

Alteração de peso em pacientes em tratamento com antidepressivos: Revisão narrativa

Weight change in patients under treatment with antidepressants: A narrative review

Cambio de peso en pacientes en tratamiento con antidepressivos: Una revisión narrativa

Recebido: 03/09/2022 | Revisado: 09/09/2022 | Aceito: 12/09/2022 | Publicado: 19/09/2022

Eric Augusto Solis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1442-2311>

Faculdades de Dracena, Brasil

Fundação Dracense de Educação e Cultura, Brasil

E-mail: eric.solis@unifadra.fundec.edu.br

César de Magalhães Rocha Leonello

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5135-9003>

Faculdades de Dracena, Brasil

Fundação Dracense de Educação e Cultura, Brasil

E-mail: cesar.leonello@unifadra.fundec.edu.br

Joyce Mendes-Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3342-0058>

Faculdades de Dracena, Brasil

Fundação Dracense de Educação e Cultura, Brasil

E-mail: joyce.gomes@docente.fundec.edu.br

Resumo

Os antidepressivos são usados no tratamento de diversas patologias de elevada incidência e prevalência. Entretanto, estão associados a diversos efeitos colaterais, como ganho ou perda de peso. Assim, o objetivo deste trabalho foi elaborar uma revisão narrativa de literatura sobre a alteração de peso causada por antidepressivos, além de abordar as possíveis consequências biopsicossociais disso. Para tal, foram consultados artigos científicos, livros e boletins Ministério da Saúde. Os estudos indicam que os antidepressivos se diferenciam quanto à possibilidade de causarem alteração de peso, além de existirem múltiplos fatores que podem interferir na expressão desses efeitos. Ademais, nem todos os antidepressivos de uma mesma classe promovem alteração de peso seguindo um mesmo padrão. Assim, inicialmente, podem causar ganho, perda ou nenhuma alteração de peso. Entretanto, em tratamentos de longo prazo, a maioria parece causar aumento de peso, incluindo alguns inibidores seletivos da recaptação de serotonina, fato esse, desconhecido por parte das pessoas que os usam objetivando perda de peso. O antidepressivo bupropiona é o único que parece contribuir significativamente para a perda de peso, inclusive em tratamento de longo prazo. Verificou-se também que o aumento de peso pode influenciar no abandono do tratamento, o que nesse caso, pode gerar recaídas e/ou piora da patologia de base. Em contrapartida, o uso indiscriminado visando a perda de peso pode interferir com o humor, bem-estar e comportamento. Em vista disso, é importante que os médicos estejam atualizados sobre o tema, de modo a prescreverem adequadamente os medicamentos e a orientarem corretamente seus pacientes.

Palavras-chave: Medicamentos antidepressivos; Efeitos colaterais; Alteração de peso corporal; Uso indiscriminado de antidepressivos; Abandono do tratamento.

Abstract

Antidepressants are used in the treatment of several pathologies with a high incidence and prevalence. However, they are associated with several side effects, such as weight gain or loss. Thus, the objective of this study was to elaborate a narrative review about the change in body weight caused by antidepressants, as well as the possible biopsychosocial consequences of this. For this purpose, scientific articles, books and bulletins from the Ministry of Health were consulted. Studies indicated that antidepressants differ in terms of the possibility of causing weight change, in addition to the existence of multiple factors which may interfere in the expression of these effects. Furthermore, not all antidepressants of the same class promote weight change following the same pattern. Thus, in the initial treatment period, they can cause weight gain, loss or no change at all. However, in the long term, the majority seem to cause weight gain, including certain selective serotonin reuptake inhibitors, a fact unknown to some people who use them for weight loss. Bupropion was the only antidepressant shown to significantly contribute to weight loss, even during long-term treatment. It was also found that weight gain might influence treatment abandonment, which in turn can lead to relapses and/or worsening of the underlying pathology. In contrast, indiscriminate use aimed at weight loss can interfere with mood, well-being, and behaviour. In view of the aforementioned, it is important that physicians have up-to-date knowledge on the subject, in order to properly prescribe medications and correctly advise their patients.

Keywords: Antidepressant medications; Drug-related side effects; Body weight change; Indiscriminate use of antidepressants; Abandonment of treatment.

Resumen

Los antidepresivos se utilizan en el tratamiento de varias patologías. Sin embargo, están asociados con varios efectos secundarios, como el aumento o la pérdida de peso. Así, el objetivo de este estudio fue elaborar una revisión narrativa sobre la alteración del peso provocada por los antidepresivos y abordar las posibles consecuencias biopsicosociales de este. Para ello, se consultaron artículos científicos, libros y boletines del Ministerio de Salud. Los estudios indican que los antidepresivos difieren en cuanto a la posibilidad de provocar cambios de peso, además de la existencia de múltiples factores que pueden interferir en la expresión de estos efectos. Adicionalmente, no todos los antidepresivos de la misma clase promueven el cambio de peso siguiendo el mismo patrón. Por lo tanto, inicialmente, pueden causar aumento o pérdida de peso o ningún cambio en absoluto. Sin embargo, en los tratamientos a largo plazo, la mayoría parece causar aumento de peso, incluidos algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, un hecho desconocido para las personas que los usan para perder peso. El antidepresivo bupropión es el único que parece contribuir significativamente a la pérdida de peso, incluso en tratamientos a largo plazo. Se encontró también que el aumento de peso puede influir en el abandono del tratamiento, lo que en este caso puede conducir a recaídas y/o empeoramiento de la patología de base. Por el contrario, el uso indiscriminado destinado a la pérdida de peso puede interferir en el estado de ánimo, bienestar y comportamiento. Ante esto, es importante que los médicos estén actualizados en el tema, para prescribir adecuadamente los medicamentos y asesorar correctamente a sus pacientes.

Palabras clave: Medicamentos antidepresivos; Efectos colaterales; Cambios de peso corporal; Uso indiscriminado de antidepresivos; Abandono del tratamiento.

1. Introdução

1.1 Transtornos depressivos

Em 2008, a depressão, de antemão, configurava entre as 10 doenças mais prevalentes no mundo, sendo que no Brasil, um estudo epidemiológico indicou uma prevalência de, aproximadamente, 17% ao longo da vida em adultos. (Andrade *et al.*, 2002 como citado em Peixoto *et al.*, 2008). Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, o DSM-V (American Psychiatric Association, 2014), os critérios para realizar o diagnóstico de depressão são:

anedonia, interesse diminuído ou perda de prazer para realizar as atividades rotineiras, dificuldade de concentração, sensação de inutilidade ou culpa excessiva, fadiga ou perda de energia, problemas psicomotores, distúrbios do sono, perda ou ganho significativo de peso na ausência de regime alimentar ou ideia recorrente de morte ou suicídio. Os transtornos depressivos incluem o transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo o episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. A característica comum desses transtornos é a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. O que difere entre eles são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida (p. 155).

O transtorno depressivo maior representa a condição clássica desse grupo de transtornos. É caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração (embora a maioria dos episódios dure um tempo consideravelmente maior), envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, além de remissões interepisódicas (American Psychiatric Association, 2014). Como apresenta-se com episódios de longa duração e grandes taxas de recorrência e cronicidade, causa prejuízos físicos e psicossociais, podendo levar até mesmo ao suicídio (Amaral *et al.*, 2007). Em 2013, no Brasil, foi realizada a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a qual revelou ser maior a prevalência de depressão maior em mulheres que vivem em áreas urbanas, com níveis educacionais mais baixos e com doenças crônicas associadas, como o diabetes e a hipertensão (Gonçalves *et al.*, 2018).

1.2 Transtornos ansiosos

Segundo o DSM-V, são classificados como transtornos de ansiedade, os transtornos de: ansiedade generalizada, pânico, ansiedade social, ansiedade de separação, ansiedade induzido por substância/medicamento, ansiedade induzido por outra condição médica, ansiedade especificado e não especificado, assim como, ataques de pânico, agorafobia, fobia específica e mutismo seletivo (American Psychiatric Association, 2014).

Esses transtornos compartilham características de ansiedade e medo excessivos e perturbações comportamentais relacionadas. Medo é a resposta emocional à ameaça iminente real ou percebida, enquanto ansiedade é a antecipação de ameaça futura. Os transtornos de ansiedade diferem entre si nos tipos de objetos ou situações que induzem medo, ansiedade ou comportamento de esquiva e na ideação cognitiva associada. Assim, embora os transtornos de ansiedade tendem a ser altamente comórbidos entre si, podem ser diferenciados pelo exame detalhado dos tipos de situações que são temidos ou evitados e pelo conteúdo dos pensamentos ou crenças associados (p. 189).

De acordo com a OMS, em 2017, a prevalência mundial dos transtornos de ansiedade era de 3,6%, sendo que no continente americano chegava a 5,6% da população, enquanto que no Brasil 9,3%, configurando-se entre os maiores do mundo em números de casos (Fernandes *et al.*, 2018).

1.3 Dor crônica

Segundo a OMS, aproximadamente 30% da população mundial sofre de dor crônica, enquanto que, segundo a Sociedade Brasileira de Estudos da Dor (SBED), ao menos 37% da população brasileira relata sentir algum tipo de dor crônica, sendo sua prevalência estimada em 45,6% (Aguiar *et al.*, 2021). Esse tipo de dor geralmente está associada a maior estresse físico e emocional, além de altos custos financeiros e sociais (Aguiar *et al.*, 2021).

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor é definida como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial” (DeSantana *et al.*, 2020; Raja *et al.*, 2020), podendo ser subclassificada por sua prevalência no tempo, em aguda ou crônica. A dor crônica é aquela que persiste por um período maior de três meses, além do tempo habitual de cura de uma lesão, ou está associada a processos patológicos crônicos, levando a dor contínua ou recorrente (Aguiar *et al.*, 2021). A dor crônica pode ser classificada por seus mecanismos biológicos em nociceptiva, neuropática e nociplástica, de acordo com as definições abaixo.

De acordo com a IASP, a dor nociceptiva é aquela que surge de dano real ou potencial ao tecido não neural e devido à ativação de nociceptores (dor associada à inflamação ativa). A dor neuropática foi redefinida pela IASP, em 2011, como aquela decorrente de lesão ou doença que afeta diretamente o sistema somatossensitivo. Na dor neuropática, a dor pode ser sentida distante da lesão ou doença do sistema nervoso, como por exemplo, na perna e pé, naquelas pessoas com compressão radicular, ou dor fantasma naquelas com membro amputado (Raja *et al.*, 2020). Da mesma forma, a lesão tecidual não tem papel comprovado na dor nociplástica, definida como “dor que surge da nociceção alterada, apesar de não haver evidência clara, ou ameaça, de lesão tecidual real provocando a ativação de nociceptores periféricos, ou evidência de doença ou lesão no sistema somatossensitivo que cause a dor”. A dor nociplástica desempenha um papel nas condições de dor crônica como fibromialgia, dor lombar e cefaleia (Raja *et al.*, 2020).

1.4 O uso de antidepressivos em transtornos depressivos e ansiosos e em alguns tipos de dores crônicas

No fim da década de 50, a descoberta de drogas antidepressivas trouxe um grande avanço no tratamento dos transtornos depressivos (Moreno *et al.*, 1999) e ansiosos (Andreatini *et al.*, 2001). Os antidepressivos são subdivididos em várias classes, como por exemplo, os inibidores da monoaminoxidase (iMAO), os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores seletivos da

recaptação da serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, os inibidores da recaptação de dopamina e noradrenalina e os atípicos (Cruz *et al.*, 2020).

Em 1960, constatou-se que a imipramina, um antidepressivo tricíclico, tinha aplicabilidade na dor neuropática e na dor reumática, e que sua ação analgésica não dependia da ação antidepressiva, de modo que, a dose analgésica é menor que a dose dos transtorno de humor (Hennemann-Krause & Sredni, 2016). Além disso, o começo do efeito analgésico em pacientes com dor crônica se mostrava em um período menor de tempo, de 3 a 7 dias, enquanto que efeitos antidepressivos e ansiolíticos demoram, em média, de 14 a 21 dias para serem verificados (Pereira *et al.*, 1989). Estudos posteriores corroboraram esses dados e demonstraram que as várias classes de antidepressivos, citadas no parágrafo anterior, podem ser úteis em aliviar a dor crônica de várias etiologias (Urits *et al.*, 2019).

1.5 Efeitos colaterais das principais classes de antidepressivos

Conforme está descrito no item 3. Resultados e Discussão, os efeitos colaterais dos antidepressivos podem variar entre as classes. Logicamente que aqueles com menor seletividade para determinados tipos de receptores e/ou sítios-alvo, como é o caso dos antidepressivos tricíclicos, podem provocar mais efeitos colaterais, levando à baixa tolerabilidade e risco de toxicidade (Moreno *et al.*, 1999). O fato é que, em sua maioria, os antidepressivos parecem estar associados a alterações de peso corporal, quando usados tanto a curto como a longo prazo de tratamento (Dagan & Yager, 2018; Gadde & Xiong, 2007; Kumar & Aronne, 2020; Serretti & Mandelli, 2010), de modo que, esses efeitos podem trazer inúmeras implicações biopsicossociais.

1.6 Implicações da alteração de peso corporal gerada pelo uso de antidepressivos

Estudos demonstram que a população brasileira tem apresentado exponencial ganho de peso no decorrer da fase adulta, sendo que no período de 2006 a 2012, a tendência ao ganho de peso foi mais significativa nas mulheres com baixa escolaridade e maiores de 20 anos (Brebral *et al.*, 2020). A obesidade é conceituada como excesso de gordura corporal, decorrente do desequilíbrio crônico entre consumo alimentar e gasto energético (Barroso *et al.*, 2017). É o problema nutricional de maior crescimento na população mundial nos últimos anos, sendo considerada uma epidemia. A restrição esportiva (sedentarismo) e o alto consumo de alimentos hipercalóricos são fatores desencadeantes para doenças crônicas associadas à obesidade, como o diabetes tipo 2 e a hipertensão arterial, aumentando a incidência, respectivamente, em dez e seis vezes (Mariath *et al.*, 2007). Ademais, elevam o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares que, segundo a OMS, no Brasil correspondem a 31% dos casos de óbito (Barroso *et al.*, 2017).

Estima-se que a prevalência da obesidade nos pacientes tratados com fármacos antidepressivos seja de 2 a 5 vezes maior que na população em geral. Em meio às possíveis causas, existe a possibilidade de que alguns fármacos usados para o tratamento da depressão possam levar ao aumento do peso por causa do aumento do apetite (Peixoto *et al.*, 2008).

Entretanto, conforme citado anteriormente, alguns antidepressivos podem causar perda de peso corporal, o que pode levar ao uso abusivo desses fármacos, inclusive à automedicação, que está relacionada a inúmeras consequências biopsicossociais (Aguiar *et al.*, 2016; Auchewski *et al.*, 2004 como citado por Pereira, 2015; Cruz *et al.*, 2020). Desse modo, também é um efeito colateral que deve ser melhor discutido.

Nesse sentido, o objetivo da presente revisão narrativa de literatura é abordar as consequências da alteração de peso corporal possivelmente causada pelas classes de antidepressivos mais prescritas, ou seja, os tricíclicos (ADT), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), os inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND) e os atípicos. Visa-se, assim, contribuir para educação em saúde relacionada ao uso indiscriminado ou abandono do tratamento com antidepressivos por alteração de peso corporal, o que pode ocorrer devido desconhecimento ou não esclarecimento da população e, mesmo, dos profissionais de saúde.

2. Metodologia

Para essa revisão narrativa foram selecionados artigos de bibliotecas virtuais e de bases de dados, como PubMed, Cochrane Library, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), assim como, foram consultados trabalhos acadêmicos, livros, boletins e cadernos do Ministério da Saúde.

É importante ressaltar que o objetivo de uma revisão narrativa é identificar alguns estudos que descrevem um problema de interesse. Esse tipo de revisão não tem uma pergunta de pesquisa pré-determinada ou uma estratégia de pesquisa específica, de modo que não há padrões ou protocolos que a orientem (Demiris *et al.*, 2019). Desse modo, apesar de não possuir metodologia que permita a reprodução dos dados, nem fornecer respostas quantitativas para questões específicas, as revisões narrativas permitem ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica (Rother, 2007).

3. Resultados e Discussão

3.1 O uso de antidepressivos e a alteração de peso corporal

Pacientes com condições psiquiátricas apresentam um risco aumentado de desenvolverem distúrbios metabólicos, sendo o ganho de peso uma queixa comum e, muitas vezes, multifatorial. Os medicamentos antidepressivos usados para o tratamento de muitas psicopatologias, frequentemente, contribuem para o ganho de peso ou dificultam sua perda. Entre os numerosos antidepressivos, há uma ampla gama dos que apresentam potencial risco de causar ganho de peso, sendo esse efeito colateral tipicamente influenciado pela duração da terapia (Kumar & Aronne, 2020). Conforme será melhor discutido, merece destaque o fato de que o ganho de peso associado à terapia farmacológica também pode contribuir para o aumento de doenças metabólicas e cardiovasculares associadas à obesidade, e/ou para o abandono do tratamento e piora da doença de base (Schwartz *et al.*, 2004; Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007).

Em contrapartida, cada vez mais pacientes vêm buscando usar alguns antidepressivos na crença de que possam induzir perda de peso duradoura. Contudo, conforme também será melhor descrito adiante, deve-se considerar que inúmeros estudos demonstram que alguns fármacos até estão associados à perda de peso no início do tratamento, mas em longo prazo, ou não produzem alteração de peso ou podem, até mesmo, causar ganho (Dagan & Yager, 2018; Kumar & Aronne, 2020). Somado a esse problema, não podemos deixar de considerar que por serem psicotrópicos, podem causar inúmeras alterações no humor, comportamento e estado de saúde dos pacientes (Cruz *et al.*, 2020).

Abaixo, estão descritas as principais classes de antidepressivos prescritas, seus mecanismos de ação e os principais efeitos colaterais, incluindo os possíveis efeitos sobre o peso corporal.

3.1.1 Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

Os ADTs bloqueiam a recaptação de norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT) no neurônio pré-sináptico, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Os efeitos dos antidepressivos sobre a disponibilidade das monoaminas são imediatos, porém a resposta clínica apresenta um retardo de 3 a 4 semanas, sugerindo que são necessárias alterações na função neuronal para que se obtenha resposta terapêutica (Baes & Juruena, 2017; Stahl, 2014).

Apesar dos ADTs ainda serem considerados por alguns a medicação de escolha para o tratamento de depressões graves, principalmente com sintomas melancólicos (Juruena & Cleare, 2007), e de serem efetivos em transtornos de ansiedade, alguns tipos de dores crônicas, enxaqueca e enurese, o seu uso tem sido limitado em função dos inúmeros efeitos colaterais que podem provocar, levando à baixa tolerabilidade e risco de toxicidade (Moreno *et al.*, 1999). Esses efeitos colaterais, que incluem: 1) visão turva, xerostomia, retenção urinária, constipação intestinal, aumento de pressão ocular, taquicardia sinusal, confusão e delírium, devido ao bloqueio de receptores colinérgicos muscarínicos; 2) hipotensão ortostática, tontura, taquicardia reflexa,

vertigem, tremores e disfunção erétil e ejaculatória, pelo bloqueio de receptores adrenérgicos alfa-1; 3) cefaleia, diarreia, náusea, fadiga, alterações de sono, agitação, irritabilidade, ansiedade, hipotensão, disfunção sexual, anorexia e ganho de peso, pelo bloqueio de receptores serotoninérgicos 5-HT₂; 4) sedação, sonolência, fadiga, tontura, náusea e ganho de peso, devido ao bloqueio de receptores histaminérgicos do tipo H₁ (Baes & Juruena, 2017; Moreno *et al.*, 1999). Nesse sentido, trabalhos demonstram que a amitriptilina (em média 1,8 kg de acordo com Domecq *et al.*, 2015), a imipramina, a clomipramina e a nortriptilina parecem estar associadas ao ganho de peso e à estimulação do apetite (Peixoto *et al.*, 2008; Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007; Uher *et al.*, 2011).

3.1.2 Inibidores seletivos recaptção de serotonina (ISRS)

A fluoxetina, o citalopram, o escitalopram, a fluvoxamina, a sertalina e a paroxetina constituem exemplos de fármacos do grupo dos ISRS, cujo mecanismo de ação consiste na inibição seletiva da recaptção de serotonina pelo neurônio pré-sináptico, aumentando assim, a disponibilidade deste neurotransmissor na fenda sináptica (Silva & Andrade, 2008). No entanto, no início do tratamento, os pacientes podem apresentar inúmeros efeitos colaterais desagradáveis, enquanto que a melhora da depressão ou dos transtornos de ansiedade pode demorar de 3 a 4 semanas. Assim, pesquisas demonstram que seus efeitos terapêuticos e a diminuição dos efeitos colaterais dependem, na verdade, da seguinte sequência de eventos que ocorrem no decorrer dessas 3-4 semanas: 1) bloqueio da recaptção de 5-HT, principalmente, na região somatodendrítica; 2) dessensibilização de receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A} pré-sinápticos (autorreceptores); 3) ativação/aumento do fluxo de impulsos neuronais e aumento da liberação de 5-HT pelos terminais axônicos; 4) dessensibilização de receptores 5-HT pós-sinápticos (Stahl, 2014).

Apesar da seletividade proporcionar, potencialmente, menos efeitos colaterais comparado aos ADTs, ainda podem ser verificados sudorese, ansiedade, agitação, fraqueza, cansaço, apatia, cefaleia, náuseas, vômitos, cólica, diarreia, disfunção sexual e alterações de peso corpóreo, principalmente a diminuição deste nos primeiros meses, além de efeito anorexígeno, pois a serotonina age como reguladora do apetite e da escolha de macronutrientes, ou seja, hidratos de carbono, gorduras e proteínas (Peixoto *et al.*, 2008). Assim, trabalhos demonstram que altas concentrações de 5-HT nos núcleos hipotalâmicos mediais levam à redução do apetite e à preferência por alimentos proteicos, enquanto que baixos níveis de 5-HT neste local provocam aumento do apetite e preferência por hidratos de carbono (Marques *et al.*, 1996 como citado em Peixoto *et al.*, 2008).

Vale ressaltar que no quesito alteração de peso, estudos demonstram que os ISRS não se portam todos da mesma maneira. Por exemplo, a fluoxetina, geralmente, causa perda de peso no início do tratamento (Serretti & Mandelli, 2010), mas após os primeiros seis meses de tratamento, o peso gradualmente se eleva, a despeito da continuação de uso da medicação (Behar, 2002 como citado em de Oliveira *et al.*, 2012; D'arga *et al.*, 1990, Goldstein *et al.*, 1994 e Marcus *et al.*, 1990 como citados em Mancini & Halpern, 2002; Peixoto *et al.*, 2008). Entretanto, em relação à sertralina, há trabalhos que demonstram não haver diferença significativa em relação ao grupo placebo (Wadden *et al.*, 1995 como citado em Mancini & Halpern, 2002), enquanto que outros demonstram que pode aumentar a perda de peso de pacientes, concomitantemente, submetidos a terapia cognitivo-comportamental (Ricca *et al.*, 1996 como citado em Mancini & Halpern, 2002). Assim, apesar de fluoxetina e sertralina não serem regulamentadas como fármacos antiobesidade, parecem ser úteis, por provavelmente, no máximo de 6 meses, em alguns tipos de pacientes obesos, como os comedores compulsivos e os deprimidos (de Oliveira *et al.*, 2012).

Quanto ao citalopram, o escitalopram e a paroxetina, estudos demonstram que não causam alteração significativa no peso corporal (Domecq *et al.*, 2015), embora outros sugiram que a paroxetina esteja associada a perda de peso no início do tratamento (Serretti & Mandelli, 2010), mas causa ganho de peso com o uso a longo prazo (Deshmukh & Franco, 2003; Fava, 2000; Zimmermann *et al.*, 2003 como citado por Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007), ao redor de 8 meses de tratamento (Serretti & Mandelli, 2010).

3.1.3 Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN)

Dentre os representantes desse grupo, estão a venlafaxina, a desvenlafaxina, a levomilnaciprana e a duloxetina, que têm como mecanismo de ação a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina (Moreno *et al.*, 1999). Entretanto, é importante destacar que somente a duloxetina apresenta inibição da recaptação de ambos neurotransmissores em todas as doses, enquanto que a venlafaxina e a desvenlafaxina são potentes inibidores da recaptação de 5-HT e, em doses médias e altas, também passam a ser inibidores da recaptação de NE (Whalen *et al.*, 2016).

Eles são indicados para pacientes cujo tratamento com ISRS não foi eficaz e/ou tratamento de sintomas dolorosos crônicos da depressão, como dor lombar e mialgias. Diferentemente dos ADTs, possuem pouca atividade de bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos, de modo que produzem menos efeitos colaterais (Moreno *et al.*, 1999). Não obstante, podem provocar náusea, cefaleia, tontura, insônia, sedação, constipação, disfunção sexual, aumento da pressão arterial, tremores e alteração de peso (Scalco, 2002; Whalen *et al.*, 2016), embora a venlafaxina pareça ser neutra em relação ao ganho de peso (Deshmukh & Franco, 2003 e Ness-Abramof & Apovian, 2005 como citados por Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007; Fava, 2000; Peixoto *et al.*, 2008). Entretanto, a duloxetina produziu um pequeno, mas estatisticamente significativo, ganho de peso após 52 semanas de tratamento (Raskin *et al.*, 2003 como citado por Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007).

3.1.4 Antidepressivos atípicos

Os antidepressivos atípicos compõem um grupo de fármacos que não possuem o mesmo mecanismo de ação, de modo que podem interferir distintamente com a ação de diferentes neurotransmissores (Cruz *et al.*, 2020; Whalen *et al.*, 2016). Abaixo são citados alguns exemplos de fármacos pertencentes a essa classe.

A bupropiona inibe a recaptação de dopamina (DA) e norepinefrina (Patel *et al.*, 2016; Stahl, 2014), caracterizando-se um importante fármaco usado no alívio de sintomas de depressão (Fava *et al.*, 2005; Segenreich & Mattos, 2004). Esse fármaco também se mostrou seguro e efetivo para tratamento de fumantes que querem abandonar o vício do cigarro (Issa *et al.*, 2007). Além disso, tem sido usada para o tratamento de obesidade, uma vez que estimula a liberação do hormônio alfa-melanócito estimulante, um neuropeptídeo anorexígeno, induzindo efeitos supressores do apetite (Halpern *et al.*, 2004; Santos & Peixoto, 2021). Como efeitos colaterais, pode causar insônia, xerostomia, náuseas, agitação, ansiedade, tremores, confusão, cefaleia, erupções cutâneas e ganho ou perda de peso, inclusive sendo o único fármaco da classe dos antidepressivos que demonstrou contribuir significativamente para a perda de peso (Gadde & Xiong, 2007; Patel *et al.*, 2016; Serretti & Mandelli, 2010), em média 1,3 kg (Domecq *et al.*, 2015), inclusive em tratamento de longo prazo, provavelmente porque diminui o apetite ligado à compulsão alimentar (Gadde & Xiong, 2007; Kumar & Aronne, 2020). Entretanto, o uso de bupropiona em grande escala visando o emagrecimento pode causar inúmeros prejuízos à saúde, se não avaliada as reais necessidades e particularidades do paciente. Quando usada em doses de 150 a 450 mg/dia, ajuda no tratamento do transtorno depressivo maior e na diminuição do apetite. Contudo, se utilizada em superdoses, superiores a 600 mg/ dia, pode causar convulsões (Dagan & Yager, 2018).

A mirtazapina, indicada para o tratamento de depressão moderada a grave, age como antagonista de autorreceptores e heterorreceptores alfa-2 presentes em axônios pré-sinápticos adrenérgicos e serotoninérgicos, além de atuar como antagonista potente de receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e 5-HT₃. Como resultado, aumenta a atividade noradrenérgica e serotoninérgica, especialmente em receptores 5-HT_{1A} (Stimmel *et al.*, 1997). Dentre os efeitos colaterais destacam-se: sedação, tontura, xerostomia, aumento do apetite (Scalco, 2002) e ganho de peso (Salazar-Juárez *et al.*, 2017; Serretti & Mandelli, 2010), ao redor de 1,5 kg (Domecq *et al.*, 2015), sendo que o aumento de peso foi significativo tanto no tratamento a curto quanto a longo prazo (Deshmukh & Franco, 2003 e Ness-Abramof & Apovian, 2005 como citados por Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007; Serretti & Mandelli, 2010).

A trazodona atua como antagonista dos receptores de 5-HT tipo 2 (principalmente o 5-HT_{2A}, e em menor extensão os 5-HT_{2C}), além de ser um fraco inibidor da recaptção de 5-HT (Marek et al., 1992 como citado por Mandrioli *et al.*, 2018, Stahl, 2014). Seus principais efeitos colaterais são: náuseas, vômitos, constipação, xerostomia, visão borrada, hipotensão ortostática, sonolência, tontura, cansaço e cefaleia. Entretanto, não parece não causar alteração de peso e demonstra ser eficaz na diminuição da frequência de compulsão alimentar (Khouzam, 2017).

3.2 Implicação biopsicossocial da alteração de peso em pacientes em uso de antidepressivos

Desde 2001, as análises feitas pela OMS concluíram que a depressão tornar-se-ia, nos próximos anos, um dos maiores problemas que a saúde coletiva pública teria que enfrentar (Machado & Ferreira, 2014). Junto à depressão, a prevalência de sobrepeso e de obesidade aumentariam, gerando um importante impacto na saúde pública. Dentre as causas mais comuns de obesidade estão o sedentarismo, a maior ingesta alimentar e a alta necessidade calórica, além dos fatores psicológicos que têm importante participação no aparecimento e agudização da doença (Oliveira & Cunha, 2008). Conforme citado anteriormente, alguns antidepressivos também podem gerar aumento da ingesta alimentar e ganho de peso, contribuindo para o aumento da incidência de obesidade e de doenças metabólicas e cardiovasculares. Além disso, tais efeitos podem contribuir para a falta de adesão/abandono do tratamento (Peixoto *et al.*, 2008). Nesse sentido, um estudo demonstrou que 48% dos pacientes abandonaram o tratamento com ADT devido ao ganho de peso (Pijl & Meinders como citado em Sachs & Guille, 1999).

No uso dos antidepressivos, a falta de adesão ao tratamento é uma das preocupações dos profissionais da saúde, visto que a adesão é baixa, e que as taxas de interrupções no primeiro mês de tratamento são aumentadas (Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos, 2012). Dentre as causas do abandono do tratamento, se destacam os efeitos colaterais que o paciente não consegue suportar, como a êmese e o ganho de peso (Cleare *et al.*, 2015; Ibanez *et al.*, 2014; Rosenzweig-Lipson, 2007). Assim, um dos pontos a serem avaliados no momento da prescrição são os efeitos colaterais que são interessantes ou, ao menos, toleráveis na clínica do paciente. Por exemplo, a inapetência causada por alguns antidepressivos pode ser desejável para pacientes que tenham seu apetite aumentado por conta da ansiedade, mas pode ser indesejável para pacientes que perderam seu apetite (Brasil, 2013). Da mesma forma, o aumento de peso gerado por alguns outros antidepressivos pode ser indesejável em pacientes que têm alta ingesta alimentar. Assim, o mais adequado seria o médico buscar outras opções de fármacos que não geram esse efeito ou, na ausência de melhores alternativas, ao menos dar suporte adequado aos pacientes, de modo a esclarecer sobre a doença e o tratamento (Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos, 2012), assim como apresentar opções que evitem ou diminuam o ganho de peso (Kumar & Aronne, 2020) como por exemplo, a prática de exercícios físicos e encaminhamento para um nutricionista ou psicólogo.

Deve-se também considerar que embora a dor crônica e, conforme discutido por Pereira (2015), psicopatologias, como depressão e ansiedade, tenham alta incidência e prevalência, podendo causar anos de incapacitação funcional e impactos, inclusive econômicos aos países, há critérios para diagnosticá-las e, nem todas necessitam de intervenção farmacológica (Fleck *et al.*, 2009 como citado por Pereira, 2015). Mudanças de hábitos de vida e psicoterapia deveriam ser mais largamente empregados, em detrimento da arbitrária prática de prescrição de psicotrópicos, como os antidepressivos, que quando mal indicados, podem trazer inúmeras consequências biopsicossociais (Aguiar *et al.*, 2016) como, por exemplo, mais danos à saúde do paciente e elevação do risco de mortalidade, além de poder onerar ainda mais o sistema único de saúde (Auchewski et al., 2004 como citado por Pereira, 2015; Cruz *et al.*, 2020).

Conforme citado, alguns antidepressivos, como a bupropiona e alguns ISRS, podem induzir perda de peso, o que pode levar ao uso abusivo desses fármacos, inclusive à automedicação. No Brasil, em média 35% dos medicamentos são comprados sem prescrição médica (Aquino *et al.*, 2010), o que provavelmente ocorre, até mesmo, com fármacos que exigem retenção de receita médica, como é o caso dos antidepressivos, de acordo com as exigências da Portaria SVS/MS nº 344 de 1998. Nesse

sentido, um estudo realizado com 200 pacientes que consomem antidepressivos demonstrou que 8,5% alegam ter adquirido os medicamentos sem receituário médico específico (Cruz *et al.*, 2020). Considerando que os medicamentos são responsáveis por 27% das intoxicações no Brasil (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas [SINITOX], 2017a), e 25% dos casos de morte por intoxicação (SINITOX, 2017b) são causados por medicamentos (modificado de Aguiar *et al.*, 2016), o Uso Racional de Medicamentos, incluindo psicotrópicos como os antidepressivos, deve ser um assunto que merece mais atenção por parte da sociedade.

Além disso, se observa que nem todos os antidepressivos promovem alteração de peso seguindo um mesmo padrão, o que é verdadeiro, inclusive quando são comparados fármacos pertencentes às mesmas classes de antidepressivos. Assim, inicialmente, alguns podem causar ganho de peso, enquanto que outros a perda, ou não nenhuma alteração do peso corporal (Kumar & Aronne, 2020). Entretanto, em tratamento de longo prazo, a maioria parece causar aumento de peso (Dagan & Yager, 2018), incluindo, até mesmo, alguns ISRS, fato esse, desconhecido por grande parte das pessoas que fazem uso desses fármacos visando a perda de peso. Desse modo, tais resultados sugerem cautela no uso de ISRS visando perda ponderal (Peixoto *et al.*, 2008).

4. Considerações Finais

Inúmeros estudos demonstram que pacientes em tratamento com antidepressivos podem apresentar alteração de peso corporal. Entretanto, ressaltam que também deve ser aventada a hipótese de que a alteração de peso possa estar relacionada não somente aos efeitos colaterais desses medicamentos, mas também a diversos outros fatores, como a melhora da doença ou aos próprios sintomas da doença base (Peixoto *et al.*, 2008).

Além disso, se observa que nem todos os antidepressivos promovem alteração de peso seguindo um mesmo padrão, o que é verdadeiro inclusive quando são comparados fármacos pertencentes às mesmas classes de antidepressivos, como a dos ISRS (Kumar & Aronne, 2020). Entretanto, o tratamento de longo prazo com a maioria dos ISRS parece causar aumento de peso (Dagan & Yager, 2018). Diante de tais resultados, sugere-se cautela no uso de ISRS para fins de perda ponderal (Peixoto *et al.*, 2008).

Cabe ressaltar que, bupropiona foi o único fármaco que demonstrou contribuir significativamente para a perda de peso, inclusive em tratamento de longo prazo (Gadde & Xiong, 2007; Serretti & Mandelli, 2010). No entanto, assim como qualquer psicotrópico, requer que os profissionais da saúde avaliem a real necessidade do paciente diante dos prováveis efeitos colaterais (Dagan & Yager, 2018; Kumar & Aronne, 2020) e das outras possíveis consequências biopsicossociais (Aguiar *et al.*, 2016).

Por fim, embora estudos demonstrem que determinadas classes de antidepressivos tendem a causar perda ou ganho de peso, nem todos os medicamentos afetam o peso dos pacientes da mesma forma (Kumar & Aronne, 2020; Serretti & Mandelli, 2010). Muitas vezes, o efeito de um fármaco sobre o peso depende do histórico médico e do estilo de vida do paciente, incluindo fatores como tolerância à glicose basal, dieta e prática de exercícios físicos. Campos *et al.* (2021) apontam que, inclusive, a genética parece influenciar a fortemente a predisposição aos efeitos colaterais dos antidepressivos, de modo que, indivíduos com maiores índices de massa corpórea (IMC) demonstraram ser os que mais tendem a apresentar ganho de peso quando consomem antidepressivos.

Em vista disso tudo que foi discutido, é importante que os médicos estejam atualizados sobre o tema, de modo a prescreverem adequadamente os medicamentos e a orientarem corretamente seus pacientes sobre os possíveis efeitos colaterais. Além disso, visando verificar de forma concreta a relação entre a alteração de peso corporal e o uso de antidepressivos, é de suma importância que continuem sendo realizados trabalhos científicos através de análises minuciosas, que acompanhem os pacientes mês-a-mês e por longos períodos de tratamento.

Referências

- Aguiar, C. A. A., Macedo, F. S., Abdon, A. P. V., & Campos, A. R. (2016). Ansiolíticos e antidepressivos dispensados na Atenção Básica: análise de custos e interações medicamentosas. *J Bras Econ Saúde*, 8(2), 99-107. <https://doi.org/10.21115/JBES.v8.n2.p99-107>
- Aguiar, D. P., Souza, C. P. Q., Barbosa, W. J. M., Santos-Junior, F. F. U., & Oliveira, A. S. (2021). Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. *BrJP*, 4(3), 257-267. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20210041>
- Amaral, G. F., Jardim, P. C. B. V., Brasil, M. A. A., Souza, A. L. L., Freitas, H. F., Taniguchi, L. M., Melo, A. F. B., & Ribeiro C. N. (2007). Prevalência de transtorno depressivo maior em centro de referência no tratamento de hipertensão arterial. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*, 29(2), 161-168. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082007000200007>
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. (5a ed., M. I. C. Nascimento, P. H. Machado, R. M. Garcez, R. Pizzato & S. M. M. da Rosa Trans.). Artmed.
- Andreatini, R., Boerngen-Lacerda, R., & Zorzetto-Filho, D. (2001). Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Braz J Psychiatry*, 23(4), 233-242. <https://doi.org/10.1590/S1516-4446200100040001>
- Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. (2012). *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS*. (Vol. 18). https://bvsm.sau.gov.br/bvs/periodicos/brats_18.pdf
- Aquino, D. S., Barros, J. A. C., & Silva M. D. P. (2010). A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*, 15(5), 2533-2538. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000500027>
- Baes, C. W., & Juruena, M. F. (2017). Psicofarmacoterapia para o clínico geral. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 50(1), 22-36. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50isup1.p22-36>
- Barroso, T. A., Marins, L. B., Alves, R., Gonçalves, A. C. S., Barroso, S. G., & Rocha, G. S. (2017). Association of central obesity with the incidence of cardiovascular diseases and risk factors. *Int J Cardiovasc Sci*, 30(5), 416-424. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20170073>
- Brasil. Ministério da Saúde. (2013). *Cadernos de Atenção Básica, No. 34*. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Saúde Mental. https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_34_sau_mental.pdf
- Brebal, K. M. M., Silveira, J. A. C., Menezes, R. C. E., Epifânio, S. B. O., Marinho, P. M., & Longo-Silva, G. (2020). Ganho de peso e mudança do estado nutricional de brasileiros após os 20 anos de idade: uma análise de série temporal (2006-2012). *Rev Bras Epidemiol*, 23. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200045>
- Campos, A. I., Mulcahy, A., Thorp, J. G., Wray, N. R., Byrne, E. M., Lind, P. A., Medland, S. E., Martin, N. G., Hickie, I. B., & Rentería, M. E. (2021). Understanding genetic risk factors for common side effects of antidepressant medications. *Commun Med*, 1(45). <https://doi.org/10.1038/s43856-021-00046-8>
- Cleare, A., Pariante, C., Young, A., Anderson, I., Christmas, D., Cowen, P., Dickens, C., Ferrier, I., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., & Uher, R. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, 29(5), 459-525. <https://doi.org/10.1177/0269881115581093>
- Cruz, A. F. P., Melho, V. M., Souza, B. F. X., Silva, G. R., Silva, P. E. E. M., & Carvalho, S. J. (2020). Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. *Braz J Health Pharm*, 2(2), 27-34. <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-3>
- Dagan, Y., & Yager, J. (2018) Severe bupropion XR abuse in a patient with long-standing bulimia nervosa and complex PTSD. *Int J Eat Disord*, 51(10), 1207-1209. <https://doi.org/10.1002/eat.22948>
- de Oliveira, R. C., Barão, F. M., Ferreira, E., & Oliveira, A. F. M. (2012). A farmacoterapia no tratamento da obesidade. *RBONE - Revista Brasileira De Obesidade, Nutrição E Emagrecimento*, 3(17). <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/170>
- Demiris, G., Oliver, D. P., & Washington, K. T. (2019). Defining and analyzing the problem. In *Behavioral intervention research in hospice and palliative care: Building an advance base* (Chap. 3, pp. 27-39). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-01131-X>
- DeSantana, J. M., Perissinotti, D. M. N., Junior, J. O. O., Correia, L. M. F., Oliveira, C. M., & Fonseca, P. R. B. (2020). Revised definition of pain after four decades. *BrJP*, 3(3), 197-198. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>
- Domecq, J. P., Prutsky, G., Leppin, A., Sonbol, M. B., Altayar, O., Undavalli, C., Wang, Z., Elraiyah, T., Brito, J. P., Mauck, K. F., Lababidi, M. H., Prokop, L. J., Asi, N., Wei, J., Fidahusseini, S., Montori, V. M., & Murad, M. H. (2015). Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(2), 363-370. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3421>
- Fava, M. (2000). Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 11, 37-41.
- Fava, M., Rush, A. J., Thase, M. E., Clayton, A., Stahl, S. M., Pradko, J. F., & Johnston, J. A. (2005). 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 7(3), 106-113. <https://doi.org/10.4088/pcc.v07n0305>
- Fernandes, M. A., Ribeiro, H. K. P., Santos, J. D. M., Monteiro, C. F. S., Costa, R. S., & Soares, R. F. S. (2018). Prevalence of anxiety disorders as a cause of workers' absence. *Rev Bras Enferm*, 71(5), 2213-2220. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0953>
- Gadde, K. M., & Xiong, G. L. (2007). Bupropion for weight reduction. *Expert Rev Neurother*, 7, 17-22. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.1.17>

- Gonçalves, A. M. C., Teixeira, M. T. B., Gama, J. R. A., Lopes, C. S., Silva, G. A., Gamarra, C. J., Duque, K. C. D., & Machado, M. L. S. M. (2018). Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. *J Bras Psiquiatr.*, 67(2), 101-109. <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000192>
- Halpern, Z. S. C., Rodrigues, M. D. B., & Costa, R. F. (2004). Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*, 31(4), 150-153. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000400002>
- Hennemann-Krause, L., & Sredni, S. (2016). Systemic drug therapy for neuropathic pain. *Rev Dor*, 17(1), 91-94. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160057>
- Ibanez, G., Mercedes, B. P. C., Vedana, K. G. G., & Miasso, A. I. (2014). Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. *Rev Bras Enferm.*, 67(4), 556-562. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2014670409>
- Issa, J. S., Perez, G. H., Diament, J., Zavattieri, A. G., & Oliveira, K. U. (2007). Efetividade da bupropiona no tratamento de pacientes tabagistas com doença cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.*, 88(4), 434-440. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000400012>
- Juruena, M. F., & Cleare, A. J. (2007). Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev Bras Psiquiatr.*, 29(1), 19-26. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000500005>
- Khouzam, H. R. (2017). A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.*, 129(1), 140-148. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1249265>
- Kumar, R. B., & Aronne, L. J. (2020). Iatrogenic Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 49(2), 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.02.010>
- Machado, L. V., & Ferreira, R. R. (2014). A indústria farmacêutica e psicanálise diante da "epidemia de depressão": respostas possíveis. *Psicol estud.*, 19(1), 135-144. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-7372219160013>
- Mancini, M. C., & Halpern, A. (2002). Tratamento Farmacológico da Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, 46(5), 497-512. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302002000500003>
- Mandrioli, R., Protti, M., & Mercolini, L. (2018). New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs. *Curr Med Chem.*, 25(7), 772-792. <https://dx.doi.org/10.2174/0929867324666170712165042>
- Mariath, A. B., Grillo, L. P., Silva, R. O., Schmitz, P., Campos, I. C., Medina, J. R. P., & Kruger, R. M. (2007). Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição. *Cad Saúde Pública*, 23(4), 897-905. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000400017>
- Moreno, R. A., Moreno, D. H., & Soares, M. B. M. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Braz J Psychiatry*, 21(1), 24-40. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>
- Oliveira, T. R. P. R., & Cunha, C. F. (2008). Aspectos cognitivos e emocionais de adolescentes com excesso de peso e seus responsáveis. *Rev Med Minas Gerais*, v. 18(4 Supl 1), S13-S19.
- Patel, K., Allen, S., Haque, M. N., Angelescu, I., Baumeister, D., & Tracy, D. K. (2016). Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(2), 99-144. <https://doi.org/10.1177/2045125316629071>
- Peixoto, H. G. E., Vasconcelos, I. A. L., Sampaio, A. C. M., & Ito, M. K. (2008). Antidepressivos e alterações no peso corporal. *Rev Nutr.*, 21(3), 341-348. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732008000300009>
- Pereira, C. B. S. (2015). *Prescrição indiscriminada de psicotrópicos: análise das causas e consequências dessa prática na cidade de Luminárias - Minas Gerais* [Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de especialização Estratégia Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva]. Sistema de Biblioteca da UFMG. <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-AAYPRJ>
- Pereira, R. I. C., Cecarelli, M. J. C., & Oliveira, A. S. (1989). Antidepressivos e o tratamento da dor crônica. *Rev Bras Anest.*, 39(6), 449-455.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rosenzweig-Lipson, S., Beyer, C. E., Hughes, Z. A., Khawaja, X., Rajarao, S. J., Malberg, J. E., Rahman, Z., Ring, R. H., & Schechter, L. E. (2007). Differentiating antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacol Ther.*, 113(1), 134-153. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.07.002>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paul Enferm.*, 20(2), v-vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Sachs, G. S., & Guille, C. (1999). Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry.*, 60(21), 16-19. <https://www.psychiatrist.com/jcp/effects/weight/weight-gain-associated-psychotropic-medications/>
- Salazar-Juárez, A., Barbosa-Méndez, S., Merino-Reyes, P., Matus-Ortega, M., Hernández-Calderon, J. A., & Antón, B. (2017). Chronic dosing with mirtazapine does not produce sedation in rats. *Rev Bras Psiquiatr.*, 39(3), 228-236. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-2058>
- Santos, M. E. S., & Peixoto, J. L. B. (2021). Avaliação do uso da bupropiona em associação com a naltrexona no controle de peso da população de Maringá. *Braz J Dev.*, 7(11), 106388-106398. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n11-329>
- Scalco, M. Z. (2002). Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. *Braz J Psychiatry*, 24(1), 55-63. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462002000500011>
- Schwartz, T. L., Nihalani, N., Virk, S., Jindal, S., & Chilton, M. (2004). Psychiatric medication-induced obesity: treatment options. *Obes Rev.*, 5(4), 233-238. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00149.x>

- Segenreich, D., & Mattos, P. (2004). Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH: uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*, 31(3), 117-123. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832004000300001>
- Serretti, A., & Mandelli, L. (2010). Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 71(10), 1259-1272. <https://doi.org/10.4088/JCP.09r05346blu>
- Silva, D. K., & Andrade, F. M. (2008). Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptação de serotonina: uma revisão. *Rev de Psiquiatr Rio Gd Sul*, 30(1). <https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200004>
- Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. (2017a). *Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde*. https://sinitox.iciet.fiocruz.br/sites/sinitox.iciet.fiocruz.br/files/Brasil6_1.pdf
- Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. (2017b). *Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde*. https://sinitox.iciet.fiocruz.br/sites/sinitox.iciet.fiocruz.br/files/Brasil11_1.pdf
- Stahl, S. M. (2014). *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. (4a ed., P. L. Voeux Trad.). Guanabara Koogan.
- Stimmel, G. L., Dopheide, J. A., & Stahl, S. M. (1997). Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy*, 17(1), 10-21. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03674.x>
- Uher, R., Mors, O., Hauser, J., Rietschel, M., Maier, W., Kozel, D., Henigsberg, N., Souery, D., Placentino, A., Keers, R., Gray, J. M., Dernovsek, M. Z., Strohmaier, J., Larsen, E. R., Zobel, A., Szczepankiewicz, A., Kalember, P., Mendlewicz, J., Aitchison, K. J., McGuffin, P., & Farmer, A. (2011). Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 14(3), 367-375. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000933>
- Urits, I., Peck, J., Orhurhu, M. S., Wolf, J., Patel, R., Orhurhu, V., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2019). Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep.*, 23(9), 66. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0803-z>
- Whalen, K., Finkel, R., & Panavelil, T. A. (2016). *Farmacologia ilustrada*. (6a ed., A. Langeloh Trad.). ArtMed.