISCUSSÃO

Os exames laboratoriais básicos subsidiam na prática clínica tanto o diagnóstico como o seguimento clínico de diversos tipos de doenças e condições comuns observadas em pacientes ambulatoriais. Logo, é complexa a incidência de erros laboratoriais na fase pré-analítica, particularmente em decorrência da omissão do uso de medicamentos por parte do paciente ou a falta de atenção do profissional de saúde sobre esta questão (Silva et al., 2021). Entre os medicamentos amplamente prescritos e que são passíveis de influenciarem os biomarcadores laboratoriais encontram-se os psicofármacos, mais especificamente os antidepressivos.

Neste contexto, é grande o interesse dos pesquisadores em determinar quais biomarcadores em pacientes sob tratamento antidepressivo encontram-se com os seus níveis alterados, por ser a depressão um dos transtornos psiquiátricos de maior prevalência na população mundial, sendo considerada um problema de saúde pública, por conseguinte o número de pacientes fazendo uso de medicamentos antidepressivos proporcionalmente vem aumentando em taxas alarmantes, o que justifica a elucidação da interferência dessa classe de fármacos em funções fisiológicas.

Nos estudos incluídos nesta revisão constam evidências que apontam que quase todos os antidepressivos podem alterar a dosagem dos biomarcadores da função hepática, para três vezes o limite superior do normal. As lesões são comumente do tipo hepatocelular associado a níveis elevados de ALT com pouco ou nenhum aumento nos níveis de ALP; e menos frequentemente do tipo colestático que mostra um padrão de títulos séricos elevados de ALP juntamente com elevação mínima de ALT, enquanto, na lesão hepática mista, ambos os títulos de ALP e ALT são patologicamente elevados (Friedrich et al., 2016; Cage et al., 2018; Liu et al., 2022).

Com base na fisiopatologia, demonstrou-se que as lesões hepáticas em pacientes submetidos ao tratamento antidepressivo ocorrem de maneira idiossincrática, sendo imprevisíveis, com aparente falta de relação com a dose terapêutica, em situação de prescrição recomendada, e desenvolvem-se entre vários dias a seis meses após o início do medicamento e os sintomas mais comuns são náusea, fadiga, perda de apetite e dor abdominal (Friedrich et al., 2016; Menon et al., 2022).

O maior risco para elevação da dosagem das transaminases hepáticas ALT, AST, ALP, GGT e bilirrubina total, que permitem a detecção de lesões hepáticas a partir de alteração na função hepática normal, bem como alterações na integridade tecidual e celular, foi demonstrado com a agomelatina, uma molécula que atua como agonista do receptor de melatonina e

antagonista seletivo do receptor de serotonina, mas com o potencial de estimular isoformas do citocromo P450 responsáveis pela síntese de metabolizadores lentos, o que favorece o acúmulo de metabólitos tóxicos no tecido hepático (Gahr et al., 2013; Pladevall-Vila et al., 2019; Chang et al., 2021; Gorwood et al., 2021; Wang et al., 2021).

A título de comparação, Yang et al. (2019) mostraram, por meio de um estudo experimental com ratos, que doses médias e altas da agomelatina aumentaram ALT e bilirrubina total em animais machos e aumentaram ALT, ALP e bilirrubina total em fêmeas. O aumento do nível sérico de ALT e AST ocorreu devido ao vazamento da enzima do fígado para a circulação como consequência do dano aos hepatócitos. Observou-se aumento significativo nos níveis de ALT em ambos os sexos, indicando potencial de causar danos à ruptura de hepatócitos. Os níveis de bilirrubina total e ALP são indicadores de lesão hepatobiliar, a agomelatina pode aumentar significativamente a bilirrubina total em machos e aumentar a ALP e a bilirrubina total em fêmeas, indicando lesão hepatobiliar em ambos os sexos e mais visivelmente em fêmeas. Em resumo, o fármaco pode causar lesão hepatocitária e hepatobiliar leve a moderada em ambos os sexos. A agomelatina não teve efeitos negativos na proteína plasmática total, albumina, pré-albumina, TG e colesterol, sugerindo que não foram provocados danos significativos à função de síntese hepática durante o período de teste analisado.

Ensaio clínico demonstraram uma prevalência mais elevada de ALT em pacientes tratados com agomelatina (1,34% com 25 mg/d, 2,51% com 50 mg/d), em comparação com placebo (0,5%). Além disso, desde a autorização de comercialização deste antidepressivo em 2009, foram relatados vários casos de lesão hepática grave associada. Portanto, contraindica-se em pacientes com comprometimento pré-existente da função hepática. Além disso, é recomendado pela empresa responsável por este medicamento que sejam realizadas análises laboratoriais regulares nos casos de prescrição (Gahr et al., 2013).

Necessário faz-se esclarecer que em uma revisão sistemática da literatura com meta-análise constatou-se hepatotoxicidade e danos hepáticos observados em pacientes que usaram agomelatina cronicamente. Como resultado, levantou-se a hipótese de que o aumento da dose de agomelatina resultou em efeitos deletérios no tecido hepático. Lesão hepática aguda após tratamento com agomelatina também foi relatada. Embora este efeito tóxico não tenha sido totalmente esclarecido, estudos demonstraram que a agomelatina provoca uma acumulação nos hepatócitos (Freiesleben; Furczyk, 2015).

Portanto, se houver elevação das enzimas hepáticas associada ao tratamento deve-se rapidamente descontinuar a agomelatina. Pacientes do sexo feminino, com mais de 50 anos de idade e polimedicados podem ter risco aumentado de toxicidade hepática relacionada a este

fármaco, embora ainda haja escassos a respeito dessas questões. Mais estudos são esperados neste campo, e eles provavelmente poderiam afetar as recomendações reais em relação a este antidepressivo (Telles-Correia et al., 2017).

De igual modo a agomelatina, os ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram) e os IRSN (venlafaxina e duloxetina) também podem interferir e elevarem a dosagem das transaminases hepáticas ALT, AST, ALP, GGT e bilirrubina total (Voican et al., 2016; Cage et al., 2018; Pladevall-Vila et al., 2019; Liu et al., 2022).

Estudo sobre o risco de lesão hepática aguda associado ao uso de duloxetina foi realizado usando o Optum Research Database nos Estados Unidos, sugerindo um risco aumentado deste antidepressivo quando comparado com venlafaxina e ISRS. Neste estudo não foram registrados casos de morte hepática ou insuficiência hepática em iniciadores de duloxetina ou nas três coortes comparativas (Lin et al., 2015).

Com base na gravidade e frequência das lesões hepáticas relatadas para os diferentes antidepressivos, em um estudo os agentes foram classificados como de alto e baixo risco. Os agentes de alto risco incluem antidepressivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina), bem como venlafaxina, duloxetina, sertralina, bupropiona, trazodona e agomelatina. Medicamentos com riscos aparentemente mais baixos são citalopram, escitalopram, paroxetina e fluvoxamina (Voican et al., 2014).

Estudos também vêm demonstrando a ocorrência de alterações lipídicas e glicídicas desfavoráveis no tratamento com antidepressivos, diferindo por classe e para medicamentos individuais dentro da mesma classe. Assim, constatou-se que biomarcadores plasmáticos como, por exemplo, glicose em jejum e HbA1c estavam aumentados nos estudos analisados (Vogelzangs et al., 2014; Hiles et al., 2016; Hennings et al., 2019; Miidera et al., 2020; Lin et al., 2023). De igual modo, foram observados níveis elevados da TG/HDL-c, enquanto os níveis de HDL-c, colesterol total e LDL-c estavam baixos (Vogelzangs et al., 2014; Hiles et al., 2016; Hennings et al., 2019; Stuchtey et al., 2022; Lechner et al., 2023; Lin et al., 2023; Richards-Belle et al., 2023).

Em um estudo, os efeitos a curto prazo da mirtazapina no metabolismo da glicose e dos lipídios foram avaliados em homens saudáveis em um ambiente experimental interno altamente controlado com ingestão calórica padronizada, atividade física e ciclos de sono/vigília. Assim, observou-se que 30mg diárias de mirtazapina, no período de sete dias, provocaram uma pequena redução do peso, embora a fome e o apetite por doces tenham aumentado. Também constatou-se que tanto a insulina como a liberação de peptídeo C aumentaram após a exposição ao fármaco, assim como o quociente plasmático de TG/HDL-c e HbA1c (Hennings et al., 2019).

Sugere-se que o ganho de peso pode resultar em desregulação metabólica, o que se alinha com a observação de que a farmacoterapia com mirtazapina está associada à dislipidemia, em específico ao aumento dos triglicerídeos. Em um estudo demonstrou-se que ocorreram alterações desfavoráveis em biomarcadores para dislipidemia aterogênica em participantes saudáveis do sexo masculino no contexto de perda de peso após a administração de 30 mg/d de mirtazapina por sete dias, evidenciando, assim, efeitos a curto prazo deste antidepressivo no metabolismo lipídico que são independentes do ganho de peso (Lechner et al., 2023).

Em um ensaio clínico de coorte observacional de base populacional, utilizando dados genéticos e transversais dos participantes do UK Biobank, demonstrou-se que os antidepressivos amitriptilina, citalopram/escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina e venlafaxina estavam todos significativamente associados com colesterol total, LDL-c e triglicerídeos mais elevados e HDL-c mais baixo, em comparação com os participantes que não tomavam medicamento. A venlafaxina associou-se ao pior perfil lipídico com os níveis mais elevados de colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e maior relação colesterol total: HDL-c. Um perfil semelhante foi observado para a paroxetina e a sertralina, mas, com exceção do HDL-c. A amitriptilina foi associada a diferenças mais modestas no colesterol total e no LDL-c, mas foi associada aos níveis mais baixos de HDL-c. O citalopram/escitalopram pareceu ter o perfil lipídico menos prejudicial e apenas a fluoxetina foi associada a uma estimativa pontual indicando menor redução no HDL-c, embora tenha sido associada a níveis mais elevados dos outros lipídios (Richards-Belle et al., 2023).

Portanto, os achados até o momento apontam que os biomarcadores de dislipidemia aterogênica (triglicerídeos elevados e HDL-c diminuído) pioraram, independentemente do ganho de peso, em indivíduos submetidos a 30 mg de mirtazapina no período de sete dias (Lechner et al., 2023).

Constatou-se ainda nos estudos analisados que marcadores inflamatórios são influenciados pelo tratamento antidepressivo; nomeadamente, foram detectados valores mais elevados de citocinas pró-inflamatórias no soro e plasma de pacientes com depressão que responderam de modo negativo à medicação antidepressiva: IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 (Zhou et al., 2020; Czysz et al. 2021; Tafseer et al., 2021). Por outro lado, verificou-se que pacientes com depressão que apresentaram resposta positiva à terapia antidepressiva, apresentaram níveis mais baixos de PCR (Kohler et al., 2017), TNF α (Gupta et al., 2016; Zhou et al., 2020), IL-1 β , IL-6, IL-9, IL10, IL-12, IL-13, IL-15, IL17, IFN- γ , MCP-1 e VEGF (Kofod et al., 2022; Li et al., 2023).

Como possível preditor de resposta à terapia antidepressiva em pacientes com depressão, os estudos concentram-se na PCR, que consiste em uma proteína de fase aguda cuja produção pelas células hepáticas é induzida por algumas citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6, em resposta a infecções, processos inflamatórios e danos teciduais (Navinés et al., 2022).

As potenciais implicações terapêuticas diferenciais de um nível elevado de PCR foram estudadas por Uher et al. (2014). Nesta análise secundária de um estudo em larga escala destinado principalmente a investigar correlatos genéticos de depressão e resposta ao tratamento, marcadores inflamatórios foram avaliados em 241 pacientes com depressão antes de serem randomizados para doze semanas de terapia aberta com escitalopram ou nortriptilina. Embora os dois antidepressivos tenham sido comparativamente eficazes em geral, os pacientes com baixos níveis de PCR pré-tratamento foram significativamente mais responsivos ao escitalopram, enquanto aqueles com níveis elevados de PCR foram significativamente mais responsivos à nortriptilina. Os autores concluíram que estes resultados sugerem que os pacientes com marcadores inflamatórios basais elevados, embora menos responsivos aos ISRS, podem se beneficiar do tratamento com abordagens terapêuticas alternativas.

As citocinas e outros marcadores da resposta inflamatória são relevantes para as respostas ao estresse do sistema nervoso central e podem contribuir para uma série de processos de doença que podem tornar alguns indivíduos mais resistentes ao tratamento. A este respeito, as conclusões do estudo de Raison et al. (2013), com uma amostra composta por pacientes portadores de depressão e histórico de não resposta a dois ou mais antidepressivos, randomizados para receberem três infusões de infliximabe, um antagonista do TNF ou placebo, apontaram que os indivíduos que receberam terapia supressora de inflamação ativa não tiveram maior probabilidade de responder ao tratamento do que aqueles que receberam placebo.

Um nível aumentado de biomarcadores inflamatórios parece relevante na previsão de piores resultados de tratamento, o que pode ser útil no ajuste do tratamento ideal e individualizado no futuro (Zhou et al., 2020; Cyszcz et al., 2021; Navinés et al., 2022). Outro biomarcador que pode ser considerado um indicador promissor do estado de depressão e recuperação é o nível sérico de BDNF. De acordo com a teoria neuroinflamatória da depressão, a IL-6 e o BDNF permanecem intimamente relacionados, uma vez que se considera que a neuroinflamação crônica causa uma diminuição do nível de BDNF no cérebro (Gupta et al., 2016; Tafseer et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A realização do presente estudo permitiu elucidar ser a depressão uma condição neuropsiquiátrica altamente prevalente, heterogênea e recorrente, caracterizada por uma ampla gama de sintomas, incluindo alteração do humor e das funções cognitivas que levam a graves incapacidades e disfunções. Por conseguinte, as taxas de prescrição de antidepressivos têm aumentado em todo o mundo, evidenciando, assim, algumas questões que demandam atenção especial, como uma possível influência dessa classe de fármacos sobre os biomarcadores laboratoriais, por serem importantes recursos da medicina laboratorial utilizados para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e terapia de inúmeras doenças e que portanto não podem ter os seus resultados alterados.

As evidências disponíveis apontam que os antidepressivos, utilizados em faixas de dosagem terapêutica, podem interferir em um ou mais exames laboratoriais de rotina para avaliação da função hepática, sendo observada uma elevação na dosagem das transaminases hepáticas ALT, AST, ALP, GGT e bilirrubina total. Os pacientes com depressão submetidos ao tratamento farmacológico também apresentam alterações nos biomarcadores plasmáticos relacionados ao metabolismo de glicose e lipídios. Essas alterações podem ser mal interpretadas se o médico não tiver conhecimento do uso desses medicamentos, levando a diagnósticos incorretos ou à solicitação de exames complementares desnecessários. Esta revisão fornece ainda evidências sobre o papel potencial de marcadores inflamatórios na resposta ao tratamento com antidepressivos.

Os testes laboratoriais são uma parte essencial da tomada de decisões clínicas, influenciando a maioria das escolhas em todos os níveis de cuidados de saúde. A prevenção de erros pré-analíticos e subsequente prevenção de tratamento inadequado de pacientes devido a resultados de exames incorretos, requer a consciência permanente dos fatores primários ligados às variáveis do paciente, coleta e processamento de amostras, sendo os antidepressivos um dos fatores que podem influenciar os níveis de biomarcadores laboratoriais.

REFERÊNCIAS

- BAINS, N.; ABDIJADID, S. **Major Depressive Disorder**. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2023.
- CHANG, C.C. et al. Acute Hepatitis Due to Agomelatine Use in Elderly Women with Depression: Case Series. **Clinical Psychopharmacology Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 789-792, 2021.
- CHEN, B. et al. Efficacy and safety of acupuncture for depression: A systematic review and meta-analysis. **Research Nursing Health**, v. 46, n. 1, p. 48-67, 2023.
- CHEN, G. et al. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 57, n. 6, p. 673-686, 2017.
- CZYSZ, A.H. et al. Comparison of inflammatory markers as moderators of depression outcomes: A CO-MED study. **Journal Affective Disorders**, n. 295, p. 1066-1071, 2021.
- DI GREGORIO, F. et al. Accuracy of EEG Biomarkers in the Detection of Clinical Outcome in Disorders of Consciousness after Severe Acquired Brain Injury: Preliminary Results of a Pilot Study Using a Machine Learning Approach. **Biomedicines**, n. 10, 1897, 2022.
- FANG, Y. et al. Genomic prediction of depression risk and resilience under stress. **Nature Human Behaviour**, n. 4, p. 111-118, 2019.
- FREIESLEBEN, S.D.; FURCZYK, C. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. **Journal Molecular Psychiatry**, v. 3, n. 1, 1-12, 2015.
- FRIEDRICH, M.E. et al. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. **International Journal Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 4, p. 1-13, 2016.
- GAGE, S.B. et al. Antidepressants and hepatotoxicity: a cohort study among 5 million individuals registered in the french national health insurance database. **CNS Drugs**, n. 32, 673-684, 2018.
- GAHR, M. et al. Agomelatine and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. **Pharmacopsychiatry**, v. 46, n. 6, p. 214-220, 2013.
- GALVÃO, T.F.; PANSANI, T.S.A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: a recomendação PRISMA. **Epidemiologia Serviço Saúde**, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015.
- GORWOOD, P. et al. The safety of agomelatine in standard medical practice in depressed patients: a 26-week international multicentre cohort study. **Human Psychopharmacology Clinical Experimental**, v. 36, n. 1, p. 1-11, 2021.
- GUPTA, R. et al. Effect of Mirtazapine Treatment on Serum levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tumor Necrosis Factor- in Patients of Major Depressive Disorder with Severe Depression. **Psychopharmacology**, n. 97, p. 184-188, 2016.

HARSANYI, S. et al. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? **International Journal Molecular Science**, v. 24, n. 1, 578, 2023.

HENNINGS, J.M. et al. Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. **JCI Insight**, v. 4, n. 1, e123786, 2019.

HERRMAN, H. et al. Time for united action on depression: A Lancet–World Psychiatric Association Commission. **Lancet**, n. 399, p. 957-1022, 2022.

HILES, S.A. et al. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. **Depress Anxiety**, v. 33, n. 8, p. 754-764, 2016.

IPPOLITO, G. et al. The Role of Alpha Oscillations among the Main Neuropsychiatric Disorders in the Adult and Developing Human Brain: Evidence from the Last 10 Years of Research. **Biomedicines**, n. 10, 3189, 2022.

KOFOD, J. et al. Depression and inflammation: Correlation between changes in inflammatory markers with antidepressant response and long-term prognosis. **European Neuropsychopharmacology**, n. 54, p. 116-125, 2022.

LECHNER, K. et al. Weight-gain independent effect of mirtazapine on fasting plasma lipids in healthy men. **Naunyn Schmiedeberg's Archives Pharmacology**, v. 396, n. 9, p. 1999-1207, 2023.

LIN, N.D. et al. Hepatic outcomes among adults taking duloxetine: a retrospective cohort study in a US health care claims database. **BMC Gastroenterology**, n. 15, 134, 2015.

LIN, Z. et al. Dissecting Relations between Depression Severity, Antidepressant Use, and Metabolic Syndrome Components in the NHANES 2005-2020. **Journal Clinical Medicine**, v. 12, n. 12, 3891, 2023.

LIU, J. et al. High-content imaging of human hepatic spheroids for researching the mechanism of duloxetine-induced hepatotoxicity. **Cell Death Disease**, v. 13, n. 8, 669, 2022.

LI, X. et al. Effect of fluvoxamine on plasma interleukin-6 in patients with major depressive disorder: a prospective follow-up study. **Frontiers Psychiatry**, n. 14, 1163754, 2023.

KATANIĆ, J. et al. Drug interference with biochemical laboratory tests. **Biochemical Medicine (Zagreb)**, v. 33, n. 2, 020601, 2023.

MENON, V.; RANSING, R.; PRAHARAJ, S.K. Management of Psychiatric Disorders in Patients with Hepatic and Gastrointestinal Diseases. **Indian Journal Psychiatry**, v. 64, suppl. 2, p. S379-S393, 2022.

MIIDERA, H. et al. Association Between the Use of Antidepressants and the Risk of Type 2 Diabetes: A Large, Population-Based Cohort Study in Japan. **Diabetes Care**, v. 43, n. 4, p. 885-893, 2020.

NAVINÉS, R. et al. High S100B Levels Predict Antidepressant Response in Patients With Major Depression Even When Considering Inflammatory and Metabolic Markers. **International Journal Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 468-478, 2022.

PLADEVALL-VILA, M. et al. Risk of acute liver injury in agomelatine and other antidepressant users in four European countries: a cohort and nested case-control study using automated health data sources. **CNS Drugs**, v. 33, n. 4, p. 383-395, 2019.

RAISON, C.L. et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 1, p. 31-41, 2013.

RICHARDS-BELLE, A. et al. Associations of antidepressants and antipsychotics with lipid parameters: do CYP2C19/CYP2D6 genes play a role? A UK population-based study. **Journal Psychopharmacology**, v. 37, n. 4, p. 396-407, 2023.

SCOTT, F. et al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. **Journal Psychopharmacology**, v. 37, n. 3, p. 268-278, 2023.

SILVA, R.S. et al. Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. **Jornal Brasileiro Patologia Medicina Laboratorial**, n. 57, p. 1-15, 2021.

SOUSA, L.M.M. et al. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações. **RPER**, v. 1, n. 1, p. 45-54, 2018.

STUCHTEY, F.C. et al. Lipid Biomarkers in Depression: Does Antidepressant Therapy Have an Impact? **Healthcare (Basel)**, v. 10, n. 2, 333, 2022.

TAFSEER, S. et al. Bupropion monotherapy alters neurotrophic and inflammatory markers in patients of major depressive disorder. **Pharmacol Biochem Behav**, n. 200, 173073, 2021.

TELLES-CORREIA, D. et al. Psychotropic drugs and liver disease: A critical review of pharmacokinetics and liver toxicity. **World J Gastrointest Pharmacol Therapy**, v. 8, n. 1, p. 26-38, 2017.

UHER, R. et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. **American Journal Psychiatry**, v. 171, n. 12, p. 1278-1286, 2014.

VISENTIN, A.P.V. et al. Targeting inflammatory-mitochondrial response in major depression: current evidence and further challenges. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, n. 2020, 2972968, 2020.

VOGELZANGS, N. et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 7, p. 1624-1634, 2014.

VOICAN, C.S. et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. **American Journal Psychiatry**, v. 171, n. 4, p. 404-415, 2014.

VOICAN, C.S. et al. Liver Function Test Abnormalities in Depressed Patients Treated with Antidepressants: A Real-World Systematic Observational Study in Psychiatric Settings. **PLoS One**, v. 11, n. 5, e0155234, 2016.

XU, Y. et al. Serum cytokines-based biomarkers in the diagnosis and monitoring of therapeutic response in patients with major depressive disorder. **International Immunopharmacology**, n. 118, 110108, 2023.

WATTERS, A.J. et al.. Characterizing neurocognitive markers of familial risk for depression using multi-modal imaging, behavioral and self-report measures. **Journal Affective Disorders**, n. 253, p. 336-342, 2019.

ZHOU, Y.L. et al. Relationship between hippocampal volume and inflammatory markers following six infusions of ketamine in major depressive disorder. **Journal Affective Disorders**, n. 276, p. 608-615, 2020.

YANG, Q. et al. Sub-Acute Oral Toxicity of a Novel Derivative of Agomelatine in Rats in a Sex-Dependent Manner. **Frontiers Pharmacology**, n. 10, 242, 2019.