

Estudo bibliográfico sobre as potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos

Bibliographic study on potential drug interactions involving tricyclic antidepressants

Recebido: 21/06/2022 | Revisado: 30/06/2022 | Aceito: 05/08/2022 | Publicado: 06/08/2022

Landerson Guimarães Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8919-1258>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: landersongb@gmail.com

Omero Martins Rodrigues Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: omeromartins.farma@gmail.com

José Reinaldo Ferreira de Oliveira Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-4513>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: juniorferreira144@gmail.com

Alessandro Tavares da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9546-3865>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: alessandrofarmaceutico83@gmail.com

Resumo

A depressão vem atingindo uma considerável parte da população e representa uma das principais causas de incapacidade, resultando em aumento do uso de antidepressivos. Associações entre medicamentos podem ocasionar interações medicamentosas (IM), com potencial risco para o paciente. Acredita-se que a incidência de IM é de 3 a 5% em pacientes que usam menos de 4 medicamentos, atingindo 20% entre aqueles que usam de 10 a 20 medicamentos simultaneamente. Desta forma, o objetivo deste artigo é: Identificar as potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos e discutir a função do farmacêutico na prevenção e no manejo dessas interações. A metodologia adotada para o desenvolvimento deste estudo foi a pesquisa bibliográfica de cunho qualitativo descritivo, fundamentada em estudos já desenvolvidos. Para tal, buscou-se os materiais por meio das plataformas de pesquisa acadêmica online: Google Acadêmico, LILACS, Scielo, Periódicos CAPES e Pubmed, no período de 2013 a 2022 e as estratégias de busca foram baseadas nas combinações das palavras-chaves e nos idiomas português e inglês, e os operadores booleanos AND e OR. Verificou-se que dentre os antidepressivos mais envolvidos em interações medicamentosas destaca-se os antidepressivos tricíclicos. Contudo, por meio da assistência farmacêutica, pode-se prevenir e detectar reações adversas relacionadas a interações medicamentosas, alertar os prescritores e sugerir eventuais mudanças na posologia ou no esquema terapêutico, colaborando para melhorar a eficácia e segurança da farmacoterapia.

Palavras-chave: Antidepressivos; Interações medicamentosas; Segurança do paciente; Uso racional de medicamentos.

Abstract

Depression has been affecting a considerable part of the population and represents one of the main causes of disability, resulting in an increase in the use of antidepressants. Associations between drugs can cause drug interactions (DI), with potential risk for the patient. The incidence of DI is believed to be 3 to 5% in patients who use less than 4 medications, reaching 20% among those who use 10 to 20 medications simultaneously. Thus, the objective of this article is: To identify potential drug interactions involving tricyclic antidepressants and to discuss the pharmacist's role in preventing and managing these interactions. The methodology adopted for the development of this study was the bibliographic research of a descriptive qualitative nature, based on studies already developed. To this end, materials were searched through online academic research platforms: Google Scholar, LILACS, Scielo, CAPES Periodicals and Pubmed, from 2013 to 2022 and the search strategies were based on combinations of keywords and Portuguese and English languages, and the Boolean operators AND and OR. It was found that among the antidepressants most involved in drug interactions, tricyclic antidepressants stand out. However, through pharmaceutical care, it is possible to prevent and detect adverse reactions related to drug interactions, alert prescribers and suggest possible changes in dosage or therapeutic regimen, helping to improve the efficacy and safety of pharmacotherapy.

Keywords: Antidepressants; Drug interactions; Patient safety; Rational use of medicines.

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a depressão é um distúrbio mental, assinalado por tristeza constante e perda de interesse em ações que o indivíduo normalmente aprecia, seguida por uma incapacidade de efetivar atividades do cotidiano. Além disso, o paciente pode exibir perda de energia, mudança no apetite e/ou sono, ansiedade, concentração diminuída, indecisão, inquietação, sentimentos de inutilidade, culpa ou falta de esperança, além de pensamentos suicidas (OMS, 2017).

Reconhecida como problema de saúde pública, a depressão influencia inteiramente e de forma expressiva na vida econômica, pessoal, profissional e social do sujeito (Soares et al., 2021). O transtorno depressivo alcança 4,4% da população geral, sendo a principal causa de incapacidade, e parece atingir a cada ano um quantitativo maior de pessoas, sobretudo do sexo feminino. Entre os anos de 2005 e 2015, verificou-se um aumento de mais de 18% dos casos de depressão no mundo. Neste âmbito, conforme a Organização Mundial da Saúde, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão da América Latina e o segundo com maior prevalência nas Américas, perdendo apenas para os Estados Unidos. De acordo com estudos estatísticos, 5,8% dos brasileiros são diagnosticados com depressão (OMS, 2017). Por conseguinte, o consumo dos medicamentos caracterizados como antidepressivos é elevado e aumenta mais ainda, já que seus efeitos são abrangentes e aplicáveis para diversas enfermidades, como no controle da dor neuropática (Hennemann-Krause e Sredni, 2016), ou para o tratamento de sintomas como dor, insônia e náusea em pacientes com câncer (Marinho et al., 2019).

Os antidepressivos possuem a finalidade de inibir a recaptção de determinados neurotransmissores e/ou reduzir a sua destruição por meio do funcionamento de uma enzima denominada monoaminoxidase, que resulta em um aumento no nível de neurotransmissores na fenda sináptica (Parússulo et al., 2021).

Há no mercado farmacêutico, nos dias atuais, diversas classificações de fármacos antidepressivos e sua seleção deve ser fundamentada na eficácia do medicamento conforme as características dos sintomas do transtorno, efeitos adversos e histórico pessoal e familiar do paciente (Lelis et al., 2020; Rosa e Cavalcante (2018). Os antidepressivos são classificados em inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (Da Cruz et al., 2020).

Neste sentido, este estudo delimitou-se a entender as potenciais interações entre fármacos antidepressivos tricíclicos, este que foi o primeiro grupo de fármacos desenvolvido para o tratamento da depressão, a partir da década de 1940, tendo como protótipos a imipramina e a amitriptilina, com a síntese vários iminodibenzílicos. Isso deu novas possibilidades ao tratamento da depressão entre outros distúrbios do humor, psicoses e tratamento da dor crônica (Machado et al., 2019). Os antidepressivos tricíclicos agem sobre receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos, assim como histaminérgicos, alfa-adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, além de cumprirem ação sobre os canais de sódio da fibra miocárdica. Por atuarem em vários sítios de ação, promovem muitos efeitos desejáveis e indesejáveis, assim como potenciais interações medicamentosas (Kurrle et al., 2020).

As interações medicamentosas são consequência de alterações no efeito de um medicamento pela administração prévia ou simultaneamente de outro medicamento, de alimentos, de nutrientes ou até de alguns agentes químicos ambientais (Santos et al., 2019). Destaca-se que há a existência de interações medicamentosas benéficas ou desejáveis, que buscam tratar doenças coexistentes, diminuir efeitos adversos, delongar a duração do efeito, elevar a adesão ao tratamento, impedir ou retardar o aparecimento de resistência bacteriana, incrementar a eficácia ou possibilitar a diminuição de dose (Ferreira et al., 2019). As interações indesejáveis são as que produzem a diminuição do efeito ou o resultado contrário ao previsto, aumento na incidência e na sucessão de efeitos adversos e no custo da terapia, sem aumento da vantagem terapêutica (Luz et al., 2018).

O elevado número de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento de muitas enfermidades tem colaborado para o aumento dos riscos de interações medicamentosas entre os sujeitos que fazem uso de mais de um tipo de medicamento

(Tibiriçá et al., 2021). Dentre os fatores pertinentes ao uso de medicamentos, as prescrições múltiplas, o uso abusivo de medicamentos, a desinformação dos prescritores e dispensadores e a automedicação favorecem a ocorrência de interações medicamentosas (Bibiana et al., 2019).

Assim, as áreas de neuro e psicofarmacologia apresentam um interesse particular sobre a existência de interações medicamentosas e suas implicações clínicas, já que a prática da polifarmácia é muito freqüente nessas áreas, por conta da dificuldade de diagnóstico das doenças que as compreendem (Rang et al., 2016; Tibiriçá et al., 2021).

Destaca-se que os medicamentos antidepressivos tem consequências adversas que devem ser notadas e estão ligadas ao bloqueio de receptores: quando se tem o bloqueio de H1 (histamina) pode ocasionar sedação, bloqueio de receptores α adrenérgicos causam hipotensão postural e o bloqueio dos receptores muscarínicos pode promover a visão embaçada, boca seca e constipação (Junior et al., 2021). Parte daí entao a relevância social deste estudo, pela importância em identificar as potenciais interações medicamentosas no tratamento com antidepressivos tricíclicos, já que a depressão vem acometendo uma considerável parcela da população e representa uma das principais causas de incapacidade, levando a um aumento do uso de antidepressivos. Sua relevância acadêmica está por levar conhecimento aos profissionais da área da saúde sobre o manejo correto das interações, com o intuito de impedir efeitos adversos graves, circunstâncias de fracasso terapêutico ou até mesmo riscos de vida.

Desta forma, um estudo que foca no indivíduo que utiliza múltiplos medicamentos, aumentando o risco de interações medicamentosas, um dos principais problemas relativos aos medicamentos, tem sua importância por informar as potenciais interações medicamentosas em situações características de coadministração de medicamentos, sendo fundamental para diminuir impactos na saúde dos pacientes e nos custos para o sistema de saúde. Portanto é essencial conhecer a natureza, o risco e a gravidade potencial de se associar um ou mais medicamentos.

Neste contexto, o problema científico deste estudo é: Quais são as principais potenciais interações medicamentosas envolvendo a classe de fármacos antidepressivos tricíclicos?

Assim, na busca de responder a questão norteadora acima, o objetivo deste artigo é: Identificar as potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos e discutir a função do farmacêutico na prevenção e no manejo dessas interações.

2. Metodologia

A metodologia adotada para o desenvolvimento deste estudo foi a pesquisa bibliográfica do tipo integrativa, de cunho qualitativo descritivo, fundamentada em estudos já desenvolvidos.

Trata-se de um método que possui o objetivo de sintetizar resultados alcançados em pesquisas a respeito de um tema ou questão, de forma sistemática, ordenada e abrangente (Lira, 2019). Este tipo de revisão possui 6 etapas, de acordo com Ercole et al. (2014): desenvolvimento da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos na revisão, discussão dos resultados e exposição da revisão integrativa.

Para tal, buscou-se os materiais por meio das plataformas de pesquisa acadêmica online: Medline, LILACS, Scielo, Periódicos CAPES e Pubmed, através dos descritores (DeCS): antidepressivos (“antidepressive agents” e os sinônimos “antidepressant drugs”, “antidepressants”); interações medicamentosas (“drug interactions”).

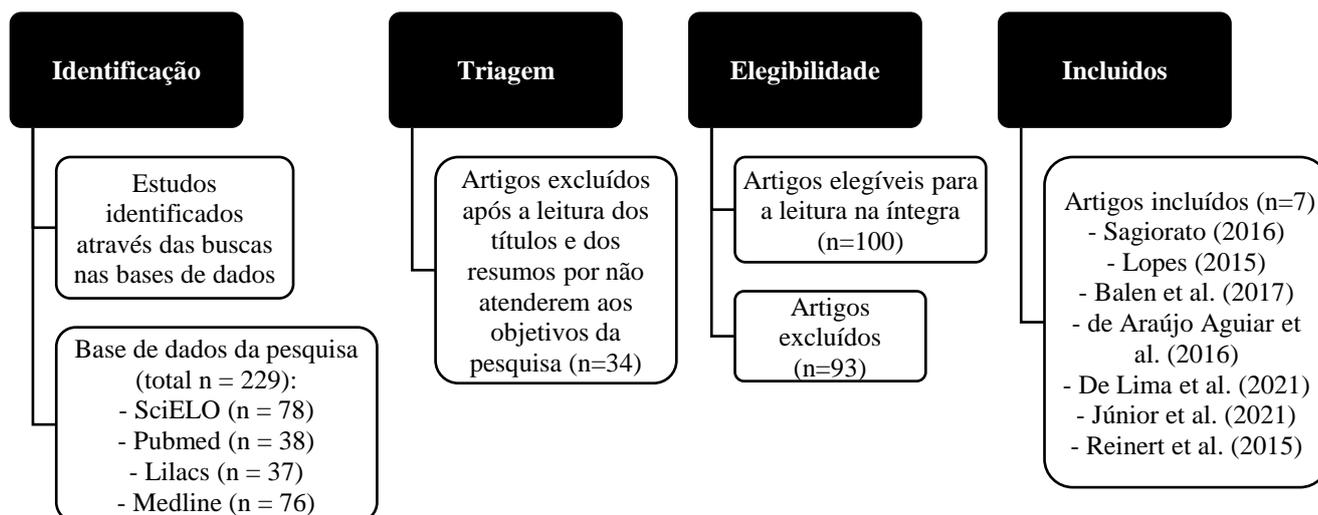
Os artigos selecionados foram publicados no período de 2013 a 2022 e as estratégias de busca foram baseadas nas combinações das palavras-chaves e nos idiomas português e inglês, e os operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos publicados em português e inglês, no período selecionado de 2013 a 2022, coerente com o tema exposto. Como critérios de exclusão, foram eliminadas as publicações que não retrataram a temática deste estudo, estudos publicados em outras línguas, estudos em duplicata e fora do recorte temporal estabelecido.

Depois do levantamento bibliográfico, realizou-se uma avaliação detalhada dos estudos encontrados, que compreendeu uma leitura exploratória, seletiva, analítica e interpretativa, com o intuito de agrupar somente estudos que contemplasse a presente temática. Após a seleção, os estudos elegíveis foram comparados e confrontados, para assim haver a discussão de seus resultados.

O método de busca de estudos seguido nesta revisão encontra-se na Figura 1.

Figura 1 - Método de busca de estudos seguido nesta revisão.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados

Diante da necessidade de se discutir as potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos, esta revisão integrativa analisou sete estudos que contemplavam os critérios de inclusão pré-determinados, a respeito da presente temática. Na Tabela 1, a seguir, tem-se a apresentação dos estudos incluídos neste artigo, segundo autores, títulos, objetivo e principais resultados.

Tabela 1 - Descrição dos estudos incluídos, segundo autores, títulos, objetivo e principais resultados.

Estudo	Autores	Título	Objetivo	Principais Resultados
1	2016 Sagiorato, É. D. C.	Abuso de antidepressivos tricíclicos: um plano de intervenção para a equipe de Saúde da Família São Judas, município de Ouro Fino, Minas Gerais.	Propor um plano de intervenção com o propósito de diminuir o uso abusivo de antidepressivos tricíclicos (ADT) e consequentemente, seus efeitos, como a dependência a estes psicofármacos.	Conclui-se que com este plano de intervenção possa desenvolver na comunidade e nos profissionais de saúde um processo de educação que permitirá uma boa abordagem em saúde mental e conhecimento real dos antidepressivos, sua ação, seus efeitos colaterais, suas indicações e alternativas
2	2015 Lopes, D. D. S.	O consumo de psicoativos: análise da psicofarmacologia de antidepressivos.	Entender os aspectos farmacológicos dos antidepressivos disponíveis no Brasil, os mais utilizados, os perfis de efeito colateral e interações farmacológicas.	Os ADTs apresentam boa eficácia devido a sua ação, aumentando os níveis de noraepinefrina e serotonina. Seu uso foi limitado devido o bloqueio dos receptores da histamina, colinérgico e alfa-adrenergico que promovem efeitos colaterais levando a baixa tolerância e risco de toxicidade.
3	2017 Balen, E., Giordani, F., Cano, M. F. F.,	Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos	Estimar a frequência e caracterizar as interações medicamentosas potenciais entre fármacos psicotrópicos	O presente estudo identificou uma alta frequência de interações medicamentosas potenciais envolvendo fármacos de controle especial e uma associação positiva entre o

	Zonzini, F. H. T., Klein, K. A., Vieira, M. H., & Mantovani, P. C.	psicotrópicos dispensados.	sujeitos a controle especial pela portaria 344/98 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os quais foram prescritos e dispensados em uma farmácia pública do Município de Cascavel, Paraná.	número de fármacos prescritos com a maior frequência dessas interações.
4	2016 de Araújo Aguiar, C. A., Rolim Campos, A., de Souza Macedo, F., & Paula Vasconcellos Abdon, A.	Ansiolíticos e antidepressivos dispensados na Atenção Básica: análise de custos e interações medicamentosas.	Identificar o quantitativo, descrever o custo dos fármacos e verificar as possíveis interações medicamentosas entre os ansiolíticos e antidepressivos dispensados pela farmácia básica dos municípios do estudo.	O medicamento em maior uso foi o amitriptilina, seguido pelo diazepam e fluoxetina. Apesar dos antidepressivos constituírem 54% das unidades de medicamentos dispensadas, o seu custo correspondeu a 72% dos gastos com ansiolíticos e antidepressivos. Foi verificada a existência de interações medicamentosas importantes entre os medicamentos do estudo.
5	2021 De Lima, D. M., Nobre Sombra, N. N., Medino Malveira, S. K., Araújo Rocha, A. K., & Rodrigues Bachur, T. P.	Perfil das intoxicações por antidepressivos registrados em um centro de informação e assistência toxicológica.	Caracterizar as intoxicações por antidepressivos e analisar os fatores associados a essas intoxicações a partir dos registros do Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATOX) de Fortaleza/CE.	Há necessidade de maior controle sobre o acesso a esses medicamentos, destacando o papel da equipe multiprofissional na promoção e prevenção da saúde. O acompanhamento adequado dos pacientes em uso desses medicamentos é fundamental, assim como a conscientização por meio de medidas preventivas que visam alertar os usuários sobre os riscos pertinentes ao uso inadequado dessas substâncias.
6	2021 Júnior, C. L. F., Seixas, S. R. S., Cruz, C. D. S. S., & Pinheiro, M. L. P.	Análise das interações medicamentosas em prescrições de psicotrópicos de pacientes de um município de Minas Gerais e fatores relacionados.	Identificar as principais interações medicamentosas entre psicotrópicos presentes em prescrições de pacientes de um município de Minas Gerais, e buscar associação com a procura pelos serviços de saúde, através dos registros em prontuários.	Interações entre psicotrópicos devem ser colocadas no contexto clínico do paciente para que seja minimizado o seu impacto, e ferramentas de análise de interação tornam-se úteis para identificação e manejo das associações.
7	2015 Reinert, C. D. A., Ribas, M. R., Zimmermann, P. R.	Interação medicamentosa entre antineoplásicos e antidepressivos: análise de pacientes do ambulatório de oncologia de um hospital geral.	Verificar a prevalência de interação medicamentosa entre antineoplásicos e antidepressivos.	O uso simultâneo de antidepressivos e antineoplásicos é frequente. Sendo assim, para reduzir os efeitos adversos prejudiciais, as possíveis interações medicamentosas devem ser identificadas antes que os antidepressivos sejam prescritos para pacientes oncológicos.

Fonte: Autoria própria.

Diante dos resultados alcançados, verificou-se a importância de se debater esta temática, por se tratar de fármacos que atuam em vários sítios de ação, promovendo muitos efeitos desejáveis e indesejáveis, assim como potenciais interações medicamentosas.

4. Discussão

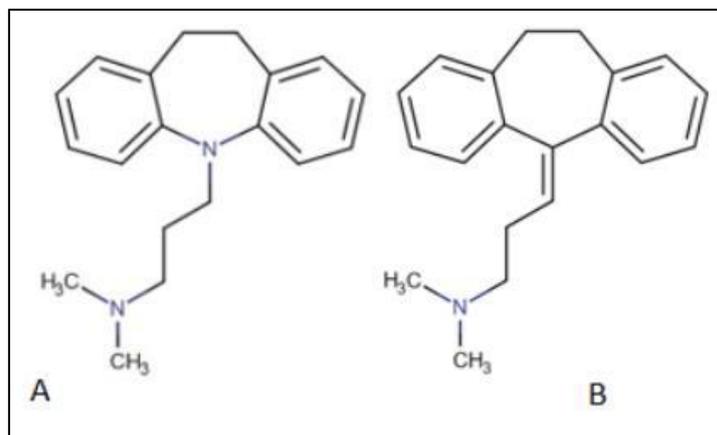
Dentre os estudos selecionados nesta revisão, Sagiorato (2016), De Lima et al. (2021), de Araújo Aguiar et al. (2016) e Reinert et al. (2015) afirmam que os antidepressivos possuem sua classificação conforme a sua estrutura química ou ação farmacológica. Os antidepressivos tricíclicos, foco deste estudo, são caracterizados pela estrutura cíclica. Enquanto que para as outras classes, a classificação é realizada a partir do seu mecanismo de ação.

A classe de antidepressivos tricíclicos possui tais como principais fármacos disponíveis no mercado: Amitriptilina,

clomipramina, desipramina, imipramina e nortriptilina (Rang et al, 2016).

Segundo Sagiorato (2016), o primeiro grupo de fármacos desenvolvido para o tratamento da depressão foi denominado como antidepressivos tricíclicos, interesse deste estudo, tendo como protótipos a imipramina (Figura 2a) e a amitriptilina (Figura 2b).

Figura 2 - Estrutura da (A) imipramina e (B) amitriptilina, representantes da classe dos antidepressivos tricíclicos.



Fonte: Rang et al. (2016).

De acordo com a literatura, como Ismayilov e Celikel (2022) e Silva et al. (2021), medicamentos são cada vez mais empregados para prevenção, tratamento de sintomas ou cura de doenças, geralmente em associações que tem a finalidade de potencializar efeitos terapêuticos, reduzir efeitos adversos e/ou reduzir doses terapêuticas. Contudo, muitas vezes as prescrições são realizadas por vários médicos, sem o conhecimento de outros medicamentos que já estão sendo usados pelo paciente. E este uso concomitante pode ocasionar interação medicamentosa, com potencial risco para o paciente.

No estudo de Lopes (2015), o autor afirma que em todo o mundo, os indivíduos contam com medicamentos para prevenir, diminuir a morbidade e curar um quantitativo cada vez maior de doenças. Entretanto, é importante reconhecer as implicações favoráveis dos medicamentos e diminuir os perniciosos, ou seja, cada medicamento possui vários desafios para gerar um benefício aceitável quanto ao risco.

Verificou-se que os principais objetivos da associação medicamentosa são: potencialização dos efeitos terapêuticos, redução de efeitos adversos, redução de doses terapêuticas, prevenção de resistência, ganho de ações múltiplas e amplas e promover maior comodidade ao paciente.

De acordo com Varallo (2013) e Leão et al. (2014), as interações medicamentosas acontecem quando as ações de um medicamento (vítima, objeto, substrato) são modificadas pelo uso simultâneo ou anterior de outros (perpetrador, precipitante, medicamento interagente), sendo que essa mudança pode ocasionar redução da eficácia (mesmo fracasso terapêutico) ou aumento de efeitos farmacodinâmicos que geram eventos medicamentosos adversos.

Desta forma, verifica-se o quanto é muito importante que os profissionais da saúde tenham conhecimento a respeito dos potenciais riscos destas interações (Lopes, 2015).

O emprego de diversos medicamentos é realizado pelos clínicos na busca de melhorar a eficácia terapêutica ou para diminuir os efeitos adversos de agentes farmacológicos; contudo, existem muitas circunstâncias em que as associações são inúteis e até prejudiciais. São aquelas realizadas de forma aleatória, sem qualquer embasamento farmacológico, denominadas de ocasionais e são recomendadas, na maioria das vezes, por leigos no assunto ou pelo próprio paciente por automedicação.

Sabe-se que Potenciais Interações Medicamentosas podem ser favoráveis, quando promovem melhora no efeito terapêutico ou diminuem a toxicidade, contudo, podem ser prejudiciais quando promovem o surgimento de reações adversas ou

reduzem o efeito de um ou ambos os fármacos (Leão et al., 2014).

Sagiorato (2016), em seu estudo, atenta para a incidência de interações medicamentosas, que oscila entre 3-5% para pacientes em uso de diversos medicamentos, aumentando para 20%, ou ainda mais em doentes fazendo o uso de 10 a 20 fármacos.

Balen et al. (2017) destaca, neste contexto, um problema grave existente no país, que é a automedicação, onde a sociedade moderna busca no medicamento uma solução imediatista e milagrosa para seus insucessos, frustrações e patologias, o que pode ser nitidamente visto em muitas farmácias e drogarias no país, onde se observa um consumo excessivo de medicamentos para o tratamento da disfunção erétil, obesidade, alopecia e outros problemas (Gotardelo et al., 2014; Quemel et al., 2021).

Conforme Bibiana et al. (2019), dentre os fatores que colaboram para o consumo abusivo de medicamentos, ressalta-se a quantidade alta de especialidades farmacêuticas, algumas desnecessárias ou com potencial tóxico; automedicação incitada por amigos, parentes e vizinhos; a propaganda excessiva de medicamentos em veículos de comunicação, estimulando o uso dos mesmos.

Nos estudos de Yamagata et al. (2018) e Scignoli et al. (2016), destacam-se que as interações medicamentosas podem ocasionar aumento no número de internações hospitalares, com aumento de gastos para o sistema de saúde; e para pacientes já internados, pode ser razão para prolongamento do tempo de hospitalização.

Para de Araújo Aguiar et al. (2016), as interações medicamentosas podem acontecer já durante o processo de preparação da medicação (incompatibilidade medicamentosa ou interação farmacêutica). E podem acontecer ainda depois da administração do medicamento, abrangendo a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação) dos fármacos envolvidos, ou abrangendo a farmacodinâmica, quando se relacionam ao efeito farmacológico propriamente dito, seja este por conta do mecanismo de ação envolvendo ligação ao mesmo receptor farmacológico ou receptores diferentes.

De tal modo, as IM são classificadas conforme a etapa em que acontecem: farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica (Scignoli et al., 2016). Onde, segundo Bertollo et al. (2014), as interações farmacêuticas são eventos físico-químicos e acontecem durante o preparo e administração de dois ou mais medicamentos, ou seja, quando administrados na mesma solução ou misturados no mesmo recipiente. As interações podem causar perda de atividade de um ou ambos os fármacos ou potencialização de efeitos adversos. Quando as IM impactam na absorção, distribuição, metabolização ou excreção de fármacos, são denominadas de interações farmacocinéticas, podendo mudar tanto a magnitude como o começo e duração do efeito (Scignoli et al., 2016). Quando ocasionam mudanças no efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento, são denominadas interações farmacodinâmicas. Na maioria das vezes, essa mudança acontece nos receptores farmacológicos ou por meio de mecanismos específicos, podendo gerar efeitos sinérgicos ou antagônicos (Balén et al., 2017).

Na pesquisa de De Lima et al. (2021), verificou-se que as interações medicamentosas podem ainda ser classificadas conforme a sua gravidade, considerando-se interações medicamentosas “menor” quando ocasionam efeitos clínicos restritos; algumas manifestações podem compreender um aumento na frequência ou gravidade de efeitos colaterais, porém em geral não demandam alteração de terapia medicamentosa. Na interações medicamentosas moderada, a interação ocasiona exacerbação do quadro clínico e pode exigir alterações na terapia medicamentosa. Por fim, a interações medicamentosas grave acontece quando suas implicações podem gerar danos severos, necessitando-se intervenção médica para reduzir ou prevenir reações adversas graves.

Luz et al. (2018) afirmam que o impacto das interações entre medicamentos é influenciado por fatores como a idade, condições patológicas e polimorfismo genético, como em algumas das principais isoformas do sistema citocromo P450.

Diante da temática do presente estudo, destaca-se a pesquisa de Sagiorato (2016), em que ele afirma que a síndrome depressiva está geralmente associada a outras patologias crônicas, o que pode causar piores evoluções, pior adesão ao tratamento estabelecido e uma piora na qualidade de vida.

E neste contexto, a ocorrência de interações medicamentosas é mais frequente quando existem comorbidades e uso de

múltiplos medicamentos. Assim, a assistência farmacêutica pode contribuir para uma terapia farmacológica bem-sucedida, e maior bem-estar do paciente.

De Lima et al. (2021) afirma em seu estudo que entre as ações do farmacêutico relativas à terapia medicamentosa, uma maneira de colaborar para a segurança do paciente é desenvolver revisões das prescrições em busca de potenciais interações medicamentosas. O farmacêutico atua ainda nas análises de prescrições, na participação em visitas clínicas e na realização de intervenções a respeito dos erros identificados. De acordo com Junior et al. (2021), estas ações são chamadas de estratégias para aumentar a segurança no processo do uso de medicamentos.

O profissional farmacêutico ajuda ainda na identificação de potenciais interações medicamentosas, fazendo o uso de bases de dados, que compilam dados de potenciais interações medicamentosas publicados em diversos periódicos, promovendo, assim, o acesso a informações de qualidade, de forma a distinguir potenciais interações medicamentosas potencialmente graves de outras de menor relevância clínica (Reinert et al., 2015).

Algumas destas bases oferecem informações muito completas sobre as potenciais interações medicamentosas mais bem documentadas e, assim, estas bases acabam sendo muito usadas na prática clínica, assim como em trabalhos de investigação prospectiva e retrospectiva de prescrições. O padrão ouro é o sistema MicromedexDrugReax®, bem empregado em publicações internacionais e também em trabalhos realizados em universidades brasileiras, por ter sido disponibilizado pelo Portal Capes até o ano de 2019 (Backes, 2013).

O quadro 1 exhibe uma síntese das interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos encontrados na revisão de literatura, conforme o tipo de interações medicamentosas, ou seja, farmacocinética ou farmacodinâmica, e sua classificação segundo sua gravidade, e os potenciais efeitos de acordo com a base de dados Drugs.com.

Quadro 1 - Classificação das interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos, conforme a gravidade; de acordo com o tipo de interações medicamentosas, diferenciam-se entre farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD) ou informação não encontrada (?); bem como potenciais efeitos das interações segundo a base de dados Drugs.com.

Interação medicamentosa	Classificação	Efeitos da IM
Amitriptilina ou nortriptilina + haloperidol	GRAVE PK	Pode causar prolongamento do intervalo QT (arritmias cardíacas, cansaço, tontura, desmaio, confusão, tremor, dificuldade em respirar). Podem ocorrer efeitos adversos excessivos da nortriptilina, como boca seca, distúrbios visuais, retenção urinária, tontura, constipação e convulsões
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina + antidepressivos tricíclicos (amitriptilina ou nortriptilina + fluoxetina ou paroxetina ou sertralina)	GRAVE PK	A coadministração pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos e potencializar o risco de síndrome serotoninérgica (SS).
Desipramina + nefazodona	GRAVE ?	Pode levar a síndrome serotoninérgica (confusão, alucinação, convulsão, alterações extremas da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, febre, sudorese excessiva, tremores, visão turva, músculo espasmo ou rigidez, incoordenação, náusea, vômito e diarreia).
Amitriptilina ou paroxetina + linezolid	GRAVE PK	Pode levar à síndrome serotoninérgica.
Venlafaxina + clomipramina ou nortriptilina	GRAVE PK	Pode levar à síndrome serotoninérgica.
Desipramina + cetoconazol	Moderada ?	Pode causar prolongamento do intervalo QT (assintomática).
Imipramina + cetoconazol	Moderada PK	Pode aumentar os níveis sanguíneos da imipramina, causando sonolência, boca seca, visão turva, constipação ou retenção urinária.
Amitriptilina + biperideno	Moderada ?	Podem ocorrer prolongamento do intervalo QT (assintomática).
Amitriptilina + midazolam	Moderada ?	Pode causar efeitos colaterais como tonturas, sonolência, confusão e dificuldade de concentração

Fonte: Adaptado de Drugs.com (2020).

Sabe-se que na prática clínica, geralmente, dá-se mais importância às interações medicamentosas graves, contudo muitas das interações medicamentosas que apresentam baixo potencial lesivo aos pacientes, podem ocasionar complicações, como a interação entre amitriptilina/nortriptilina e haloperidol, da qual já foram relatados diversos eventos adversos, sendo que entre eles alguns são mais sérios, como alteração na pressão arterial, convulsões e disritmias. Outras interações medicamentosas podem gerar efeitos colaterais graves, podendo sobretudo levar o paciente a óbito, o que intensifica a importância do conhecimento e da identificação precoce na atuação do profissional farmacêutico (De Lima et al., 2021; Reinert et al., 2015).

A associação de fluoxetina e antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina ou nortriptilina, pode ocasionar um aumento nos níveis plasmáticos e causar toxicidade (delírios e convulsões). Caso a dose da fluoxetina não seja diminuída, essa interações medicamentosas pode até levar à morte por toxicidade crônica da amitriptilina (Ismayilov & Celikel, 2022).

Nos estudos de Reinert et al. (2015) e Balen et al. (2017), os autores destacam que a imipramina é um antidepressivo com elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas. Quando administrado junto com ácido acetilsalicílico, tem-se uma diminuição nessa ligação, e por consequência, maior concentração de fármaco livre, elevando a gravidade dos efeitos adversos da imipramina.

Para Junior et al. (2021), distintas isoenzimas do CYP estão envolvidas no metabolismo da imipramina e seu metabólito ativo desipramina. A enzima CYP2D6 está envolvida sobretudo na via da hidroxilação e a desmetilação parece ser mediada por pelo menos três isoformas diferentes, CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4.

O metabolismo desse antidepressivo é impactado por outros fármacos que induzem ou inibem essas enzimas. Nos estudos de Junior et al. (2021), Lopes (2015) e Kurrle et al. (2020), o efeito do cetoconazol, um inibidor específico do CYP3A4 sobre a imipramina e desipramina, notou-se mudanças na cinética da imipramina, após inibição do CYP3A4, ocasionando redução da depuração e prolongamento da meia-vida.

De acordo com Lopes (2015) e Machado et al. (2019), nefazodona é um inibidor e substrato do CYP3A4, que inibe fracamente CYP2D6, contudo não inibe CYP1A2. Já a desipramina, é metabolizada inclusive pela CYP2D6. Um estudo em que se teve a coadministração dos dois antidepressivos, mostrou que a nefazodona não muda a farmacocinética da desipramina, sendo a administração combinada segura e bem tolerada.

Machado et al. (2019) destaca que a associação entre antidepressivos tricíclicos e anticolinérgicos também é frequente. Por exemplo, as associações de amitriptilina e butilbrometo de escopolamina, ou amitriptilina e biperideno, podem aumentar o surgimento de reações adversas associadas aos seus efeitos bloqueadores nos receptores de acetilcolina, como xerostomia, visão turva, retenção urinária, constipação e taquicardia.

Em um estudo desenvolvido por Cremonesi (2020) e Reinert et al. (2015), um paciente que empregava atenolol e hidroclorotiazida para tratamento da hipertensão arterial e amitriptilina para transtorno depressivo grave, precisou realizar uma cirurgia, onde recebeu midazolam no préoperatório e fentanila como anestésico. Durante o monitoramento, observou-se mudança na pressão arterial e frequências cardíaca, tendo hipotensão arterial e bradicardia. Com a administração do midazolam, a hipotensão foi acentuada pela vasodilatação arterial, como consequência da redução da resistência vascular sistêmica induzida por anestésicos, o que potencializa o efeito dos outros fármacos empregados.

Desta forma, verifica-se mais uma vez, a importância da atuação do farmacêutico, um profissional diretamente envolvido com medicamentos, sendo necessário e emergencial nos serviços de saúde, já que a proximidade e a cumplicidade entre o paciente e o profissional colabora muito para controlar a hipertensão, doença crônica que tanto prejuízo leva ao serviço público de saúde e é o que determina os conceitos da atenção farmacêutica (Sagiorato, 2016; Tibiriçá Corrêa et al., 2021).

Assim, percebe-se que o papel do farmacêutico perante a sociedade, afim de evitar interações medicamentosas entre antidepressivos: o de agente de saúde, direcionado cada vez mais a orientar o paciente sobre o uso dos medicamentos, atendendo-os naquilo que o paciente tem de mais valioso e profundo, ou seja, a sua vida e a sua saúde. Para Yamagata et al. (2018), apenas

com a atenção farmacêutica é que a sociedade vai se livrar das doenças iatrogênicas, ou seja, doenças ocasionadas pelo uso impróprio dos medicamentos.

Verificou-se que essas doenças e quadros de intoxicação ocasionados por associações entre antidepressivos tricíclicos, podem levar à morte ou, quando não, causar transtornos ao paciente e gerar prejuízos aos sistemas público e privado de saúde.

De acordo com Varallo et al. (2013), Soares et al. (2021) e Scignoli et al. (2016), neste contexto, o profissional farmacêutico atua em busca de atingir as seguintes metas:

a) A orientação integral do usuário, direcionada ao acesso aos medicamentos de que precisa, tanto no âmbito da ABS como nos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica e da farmácia popular.

b) A educação do usuário sobre seus medicamentos e problemas de saúde, de modo a aumentar sua autonomia sobre o tratamento e a promover o autocuidado apoiado.

c) A promoção da adesão do usuário aos medicamentos, por meio da orientação terapêutica, da redução da complexidade do tratamento e da provisão de recursos que apoiem o uso de medicamentos.

d) A otimização da farmacoterapia, através da revisão da polimedicação e, quando possível, da redução da carga de comprimidos e do custo do tratamento.

e) A avaliação da efetividade dos tratamentos e o ajuste da farmacoterapia, quando necessários, com o prescritor e a equipe de saúde.

f) A identificação, a prevenção e o manejo de erros de medicação, interações medicamentosas, reações adversas e riscos associados aos medicamentos.

No contexto da presente temática, os estudos de De Araújo Aguiar et al. (2016) e Balen et al. (2017) verificaram que várias estratégias de intervenção farmacêutica já foram testadas em estudos controlados randomizados, e muitas mostraram gerar bons resultados de saúde para os usuários e para o sistema de saúde:

a) Ações de revisão da farmacoterapia - consistem na avaliação, por parte do farmacêutico, de todos os medicamentos usados pelos usuários, prescritos e não prescritos, identificando problemas como interações medicamentosas ou baixa adesão ao tratamento, que possam estar comprometendo os efeitos terapêuticos, e sugerir soluções ao usuário e à equipe;

b) Ações de conciliação dos medicamentos - consistem na recolha completa da história de medicação dos usuários, nos momentos de transição entre níveis assistenciais.

Desta forma, os usuários que mais se beneficiam da assistência farmacêutica são aqueles com maior risco de sofrerem dano relacionado ao uso de medicamentos, principalmente usuários que usam diversos medicamentos simultaneamente (sobretudo cinco ou mais medicamentos distintos por dia), dentre eles antidepressivos tricíclicos. Assim, estes pacientes diminuem o risco de falha terapêutica, de interações medicamentosas, de erros de medicação ou de ocorrência de reações adversas aos medicamentos, reduzindo suas vulnerabilidades a sofrerem hospitalizações, ocasionadas por medicamentos ou pelo agravamento de condições crônicas.

5. Considerações Finais

O objetivo central deste artigo foi identificar as potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos e discutir a função do farmacêutico na prevenção e no manejo dessas interações, e assim, a partir dos resultados obtidos nesta revisão, pôde-se constatar que a depressão está frequentemente associada a outras patologias crônicas, o que pode ocasionar aumento do número de medicamentos empregados e interações medicamentosas.

Essas interações medicamentosas podem elevar os efeitos colaterais, reduzir a eficácia de outros medicamentos, impactando no resultado do tratamento, podendo levar a piora na saúde e, muitas vezes, levar os pacientes a situações de risco. Sendo que, foi possível entender, a partir deste estudo que dentre os antidepressivos mais envolvidos em interações

medicamentosas, destaca-se os antidepressivos tricíclicos.

A maioria das interações medicamentosas aqui expostas e debatidas foram classificadas pela base de dados Drugs.com como graves ou moderadamente graves, ou seja, apresentam riscos potenciais, podendo ser necessárias intervenções para reduzir ou impedir os efeitos adversos, incluindo, se necessário, a troca de terapia.

E neste contexto, constatou-se a necessidade dos serviços de assistência farmacêutica, pela sua prática profissional centrada no paciente, na sua história de medicamentos, seus sintomas, sua administração correta, sendo eficiente principalmente por prestar informações básicas essenciais para o uso correto e seguro do medicamento, com o intuito de evitar ou reduzir possíveis interações medicamentosas potencialmente graves. Assim, a partir da assistência farmacêutica, o paciente que faz uso de antidepressivo tricíclico tem melhora na sua qualidade de vida, a partir de um manejo correto de seus medicamentos, evitando interações que podem desencadear falha na terapêutica ou severos efeitos adversos ao paciente.

Para estudos futuros, sugere-se desenvolver um estudo de campo, ou estudo de caso, em unidades de saúde para desenvolver um levantamento das potenciais interações medicamentosas envolvendo antidepressivos tricíclicos, e a partir daí, expor a atuação do profissional farmacêutico na prevenção e no manejo dessas interações.

Referências

- Backes, P. (2013). *Identificação e avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrição de pacientes internados no Hospital Universitário da UFSC*. 151 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina.
- Balen, E., Giordani, F., Cano, M. F. F., Zonzini, F. H. T., Klein, K. A., Vieira, M. H., & Mantovani, P. C. (2017). Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 66, 172-177.
- Bertollo, A. L., Demartini, C., & Piato, A. L. (2014). Interações medicamentosas na clínica odontológica. *Revista Brasileira de Odontologia*, 70(2), 120.
- Bibiana, B. G., Floriano, S. R., & Borges, M. S. (2019). Avaliação das interações medicamentosas em prontuários de pacientes de uma unidade básica de saúde. *Journal of applied pharmaceutical Sciences*, 5(10), 9-27.
- Cremonesi, E. (2020). Interações de Drogas e Anestesia. Parte II Problemas Relacionados com Diversos Grupos Farmacológicos. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 33(6), 469-480.
- Da Cruz, A. F. P., Melho, V. M., De Souza, B. F. X., Silva, G. R., Silva, P. E. E. M., & Carvalho, S. J. (2020). Fármacos antidepressivos. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 2(2), 27-34.
- de Araújo Aguiar, C. A., Rolim Campos, A., de Souza Macedo, F., & Paula Vasconcellos Abdon, A. (2016). Ansiolíticos e antidepressivos dispensados na Atenção Básica: análise de custos e interações medicamentosas. *JBES: Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, 8(2).
- De Lima, D. M., Nobre Sombra, N. N., Medino Malveira, S. K., Araújo Rocha, A. K., & Rodrigues Bachur, T. P. (2021). Perfil das intoxicações por antidepressivos registrados em um centro de informação e assistência toxicológica. *RevInter*, 14(3).
- Drugs. *Classificação IM*. 2020.
Disponível em: <<http://www.Drugs.com>>
Acesso em: 20 abr. 2022.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12.
- Ferreira, T. B., Breder, R. P., & Mendes, R. D. F. (2019). Interações medicamentosas: o uso do anticoncepcional oral concomitante a rifampicina, um antibiótico. *Anais do Seminário Científico do UNIFACIG*, (5).
- Gotardelo, D. R., Fonseca, L. S., Masson, E. R., Lopes, L. N., Toledo, V. N., Faioli, M. A., ... & Andrade, R. B. L. (2014). Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base populacional. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 9(31), 111-118.
- Hennemann-Krause, L., & Sredni, S. (2016). Systemic drug therapy for neuropathic pain. *Revista Dor*, 17, 91-94.
- Ismayilov, A. S., Celikel, G. (2022). Efeitos dos antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina na superfície ocular. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, (ahead).
- Júnior, C. L. F., Seixas, S. R. S., Cruz, C. D. S. S., & Pinheiro, M. L. P. (2021). Análise das interações medicamentosas em prescrições de psicotrópicos de pacientes de um município de Minas Gerais e fatores relacionados. *Brazilian Journal of Development*, 7(12), 120372-120385.
- Kurrle, L. C. A., Barbisan, F., Gerontologia, P. P. G., Lampert, M. A., Marques, L. P. S., da Cruz, I. B. M., ... & Farmacologia, P. P. G. (2020). Tratamento com antidepressivos tricíclicos aumentam as chances de delirium em idosos. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, 17(2).
- Leão, D. F. L., Moura, C. S. D., & Medeiros, D. S. D. (2014). Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória

da Conquista (BA), Brasil. *Ciência & saúde coletiva*, 19, 311-318.

Lelis, K. D. C. G., Brito, R. V. N. E., Pinho, S. D., & Pinho, L. D. (2020). Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, (23), 9-14.

Lira, B. C. (2019). *Passo a passo do trabalho científico*. Editora Vozes.

Lopes, D. D. D. S. (2015). O consumo de psicoativos: análise da psicofarmacologia de antidepressivos. *FACIDER-Revista Científica*, (7).

Luz, V., Marques, M. S., & de Jesus, N. N. (2018). Riscos de interações medicamentosas presentes nos receituários de pacientes hipertensos e diabéticos: uma revisão bibliográfica. *Revista de Psicologia*, 12(40), 793-806.

Machado, C. D. S., Foletto, V. S., Motta, A., Mainardi, A., Horner, A., & Horner, R. (2019, May). Atividades de um antidepressivo tricíclico: revisão de literatura. In *Congresso Internacional em Saúde* (No. 6).

Marinho, T. N., do Nascimento, L. M., & Nicoletti, C. D. (2019). Depressão entre universitários: revisão integrativa dos medicamentos antidepressivos mais utilizados entre os acadêmicos de universidades no Brasil. *Semiozes*, 13(4), 15-33.

OPAS/WHO. (2017). *Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde, OMS lança a campanha "Vamos conversar"*. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:comdepressao-no-topo-da-lista-de-causas-de-problemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamosconversar&Itemid=839>. Acesso em: 20 abr. 2022.

Parússulo, R. M., de Senna Junior, V. A., da Silva, M. S., Pugliese, F., & de Andrade, L. G. (2021). Os antidepressivos tricíclicos no tratamento de adolescentes com tendência ao suicídio. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(9), 930-944.

Quemel, G. K. C., Da Silva, E. P., Conceição, W. R., Gomes, M. F., Rivera, J. G. B., & Quemel, G. K. C. (2021). Revisão integrativa da literatura sobre o aumento no consumo de psicotrópicos em transtornos mentais como a depressão. *Brazilian Applied Science Review*, 5(3), 1384-1403.

Rang, R., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2016). Fármacos antidepressivos. In: RANG, H.P. et al. *Rang & dale farmacologia*. Elsevier Brasil, Cap. 47. p. 570-588.

Reinert, C. D. A., Ribas, M. R., Zimmermann, P. R. (2015). Interação medicamentosa entre antineoplásicos e antidepressivos: análise de pacientes do ambulatório de oncologia de um hospital geral. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 37, 87-93.

Reis, W. C. T., Scopel, C. T., Correr, C. J., & Andrzejewski, V. M. S. (2013). Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Einstein* (Sao Paulo), 11(2), 190-196.

Rosa, I. S. S., & Cavalcante, M. S. (2018). *Breve relato dos antidepressivos tricíclicos, incluindo o efeito terapêutico do cloridrato de bupropiona*.

Sagiorato, É. D. C. (2016). *Abuso de antidepressivos tricíclicos: um plano de intervenção para a equipe de Saúde da Família São Judas, município de Ouro Fino, Minas Gerais*.

Santos, J. D. S., Giordani, F., & Rosa, M. L. G. (2019). Interações medicamentosas potenciais em adultos e idosos na atenção primária. *Ciência & saúde coletiva*, 24, 4335-4344.

Scrignoli, C. P., Teixeira, V. C. M. C., & Leal, D. C. P. (2016). Interações medicamentosas entre drogas mais prescritas em unidade de terapia intensiva adulta. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, 7(2).

Silva, V. T., Coelho, L. M. M., Santos, D. B., Martins, L. S., & Santos, G. B. (2021). Intoxicação por medicamentos: uma revisão de literatura com abordagem no tratamento. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 23, e6781-e6781.

Soares, F. C., Ramos, T. B., Bokehi, R. C., Bokehi, J. R., & de Castilho, S. R. (2021). Qualidade da informação disponível na internet sobre depressão e antidepressivos. *Research, Society and Development*, 10(10), e38101018509-e38101018509.

Tibiriçá Corrêa, L., de Fátima Veiga Gouveia, M. R., Aparecida Nicoletti, M., Lopes Ricci, E., Peña Muñoz, J. W., & Rinaldi Fukushima, A. (2021). Efeitos indesejáveis e respostas farmacológicas dos antidepressivos. *RevInter*, 14(1).

Varallo, F. R., Costa, M. A., & Mastroianni, P. C. (2013). Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 34(1).

Yamagata, A.T. et al. (2018). Perfil dos estudos de interações medicamentosas potenciais em hospitais brasileiros: revisão integrativa. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 9(4):1-9.