FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO – FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE
CURSO DE BIOMEDICINA
CAMILA SOARES

ANTIDEPRESSIVOS: OS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA COMO PRINCIPAL DROGA DE ESCOLHA

IGUATAMA – MG
2025

CAMILA SOARES

ANTIDEPRESSIVOS: OS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA COMO PRINCIPAL DROGA DE ESCOLHA

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da Faculdade de Iguatama – FEVASF como requisito parcial para aprovação na matéria de Trabalho de Conclusão de Curso II.
Orientadora: Profa. Dra. Bárbara Andrade de Carvalho

IGUATAMA – MG

2025

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central “Alto São Francisco”

S676a Soares, Camila.

Antidepressivos: os inibidores seletivos da recaptação de serotonina como principal droga de escolha / Camila Soares. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2025.
43 f.
Orientador: Prof. Dra. Bárbara Andrade de Carvalho.

Trabalho de Conclusão de Curso Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2025.

1. Depressão. 2. Inibidores seletivos da recaptação da Serotonina. ISRS. 3. Tratamento farmacológico. 4. Soares, Camila. I. Titulo.

CDU 615.2

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária Lorena Melo -
CRB6-4276

CAMILA SOARES

ANTIDEPRESSIVOS: OS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA COMO PRINCIPAL DROGA DE ESCOLHA

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da Faculdade de Iguatama – FEVASF como requisito parcial para aprovação na matéria de Trabalho de Conclusão de Curso II.

BANCA EXAMINADORA

_____

Profa. Dra. Bárbara Andrade de Carvalho

Orientadora

_____

Profa. Esp. Rayane Gabriela Pedrosa Campideli

Examinador

_____

Profa. Dra. Mariana Teixeira de Faria

Examinador

Iguatama, 8 de julho de 2025.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse, concedendo-me força, sabedoria, discernimento e persistência para que eu pudesse passar por este obstáculo. Graças a tudo o que Ele me concedeu, eu consegui vencer.

Agradeço à minha avó, Juventina e ao meu avô Otaviano, meus pais, Fernanda e Isac e meus tios Ivan, Geisa e Ana Paula, por todo o apoio, dedicação, amor e por me darem forças no momento em que mais precisei. Vocês foram peças fundamentais na minha formação e sou grata a vocês por ser quem sou hoje; amo e admiro muito vocês.

Agradeço aos professores que me acompanharam ao longo do curso e que, com empenho, se dedicam à arte de ensinar.

Em especial, sou muito grata a minha orientadora, Barbara Andrade de Carvalho, pelo apoio, confiança e por todo o conhecimento. - “Eu a admiro muito, e você é um grande exemplo para mim”.

À Instituição Esma, pelo ambiente criativo e amigável que proporciona e pela oportunidade de fazer o curso.

Agradeço a todos os parentes e amigos que, com seu incentivo, me fizeram chegar à conclusão do meu curso e ao começo de uma nova carreira.

RESUMO

O transtorno depressivo é um transtorno mental comum, que envolve um humor deprimido ou perda de prazer e interesse em atividades por longos períodos, se diferenciando assim, das mudanças regulares de humor e sentimentos sobre a vida cotidiana. A depressão pode acontecer com qualquer pessoa e afetar todos os aspectos da vida do ser humano, incluindo relacionamentos com familiares, amigos e comunidade. Apresenta incidência grande e crescente, sendo que aproximadamente 280 milhões de pessoas no mundo têm depressão, sendo mais comum entre as mulheres do que entre os homens. Em razão da relevância do tema, o presente estudo teve como objetivo geral evidenciar, por meio de um estudo de revisão bibliográfica, os efeitos do uso dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) em indivíduos com quadros de depressão no cenário atual. Para tanto, foi realizada uma busca por estudos que abordavam o tema, nas seguintes bases de dados online: Medline, SciELO, Elsevier e Google Acadêmico, sendo selecionados textos completos nos idiomas português e inglês, publicados entre 2014 a 2024, disponíveis de forma gratuita. Para realizar as buscas nas bases de dados, os descritores utilizados foram: “antidepressivos”, “inibidores seletivos da recaptação de serotonina” e “depressão”. Os resultados encontrados indicaram que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são um tratamento comum de primeira linha para alguns transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade. Embora sejam geralmente bem tolerados, os ISRSs têm efeitos adversos conhecidos, incluindo interferência na capacidade motora do usuário, interrupção do sono e problemas gastrointestinais. Foi visto também que cada tipo diferente de depressão pode responder melhor a certo tipo de tratamento farmacológico. Apesar de uma variedade de modalidades de tratamento, os transtornos depressivos continuam difíceis de gerenciar, em decorrência de muitos fatores, incluindo taxas de recaída relativamente altas, durante o tratamento e perfis de efeitos colaterais desfavoráveis dos medicamentos disponíveis. Em última análise, apesar da sabida tecnologia mais refinada, ao prescrever ISRSs a qualquer paciente, uma análise de risco-benefício deve levar em consideração os potenciais efeitos do tratamento, efeitos adversos e perigos da doença a ser tratada.

Palavras chave: Depressão. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina. ISRS. Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Depressive disorder is a common mental condition characterized by a persistently low mood or a loss of interest and pleasure in activities over extended periods, distinguishing it from ordinary mood fluctuations and daily emotional experiences. Depression can affect anyone and may impact all aspects of an individual's life, including relationships with family, friends, and the broader community. It presents a high and growing incidence, with approximately 280 million people worldwide suffering from depression, being more prevalent among woman than men. Given the relevance of this topic, this study aimed at highlighting, through literature review, the effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) on individuals with depressive disorders in the current context. To this end, a search was conducted for studies addressing the topic in the following online databases: Medline, SciELO, Elsevier, and Google Scholar. Full-text articles in Portuguese and English published between 2014 and 2024, available free of charge, were selected. The search utilized the following descriptors: "Antidepressants", "Selective serotonin reuptake inhibitors", and "depression". The findings indicated that SSRIs are a common first-line treatment for several psychiatric disorders, including depression and anxiety. Although generally well tolerated, SSRIs are associated with known adverse effects, such as impaired motor function, sleep disturbances, and gastrointestinal problems. It was also observed that different types of depression may respond more effectively to specific pharmacological treatments. Despite the variety of treatment modalities, depressive disorders remain difficult to manage due to numerous factors, including relatively high relapse rates during treatment and the unfavorable side-effect profiles of available medications. Ultimately, even with more refined technologies, prescribing SSRIs requires a careful risk-benefit assessment that considers the potential effects of the treatment, its adverse reactions, and the dangers posed by the disorder itself.

Keywords: Depression. Selective serotonin reuptake inhibitors. SSRIs. Pharmacological treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APS	Atenção Primária à Saúde
CID	Classificação Internacional de Doenças
DSM	Manual de Diagnóstico e Estatistica de Transtornos mentais
IMOs	Inibidores da monoamina oxidase
ISRN	Inibidores da recaptação da serotonina e da norepirefrina
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
NRIs	Inibidores de recaptação da noradrenalina
OMS	Organização Mundial de Saúde
SERT	Transportador de recaptação de serotonina
SNC	Sistema nervoso Central
TCAs	Antidepressivos Triciclicos
TCC	terapia cognitivo-comportamental
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e proteção para doenças Crônicas por Inquérito telefônico

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Epidemiologia da depressão entre sexo e faixa etária no Brasil em 2023.....17
Figura 2 - Estrutura do ISRS 26
Figura 3 - Inibidores seletivos de recaptação de serotonina.....26
Figura 4 - Prevalência de depressão por país nas Américas. Resultado expresso em %.....31
Figura 5 - Distribuição do uso de antidepressivos por faixa etária no Brasil em 2024.....33

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Principais classes de antidepressivos e seus respectivos fármacos 22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
2 OBJETIVOS 12
2.1 Objetivo geral 12
2.2 Objetivos específicos 12
3 JUSTIFICATIVA 13
4 METODOLOGIA 14
5 REFERENCIAL TEÓRICO 16
5.1 Depressão 16
5.1.1 Neurotransmissores, serotonina e suas influências no processo depressivo 18
5.1.1.1 Neurotransmissores 18
5.1.1.2 Serotonina 19
5.1.1.3 Influências no processo depressivo 19
5.2 Antidepressivos 21
5.2.1 Principais classes de antidepressivos 21
5.3 Os Inibidores seletivos da recaptação de serotonina 23
5.3.1 Histórico e desenvolvimento 24
5.3.2 Características farmacológicas e estrutura química 25
5.3.3 Definição e modo de ação dos ISRSs 27
5.3.4 Principais medicamentos disponíveis 29
5.3.5 Indicações 29
5.3.6 Efeitos adversos 29
5.3.7 Benefícios e diferenciais 30
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 31
6.1 Epidemiologia da depressão no Brasil 31
6.2 Distribuição e características da população usuária de antidepressivos 32
7 CONCLUSÃO 35
REFERÊNCIAS 36

1 INTRODUÇÃO

A depressão é um dos transtornos mentais mais comuns atualmente, afetando aproximadamente 280 milhões de pessoas em todo o mundo de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2023). Esse transtorno é caracterizado pela incapacidade de sentir prazer, perda de interesse em atividades, tristeza, humor deprimido, perda de energia, funções cognitivas prejudicadas e sintomas vegetativos, como sono interrompido e alterações no apetite e peso conforme a Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2022). Dados do Ministério da Saúde (Brasil, 2023) indicaram que a prevalência de depressão, ao longo da vida, no Brasil, acomete cerca de 15,5% da população. Segundo a OMS (Brasil, 2023), a prevalência de depressão na rede de atenção primária de saúde é 10,4%, isoladamente ou associada a um transtorno físico.

Embora a depressão tenha sido estudada por muitos anos, seus mecanismos e etiologia permanecem pouco compreendidos. Nas últimas décadas tem havido evidências crescentes de que a depressão está associada à desregulação dos neurotransmissores, com a serotonina desempenhando um papel fundamental. O ato de equilíbrio da saúde mental depende da manutenção da homeostase cerebral e da interação bem ajustada de neurotransmissores, neuromoduladores, hormônios e outras moléculas de sinalização que regulam processos complexos, como cognição, comportamento, emoção e humor (Kishi *et al.,* 2022). No entanto, interrupções nesse sistema dinâmico podem levar a desequilíbrios neuroquímicos, resultando em uma cascata de mudanças neurobiológicas com consequências de longo alcance (Pedroso *et al.*, 2023).

Transtornos mentais, como a depressão, podem ser desencadeados por influências como vulnerabilidades genéticas, epigenéticas, ambientais e relacionadas ao estresse. Compreender a etiologia e a fisiopatologia dos transtornos mentais, como o Transtorno Depressivo Maior (TDM), requer uma compreensão abrangente das vias básicas de sinalização e da dinâmica dos neurotransmissores na saúde e na doença (Albernaz, 2022).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são antidepressivos comumente prescritos atualmente, pois em comparação com seus antecessores, os inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos, os ISRSs estão associados a menos efeitos tóxicos. Outras indicações clínicas para o uso de ISRS ainda incluem transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos de pânico e transtornos alimentares. (Nascimento; Barbosa, 2023).

Os ISRSs individuais podem diferir uns dos outros em relação à estrutura e farmacocinética, mas, como um grupo, agem potencializando a ação da serotonina. Dentro do SNC o sistema serotoninérgico está envolvido em um grande número de funções, resultantes de sua inervação generalizada de todo o neuroeixo; os axônios dos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe do mesencéfalo atingem quase todas as estruturas cerebrais (Pedroso *et al.*, 2023). Os potenciais de ação que viajam ao longo desses axônios liberam 5-hidroxitriptamina (5-HT), que pode atuar em receptores pré e pós-sinápticos, acoplados a diferentes mecanismos de transdução de sinal (Albernaz, 2022).

Pacientes com efeitos adversos de ISRSs apresentarão uma variedade de sintomas, e alguns pesquisadores defenderam o termo "toxicidade da serotonina" em vez de "síndrome da serotonina" para destacar que essa condição é um espectro de sintomas e não uma única entidade clínica (Demarchi *et al.,* 2020). Os efeitos adversos dos ISRSs são vagos e inespecíficos, mas podem incluir hiponatremia, anorgasmia, sedação, estimulação e irritação gástrica. Convulsões são incomuns, mas foram relatadas em alguns estudos. Eles também podem inibir a secreção plaquetária, agregação e formação de tampões (Valle-Cabrera *et al.*, 2022).

Em pacientes com sintomas leves, o benefício que recebem do ISRS prescrito pode superar os efeitos colaterais negativos (Valle-Cabrera *et al.*, 2022). Os ISRSs, por exemplo, são menos cardiotóxicos do que muitos antidepressivos de primeira geração, mas ainda há evidências de que eles inibem os canais iônicos de sódio, cálcio e potássio em concentrações próximas aos níveis terapêuticos (Pedroso *et al.,* 2023). Sabe-se que o citalopram é o inibidor seletivo da recaptação da serotonina mais prescrito no mundo, enquanto o escitalopram é amplamente usado nas doenças depressivas maiores. O escitalopram é também amplamente prescrito, em razão de seus efeitos colaterais leves e transitórios (EDINOF *et al.,* 2021). Entretanto, o consumo, muitas vezes sem indicação médica ou sem adequado acompanhamento dos efeitos colaterais destes medicamentos, pode resultar em efeitos colaterais mais graves, como síndromes específicas e, até mesmo, a morte súbita do paciente (Falani; Carvalho; Vargas, 2016).

Assim, este estudo tem como objetivo discutir, com base em uma revisão de literatura, os efeitos dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) no tratamento da depressão, mostrando os prós e contras da escolha dessa terapia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Evidenciar, os efeitos do uso dos ISRS em indivíduos com quadros de depressão no cenário atual.

2.2 Objetivos específicos

a. Demonstrar, os medicamentos antidepressivos disponíveis para o tratamento da depressão, bem como seu mecanismo de ação, recomendações e reações adversas;
b. Entender o mecanismo de ação, bem como as indicações e efeitos adversos da classe medicamentosa dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs);
c. Discutir sobre os riscos e benefícios do uso dos ISRSs.

3 JUSTIFICATIVA

O transtorno depressivo é o transtorno de humor mais prevalente no mundo, caracterizado por sentimentos persistentes de melancolia e perda de interesse que podem afetar os pensamentos e o comportamento de um indivíduo (Institute for health metrics and evaluation, 2022).

Medicamentos antidepressivos, particularmente inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), são frequentemente usados como a primeira linha de terapia para aliviar os sintomas da depressão (Wang *et al.*, 2022).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) apesar de seu alto valor terapêutico, têm certos pontos que precisam ser avaliados - a interrupção abrupta do tratamento com um ISRS pode produzir um conjunto debilitante de sintomas psicológicos e somáticos (Nascimento; Barbosa, 2023).

Sob essa perspectiva, sabe-se que a depressão resulta em uma baixa significativa da qualidade de vida dos indivíduos e reduz as expectativas de novas experiências. Para tanto, a realização de um diagnóstico efetivo da doença, a busca por tratamento medicamentoso adequado e o apoio familiar, são elementos indispensáveis para que os indivíduos possam ter uma remissão no seu quadro clínico (Kishi *et al.*, 2022).

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar, reunir e analisar, criticamente, a produção científica disponível sobre o uso de medicamentos antidepressivos, com ênfase nos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), seus mecanismos de ação, indicações clínicas e efeitos adversos. A revisão foi conduzida conforme os princípios do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), adaptado para a natureza integrativa da presente investigação.

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de julho e setembro de 2024, nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline (via PubMed), SciELO, Elsevier e Google Acadêmico. Foram utilizados os seguintes descritores, combinados por operadores booleanos (AND e OR): “antidepressivos”, “inibidores seletivos da recaptação de serotonina” e “depressão”, em português e inglês.

Os critérios de inclusão adotados foram:

- Artigos originais, revisões sistemáticas ou integrativas com texto completo disponível gratuitamente;
- Publicações entre 2014 e 2024;
- Estudos escritos em português ou inglês;
- Trabalhos que abordassem, especificamente, os ISRSs, seus mecanismos de ação, indicações clínicas e reações adversas no contexto do tratamento da depressão.

Os critérios de exclusão foram:

- Trabalhos duplicados;
- Artigos que não abordavam diretamente o escopo da pesquisa (excluídos após leitura de título e resumo);
- Estudos com enfoque exclusivo em populações específicas sem relação direta com a proposta geral da revisão (por exemplo, gestantes, crianças ou idosos, quando o foco era em farmacocinética específica e não nos mecanismos gerais dos ISRSs).

Inicialmente, foram identificados 127 artigos nas quatro bases. Após a triagem por título e resumo, 59 artigos foram selecionados para leitura completa. Ao final da análise criteriosa, 32 estudos atenderam plenamente aos critérios estabelecidos e compuseram o corpus final da revisão.

Esse processo permitiu uma análise crítica da literatura atual, proporcionando uma visão ampla e fundamentada acerca do papel dos ISRSs no tratamento da depressão, atendendo de forma rigorosa aos objetivos propostos neste trabalho.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 Depressão

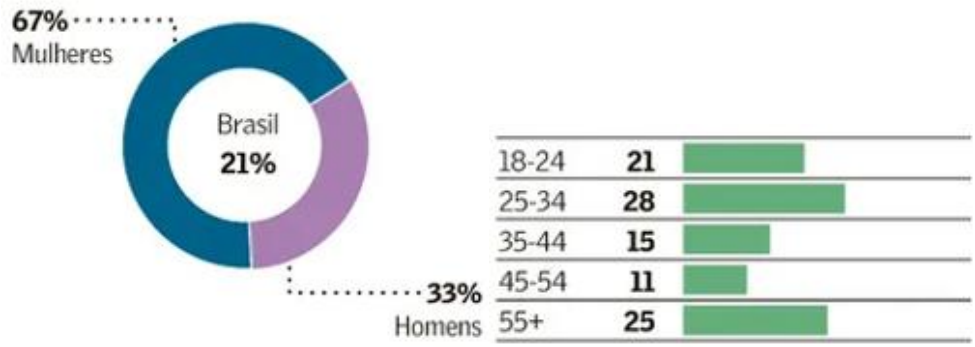
O termo “depressão” surgiu em meados do século XIX, para se referir a uma alteração primária das emoções cujas características mais salientes refletiam prejuízo, inibição e deterioração funcional. Em 1980, foi publicado o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-III), onde, pela primeira vez, foi incorporado o diagnóstico de “depressão maior” (Canale; Furlan, 2006).

Conforme Vicelli (2018), a depressão é uma doença recorrente, muitas vezes crônica e que requer tratamento em longo prazo. Sua prevalência na população geral está entre 8 e 12%. Estima-se que, até 2030, ocupe o primeiro lugar na medição do peso da doença, de acordo com os anos de vida ajustados por incapacidade. Apesar disso, o seu diagnóstico ainda continua a colocar múltiplos desafios conceituais e clínicos. Para resolver os problemas de validade e confiabilidade dos critérios diagnósticos, foi imposto, atualmente, um modelo representado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e pela Classificação Internacional de Doenças (CID) cuja utilidade tem sido questionada, e nenhuma solução definitiva foi encontrada até agora (Albernaz, 2022).

Conforme dados coletados no último mapeamento sobre a doença, realizado pela OMS Brasil (2023), 5,8% da população brasileira sofre de depressão, percentual este que corresponde a aproximadamente 11,7 milhões de brasileiros. Ainda, de acordo com a OMS, o percentual de indivíduos que sofrem com patologias mentais como a depressão é crescente, principalmente em países de baixa renda, com elevado índice de violência e vulnerabilidade social. Entre homens e mulheres há também uma diferença significativa; de acordo com a pesquisa realizada pelo Vigitel (Brasil, 2021), há mais diagnósticos de depressão entre as mulheres (14,7%) do que entre os homens (7,3%) (Brasil, 2021).

Em pesquisa realizada de acordo com Osakabe (2023), o período pós-pandemia fez crescer o percentual de brasileiros com depressão, mantendo-se maior o percentual para mulheres, com 67%, do que homens, com 33% dos diagnósticos. Quanto à faixa etária, indivíduos com idade variando entre 25 e 34 anos são os que apresentaram maior percentual da presença de tal patologia (28%) (Figura. 1).

Figura 1 - Epidemiologia da depressão entre sexo e faixa etária no Brasil em 2023



Fonte: Osakabe, 2023.

Diante dessa realidade clínica, reside um problema sério e complexo, uma vez que evidências mostram que para os próprios psiquiatras existem dificuldades significativas em propor um diagnóstico que seja apropriado para o cuidado de pacientes deprimidos, não sendo surpreendente que o clínico geral tenha, pelo menos, as mesmas dificuldades. Assim, constatou-se que na atenção primária à saúde (APS) a depressão costuma ser sobrediagnosticada, subdiagnosticada ou tratada de forma insuficiente (Gao *et al.*, 2017).

Na série do DSM, a depressão é entendida como uma entidade homogênea onde, em razão da sua orientação eminentemente "sintomática", muitos aspectos psicopatológicos deixam de ser considerados. O exposto contrasta com a evidência atual que sustenta a existência de diversas formas clínicas cuja identificação é relevante, como, por exemplo, depressão melancólica, atípica e psicótica; depressão bipolar; subtipos como depressão sazonal ou depressão com predomínio de sintomas somáticos, ataques de pânico ou sintomas obsessivos; depressão que acompanha doenças físicas e, por fim, pseudodemência depressiva. Assim, uma análise psicopatológica cuidadosa é essencial para determinar "endofenótipos de resposta" por meio dos quais é possível prever a evolução individual em resposta aos tratamentos (Castilho; Motta, 2017).

Atualmente, os sistemas de classificação têm-se revelado insuficientes para explicar o fenômeno clínico da depressão. Assim, o conceito de "depressão maior" não parece ser uma entidade suficientemente válida e confiável, o que, consequentemente, não fornece um campo sólido para desenvolver teorias etiopatogênicas ou discutir a resposta diferencial dos tratamentos (Dhillon; Gangaram, 2024). Historicamente, a análise do construto "depressão" considerou dois modelos abrangentes: o unitário e o binário (Delouya, 2001).

Segundo Parker (2024), no modelo unitário propõe-se que a depressão é o resultado de uma via psicobiológica final comum, independentemente de suas causas ou desencadeadores.

De acordo com isso, a depressão é uma entidade única que varia apenas dependendo da sua gravidade. Já, no modelo binário consideram-se dois subtipos de depressão, cada um com mecanismos etiopatogênicos diferentes: endógena/psicótica e neurótica/reativa. Porém, existe um terceiro modelo, o hierárquico, segundo o qual a alteração psicomotora é a característica fundamental da depressão melancólica.

Messinger *et al.,* (2020) destacaram que a depressão não melancólica ocorre no contexto de múltiplas condições que incluem transtornos de ansiedade e transtornos de personalidade. A variedade de sintomas associados às depressões atípicas constitui um argumento para postular um espectro, o que significa que os estilos de personalidade contribuem para a configuração do quadro clínico - tanto sintomas quanto respostas de enfrentamento - e, portanto, permitem melhor identificação fenotípica. Dessa forma, foi proposto que o episódio depressivo maior inclui quatro tipos diferentes de depressão dentro de um espectro que vai do polo mais crônico e leve ao polo mais episódico e grave.

5.1.1 Neurotransmissores, serotonina e suas influências no processo depressivo

5.1.1.1 Neurotransmissores

Os neurotransmissores são liberados pelos neurônios e viajam, através das sinapses para se ligarem aos receptores dos neurônios adjacentes. Uma vez ligados, eles desencadeiam ou inibem sinais elétricos, que determinam como o cérebro processa informações e regula diversas funções corporais. O delicado equilíbrio dos neurotransmissores influencia tudo, desde o humor e a cognição até a motivação e o sono (Clevenger *et al.,* 2018).

Conforme Demarchi *et al.* (2020), os desequilíbrios nessas substâncias químicas estão frequentemente associados a transtornos de saúde mental, incluindo depressão, ansiedade, esquizofrenia e transtorno bipolar.

É importante ressaltar que, existem duas grandes categorias de neurotransmissores: neurotransmissores excitatórios, que estimulam a atividade cerebral, e neurotransmissores inibitórios, que acalmam a atividade cerebral. Alguns neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina, podem ter efeitos excitatórios e inibitórios, dependendo dos receptores aos quais se ligam (Golan, 2014).

5.1.1.2 Serotonina

A serotonina é um importante neurotransmissor secretado por várias partes do corpo, afetando o sistema nervoso central e periférico. A serotonina e os receptores de serotonina são importantes em muitos distúrbios psiquiátricos e neurológicos, incluindo a função cerebral e a regulação do sistema serotoninérgico. Alvos primários para neurônios 5-HT no cérebro; antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), bem como psicoestimulantes e drogas alucinógenas (Nascimento; Barbosa, 2023).

A serotonina é uma monoamina biogênica que é criada em duas fases e está relacionada à epinefrina, norepinefrina, dopamina e histamina. O aminoácido essencial triptofano é hidroxilado pela triptofano hidroxilase a 5-hidroxitriptofano (5-HTP). O 5-HTP descarboxila para formar 5-HT na segunda etapa (Sabella, 2018).

De acordo com Andrews *et al.* (2015), a serotonina é sintetizada pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), que possui duas isoformas. A triptofano hidroxilase 1 (TPH1) das isoformas de TPH é considerada a enzima limitante de velocidade da síntese de 5-HT. A triptofano hidroxilase 2 (TPH2) é expressa, principalmente, nos neurônios dos núcleos da rafe do tronco cerebral e em um subconjunto de neurônios no sistema nervoso entérico. Aproximadamente 90-95% da serotonina no corpo é encontrada na periferia e é armazenada, principalmente, em plaquetas e células enterocromafins (células intestinais não neurais).

5.1.1.3 Influências no processo depressivo

A depressão é uma condição em que a causa não é totalmente conhecida, a pessoa não gosta da situação, do ambiente, não se sente segura e feliz, perde a empatia e o interesse pela vida. Na década de 1960, a hipótese da monoamina foi estabelecida durante os esforços, para desenvolver novos medicamentos anti-histamínicos (com o objetivo de eliminar os efeitos da histamina no momento da alergia).

A hipótese da monoamina é uma hipótese que busca explicar o papel da deficiência do neurotransmissor da monoamina na etiologia biológica da depressão. No entanto, nas pesquisas, o aumento da quantidade de neurotransmissores com a ingestão de antidepressivos e a falha em adaptar a resposta observada na clínica, como tempo, exigiu o desenvolvimento de novas hipóteses. De acordo com a hipótese do receptor de monoamina desenvolvida posteriormente a regulação positiva ou outras disfunções dos receptores nos receptores pós-sinápticos, em decorrência da falta de neurotransmissores, estresse ou anormalidades hereditárias dos

receptores foram identificadas como a causa da depressão. A patologia nos receptores demonstrou ser causada por um defeito do neurotransmissor monoamina, pelos próprios receptores ou por um problema com a transdução de sinal (Albernaz, 2022).

Na biossíntese da serotonina, os substratos aromáticos são mantidos no local pelas interações de enzimas com resíduos de aminoácidos aromáticos, dispersão parcial (presença homogênea de substâncias insolúveis) e indução (alterando a forma do centro ativo da enzima do substrato). Mutações que reduzem a ligação ao substrato podem levar a uma diminuição na produção de serotonina e levar a distúrbios como a depressão (Anne; Gasnier, 2014). A deficiência serotoninérgica pode ocorrer em qualquer um dos vários níveis. Estes incluem diminuição do composto precursor, comprometimento da atividade do TPH, anormalidades na oscilação ou ingestão de 5-HT, anormalidades do receptor de 5-HT ou interações com outros neurotransmissores (Carvalho; Mattos; Duarte, 2022).

De acordo com Canale e Furlan (2006), existem também teorias que sugerem que a depressão tem "hiperfunção serotoninérgica". Em decorrência da diminuição da recaptação de 5-HT em plaquetas de pacientes deprimidos, o aumento da quantidade de serotonina presente na faixa sináptica leva a um aumento na transmissão neural serotoninérgica. Além disso, há um aumento na sensibilidade dos receptores 5-HT pós-sinápticos em pacientes depressivos e no córtex frontal de indivíduos que morrem por suicídio, no número de receptores pós-sinápticos 5-HT2 e β-adrenérgicos (Anne; Gasnier, 2014). O efeito antidepressivo da tianeptina, um medicamento que aumenta a recaptação de 5-HT da bomba de serotonina e, portanto, reduz a quantidade de neurotransmissor na fenda sináptica, indica que a hipofunção da serotonina, bem como sua hiperfunção, tem um papel na etiologia da depressão (Oliveira *et al.*, 2018).

É importante destacar, conforme Messinger *et al.*, (2020) que o fator mais importante que leva ao desenvolvimento da depressão é, de fato, as alterações nos receptores de serotonina. Os receptores de serotonina podem ser encontrados no centro ou na periferia das células, como neurônios ou linfócitos, e diferem, dependendo se são pré-sinápticos ou pós-sinápticos.

Os receptores de serotonina são divididos em sete classes. 5-HT1 e 5-HT5 são inibitórios, mas 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT6 e 5-HT7 são estimulantes. Assim como cada comportamento é regulado por vários receptores de serotonina, cada receptor de serotonina é expresso em várias regiões do cérebro. Dessa forma, contribui para a modulação dos múltiplos processos comportamentais. Como exemplo, o comportamento semelhante à ansiedade é regulado, principalmente, por 5-HT1A, mas os receptores 5-HT2C regulam não apenas a ansiedade, mas também recompensam o processamento, a mobilidade, o apetite e o equilíbrio

energético. Esse princípio explica por que as drogas direcionadas a um determinado receptor de serotonina afetam vários processos comportamentais (Nascimento; Barbosa, 2023).

Os subtipos de serotonina que desempenham um papel importante na depressão e distúrbios relacionados são 5-HT1A-B, 5-HT2A, 5-HT3. Os receptores 5-HT1 são densos nos núcleos dorsais da rafe em todo o córtex cerebral humano, exceto no giro pré-antral e pós-central. Os ISRSs também têm efeito antibulímico por desinibição nas vias pré-frontais, antidepressivos, gânglios da base com o mesmo efeito, antiobsional, córtex límbico e desinibição no hipocampo e desinibição nas vias hipotalâmicas (Wang *et al.*, 2022).

Albernaz (2022) destacou que os receptores 5-HT2A e 5-HT2C são membros da superfamília de receptores 7-transmembrana (7-TMS), também conhecidos como receptores ligados à proteína G. Esses receptores são encontrados no cérebro, especialmente na região córtica límbica, como amígdala, hipocampo, córtex frontal, VTA, núcleo accumbens e hipotálamo. 5-HT 2A é um receptor regulador pós-sináptico, geralmente referido como 5-HT2. Andrews *et al.*, (2015), por sua vez, asseveram que, a partir da excitação, são ativados os sistemas transmissores na célula pós-sináptica, ou seja, fosfatidilinositol, os sistemas de segundo mensageiro. Estes permitem a produção de fatores transdutores (transcrição) que produzirão o efeito desejado dentro da célula. Esses receptores se armazenam nas membranas e agem na contração vascular (encolhimento), mudança de forma dos linfócitos, navegação da cabeça. Os receptores 5-HT2 são um dos receptores mais importantes considerados no tratamento da depressão. Os medicamentos antidepressivos reduzem a densidade desses receptores.

5.2 Antidepressivos

5.2.1 Principais classes de antidepressivos

Os medicamentos antidepressivos são usados no tratamento da depressão clínica, geralmente ao lado de outras formas de terapia, como terapia psicológica ou comportamental. Os antidepressivos podem ser divididos em cinco classes principais, que incluem: antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), inibidores da recaptação da serotonina (ISRSs), inibidores duplos da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSNs) e antidepressivos atípicos (Souza; Abreu; Santos, 2018). Na Tabela 1, são apresentadas

as diferentes classes de antidepressivos, contemplando as cinco principais e outras existentes, mas menos usuais, bem como os principais fármacos representantes das mesmas.

Tabela 1 - Principais classes de antidepressivos e seus respectivos fármacos

Classe farmacológica	Principais fármacos representantes
TCAs (Antidepressivo tricíclico)	Amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina, clomipramina, trimipramina, protriptilina e doxepina
IMAOs (Inibição da monoamina oxidase)	Fenelzina, nialamida, isocarboxazida, hidracarbazina, tranilcipromina, moclobemida, bifemelano, pirlindol, toloxatona, selegilina, rasagilina e safinamida
ISRSs (Inibidores seletivos da recaptação da serotonina)	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina
IRSNs (inibidores duplos da recaptação da serotonina-norepinefrina)	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina e levomilnaciprano
Inibidor da recaptação de norepinefrina-dopamina (NDRI)	Bupropiona
NRIs seletivos (inibidores de recaptação da noradrenalina)	Reboxetina e atomoxetina
Antagonista dos receptores de serotonina com inibição da recaptação de serotonina (SARI)	Trazodona, nefazodona e vortioxetina
Agonista parcial do autorreceptor de serotonina 5-HT1A com inibição da recaptação de serotonina (SPARI)	Vilazodona
Antagonista do receptor α2 noradrenérgico com antagonismo específico dos receptores serotoninérgicos-2 e-3 (NASSA)	Mirtazapina e mianserina
Inibidor da recaptação de norepinefrina com antagonismo dos receptores de serotonina (NRISA)	Maprotilina

Inibidor da recaptação de serotonina-norepinefrina e serotonina antagonismo de receptores antidepressivo com bloqueio/antagonismo potente do receptor D2 antipsicótico (SNRISA com bloqueio/antagonismo potente do receptor D2 antipsicótico)	Amoxapina.
Antipsicóticos atípicos que exibem antagonismo fraco do receptor D2 com bloqueio potentemente forte do receptor 5-HT2A	Olanzapina, quetiapina, risperidona, lurasidona e aripiprazol
Antagonista/agonista inverso/agonista parcial do ionoreceptor glutamatérgico NMDA que exibe uma ação direta no sistema de neurotransmissão glutamatérgico excitatório	Cetamina.

Fonte: Adaptado de Clevenger et al. (2018)

5.3 Os Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) são a classe de antidepressivos amplamente prescrita, nos Estados Unidos e em vários outros países. Todos os ISRSs, exceto a fluvoxamina, têm indicação para transtorno depressivo maior (TDM) nos Estados Unidos (Sabella, 2018).

Os ISRSs foram a primeira classe racionalmente desenvolvida de medicamentos psiquiátricos e, portanto, compartilham muitas semelhanças: eficácia antidepressiva aguda e de manutenção equivalente, curva dose-resposta plana para eficácia antidepressiva, curva dose-resposta ascendente para efeitos adversos, perfil de efeitos adversos consistente com agonismo excessivo de serotonina, inibição de 60% a 80% da captação de serotonina em sua dose mais baixa de antidepressivo geralmente eficaz e eficácia para transtornos depressivos e de ansiedade (Mcintyre *et al.,* 2023).

Atualmente, os ISRSs são a farmacoterapia de primeira linha para a maioria dos pacientes com depressão porque são eficazes e geralmente mais bem tolerados quando comparados a outros antidepressivos (Camelo; Dinelly; Oliveira, 2016).

5.3.1 Histórico e desenvolvimento

Na década de 1950, viu-se a introdução clínica dos dois primeiros medicamentos especificamente antidepressivos: a iproniazida, um inibidor da monoamina-oxidase que havia sido usado no tratamento da tuberculose, e a imipramina, o primeiro medicamento da família dos antidepressivos tricíclicos (Oliveira *et al.*, 2018). Assim, seu desenvolvimento surgiu da busca por produtos químicos que tinham alta afinidade por bombas e/ou receptores de transportadores de recaptação monoaminérgicos, mas não tinham afinidade por histamina, acetilcolina e adrenoceptores α1 que são vistos com os antidepressivos tricíclicos TCAs. Como todos os antidepressivos, os ISRSs são altamente lipofílicos (Mcintyre *et al.*, 2023).

A primeira geração de antidepressivos foram os TCAs e os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), que foram introduzidos na década de 1950. Embora esses medicamentos tenham sido um grande desenvolvimento no campo da psiquiatria, finalmente fornecendo uma modalidade de tratamento farmacológico para a depressão, eles também eram problemáticos, em decorrência de suas propriedades farmacológicas e efeitos colaterais (Mcintyre *et al.*, 2023). Como exemplo, os TCAs têm um índice terapêutico estreito e, portanto, podem facilmente causar toxicidade fatal. Os TCAs também bloqueiam os efeitos do neurotransmissor acetilcolina, que leva à boca e olhos secos, constipação e hesitação ou retenção urinária (Marcelos *et al.*, 2015).

Os IMAOs também podem precipitar uma crise hipertensiva em combinação com tiramina dietética (que também é conhecida como "efeito queijo") e consumo de carnes curadas e produtos fermentados com uso concomitante de IMAO. Embora esses antidepressivos de primeira geração não sejam mais a primeira escolha de tratamento dos médicos, eles ainda são prescritos hoje e aprovados para uso em todo o mundo pela Organização Mundial da Saúde (Brasil, 2017).

A segunda geração de antidepressivos foi desenvolvida para atingir mais especificamente certos neurotransmissores e incluir classes de medicamentos, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação da

serotonina e da norepinefrina (ISRNs). O primeiro ISRS introduzido foi a fluoxetina (Prozac) no final dos anos 1980 (Oliveira *et al.*, 2018).

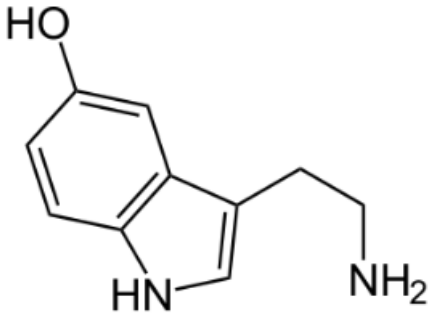
Um grande benefício dos ISRSs, em comparação com os antidepressivos mais antigos foi que os ISRSs são muito mais seguros, inclusive em casos de overdose. No entanto, embora os ISRSs sejam considerados tão eficazes quanto os antidepressivos mais antigos, na depressão leve ou moderada, eles foram percebidos como não tão eficazes quanto os antidepressivos mais antigos no tratamento da depressão grave. Essa percepção levou ao desenvolvimento de outros antidepressivos, como IRSNs, à medida que o foco mudou de apenas aumentar um neurotransmissor (serotonina) para também aumentar outros neurotransmissores (ou seja, norepinefrina e dopamina) envolvidos na regulação do humor (Sabella, 2018).

A segunda geração na história dos antidepressivos é complexa e a pesquisa ainda está em andamento. Embora muitos medicamentos de segunda geração tenham menos efeitos colaterais do que seus equivalentes de TCA, eles têm propriedades bloqueadoras de aminas e sedativas que devem ser lembradas (Thiesen *et al.*, 2016). Os médicos devem estar cientes das outras condições do paciente para prescrever medicamentos com segurança. Por exemplo, o medicamento bupropiona é considerado uma opção segura, mas pode ocasionalmente aumentar os riscos de convulsões e, portanto, não deve ser prescrito a um paciente com histórico dessa condição (Passos *et al.*, 2019).

5.3.2 Características farmacológicas e estrutura química

Como discutido anteriormente, a inibição do SERT pré-sináptico causa um aumento da serotonina na fenda sináptica, levando, em parte, aos efeitos terapêuticos dos ISRSs e outros antidepressivos. Os ISRSs marcaram uma melhoria maciça no tratamento da depressão por muitas razões, particularmente sua especificidade de ligação (Carvalho Júnior; Trevisan, 2021).

Figura 2 - Estrutura do ISRS

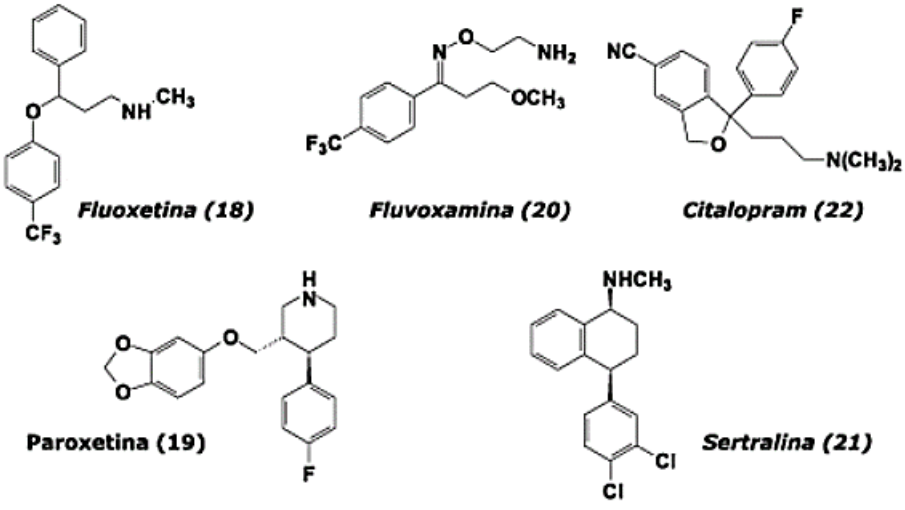


Fonte: Romeiro, Fraga, Barreiro (2003)

Em comparação com IMAOs e TCAs, os ISRSs têm especificidade muito maior para SERT, o que lhes permite evitar muitos dos efeitos colaterais antimuscarínicos, anti-histaminérgicos e antiadrenérgicos dos TCAs. Entre os ISRSs, o escitalopram tem a maior especificidade de todos e é quase duas vezes mais eficaz na inibição do SERT do que sua contraparte citalopram (Mcintyre *et al.*, 2023).

A meia-vida dos ISRSs em condições de estado estacionário depende do medicamento individual. Por exemplo, a meia-vida da fluoxetina é de um a quatro dias. A paroxetina tem uma meia-vida em torno de 21 h e o citalopram tem uma meia-vida em torno de 26 h. A sertralina e o citalopram apresentam farmacocinética linear, enquanto a fluoxetina, a fluvoxamina e a paroxetina apresentam farmacocinética não linear (Edinoff *et al.*, 2021).

Figura 3 - Inibidores seletivos de recaptação de serotonina



Fonte: Romeiro, Fraga, Barreiro (2003).

Edinoff *et al.*, (2021) citam que os ISRSs são metabolizados pelo sistema citocromo P450 no fígado. Fluvoxamina, fluoxetina e sertralina inibem, em grande medida, certas enzimas do citocromo P450, o que pode causar mais interações medicamentosas do que as encontradas com citalopram e escitalopram. Johnson *et al.*, (2022) em seu estudo mostraram que a fluoxetina, a paroxetina e possivelmente a fluvoxamina inibem seu próprio metabolismo, o que pode resultar em cinética não linear em doses mais altas. Isso não aumenta sua taxa de efeitos adversos, mas deve-se ter cuidado ao prescrever esses medicamentos a um paciente com eliminação prejudicada do medicamento, em razão de doença hepática, doença renal ou idade avançada.

A fluoxetina tem a meia-vida mais longa dos ISRSs - entre quatro e seis dias para o próprio composto e sete a quinze dias para seu metabólito ativo norfluoxetina. A sertralina e o citalopram exibem cinética linear e, portanto, podem ser melhores escolhas ao iniciar a terapia para um indivíduo com eliminação prejudicada do medicamento. Todos os ISRSs inibem o CYP2D6, sendo a fluoxetina e a paroxetina o inibidor mais potente. As interações com o CYP3A4 parecem não ser significativas com os ISRSs (Katzung, 2017).

5.3.3 Definição e modo de ação dos ISRSs

O mecanismo primário de ação dos ISRSs é por meio da inibição do transportador de recaptação de serotonina (SERT), de forma seletiva. No entanto, um mecanismo mais preciso da ação terapêutica dos ISRSs pode ser dado pela "desinibição tardia da neurotransmissão serotoninérgica em, pelo menos, quatro vias principais que ocorrem após a dessensibilização dos autorreceptores 5-HT1A e 5-HT1B" (Katzung, 2017).

Quando um ISRS é administrado, ele, de fato, bloqueia a bomba de recaptação de serotonina, e isso acontece imediatamente. No entanto, essa ação causa um aumento repentino de serotonina predominantemente na região somatodendrítica e não na região pré-sináptica terminal, onde a serotonina é presumivelmente necessária para exercer ações terapêuticas. Talvez isso explique por que os ISRSs não têm início rápido de ações terapêuticas (Wyska, 2019)

Wyska (2019) destaca ainda que se os ISRSs forem administrados cronicamente, o aumento sustentado de serotonina na região somatodendrítica dos neurônios serotoninérgicos faz com que os autorreceptores 5-HT1A somatodendríticos se dessensibilizem (Albernaz, 2022). Uma vez que os autorreceptores 5-HT1A somatodendríticos se dessensibilizem, o fluxo

de impulso neuronal não é mais prontamente inibido pela serotonina. Assim, o fluxo de impulso neuronal é ativado. Outra maneira de dizer isso é que a neurotransmissão serotoninérgica é desinibida, e mais serotonina é liberada da região da membrana pré-sináptica terminal (Carvalho Júnior; Trevisan, 2021).

No entanto, esse aumento é atrasado em comparação ao aumento de serotonina na região somatodendrítica dos neurônios serotoninérgicos. Esse atraso é o resultado do tempo que leva para a serotonina somatodendrítica dessensibilizar os autorreceptores 5-HT1A e ativar (ou seja, processo de desinibição) o fluxo de impulso neuronal nos neurônios serotoninérgicos. Conforme mencionado anteriormente, esse atraso pode explicar por que os ISRSs não aliviam a depressão e a ansiedade imediatamente (Albernaz, 2022). Além disso, uma vez que um ISRS bloqueou as bombas de recaptação de serotonina, o aumento da concentração de serotonina somatodendrítica dessensibilizou os autorreceptores 5-HT1A somatodendríticos, desinibiu o fluxo de impulso neuronal e aumentou a liberação de serotonina da região da membrana pré-sináptica terminal; a etapa final é a dessensibilização dos autorreceptores 5-HT1B pré-sinápticos terminais e dos receptores de serotonina pós-sinápticos (Kessler *et al.*, 2018).

Kessler e colaboradores (2018), afirmam que a dessensibilização desses receptores pode contribuir para as ações terapêuticas dos ISRSs e/ou pode explicar o desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais agudos dos ISRSs. Em resumo, o perfil farmacológico de um ISRS é causar uma desinibição poderosa, embora tardia, do processo de neurotransmissão em cada fibra serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC).

Como diferentes vias serotoninérgicas são conhecidas por mediar diferentes funções do SNC, os vários efeitos terapêuticos dos ISRSs podem ser mediados pela desinibição em diferentes vias. Assim, a desinibição da via de neurotransmissão serotoninérgica do rafe do mesencéfalo para o córtex pré-frontal poderia hipoteticamente ajudar a mediar os efeitos antidepressivos dos ISRSs (Edinoff *et al.*, 2021).

Da mesma forma, Nascimento e Barbosa (2023) destacaram que a desinibição da via do rafe do mesencéfalo para os gânglios da base poderia hipoteticamente mediar ações terapêuticas dos ISRSs no TOC; enquanto a desinibição da via para o córtex mesolímbico e hipocampo poderia mediar ações terapêuticas em transtornos de pânico; e a desinibição da via para o hipotálamo poderia mediar ações terapêuticas na bulimia e no transtorno da compulsão alimentar periódica. Em cada caso, os ISRSs induziram a desinibição da neurotransmissão serotoninérgica com a administração do neurotransmissor onde ele é necessário, hipoteticamente em diferentes locais para diferentes transtornos psiquiátricos.

5.3.4 Principais medicamentos disponíveis

Os agentes ISRS atualmente disponíveis na prática clínica são: fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina. Escitalopram é o (S)-enantiômero do citalopram. Esses medicamentos podem ser comercializados atualmente de forma genérica, uma vez que as patentes foram quebradas. Desta forma, seu custo tornou-se mais acessível ao mercado consumidor (Carvalho; Mattos; Duarte, 2022).

5.3.5 Indicações

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são um tipo de antidepressivo amplamente utilizado. Eles são prescritos principalmente para tratar a depressão, particularmente casos persistentes ou graves, e são frequentemente usados em combinação com uma terapia de fala, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Edinoff *et al.,* 2021).

Além da depressão, os ISRSs podem ser usados para tratar uma série de outras condições de saúde mental, incluindo: transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do pânico, fobias graves, como agorafobia e fobia social, bulimia nervosa e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Nascimento; Barbosa, 2023).

5.3.6 Efeitos adversos

Os ISRSs também podem ter efeitos colaterais incômodos, como ansiedade, distúrbios do sono, disfunção sexual e distúrbios gastrointestinais. Para entender o mecanismo desses efeitos colaterais, é útil conhecer as funções dos receptores 5-HT2 e 5-HT3. Como já mencionado, a estimulação e a subsequente dessensibilização ou regulação negativa de alguns receptores 5-HT2 pela serotonina quando os neurônios serotoninérgicos são desinibidos podem desempenhar um papel importante em alguns dos efeitos terapêuticos dos ISRSs (Santarsieri; Schwartz, 2015).

De acordo com Kessler *et al.,* (2018) a estimulação de outros receptores 5-HT2, hipoteticamente, influencia e ocasiona vários dos efeitos colaterais dos ISRSs, incluindo ansiedade, distúrbios do sono, disfunção sexual, insônia induzida por ISRSs, mioclonia noturna e acatisia.

Edinoff e colaboradores (2021) complementa ao afirmar que a estimulação do receptor 5-HT3 parece ser responsável por vários efeitos colaterais gastrointestinais dos ISRSs. Esses

efeitos são mediados não apenas nas vias do SNC, como a zona de gatilho dos quimiorreceptores do tronco cerebral e a via para o hipotálamo, mas também fora do cérebro, no próprio intestino, que também tem receptores 5-HT3 dentro do plexo entérico. Assim, os ISRSs podem causar náuseas, cólicas gastrointestinais e diarreia. A desinibição da via serotoninérgica do tronco cerebral para o hipotálamo, que medeia aspectos do apetite e dos comportamentos alimentares, é responsável pela redução do apetite, náuseas e, até mesmo, perda de peso associada à administração de ISRSs.

5.3.7 Benefícios e diferenciais

Os ISRSs são geralmente o remédio de primeira escolha para a depressão porque geralmente têm menos efeitos colaterais do que a maioria dos outros tipos de antidepressivos (Golan, 2014).

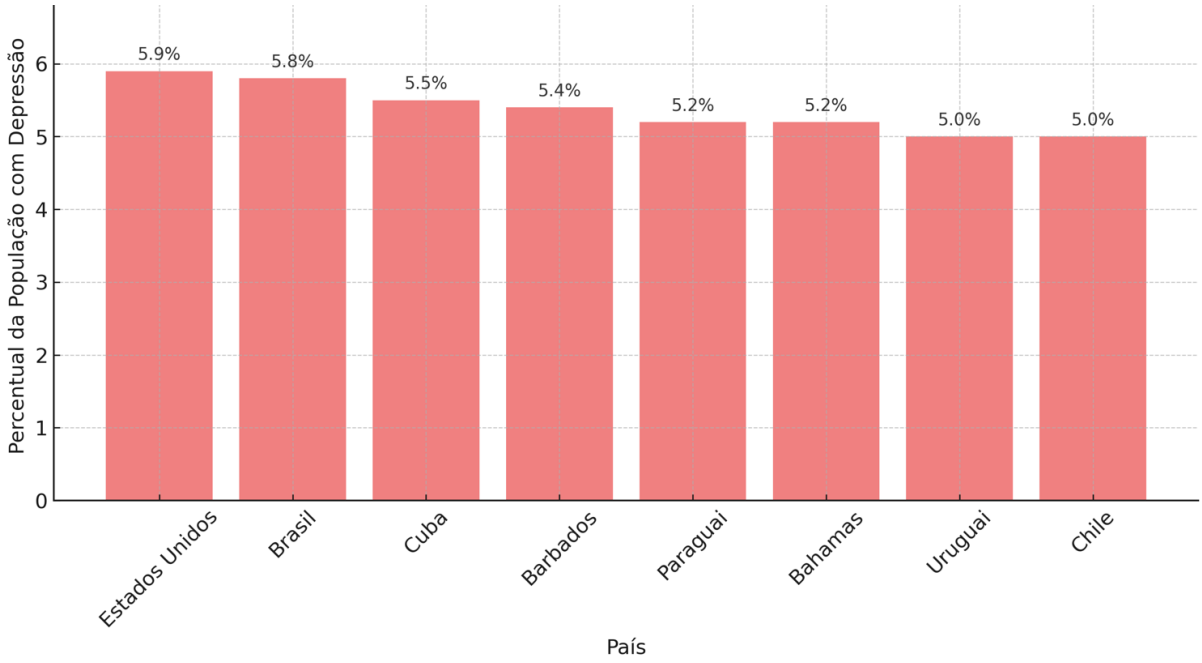
Assim, a popularidade dos ISRSs decorre em grande parte de sua facilidade de uso, segurança em overdose, tolerabilidade relativa, custo (todos estão disponíveis como produtos genéricos) e amplo espectro de usos. Outra vantagem dos ISRSs é a amplitude de seu perfil terapêutico, estendendo-se muito além das ações antidepressivas. Assim, os ISRSs têm eficácia comprovada em transtorno de pânico, transtornos de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e bulimia, com descobertas encorajadoras em fobia social, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno disfórico pré-menstrual, enxaqueca, distimia e muitas outras condições (Sanchez; Reines; Montgomery, 2014).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Epidemiologia da depressão no Brasil

Conforme dados divulgados pela BBC news, em 6 de novembro de 2023, o mapeamento realizado pela OMS (BBC news, 2023) indicou que 5,8% da população brasileira sofre de depressão. Esse total equivale a aproximadamente 11,7 milhões de indivíduos. No ranking da depressão, o Brasil está à frente de países como Cuba (5,5%), Barbados (5,4%), Paraguai (5,2%), Bahamas (5,2%), Uruguai e Chile (5%) respectivamente. A nível continental, Brasil está atrás apenas dos Estados Unidos que tem cerca de 5,9% da população, conforme pode ser observado na FIG. 4 abaixo.

Figura 4 - Prevalência de depressão por país nas Américas. Resultado expresso em %.



Fonte: Elaborado pela autora. Dados extraídos do site da OMS (Brasil, 2023).

No que tange à vigilância do número de casos, em um estudo epidemiológico realizado pelo Ministério da Saúde, estima-se que nos próximos anos 15,5% da população no Brasil seja vítima da depressão em, pelo menos, algum momento de sua vida. Tal ocorrência é resultado da associação entre fatores como: acesso dificultado para tratamento na rede pública de saúde, existência de estigma social em torno dos transtornos mentais e ausência de um protocolo específico para atendimento à depressão (BBC News, 2023).

Conforme dados da OMS (Brasil, 2023), a depressão tem maior prevalência em indivíduos adolescentes e adultos jovens. Essa alta prevalência relaciona-se a fatores como pressão acadêmica, conflitos familiares, uso de redes sociais e identidade. Entretanto, pode haver subdiagnóstico por estigma ou falta de acesso a serviços. Em idosos, a depressão pode ser compreendida com sintomas como demência, o que dificulta o diagnóstico. Quanto ao nível socioeconômico, populações de baixa renda têm maior prevalência e, isso se deve a fatores como o desemprego, insegurança alimentar, violência, baixa escolaridade e o acesso precário a serviços de saúde.

No que concerne à distribuição por sexo, dados do Ministério da Saúde indicam que a prevalência de depressão, ao longo da vida, é de 20% para mulheres e 12% para homens (Brasil, 2021).

O portal Absoluta Saúde também divulgou os resultados da pesquisa realizada pela Fundação Itaú, revelando dados sobre a saúde mental dos brasileiros. Os dados indicaram que, somente no ano de 2023, 42% enfrentaram problemas relacionados à depressão. Desse percentual, 63% buscaram por tratamento. Quanto ao gênero, o estudo confirmou o que já foi citado acima, indicando que as mulheres (53%) são mais impactadas que os homens (30%). Relacionado ao nível socioeconômico, indivíduos pertencentes às classes D e E (51%) apresentaram maior incidência, se comparados aqueles das classes A e B (33%). Ressalta-se que 55% dos indivíduos afetados por problemas de saúde mental estão desempregados.

6.2 Distribuição e características da população usuária de antidepressivos

Dados concisos sobre a distribuição e as exatas características epidemiológicas da população que faz uso de medicamentos antidepressivos ainda não são tão bem estabelecidos na literatura. Porém, existem pesquisas, por sua grande maioria, independentes e não governamentais, que tendem a dar algumas características desse grupo.

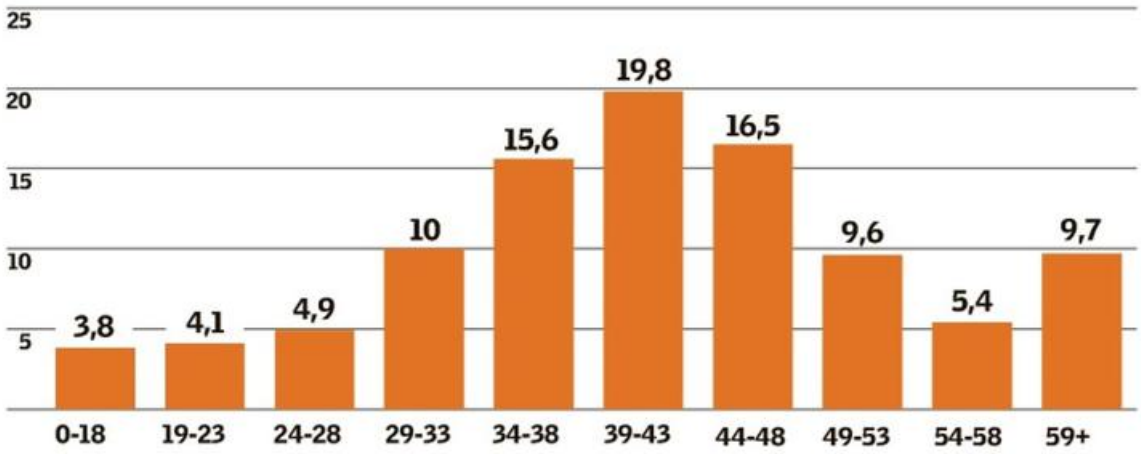
Conforme dados do Conselho Federal de Farmácia (2024), em um levantamento realizado pela Sandbox, empresa especializada no setor de saúde, entre os anos de 2022 e 2024, foi registrado, no Brasil, um crescimento de 18,6% no consumo de medicamentos destinados ao tratamento da saúde mental. Desse percentual, 74% eram antidepressivos e 26% representados por medicamentos ansiolíticos.

Em matéria publicada pela Revista Veja pelo Jornalista Pedro Populim, em 17 de outubro de 2024, foi destacado que a comercialização de medicamentos antidepressivos, no

país, teve um crescimento somente no primeiro semestre de 2024 de 21%. A região Sudeste apresentou o maior aumento dentre as demais regiões brasileiras. O estado de Minas Gerais foi o que apresentou maior alta no consumo de antidepressivos, sendo registrada uma alta de 35%, seguido por Rio de Janeiro (27%) e São Paulo (16%).

Quanto ao consumo de medicamentos antidepressivos, de acordo com a faixa etária, um estudo realizado pela Vidalink (2024), com uma amostra de 196.677 funcionários de 250 empresas no Brasil, indicou que indivíduos situados na faixa etária entre 39 a 43 anos, são os que mais consomem medicamentos antidepressivos, sendo os antidepressivos de maior uso: Cloridrato de Sertralina, Oxalato de Escitalopram, Succinato de Desvenlafaxina, Cloridrato de Venlafaxina e Bupropiona (FIG. 5).

Figura 5 - Distribuição do uso de antidepressivos por faixa etária no Brasil em 2024



Fonte: Levantamento consumo de medicamentos para saúde mental no Brasil (2024)

Como visto, os antidepressivos são amplamente prescritos e é importante descrever suas características de uso. No estudo desenvolvido por Torres *et al.*, (2022), cujo objetivo consistia em estimar a prevalência do uso de antidepressivos e identificar fatores associados em um estudo transversal no Brasil, os resultados indicaram na avaliação da associação entre o uso de antidepressivos, características demográficas e clínicas. Mulheres brancas, de maior nível econômico, autorrelatando diagnóstico prévio de depressão, em polifarmácia e em uso de psicotrópicos, com abstinência de álcool, foram mais propensas a usar os medicamentos.

Há uma associação recorrente entre o sexo feminino e maior uso de antidepressivos em estudos sobre uso de drogas conforme demonstrado nos estudos de Blay e colaboradores (2014) e Forns e colaboradores (2019). Nesses estudos, a amostra foi predominantemente composta

por mulheres, refletindo uma provável maior procura por serviços de saúde, levando a uma maior detecção de depressão e, consequentemente, aumentando a probabilidade de uso de antidepressivos. Além disso, Holsen e colaboradores (2011) ressaltam que os transtornos depressivos podem ser mais prevalentes em mulheres, em decorrência do estresse crônico gerado pelas desigualdades de gênero e demandas sociais no desempenho de papéis supostamente femininos, desencadeando a medicalização das emoções nesse gênero. É possível também que as mulheres experimentem maior tolerância social ao falar sobre seu próprio sofrimento, o que levaria a uma maior frequência de reconhecimento e tratamento dos transtornos depressivos (Andrade *et al.*, 2006).

7 CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo central analisar os efeitos dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) no tratamento da depressão, com base em uma revisão criteriosa da literatura científica atual. Os dados levantados evidenciam que os ISRSs permanecem como a classe de antidepressivos mais amplamente prescrita, principalmente por sua atuação específica na modulação da neurotransmissão serotoninérgica, aliando eficácia clínica com um perfil relativamente seguro de efeitos adversos.

A análise bibliográfica permitiu compreender que, embora existam diversos mecanismos farmacológicos envolvidos no tratamento antidepressivo, o bloqueio seletivo da recaptação de serotonina se destaca por oferecer uma resposta terapêutica eficaz na maioria dos casos. Ainda que a escolha do antidepressivo ideal não possa ser determinada exclusivamente por marcadores laboratoriais, o entendimento dos mecanismos de ação dos ISRSs possibilita uma conduta clínica mais estratégica, orientando a individualização do tratamento conforme os perfis farmacodinâmicos e a tolerabilidade de cada paciente.

Portanto, os objetivos propostos foram plenamente atendidos ao demonstrar que os ISRSs representam um importante avanço terapêutico no manejo da depressão, e que seu uso racional, baseado em conhecimento clínico e científico, pode otimizar resultados e minimizar riscos. O aprofundamento contínuo em neurociência e farmacologia é essencial para o aprimoramento da terapêutica antidepressiva, principalmente no que tange à personalização do tratamento e à redução de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

ABSOLUTA SAÚDE. **42% dos brasileiros tiveram problemas de saúde mental em 2023 #JaneiroBranco**. São Paulo, Absoluta Saúde, 2024. Disponível em: https://absolutasaude.com.br/blog/saude-mental-janeiro-branco-2024/. Acesso em: 04 abr. 2025.

ALBERNAZ, Gracielle Medeiros. **Uso de inibidores seletivos de recaptação (ISR) no tratamento clínico do transtorno de ansiedade generalizada**. 2022. 36 f., il. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) Universidade de Brasilia, Brasilia, 2022. Disponivel em: https://bdm.unb.br/handle/10483/33230. Acesso em: 04 abr. 2025.

ANDREWS, Paul W.; BHARWANI, Aadil; LEE, Kyuwon R.; FOX, Molly; THOMSON, J. Anderson. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 51, p. 164-188, abr. 2015. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625874/. Acesso em: 20 maio 2025.

ANNE, Christine; GASNIER, Bruno. Vesicular Neurotransmitter Transporters. **Current Topics In Membranes**, [S.L.], v. 73, p. 149-174, 2014. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24745982/. Acesso em: 15 jun. 2025.

ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA – APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais** – DSM-V. 9.ed. Porto Alegre: Artmed. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças. Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponivel em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/@@download/file/vigitel-brasil-2021.pdf. Acesso em: 16 maio 2025.

BRASIL. Ministério Da Saúde. **Depressão**. Brasília: Portal Digital do Ministério da Saúde. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao-1#:~:text=De%20acordo%20com%20estudo%20epidemiol%C3%B3gico,associada%20a%20um%20transtorno%20f%C3%ADsico. Acesso em: 16 maio 2025.

BBC News. **Por que o Brasil tem a população mais depressiva da América Latina.** São Paulo: Globo, 2023. Disponivel em: https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/11/06/por-que-o-brasil-tem-a-populacao-mais-depressiva-da-america-latina.ghtml. Acesso em: 20 jun. 2025.

BLAY, Sergio L.; FILLENBAUM, Gerda G.; PITTA, José C.; PELUSO, Erica T.. Factors associated with antidepressant, anxiolytic, and other psychotropic medication use to treat psychiatric symptoms in the city of São Paulo, Brazil. **International Clinical Psychopharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 157-165, maio 2014. Disponivel em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3969784/. Acesso em: 20 jun. 2025.

CAMELO, Antonio Edson Magalhaes; DINELLY, Caroline Matias Nascimento; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora Silva. PSICOTRÓPICOS: perfil de prescrições de benzodiazepínicos, antidepressivos e anorexígenos a partir de uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 111, 30 set. 2016.
Disponível em: https://revistas.ufg.br/REF/article/view/35226. Acesso em: Acesso em: 20 abr. 2025.

CANALE, A.; FURLAN, M. M. D. P. Depressão. **Revista Arquivos do Mudi**, v. 11, n. 1, p. 23-31, 3 mar. 2013. Disponível em: https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/19991. Acesso em: 24 jun. 2025.

CARVALHO, T. L. P. de; MATTOS, C. G. dos S.; DUARTE, R. A. G. Farmacogenética associada ao tratamento da depressão: uma revisão de literatura. 2022. 19 f. Artigo (Graduação em Farmácia) Instituição de Ensino Superior (IES) da rede Ânima Educação, 2022. Disponivel em: https://repositorio-api.animaeducacao.com.br/server/api/core/bitstreams/a7c8dac0-5ff8-42f2-807d-8c1684d7c479/content. Acesso em: 20 maio 2025

CARVALHO JÚNIOR, E.; TREVISAN, M. Psicofarmacologia dos Antidepressivos. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.11, p. 107269-107282 nov. 2021. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/40006. Acesso em: Acesso em: 20 maio 2025

CASTILHO, G. M.; MOTTA, L. B. da. **Diferenças entre Tristeza e Depressão**. Rio de janeiro: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2017. Disponível em: http: //sbgg.org.br/diferencas-entre-tristeza-e-depressao/. Acesso em: 20 maio 2025.

CLEVENGER, Steven S.; MALHOTRA, Devvrat; DANG, Jonathan; VANLE, Brigitte; ISHAK, Waguih William. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. **Therapeutic Advances In Psychopharmacology**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 49-58, 1 nov. 2017.Disponivel em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5761909/. Acesso em: 20 maio 2025.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Levantamento aponta aumento de 18,6% no uso de medicamentos para saúde mental nos últimos dois anos**. Brasilia: CFM, 2024. Disponível em: https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/14/10/2024/levantamento-aponta-aumento-de-18-6-no-uso-de-medicamentos-para-saude-mental-nos-ultimos-dois-anos#:~:text=Segundo%20o%20estudo%2C%2074%25%20dos,mat%C3%A9ria%20na%20%C3%ADntegra%20clicando%20aqui. Acesso em: 20 maio 2025.

DELOUYA, D. **Depressão**. 2. Ed. São Paulo, RJ: Casa do Psicólogo, 2001

DEMARCHI, Mariana Eduarda; CASSELLI, Daniel del Nero; FIGUEIRA, Gabriela Martins; SILVA, Eduardo de Sousa Martins e; SOUZA, José Carlos. Inibidores seletivos de recaptação de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência?. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1-20, 8 set. 2020. Disponivel em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/8035/7083/113828. Acesso em: 4 abr. 2025.

DHILLON, Gurveen K.; GANGARAM, Selena C. Examining Potential Biomarkers for Depression Diagnosis: a literature review. **Undergraduate Research In Natural And Clinical Science And Technology (Urncst) Journal**, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 1-9, 3 jul. 2024. Disponivel em: https://urncst.com/index.php/urncst/article/view/621. Acesso em: 04 abr. 2025.

EDINOFF, Amber N.; AKULY, Haseeb A.; HANNA, Tony A.; OCHOA, Carolina O.; PATTI, Shelby J.; GHAFFAR, Yahya A.; KAYE, Alan D.; VISWANATH, Omar; URITS, Ivan; BOYER, Andrea G.. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: a narrative review. **Neurology International**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 387-401, 5 ago. 2021. Disponivel em: https://www.mdpi.com/2035-8377/13/3/38. Acesso em: 04 abr. 2025.

FALANI, Filipe Santos; CARVALHO, Vinícius Nasser de; VARGAS, Túlio Torres. A Síndrome do QT Longo Associada ao uso de Citalopram e Escitalopram. **Revista Ciências em Saúde,** Faculdade de Medicina de Itajubá, Itajubá, Brasil, v. 6, n. 2, p. 73–82, 2016. Disponível em: https://portalrcs.hcitajuba.org.br/index.php/rcsfmit_zero/article/view/482. Acesso em: 4 ago. 2025.

FORNS, Joan; FILLENBAUM, G. G; PITTA, J. C; PELUSO, E. T. Antidepressant use in Denmark, Germany, Spain, and Sweden between 2009 and 2014: Incidence and comorbidities of antidepressant initiators. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 249, p. 242–252, 2019. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30780117/. Acesso em: 04 abr. 2025.

GAO, Shan-Yan; WU, Qi-Jun; ZHANG, Tie-Ning; SHEN, Zi-Qi; LIU, Cai-Xia; XU, Xin; JI, Chao; ZHAO, Yu-Hong. Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta‐analysis of cohort studies. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 83, n. 10, p. 2134-2147, 10 jun. 2017. Dispinivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513059/. Acesso em: 20 maio 2025.

GOLAN, D. **Princípios de Farmacologia:** a Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). Global Burden of Disease 2022: Findings from the GBD 2021 Study. Seattle, WA: IHME, 2024. Disponível em: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/depressive-disorders-level-3-cause. Acesso em: 04 abr. 2025.

KATZUNG, B. G. (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 13 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KESSLER, David; BURNS, Alison; TALLON, Debbie; LEWIS, Glyn; MACNEILL, Stephanie; ROUND, Jeff; HOLLINGWORTH, William; CHEW-GRAHAM, Carolyn; ANDERSON, Ian; CAMPBELL, John. Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: the mir rct. **Health Technology Assessment**, [S.L.], v. 22, n. 63, p. 1-136, nov. 2018. Disponivel em: https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta22630. Acesso em: 20 jun. 2025.

KISHI, Taro; IKUTA, Toshikazu; SAKUMA, Kenji; OKUYA, Makoto; HATANO, Masakazu; MATSUDA, Yuki; IWATA, Nakao. Antidepressants for the treatment of adults

with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. **Molecular Psychiatry**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 402-409, 17 out. 2022. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253442/. Acesso em: 20 abr. 2025.

MARCELOS, Priscylla Gonçalves Correia-Leite de; REGUEIRA, Luciana Silva; SANTIAGO-JAEGGER, Isabela Maria; PEREZ, Danyel Elias Cruz; RAMOS-PEREZ, Flavia Maria de Moraes; EVêNCIO NETO, Joaquim; BARATELLA-EVêNCIO, Liriane. Effects of treatment with fluoxetine on mandibular development: a morphological study in rats. **Acta Histochemica**, [S.L.], v. 117, n. 6, p. 582-589, jul. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071855/.

McINTYRE, Roger S.; FLOREA, Ioana; CHRISTENSEN, Michael Cronquist; PEDERSEN, Mads Møller**.** Comparação direta entre vortioxetina e desvenlafaxina em pacientes com transtorno depressivo maior com resposta parcial à terapia com ISRS: resultados do estudo VIVRE. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S.l.], v. 84, n. 4, p. 23m14780, 2023. Disponivel em: https://www.psychiatrist.com/jcp/vortioxetine-versus-desvenlafaxine-patients-major-depressive-disorder-partial-response-ssri-therapy-results-vivre-study/. Acesso em: 4 ago. 2025.

MESSINGER, Mateus Frizzo; CALDIERARO, Marco Antonio; MOSQUEIRO, Bruno Paz; COSTA, Felipe Bauer Pinto da; POSSEBON, Gabriela Maria Pereira; SANTOS, Pedro Victor de Lima Nascimento; PARKER, Gordon; FLECK, Marcelo P.. Sydney Melancholia Prototype Index (SMPI): translation and cross-cultural adaptation to brazilian portuguese. **Trends In Psychiatry And Psychotherapy**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 247-255, set. 2020. Disponivel em: https://www.scielo.br/j/trends/a/B8hZqJkn4XnywprgKmftG7c/. Acesso em: 20 maio 2025.

NASCIMENTO M. H. F.; BARBOSA, A. M. Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) para tratamento do transtorno depressivo maior em adultos: revisão rápida de atualização das evidências de eficácia e segurança. **Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás** "Cândido Santiago". v. 9, n. 9i8, p. 1-16, 2023. Disponivel em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2024/08/1566619/738-texto-do-artigo-2015-1-10-20231221.pdf; Acesso em: 4 abr. 2025.

OLIVEIRA, Giovanna de; CIANELLI, Rosina; GATTAMORTA, Karina; KOWALSKI, Norma; PERAGALLO, Nilda. Social Determinants of Depression Among Hispanic Women. **Journal Of The American Psychiatric Nurses Association**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 28-36, 19 set. 2016. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5621785/. Acesso em: 04 jun. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2023.

OSAKABE, Marcelo. **Ansiedade está mais presente na vida do brasileiro**. São Paulo: Valor Econômico, 2023. Disponível em: https://valor.globo.com/brasil/noticia/2023/08/31/ansiedade-esta-mais-presente-na-vida-do-brasileiro.ghtml. Acesso em: 20 maio 2025.

OMS. **Depression**: fact sheet. Geneva: World Health Organisation, 2017. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/ 2017. Acesso em: 20 jun. 2025.

PARKER, Gordon; SPOELMA, Michael J.. Melancholia defined with the precision of a machine. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 282, p. 69-73, mar. 2021. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33401125/. Acesso em: 20 jun. 2025.

PASSOS, M. P. D.; THIESEN, F. V.; SOUZA, A. P. D. D.; OLIVEIRA, L. M. D. Interaction between serotonin reuptake inhibitors and tamoxifen: a literature review. **Journal of Hospital Pharmacy and Health Services**, *[S. l.]*, v. 7, n. 1, 2019. Disponível em: https://jhphs.org/sbrafh/article/view/246. Acesso em: 4 jun. 2025

PEDROSO, Luana Amaral; BINDA, Nancy Scardua; TOMAZ, Flávia Silvia Corrêa; SEBASTIÃO, Elza Conceição de Oliveira; GUIMARÃES, Andrea Grabe. Cardiotoxicidade dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina: revisão sistemática e metanálise. **REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS**, *[S. l.]*, v. 18, n. 1, p. 30–41, 2023. Disponível em: https://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/view/714. Acesso em: 4 ago. 2025.

POPULIM, Pedro. **Venda de antidepressivos aumenta 16% no Brasil em um ano**. Revista Veja, Brasília, 2024. Disponível em: https://veja.abril.com.br/coluna/radar/vendas-de-antidepressivos-aumentam-16-no-brasil-em-um-ano/. Acesso em: 20 jun. 2025.

ROMEIRO, Luiz Antonio Soares; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; BARREIRO, Eliezer J.. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. **Química Nova**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 347-358, maio 2003. Disponivel em: https://www.scielo.br/j/qn/a/jDB9CZwWcQnBsXdRWpmMy8s/. Acesso em: 20 jun. 2025.

SABELLA, Donna. Antidepressant Medications. **Ajn, American Journal Of Nursing**, [S.L.], v. 118, n. 9, p. 52-59, set. 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/ajnonline/Abstract/2018/09000/Antidepressant_Medications.31.aspx. Acesso em: 20 maio 2025.

SANCHEZ, C.; REINES, E. H.; MONTGOMERY, S. A. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike?. **International clinical psychopharmacology**, v. 29, n. 4, p. 185, 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047306/. Acesso em: 20 jun. 2025.

SANTARSIERI, Daniel; SCHWARTZ, Thomas. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. **Drugs In Context**, [S.L.], v. 4, p. 1-12, 8 out. 2015. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4630974/. Acesso: Acesso em: 20 jun. 2025.

SOUZA, G.; ABREU, C.; SANTOS, W. Uso de psicofármacos em crianças e adolescentes. **Revista de iniciação científica e extensão**, Goiás, v.1, esp. 2, p. 220-225, 2018. Disponível em: https://revistasfacesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/83/47. Acesso em: 20 jun. 2025.

TORRES, Natália Patrícia Batista; ALVARES-TEODORO, Juliana; GUERRA JÚNIOR, Augusto Afonso; BARBOSA, Mariana Michel; ACURCIO, Francisco de Assis. Social and economic factors associated with antidepressant use: results of a national survey in primary

care. **Journal Of Affective Disorders Reports**, [S.L.], v. 8, p. 100307, abr. 2022. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666915321002298. Acesso em: 4 jun. 2025.

VALLE-CABRERA, Roselin; MENDOZA-RODRÍGUEZ, Yudexi; ROBAINA-GARCÍA, Maytee; BALLESTEROS, Javier; CORDERO-JIMÉNEZ, Juan Rafael; ESPINOSA-RODRÍGUEZ, Nadia B.; SOTOLONGO-GARCIA, Yenia; LAURIA-HORNER, Bianca. Efficacy of Sertraline in Patients With Major Depressive Disorder Naive to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Journal Of Clinical Psychopharmacology**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 454-459, out. 2018. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30106883/. Acesso em: 04 abr. 2025.

VICELLI, L. D. **Depressão e suas diversas possibilidades de tratamento disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde**. 2018. 28 f. Monografia (Pós-graduação em atenção básica) Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis-SC, 2018. Disponivel em: https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/13152/1/Leandro_Donato_Vicelli.pdf. Acesso em: 04 abr. 2025.

WANG, Ruoyu; LIU, Ye; XUE, Desheng; YAO, Yao; LIU, Penghua; HELBICH, Marco. Cross-sectional associations between long-term exposure to particulate matter and depression in China: the mediating effects of sunlight, physical activity, and neighborly reciprocity. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 249, p. 8-14, abr. 2019. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30743021/. Acesso em: 20 jun. 2025.

WYSKA, Elżbieta. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. **Expert Opinion On Drug Metabolism & Toxicology**, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 831-847, 23 set. 2019. Disponivel em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526279/. Acesso em: 20 jun. 2025.