

ASPECTOS INICIAIS DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS NO PERÍODO PANDÊMICO

Data de aceite: 02/05/2024

Mário Luan Silva de Medeiros

Faculdade Uninassau
Nova Betânia, Mossoró - RN

João Vitor Rebouças de Melo

Faculdade Uninassau
Nova Betânia, Mossoró - RN

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 promoveu muitos danos emocionais em todo o mundo, principalmente durante o isolamento social, da incerteza de cura ou sobrevivência, bem como nos aspectos socioeconômicos, com o aumento do desemprego e da diminuição da renda familiar (Chaudhary *et al.*, 2023; Glinianowicz *et al.*, 2023).

Em relação às doenças relacionadas à saúde mental, muitos novos pacientes com depressão ou ansiedade aumentaram os índices de consumo de antidepressivos no período pandêmico, bem como pacientes já em tratamento que tiveram COVID-19 ou não (Cullen; Gulati; Kelly, 2020; Kozloff *et al.*, 2020). Esses medicamentos interferem na recaptção

de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina, aumentando a sensação de bem-estar e diminuindo o estado depressivo (Wyska, 2019).

A compreensão das necessidades de atenção primária em saúde, bem como o estabelecimento de planos de atenção na saúde pública com esses pacientes e com a prescrição de medicamentos antidepressivos, devem ser analisados com a finalidade de melhoria no tratamento e acompanhamento desses pacientes (Cullen; Gulati; Kelly, 2020; Chaudhary *et al.*, 2023).

Este estudo visa destacar o aumento na prescrição de medicamentos antidepressivos no período pandêmico e pós-pandêmico, bem como descrever o metabolismo das principais classes de antidepressivos.

METODOLOGIA

O estudo refere-se a uma revisão integrativa que teve como objetivo destacar o aumento no uso de medicamentos antidepressivos no período pandêmico e

pós-pandêmico, bem como descrever os mecanismos metabólicos das principais classes de antidepressivos. Inicialmente, houve uma pesquisa de artigos científicos de acesso aberto (*open access*) disponibilizados na plataforma PubMed (*U.S. National Library of Medicine and National Institutes of Health*), publicados entre os anos de 2020 e 2023, sendo artigos de revisão sistemática e artigos observacionais de análise analítica e transversais. Como termos de busca, foram utilizadas as palavras: *antidepressants and pandemic*, sendo observado um total de 257 artigos (busca realizada em 11 de novembro de 2023). Posteriormente, 21 artigos foram classificados e selecionados como oportunos e de relevância para a construção deste estudo, de acordo com os objetivos elencados. Visto a demanda de informações a respeito do metabolismo de antidepressivos, estudos fora do eixo de busca também foram utilizados.

METABOLISMO DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS – ASPECTOS GERAIS

De forma geral, as principais classes de antidepressivos possuem uma farmacocinética similar. Isso decorre de uma disponibilidade em torno de 3 horas (apesar do efeito satisfatório ao paciente se dar por volta da terceira semana de tratamento), carreamento por proteínas plasmáticas, metabolismo hepático e excreção renal (Haller; Geier; Finley, 2014; Fritze; Spanagel; Noori, 2017; Witkin et al., 2019; Wyska, 2019).

O envolvimento com enzimas e receptores está relacionado com a classe de antidepressivo, bem como a sua estrutura química. Dessa forma, há interferência na biodisponibilidade de neurotransmissores como serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA); seja de forma endógena ou preservando e ampliando os seus níveis endógenos. De acordo com o estudo de Wyska (2019), temos: (I) **Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI)**: bloqueiam os receptores de serotonina aumentando a concentração e a sua disponibilidade (como fluoxetina, fluvoxamina e citalopram); (II) **Inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina (SNRI)**: inibem a recaptção de serotonina e noradrenalina com diferente seletividade (como duloxetina e venlafaxina); (III) **Estimuladores e moduladores de serotonina (SMS)**: atuam como inibidores da recaptção de serotonina e como agonista parcial do receptor 5-HT_{1A} (como vortioxetina ou vilazodona); (IV) **Inibidor da recaptção de noradrenalina-dopamina (NDRI)**: atua inibindo a captação pré-sináptica de dopamina e noradrenalina (como bupropiona); (V) **Antidepressivos específicos serotoninérgicos e noradrenérgicos (NaSSA)**: atuam inibindo receptores de histamina H₁ e 5-HT₂ (mirtazapina e mianserina); (VI) **Inibidores da receptação e antagonistas de serotonina (SARI)**: atuam inibindo a recaptção de serotonina, podendo bloquear também os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2C} (como trazodona e nefazodona); (VII) **Inibidores da recaptção de noradrenalina (NARI)**: atua de forma seletiva bloqueando a recaptção de noradrenalina (como reboxetina).

Além desses, há também os agonistas melatonérgicos (que apresentam alta afinidade pelos receptores de melatonina MT1 e MT2) e antagonistas do receptor 5-HT_{2C} (como agomelatina), bem como os antidepressivos mais antigos, considerados de segunda linha, como os antidepressivos heterocíclicos (aumentam as concentrações de serotonina e noradrenalina, inibindo a recaptção pré-sináptica; como amitriptilina, doxepina e trimipamina) e os inibidores da monoamina oxidase (inibem a ação da monoamina oxidase; que cataboliza dopamina, serotonina e noradrenalina), como fenelzina e tranilcipromina (essas duas últimas classes apresentam muitos efeitos colaterais) (Haller; Geier; Finley, 2014; Cipriani et al., 2018; Wang et al., 2022). Alguns estudos clínicos demonstraram ação rápida antidepressiva para cetamina, sendo indicada para pacientes que não respondem aos agentes convencionais (Lally et al., 2015; Witkin et al., 2019).

A farmacocinética dos antidepressivos depende da sua dependência de atuação no cérebro (passagem pela barreira hematoencefálica), e a suas propriedades físico-químicas são essenciais para a sua eficácia; principalmente o seu potencial de lipofilicidade e capacidade de interação com a glicoproteína P (importante para os processos de efluxo de moléculas). Além disso, já foi observado que a concentração plasmática do medicamento não é proporcional ao seu tempo-efeito no local de atuação, ou seja, no cérebro (Sheine et al., 1979; Schinkel, 1999).

Os antidepressivos mais atuais são metabolizados no fígado com o envolvimento das enzimas do citocromo P450 e UDP-glucuronosiltransferases. Além disso, muitos são enantiômeros, deixando as características farmacocinéticas similares (Kennedy; Andersen; Lam, 2006; Wyska, 2019).

Para os SSRI, por exemplo, a absorção ocorre no sistema digestório, apresentando uma concentração plasmática em torno de 6 horas e um efeito farmacológico em torno de 3 dias de uso; com uma alta biodisponibilidade. Além disso, alguns parecem interagir de forma concomitante com outros medicamentos que atuem em algumas enzimas do citocromo P450 (como exemplo paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina); sendo necessário um melhor estudo para a sua indicação. A sua grande maioria apresenta uma meia-vida de um ou mais de 7 dias, e metabolização hepática com excreção renal e alguns outros pelas fezes (Van Harten, 1995; Fritze; Spanagel; Noori, 2017; Wyska, 2019).

De forma geral, os SNRI apresentam uma farmacocinética diferente dos SSRI; apresentando um melhor pico de concentração plasmática por tempo e uma meia-vida menor (isso pode contribuir para que o tempo de início do efeito farmacológico seja menor). O seu metabolismo é hepático, envolvendo outras enzimas do citocromo P450, e a principal via de excreção é pelos rins (Montgomery, 2006; Knadler et al., 2011).

Já os SMS, apresentam uma boa biodisponibilidade (mais de 75%), bem como um bom tempo para o pico de concentração plasmática (em torno de 7 horas). Metabolizado no fígado, com excreção renal e baixo potencial de interação medicamentosa (Chen et al., 2018; Wyska, 2019).

No caso dos NDRI, são absorvidos no sistema digestório, metabolizados no fígado, apresentando um pico de concentração plasmática em torno de 2 horas. A sua excreção se dá pelas fezes e na sua grande maioria pela urina (Huecker; Smiley; Saadabadi, 2023).

Para os representantes dos NaSSA (mirtazapina e mianserina), a biodisponibilidade é considerada baixa, a sua absorção ocorre no sistema digestório, com metabolização hepática. A concentração plasmática máxima é alcançada por volta de 2 horas, e a sua excreção se dá parte pela urina e parte pelas fezes (Timmer; Ad Sitsen; Delbressine, 2000).

Além disso, a maioria dos efeitos alterados na farmacocinética dos antidepressivos, quando utilizados concomitantemente a outros medicamentos, se dá no metabolismo. Vale destacar que a idade, concentrações hormonais, insuficiência hepática e renal, bem como a genética, podem interferir na farmacocinética desses medicamentos (Klotz, 2009; Shi; Klotz, 2011; Hedayati; Yalamanchili; Finkelstein, 2012; Wyska, 2019).

USO DE ANTIDEPRESSIVOS NO PERÍODO PANDÊMICO E PÓS-PANDÊMICO

A COVID-19, provocada pelo vírus SARS-CoV-2, é considerada uma doença inflamatória sistêmica que acometeu milhões de pessoas; quando foi decretada pela Organização Mundial da Saúde como uma situação de pandemia (Shetty *et al.*, 2023). Nos anos seguintes, a população mundial testemunhou um notável aumento no estresse, na ansiedade e na incerteza de perspectiva de sobrevivência e de cura da doença, especialmente durante o isolamento social, a perda de entes queridos, a insegurança financeira e a incerteza no futuro, bem como após o período pandêmico. Esses desafios sem precedentes desencadearam uma série de problemas de saúde mental em escala global. Em resposta a essas adversidades, medidas foram adotadas para mitigar os impactos negativos, incluindo o uso de medicamentos antidepressivos e outras intervenções terapêuticas, além dos cuidados na atenção básica no acolhimento desses pacientes; sendo esses recursos empregados não apenas durante o pico da pandemia, mas também nos períodos subsequentes. Diante desses desafios, muitas pessoas se viram obrigadas a recorrer a antidepressivos para enfrentar tais situações (González-López *et al.*, 2022; Glinianowicz *et al.*, 2023).

Um estudo realizado na região de Friuli Venezia Giulia, na Itália, entre os anos de 2015 e 2020, forneceu informações relevantes sobre o impacto da pandemia no uso de antidepressivos. Durante o período de 2015 a 2019, um total de 75.725.552 Doses Diárias Definidas (DDD) de antidepressivos foi registrado na região, sendo utilizado para estabelecer uma base sólida para prever o potencial de prescrições em 2020. Contudo, os resultados observados revelaram uma realidade preocupante, 17.766.301 das DDDs foram prescritas em 2020, refletindo um aumento anual médio de 20% (Pazzagli *et al.*, 2022).

Além disso, o estudo evidenciou que as mulheres constituíram o maior grupo de usuários de antidepressivos durante a pandemia no ano de 2020, representando cerca

de 71,4% do total dos pacientes. Outro aspecto relevante abordado pelo estudo foi o crescimento significativo nas prescrições de diferentes classes de antidepressivos, com destaque para os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e norepinefrina (SNRI) com aumento de 24%, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) com aumento de 17%, e outros antidepressivos com aumento de 33%. Essa diversificação nas prescrições indica uma necessidade de adaptação dos profissionais da saúde às necessidades dos pacientes e ressalta a complexidade no tratamento dos distúrbios depressivos em tempos de pandemia (Pazzagli *et al.*, 2022; Frangou *et al.*, 2022).

No contexto pós-pandêmico, a questão do uso de antidepressivos também emergiu como um assunto de grande importância, dada a complexidade dos desafios enfrentados globalmente. À medida que a pandemia deixou suas marcas, muitos indivíduos se viram lutando contra sintomas psicológicos agravados ou novos, recorrendo aos antidepressivos como parte integrante de sua abordagem terapêutica (Shetty *et al.*, 2023; Chaudhary *et al.*, 2023).

No Brasil, Rosa e colaboradores (2023), observaram um declínio geral na classificação da saúde mental entre as regiões do Brasil, passando de “bom” no ano de 2021, para “pobre”, no ano de 2022. Já as regiões Norte e Nordeste do Brasil, destacaram um maior percentual de mudanças na saúde mental como irritação, tristeza, alterações no sono, carga emocional e ansiedade. Além disso, muitos brasileiros relataram o uso de tranquilizantes e antidepressivos nesse período (Saavedra *et al.*, 2022).

Embora que em muitos pacientes que se recuperaram da COVID-19 sintomas como ansiedade, depressão e insônia tenham reduzido, em muitos outros a persistência dos sintomas depressivos a longo prazo continuou. Esse achado pode estar relacionado ao estado prolongado de altos níveis de marcadores inflamatórios, sendo os pacientes com curso grave da doença os mais vulneráveis. Sendo essa persistência dos sintomas e possíveis sequelas crônicas da COVID-19 podem ser um dos motivos pelos quais a utilização dos antidepressivos se mantém após o período pandêmico (Xie; Xu; Al-Aly, 2022; Shetty *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da COVID-19 acarretou diversos transtornos à saúde pública em todo o mundo. A respeito da saúde mental, o aumento de pacientes que faziam uso de medicamentos antidepressivos, bem como de novos pacientes, ficou evidente nos períodos pandêmico e pós-pandêmico.

Depressão, ansiedade e outros transtornos estão aliados com pacientes que tiveram COVID-19, ou não tiveram, mas sofreram psicologicamente com a pandemia - principalmente mulheres e pessoas vulneráveis socialmente.

Já os sistemas de saúde devem se articular com o propósito de receber e entender as sequelas provocadas pela pandemia, em especial ao uso de medicamentos de uso prolongado, como os antidepressivos.

REFERÊNCIAS

1. CHAUDHARY, R.; ROHILLA, M.; CHAUHAN, S. *et al.* The pandemic's unseen wounds: COVID-19's profound effects on mental health. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 85, n. 10, p. 4954-4963, 2023.
2. CHEN, G.; HØJER, A-M.; AREBERG, J. *et al.* Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. **Clin. Pharmacokinet**, 57:673–686, 2018.
3. CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T. A.; SALANTI, G. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet**, 391:1357–1366, 2018.
4. Cullen, W.; Gulati, G.; Kelly, B. D. Mental health in the COVID-19 pandemic. **Int J Med**, 113:311–2, 2020.
5. FRANGOU, S. TRAVIS-LUMER, Y.; KODESS, A. *et al.* Increased incident rates of antidepressant use during the COVID-19 pandemic: interrupted time-series analysis of a nationally representative sample. **Psychological Medicine**, v. 53, n. 11, p. 4943-4951, 2023.
6. FRITZE, S.; SPANAGEL, R.; NOORI, H. R. Adaptive dynamics of the 5-HT systems following chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. **J. Neurochem**. 142:747–755, 2017.
7. GLINIANOWICZ, M. CIURA, D.; BURNATOWSKA, E. *et al.* Psychological effects of the COVID-19 pandemic—what do we know about them?. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 27, n. 13, 2023.
8. GONZÁLEZ-LÓPEZ, M. DÍAS-CALVO, V.; RUÍZ-GONZÁLEZ, C. *et al.* Consumption of Psychiatric Drugs in Primary Care during the COVID-19 Pandemic. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, 19, 4782, 2022.
9. HALLER, E.; GEIER, M.; FINLEY, P. Antidepressants, Pharmacology of. **The Encyclopedia of the Neurological Sciences**. Second Edition. 219-223, 2014.
10. HEDAYATI, S. S.; YALAMANCHILI, V.; FINKELSTEIN, F. O. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Kidney Int**. 81:247–255, 2012.
11. HUECKER, M. R.; SMILEY, A.; SAADABADI, A. Bupropion. [Updated 2023 Apr 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470212/>.
12. KENNEDY, S. H.; ANDERSEN, H. F.; LAM, R. W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. **J. Psychiatry Neurosci**. 31:122–131, 2006.

13. KLOTZ, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. **Drug Metab. Ver.** 41:67– 76, 2009.
14. KNADLER, M. P.; LOBO, E.; CHAPPELL, J. *et al.* Duloxetine. *Clin. Pharmacokinet.* 50:281–294, 2011.
15. KOZLOFF, N.; MULSANT, B. H.; STERGIOPOULOS, V. *et al.* The COVID-19 global pandemic: implications for people with schizophrenia and related disorders. **Schizophr Bull**, 46:752–7, 2020.
16. LALLY, N.; NUGENT, A. C.; LUCKENBAUGH, D. A. *et al.* Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. **Journal of Psychopharmacology**, 29:5, 596-607, 2015.
17. MONTGOMERY, S. Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: Logical evolution of antidepressant development. **Int. J. Psychiatry Clin. Pract.** 10:5–11, 2006.
18. PAZZAGLI, L. REUTFORS, J.; LUCIAN, E. *et al.* Increased antidepressant use during the COVID-19 pandemic: Findings from the Friuli Venezia Giulia region, Italy, 2015–2020. **Psychiatry Research**, v. 315, p. 114704, 2022.
19. ROSA, R. J.; ARAÚJO, J. S. T.; BERRA, T. Z. *et al.* Factors associated with status and self-perceived mental health changes in the face of the COVID-19 pandemic in Brazil. **PLOS Glob Public Health**, 3 (8): e0001636, 2023.
20. SAAVEDRA P. A. E.; GALATO, D.; SOUZA SILVA, C. M. S. *et al.* Dispensing of psychotropic drugs in the Brazilian capital city before and during the COVID-19 pandemic (2018–2020). **Front. Pharmacol**, 13:1028233, 2022.
21. SCHINKEL. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 36:179–194, 1999.
22. SHEINER, L. B.; STANSKI, D. R.; VOZEH, S. *et al.* Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d -tubocurarine. **Clin. Pharmacol. Ther.** 25:358–371, 1979.
23. SHETTY, P. A.; AYARI, L.; MADRY, J. *et al.* The Relationship Between COVID-19 and the Development of Depression: Implications on Mental Health. **Neuroscience Insights**, v. 18, p. 26331055231191513, 2023.
24. SHI, S.; KLOTZ, U. Age-related changes in pharmacokinetics. **Curr. Drug Metab.** 12:601–610, 2011.
25. TIMMER, C. J.; AD SITSSEN, J. M.; DELBRESSINE, L. P. Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine. **Clin. Pharmacokinet.** 38:461–474, 2000.
26. VAN HARTEN, J. Overview of the Pharmacokinetics of Fluvoxamine. **Clin. Pharmacokinet.** 29:1–9, 1995.
27. WANG, Y.; JIANG, Y.; ZOU, M. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: Focus on pathophysiology and treatment. **Behavioural Brain Research.** 420: 113724, 2022.

28. WITKIN, J. M.; MARTIN, A. E.; GOLANI, L. K. *et al.* Rapid-acting antidepressants. **Advances in Pharmacology**. 86, 47-96, 2019.
29. WYSKA, E. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, 15:10, 831-847, 2019.
30. XIE, Y.; XU, E.; AL-ALY, Z. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. **BMJ**, 376:e068993, 2022.