

**Inibidores seletivos de recaptção de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência?**

**Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression: discontinuation and/or dependency syndrome?**

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de la depresión: ¿síndrome de discontinuación y/o dependencia?**

Recebido: 31/08/2020 | Revisado: 06/09/2020 | Aceito: 07/09/2020 | Publicado: 08/09/2020

**Mariana Eduarda Demarchi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-8709>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil

E-mail: [marianaedemarchi@hotmail.com](mailto:marianaedemarchi@hotmail.com)

**Daniel Del Nero Casselli**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-9701>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil

E-mail: [ddncasselli@gmail.com](mailto:ddncasselli@gmail.com)

**Gabriela Martins Figueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8995-1755>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil

E-mail: [gabrielamfigueira19@gmail.com](mailto:gabrielamfigueira19@gmail.com)

**Eduardo de Sousa Martins e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-4681>

Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil

E-mail: [eduardosousa25@gmail.com](mailto:eduardosousa25@gmail.com)

**José Carlos Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4460-3770>

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil

E-mail: [josecarlossouza@uol.com.br](mailto:josecarlossouza@uol.com.br)

**Resumo**

Depressão é um transtorno mental passível de acometer pessoas em qualquer faixa etária, de tamanha complexidade que se torna necessária a avaliação de um especialista para analisar

cada caso, já que pode ser causada tanto por alterações fisiológicas quanto por fatores externos, ou ambos. Concomitantemente com a assistência psicológica, é indicado o uso de antidepressivos, sendo os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) os mais utilizados; sendo assim, o objetivo deste artigo é discorrer sobre os efeitos de síndrome de descontinuação e/ou dependência entre os ISRSs. Foi feito um estudo quantitativo de revisão bibliográfica narrativa usando-se artigos científicos dos últimos 16 anos (2004-2020). Foram utilizados os bancos de dados Medline, The Cochrane Library Database, Lilacs, PubMed, SciELO, Research Gate, Science Direct, PePSIC. Pesquisaram-se como descritores os seguintes termos: síndrome de dependência, síndrome de abstinência, depressão, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antidepressivos e o booleano AND. Nota-se que os médicos receitam cada vez mais o uso de ISRS, por possuírem menos efeitos colaterais, mas é necessário tomar precauções ao se tratar de interação medicamentosa. Para que uma pessoa se torne dependente de uma substância, é necessário atender três dos seis critérios estabelecidos pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (1992), e, como discorrido ao longo do trabalho, não ocorre com o uso correto de antidepressivos. Entretanto, a síndrome de descontinuação pode ser provocada pela rápida retirada desses medicamentos, exigindo atenção extra do médico no fim do tratamento.

**Palavras-chave:** Síndrome de dependência; Síndrome de abstinência; Depressão; Antidepressivos; Inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

### **Abstract**

Depression is a mental disorder that can affect people of any age group, of such complexity that it is necessary to have a specialist to evaluate and analyze each case, since it can be caused either by physiological changes or by external factors, or both. Concomitantly with psychological assistance, the use of antidepressants is indicated, with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) being the most used; therefore, the objective of this article is to discuss the effects of the discontinuation syndrome and/or dependence among SSRIs. A quantitative study of narrative bibliographic review was made using scientific articles from the last 16 years (2004-2020). The databases Medline, The Cochrane Library Database, Lilacs, PubMed, SciELO, Research Gate, Science Direct, PePSIC were used. The following terms were searched as descriptors: dependency syndrome, abstinence syndrome, depression, selective serotonin reuptake inhibitors, antidepressants and the Boolean AND. It is noted that doctors increasingly prescribe the use of SSRIs, as they have fewer side effects, but it is necessary to take precautions when dealing with drug interactions. For a person to become

dependent on a substance, it is necessary to meet three of the six criteria established by the International Classification of Diseases (ICD-10) (1992), and, as discussed throughout the work, it does not occur with the correct use of antidepressants. However, the discontinuation syndrome can be caused by the rapid withdrawal of these drugs, requiring extra attention from the doctor at the end of treatment.

**Keywords:** Dependence syndrome; Withdrawal syndrome; Depression; Antidepressants; Selective serotonin reuptake inhibitors.

### **Resumen**

La depresión es un trastorno mental que puede afectar a personas de cualquier grupo de edad, de tal complejidad que es necesario contar con un especialista que lo evalúe para analizar cada caso, ya que puede ser provocado por cambios fisiológicos o por factores externos, o ambos. Concomitantemente con la asistencia psicológica, está indicado el uso de antidepresivos, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) los más utilizados; por lo tanto, el propósito de este artículo es discutir los efectos del síndrome de discontinuación y/o dependencia entre los ISRS. Se realizó un estudio cuantitativo de revisión bibliográfica narrativa utilizando artículos científicos de los últimos 16 años (2004-2020). Se utilizaron las bases de datos Medline, The Cochrane Library Database, Lilacs, PubMed, SciELO, Research Gate, Science Direct, PePSIC. Se buscaron los siguientes términos como descriptores: síndrome de dependencia, síndrome de abstinencia, depresión, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos y el AND booleano. Se observa que los médicos prescriben cada vez más el uso de ISRS, ya que tienen menos efectos secundarios, pero es necesario tomar precauciones cuando se trata de interacciones medicamentosas. Para que una persona se vuelva dependiente de una sustancia, es necesario cumplir con tres de los seis criterios establecidos por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (1992) y, como se comenta a lo largo del trabajo, no ocurre con el uso correcto de antidepresivos. Sin embargo, el síndrome de suspensión puede ser causado por la suspensión rápida de estos medicamentos, lo que requiere atención adicional por parte del médico al final del tratamiento.

**Palabras clave:** Síndrome de dependencia; Síndrome de abstinencia; Depresión; Antidepresivos; Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

## 1. Introdução

A depressão tem contribuído, consideravelmente, com o número total de pacientes entre aqueles com transtornos mentais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2018), é a principal causa de incapacidade ao redor do mundo; é vista, por muitos, como um dos males da humanidade, trazendo prejuízos não somente para a pessoa acometida, como também, para todos os presentes em seu círculo pessoal. Razzouk (2016) ressalta a ideia de que a economia também é afetada, ao diminuir a produtividade do funcionário e o afastar do ambiente de trabalho. Segundo os dados do 1º Boletim Quadrimestral sobre Benefícios por Incapacidade (2017), os episódios depressivos representaram cerca de 30% do total de concessões do auxílio-doença previdenciário por transtornos mentais entre 2012 e 2016 no Brasil.

É fundamental se saber identificar os sintomas depressivos, a fim de se evitar a progressão desse transtorno, que nos casos mais graves pode levar ao suicídio; a comorbidade entre depressão e ansiedade é evidenciada em alguns estudos, reafirmando a importância de um diagnóstico precoce (Apóstolo, Figueiredo, Mendes, & Rodrigues, 2011; Gautam, Jain, Gautam, Vahia & Grover, 2017). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (2013) caracteriza a depressão como a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo.

Além de acompanhamento psicológico, é necessário o tratamento com antidepressivos; os tricíclicos (ADT) ainda são muito utilizados devido ao seu baixo custo, e sua principal ação é atuar no bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica, embora hajam outros sítios de ação proporcionando um maior número de efeitos colaterais (Medawar & Matheus, 2012). Whalen, Finkel e Panavelil (2016) afirmam que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN) têm parte no aumento dessas substâncias no sistema nervoso central (SNC) e são mais eficazes em casos de depressão acompanhada de dor crônica. Os autores incluem os antidepressivos tetracíclicos na classe dos ADTs, sendo que os mais famosos são a maprotilina e amoxapina. Os inibidores da enzima monoamina oxidase (IMAO) ligam-se covalentemente à enzima e a inativam, propiciando o aumento da concentração dessas monoaminas no corpo (Follmer & Bezerra Netto, 2013).

Dentre essa classe de medicamentos, os mais utilizados são os ISRSs, por serem mais tolerados, sendo que seu efeito ainda desperta suposições relacionadas ao neurotransmissor e

a modulação endócrina proposta (Joshi, 2018). Nesse contexto, este estudo fará uma ampla revisão bibliográfica sobre os efeitos da síndrome de descontinuação e de dependência entre os ISRSs; discutir-se-ão os aspectos relacionados a ideias de senso comum e aos conhecimentos científicos a respeito desta temática.

## **2. Metodologia**

Rother (2007) considera a revisão bibliográfica narrativa uma maneira de poder desenvolver assuntos de forma ampla por meio da análise da literatura presente em livros e artigos de revistas; por consequência, é possível chegar no âmago da discussão teórica através da interpretação e análise crítica do autor. Considerando esse aspecto, foi feito um estudo quantitativo de revisão bibliográfica narrativa, nos últimos 16 anos (2004-2020). Foram utilizados os bancos de dados *Medline*, *The Cochrane Library Database*, *Lilacs*, *PubMed*, *SciELO*, *Research Gate*, *Science Direct*, *PePSIC*. Pesquisaram-se como descritores os seguintes termos: síndrome de dependência, síndrome de abstinência, depressão, antidepressivos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e o booleano AND. O período de coleta de dados foi feita de junho a agosto de 2020, a escolha do conteúdo ficou a cargo de incluir artigos científicos que abordassem conceitos vinculados a depressão e a farmacologia dos antidepressivos, dando destaque aos ISRSs, e a busca por falsas impressões que possam existir entre os pacientes sobre a temática.

## **3. Resultados e Discussão**

### **A depressão, seu diagnóstico e tratamento**

Lima, et al. (2016) destacam a importância de se diferenciar a tristeza da depressão, sendo a primeira um estado momentâneo ocasionado por um fato impactante na vida do indivíduo; e que é considerado saudável pelos médicos. Contudo, esse sintoma deixa de ser positivo no momento em que se estende e passa a ser acompanhado por apatia, indiferença e desesperança. A depressão caracteriza-se por alterações psicopatológicas que incluem humor depressivo, diminuição do sentimento de prazer, falta de perspectiva para novas experiências, bem como alterações fisiopatológicas como perda de apetite, alterações no sono, lentidão e perda cognitiva. Ainda, a OMS (1992) define a depressão como uma doença de caráter biopsicossocial, pois pode ser provocada tanto por alterações fisiológicas, quanto por

influência psicológica e do ambiente em que o sujeito se encontra, ou principalmente por um conjunto dos três fatores.

A CID-10 explica a depressão como episódios nos quais o indivíduo sofre de diminuição de humor, redução de energia e diminuição da atividade, além de outros fatores como diminuição do interesse, concentração e diversão, perturbação do sono e perda de apetite, perda da sensação de prazer, autoavaliação negativa pelo indivíduo, retardo psicomotor, agitação, perda de peso e da libido. Ainda, divide a depressão em três estágios sendo eles os de episódios leves, moderados e graves que diferem entre si pela quantidade dos sintomas acima listados apresentados pelo sujeito, além de citar que no estágio grave de depressão o indivíduo pode apresentar ideação ou tentativas de suicídio. A DSM-5 apresenta definições muito semelhantes dos sintomas tipicamente encontrados em indivíduos com tendência depressiva ou com o diagnóstico de depressão, sendo o diagnóstico estabelecido formalmente aos sujeitos que apresentarem obrigatoriamente humor deprimido e perda de interesse ou prazer.

Contudo, apesar de ser possível listar os sintomas típicos de indivíduos com depressão, apenas o enquadramento ou não destes nos mesmo é insuficiente para que seja determinada a presença ou ausência da doença, fazendo-se necessária uma entrevista clínica pautada na escuta ao sujeito e avaliação dos resultados obtidos por um especialista de modo a determinar a existência da enfermidade de acordo com a especificidade de cada caso (Daré & Caponi, 2017). A depressão atualmente é reconhecida como passível de aparecimento em qualquer fase da vida humana, apresentando alguns quadros recorrentes para cada uma delas. Teoricamente, todo profissional da área da medicina deveria ter conhecimento desta avaliação através do estado mental e da anamnese.

Segundo Huttel, Kisxiner, Bonetti e Padoin Dalla Rosa (2017), a depressão infantil é um assunto que tem ganhado destaque nos últimos anos e sua abordagem pode ser feita de duas formas, sendo a primeira a de estudá-la da mesma forma como é feita em adultos, através do uso dos sistema de classificação CID-10 e DSM-5, e a segunda de observá-la respeitando a maturidade da criança para diagnosticar e tratar a depressão infantil. O segundo método é o mais aceito atualmente. Os sintomas podem incluir alteração comportamental, de humor, sentimento de isolamento, apatia, tristeza, sendo que as causas que levam crianças com possível diagnóstico depressão ao consultório médico serem as de ela estar com dificuldade de aprendizagem, problemas de comportamento, choro frequente, baixa autoestima e outros problemas geralmente percebidos por familiares ou pela escola, que fazem o encaminhamento. Devido aos poucos casos existentes de depressão infantil, ela é

muitas vezes menosprezada e não diagnosticada como tal. Caso não seja tratada adequadamente, pode acarretar transtornos maiores na fase adolescente ou adulta do sujeito, podendo interferir na sua maturidade psicológica e social (Santos, Maio, Brito Barbosa, Souza & Simões, 2016).

Na adolescência, Pasini et al. (2020) explanam que devido a essa fase ser uma de grandes transformações psíquicas e de muitas exigências, além de o indivíduo precisar estabelecer sua autoimagem separadamente do contexto familiar e adentrar a esfera social, ocorre um grande estresse sobre este, evento que pode acarretar a depressão, principalmente se associado a outras comorbidades como *bullying*, abuso de álcool e drogas ilícitas, perda de um dos pais ou de outro ente próximo, transtorno de conduta e hiperatividade. Já na fase produtiva, a depressão pode estar associada também às condições de trabalho estressantes, alta pressão por resultados, sobrecarga e intensificação do trabalho, desagregação dos laços sociais, violência simbólica, precarização e perdas salariais, conforme demonstra o estudo de Corrêa e Rodrigues (2017).

Com relação à depressão em idosos, Khouri e Santos (2019) explicam que a maioria dos indivíduos nessa faixa etária já passaram por eventos traumáticos como perda de entes queridos ou rotinas estressantes, além de muitos viverem em condições de abandono ou terem perda do contato familiar, fatos que apontam que a fragilidade, e a morbidade são mais relevantes etiologicamente para a doença. Ademais, a depressão deve ser investigada rotineiramente, pois é demasiada prevalente nos idosos e é uma condição clínica de grande relevância nestes. Outro estudo feito por Lima, et al. (2016) aponta alguns exames que devem ser feitos em idosos com depressão, como os para doenças inflamatórias, redução do volume do hipocampo total inferior, redução da conectividade funcional de áreas do cerebelo e aumento da conectividade entre cerebelo e córtex motor, bem como a violência física e psicológica infligida a estes.

Daré e Caponi (2017) apontam que a estratégia para cuidado com a depressão segue o mesmo fluxo de demanda de outras formas de sofrimento mental, sendo a estratégia de cuidado utilizada nas unidades básicas de saúde, por eles estudadas a de acolhimento, feito por qualquer integrante da equipe de saúde, seguida por consulta de saúde mental e determinação da necessidade ou não de encaminhamento para médico da família ou psiquiatra. O estudo ressalta que hoje a terapia medicamentosa é ainda a principal frente de combate à doença, apesar de essa nem sempre ser a mais acertada para tal.

## **Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina**

A 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT) é uma indolamina, que exerce ação sobre o sistema GABA, controlando assim diversas funções cerebrais, inclusive o humor. Quando liberada na fenda sináptica, liga-se aos seus receptores e por mecanismos de *feedback* modulam a ação do neurônio. No entanto, para voltar a condição de descanso a célula utiliza o processo denominado recaptação de serotonina em que consiste na existência de transportadores nos terminais pré-sinápticos que levam o neurotransmissor de volta para o interior do neurônio (Olivier & Van Oorschot, 2005). Já os ISRSs são medicamentos utilizados em patologias relacionadas à fisiologia da serotonina, ao prevenir a recaptação pré-sináptica de 5-HT, os ISRSs resultam em mais 5-HT para estimular os receptores 5-HT pós-sinápticos.

Com a melhora da farmacologia no tratamento de doenças psíquicas, os ISRSs têm sido utilizados como escolha de primeira linha no tratamento da depressão (Amaral, 2014). Apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação, eles são estruturalmente diferentes, assim como o perfil farmacodinâmico e farmacocinético (Santos-Junior & Rocha e Silva, 2016), como demonstrado na Tabela 1, logo é de extrema importância avaliar qual a necessidade de cada paciente. Os principais representantes no mercado atualmente são: Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina e Escitalopram. Estão disponíveis apenas por via oral, em formas variadas como em comprimidos, cápsula ou suspensão/solução líquida.



**Tabela 1.** Perfil farmacocinético dos antidepressivos ISRSs.

<b>Fármaco</b>	<b>Biodisponibilidade (%)</b>	<b>Ligação das proteínas plasmáticas (%)</b>	<b>Meia-vida (h)</b>	<b>Metabólitos ativos</b>	<b>Volume de distribuição (l/kg)</b>
Citalopram	51 a 93	70 a 80	23 a 75	desmetil	12 a 16
Escitalopram	80	56	27 a 59	desmetil	12
Fluoxetina	70	94	24 a 96	norfluoxetina	12 a 97
Fluvoxamina	> 90	77	7 a 63	nenhum	> 5
Paroxetina	50	95	24	nenhum	28 a 31
Sertralina	nd	98	22 a 35	desmetil	20

*Nota.* nd: não determinado. Fonte: Adaptado de “Farmacologia do Sistema Nervoso Central” de J. G. Santos-Junior & T. A. A. Rocha e Silva, 2016, Farmacologia Essencial, Ed. 1, p.332.

Para Loyola Filho, Castro-Costa, Firmo e Peixoto (2014), a utilização cada vez maior dos ISRSs se deve pela aceitação dos médicos e dos pacientes e ainda pela comparação com as outras classes de antidepressivos em relação a menores efeitos adversos. Quando presentes, essas reações se devem ao aumento da 5-HT e sua interação com os receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub>. Em virtude disso, os efeitos colaterais mais relatados são: gastrintestinais, características psiquiátricas, insônia, fadiga, efeitos neurológicos, composição corporal alterada, disfunção sexual, reações dermatológicas (Baes & Juruema, 2017). A Tabela 2 correlaciona alguns desses efeitos colaterais com os receptores 5-HT.

**Tabela 2.** Efeitos colaterais dos ISRSs com os receptores 5-HT.

Receptor	Efeitos colaterais
5-HT <sub>2A</sub>	Ansiedade, depressão, insônia, agitação, acatisia, mioclonias, disfunção sexual
5-HT <sub>2C</sub>	Ansiedade, depressão, perda de peso, disfunção sexual
5-HT <sub>3</sub>	Náusea, vômitos, dispepsia, cólicas intestinais e diarreia
5-HT <sub>4</sub>	Cólicas intestinais e diarreia

*Nota.* Fonte: “Farmacologia do Sistema Nervoso Central” de J. G. Santos-Junior & T. A. A. Rocha e Silva, 2016, Farmacologia Essencial, Ed. 1, p. 324.

Além disso, os ISRSs apresentam problemas relacionados com a interação medicamentosa, principalmente devido à inibição de diferentes isoenzimas do citocromo P450 (Santos-Junior & Rocha e Silva, 2016). De acordo com Correia, Guerreiro, Oliveira e Figueira (2007), a Fluoxetina e a Paroxetina (com maior potência) e a Sertralina, Citalopram e Fluvoxamina (com menor potência) são inibidores do CYP2D6; a Fluoxetina e a Fluvoxamina são inibidores do CYP2C19; e a Fluvoxamina um inibidor do CYP1A2. Assim, leva ao comprometimento do metabolismo de outras drogas metabolizadas por estas enzimas.

Para os autores Katzung e Trevor (2017), os ISRSs são contra-indicados com o uso concomitante de IMAO, Linezolida e outros medicamentos que aumentam os níveis de serotonina. Esses podem colocar os pacientes em risco de síndrome serotoninérgica, que consiste em alterações cognitivas, autonômicas e neuromusculares, que são mais prolongadas e mais graves que os efeitos adversos habituais (Young et al., 2008). Casos como de hiponatremia presentes nas bulas como advertência e precauções, foi relato por Scalco (2002), em um estudo de enfermaria psiquiátrica de idosos que tiveram hiponatremia após o uso de ISRS ocorrendo em 25% dos casos. Já a Paroxetina é contraindicada na gravidez devido aos seus efeitos teratogênicos em causar defeitos cardiovasculares, especificamente malformações cardíacas, se prescrita no primeiro trimestre (Susser, Sansone, & Hermann, 2016).

No início do tratamento é possível que alguns pacientes apresentem piora do quadro de ansiedade e de irritabilidade, dessa maneira o tratamento deve ser iniciado com doses baixas (por exemplo, 10 mg/dia de Fluoxetina ou Paroxetina ou 25 mg/dia de Sertralina) elevando-se a dose gradualmente; a associação com um benzodiazepínico no início do tratamento pode ajudar a reduzir o nervosismo inicial (Pollak & Marzol, 2001). Um ensaio clínico e randomizado feito por Taylor, Freemantle, Geddes e Bhagwagar (2006) demonstrou que o

tratamento com ISRSs está associado à melhora sintomática da depressão ao final da primeira semana de uso, e a melhora contínua em uma taxa decrescente por pelo menos 6 semanas. A Tabela 3 mostra características básicas de cada um.

**Tabela 3.** Características básicas dos ISRSs.

<b>Fármaco</b>	<b>Dose inicial via oral</b>	<b>Faixa de dosagem terapêutica</b>	<b>Precauções</b>
Citalopram	20mg, 1 vez/dia	20 – 40mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pequeno potencial para interações medicamentosas decorrentes de menor efeito nas isoenzimas CYP450</li><li>• Risco de prolongamento do intervalo QT que limita as doses a <math>\leq 40</math> mg/dia</li></ul>
Escitalopram	10mg, 1 vez/dia	10 – 20mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pequeno potencial para interações medicamentosas decorrentes de menor efeito nas isoenzimas CYP450</li></ul>
Fluoxetina	10mg, 1 vez/dia	20 – 60mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tem meia-vida muito longa</li><li>• Menos provável que causem sintomas de abstinência</li><li>• O único antidepressivo comprovadamente eficaz em crianças</li></ul>
Fluvoxamina	50mg, 1 vez/dia	100 – 200mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pode causar elevação clinicamente significativa de níveis sanguíneos de teofilina, varfarina e clozapina</li><li>• Tem potencial para interações entre seus metabólitos ativos e AHC, carbamazepina, antipsicóticos ou antiarrítmicos tipo IC</li><li>• Tem perfil CYP450 semelhante à fluoxetina</li></ul>

Paroxetina	20 mg, 1 vez/dia	20 – 50 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tem potencial para interações entre seus metabólitos ativos e AHC, carbamazepina, antipsicóticos ou antiarrítmicos tipo IC</li><li>• Tem perfil CYP450 semelhante à fluoxetina</li><li>• Entre os ISRSs, pode causar o maior ganho de peso</li></ul>
	25 mg, 1 vez/dia	25 – 62,5 mg	
Sertralina	50 mg, 1 vez/dia	50 – 200 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Entre os ISRSs, há maior incidência de fezes amolecidas</li></ul>
Vilazodona	10 mg, 1 vez/dia, por 7 dias, então aumentar para 20 mg por dia, por 7 dias	10–40 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pode aumentar o risco de sangramento se o fármaco for tomado com aspirina, outros AINEs ou outros fármacos que afetam a coagulação</li><li>• Não deve ser interrompida abruptamente, reduzir a droga gradualmente</li></ul>

*Nota.* CYP450 = sistema citocromo P-450; AHC = antidepressivos heterocíclicos; AINEs = Anti-inflamatórios não esteroides. Adaptado de “Tratamento farmacológico da depressão - Transtornos psiquiátricos” de W. Coryel, 2018, Manuais MSD versão para profissionais, p. 6.

Devido ao seu alto nível de benefício, os ISRSs podem ser usados em várias especialidades e não só pela psiquiatria, dessa forma torna-se de extrema importância que o profissional saiba os medicamentos já em uso pelo o paciente para que haja uma conciliação de medicamentos e não traga dano ao mesmo.

### **Antidepressivos ISRS no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência?**

De acordo com a Associação Psiquiátrica Americana (2017), a dependência é uma condição complexa, sendo manifestada pelo uso compulsivo de substâncias, apesar de suas consequências nocivas; é enquadrada como Transtorno por Uso de Substâncias. Neste sentido, as pessoas com esta condição, normalmente, apresentam pensamentos, comportamentos e funções cerebrais modificados. Isto motiva o intenso desejo pela substância e a dificuldade em largá-la; há um desequilíbrio entre os vários segmentos da vida

do indivíduo e a utilização do composto toma um caráter prioritário. Do mesmo modo, a CID-10 define seis critérios para a caracterização de dependência, sendo necessário que o indivíduo atenda, pelo menos, a três critérios no último ano de utilização da substância. A Tabela 4 exhibe estes critérios.

**Tabela 4.** Critérios para dependência da utilização de substâncias na CID-10 (1992).

1. Um forte desejo ou senso de compulsão por usar a substância;
2. Dificuldades no controle do comportamento ao utilizar a substância em termos de seu início, fim ou níveis de uso;
3. Um estado de abstinência fisiológica quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por: a característica da síndrome de abstinência da substância; ou uso da mesma (ou parecida) substância, com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência;
4. Evidência de tolerância, de tal forma que doses crescentes da substância psicoativa são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses baixas;
5. Abandono progressivo de prazeres e interesses alternativos, em favor do uso da substância psicoativa. Aumento, também, da quantidade de tempo necessário para obter ou ingerir a substância, assim como para se recuperar de seus efeitos;
6. Persistência no uso da substância, a despeito da evidência clara de consequências nocivas, tais como: danos ao fígado, por consumo excessivo de bebidas alcoólicas, estados de humor depressivos, períodos de consumo excessivo da substância, comprometimento do funcionamento cognitivo etc. Nesse caso, deve-se fazer esforço para determinar se o usuário estava realmente (ou se poderia esperar que estivesse) consciente da natureza e extensão do dano.

*Nota.* Fonte: Adaptado de “Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence” de World Health Organization (WHO), 2004.

A incompreensão popular da farmacologia dos antidepressivos, bem como, da definição de dependência química, auxilia na noção de que o uso destes medicamentos causa dependência (Evans & Sullivan, 2014). Atrelado a isto, o mau uso clínico destes fármacos, através da utilização de doses subterapêuticas e, também, da interrupção prematura do tratamento, resultando em recaídas, possibilitam que o imaginário comum correlacione o antidepressivo a uma “pílula da felicidade”, em que o usuário se torna dependente.

Como elucidado anteriormente, a definição de dependência requer o preenchimento de certos critérios, o que não ocorre com o uso correto de antidepressivos. Porém, a dependência é comumente confundida com a Síndrome de Descontinuação (SD), que é o evento que ocorre na interrupção abrupta dos ISRSs (Bitter, Filipovits & Czobor, 2011). Devido ao seu mecanismo de ação, a remoção abrupta do fármaco gera uma perda de equilíbrio homeostático dos receptores, visto que durante o tratamento estavam constantemente sofrendo *downregulation*, resultando em menor estimulação; dessa forma a perda de homeostase é sentida com os sintomas de retirada (Horowitz & Taylor, 2019). Katzung e Trevor (2017) citam que os sintomas da SD podem incluir: tontura, dor de cabeça, insônia, irritabilidade, distúrbio de equilíbrio e náusea, podendo os efeitos durarem de 1 a 2 semanas, com efeitos leves e desaparecendo rapidamente após a readministração do medicamento.

Haddad e Anderson (2007), ressaltam a necessidade de dar informações sobre os sintomas da SD para o paciente antes de se iniciar o tratamento, visto que pode resultar em uma série de problemas se não for tratada com clareza para o paciente, já que o mesmo pode acreditar que está tendo uma recaída no seu quadro de depressão. Dessa maneira, as características individuais de cada paciente devem ser consideradas, devido às possíveis diferenças enzimáticas, do nível de sensibilidade do inibidor e questões psicológicas. Nas Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (2003), recomenda-se a diminuição até doses terapêuticas mínimas entre 4 semanas a 6 meses. No entanto, Horowitz e Taylor (2019) destacaram que a diminuição de doses abaixo da terapêutica mantida por um maior período, por meio de uma redução gradual exponencial pode ser mais satisfatória; além disso a substituição de ISRSs de meia-vida curta pela Fluoxetina, pode evitar os sintomas de retirada devido sua meia-vida maior.

#### **4. Considerações Finais**

Os antidepressivos ISRSs não estão livres da síndrome de descontinuação, a qual deve ser evitada através da retirada gradual e lenta desses medicamentos; principalmente, se os mesmos estiverem sendo utilizados pelo paciente já há muito tempo. A associação com outros tipos de medicamentos antidepressivos de grupos diferentes, ou até mesmo de grupos semelhantes, além da psicoterapia cognitivo-comportamental, podem auxiliar no manejo desta síndrome. Assim sendo, evitar-se-ão os efeitos de tolerância, abstinência e outros critérios de dependência; como também, a procura pela medicação com a falsa ideia de piora do quadro depressivo. Cabe ao médico ter uma abordagem clínica integral e direcionada, a fim de aplicar

de forma eficaz o diagnóstico e tratamento da depressão. Este deve transmitir ao paciente o conhecimento dos mecanismos de ação dos medicamentos antidepressivos ISRSs, de forma clara e direta, para se evitarem os efeitos colaterais.

Nesse ínterim, apesar do consenso no âmbito científico das consequências da retirada abrupta dos ISRSs, observa-se a necessidade de que futuros trabalhos vinculados ao tema deem enfoque à perspectiva do paciente na adesão do tratamento da depressão. Por conseguinte, poderão ser investigados com mais precisão os motivos de abandonarem o tratamento ou de seguirem de forma inadequada.

## Referências

Amaral, A. D. (2014). Comparação entre SNRI e SSRI na indução da remissão da perturbação depressiva major: uma revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 30(3), 174-180. Recuperado de [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2182-51732014000300006&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732014000300006&lng=pt&tlng=pt).

American Psychiatric Association. (2017). Addiction and Substance Use Disorders. What is Addiction? Recuperado de <https://www.psychiatry.org/patients-families/addiction/what-is-addiction>

Apóstolo, J. L. A., Figueiredo, M. H., Mendes, A. C., & Rodrigues, M. A. (2011). Depression, anxiety and stress in primary health care users. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 19(2), 348-353. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000200017>

Associação Psiquiátrica Americana. (2013). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5a ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Baes, C., & Juruena, M. (2017). Psicofarmacoterapia para o clínico geral. *Medicina (Ribeirão Preto Online)*, 50(supl.1), 22-36. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50isupl1.p22-36>

Bitter, I., Filipovits, D., & Czobor, P. (2011). Adverse reactions to duloxetine in depression. *Expert opinion on drug safety*, 10(6), 839–850. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.582037>

Brasil. Ministério da Fazenda. (2017). Adoecimento mental e trabalho: a concessão de benefícios por incapacidade relacionados a transtornos mentais e comportamentais entre 2012 e 2016: *1º boletim quadrimestral sobre benefícios por incapacidade de 2017*. Brasília: Ministério da Fazenda. Recuperado de <http://sa.previdencia.gov.br/site/2017/04/1%C2%BA-boletim-quadrimestral.pdf>

Corrêa, C. R., & Rodrigues, C. M. L. (2017). Depressão e trabalho: revisão da literatura nacional de 2010 e 2014. *Negócios em Projeção*, 8(1), 65-74. Recuperado de <http://revista.faculdadeprojecao.edu.br/index.php/Projecao1/article/view/773/685>

Correia, D. T., Guerreiro, D. F., Oliveira, S. & Figueira, M. L. (2007). Diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os SSRI. *Acta Médica Portuguesa*, 20, 167-174.

Coryell, W. (2018). Tratamento farmacológico da depressão. Manual MSD - versão para profissionais de saúde. Recuperado de [https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/transtornos-psiQUI%3%A1tricos/transtornos-do-humor/tratamento-farmacol%3%B3gico-da-depress%3%A3o#v38719151\\_pt](https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/transtornos-psiQUI%3%A1tricos/transtornos-do-humor/tratamento-farmacol%3%B3gico-da-depress%3%A3o#v38719151_pt)

Daré, P. K., & Caponi, S. N. (2017). Cuidado ao indivíduo com depressão na atenção primária em saúde. *ECOS-Estudos Contemporâneos Da Subjetividade*. Recuperado de <https://www.periodi-coshumanas.uff.br/ecos/article/view/1858>

Evans, E. A., & Sullivan, M. A. (2014). Abuse and misuse of antidepressants. *Substance abuse and rehabilitation*, 5, 107–120. <https://doi.org/10.2147/SAR.S37917>

Fleck, M. P. A., Lafer, B., Sougey, E. B., Del Porto, J. A., Brasil, M. A., & Juruena, M. F. (2003). Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Brazilian Journal of Psychiatry*, 25(2), 114-122. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000200013>

Follmer, C., & Bezerra Netto, H. J. C. (2013). Fármacos multifuncionais: monoamina oxidase e  $\alpha$ -sinucleína como alvos terapêuticos na doença de Parkinson. *Química Nova*, 36(2), 306-313. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000200017>



Gautam, S., Jain, A., Gautam, M., Vahia, V. N., & Grover, S. (2017). Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian journal of psychiatry*, 59(Suppl 1), S34–S50. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.196973>

Haddad, P., & Anderson, I. (2007). Reconhecer e controlar os sintomas de interrupção do antidepressivo. *Advances in Psychiatric Treatment*, 13 (6), 447-457. doi:10.1192/apt.bp.105.001966

Horowitz, M. A., & Taylor, D. (2019). Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The lancet. Psychiatry*, 6(6), 538–546. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X)

Huttel, J., Kisxiner, K., Bonetti, R., & Padoin Dalla Rosa, M. (2017). A depressão infantil e suas formas de manifestação. *Psicologia Argumento*. Recuperado de <https://periodicos.pucpr.br/index.php/psicologiaargumento/article/view/19659/18991>

Joshi A. (2018). Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: An overview. *Psychiatria Danubina*, 30(Suppl 7), 605–609. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/publication/329250871\\_Selective\\_Serotonin\\_Re-uptake\\_Inhibitors\\_An\\_overview](https://www.researchgate.net/publication/329250871_Selective_Serotonin_Re-uptake_Inhibitors_An_overview)

Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). *Farmacologia Básica e Clínica* (13a ed.). Porto Alegre: AMGH.

Khoury, A. G., & Santos, S. O. (2019). Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina: Uma Opção Segura no Tratamento da Depressão em Idosos. *Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO*, 2(1). Recuperado de <https://http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/rrsfesgo/article/view/654>

Lima, A. M. P., Ramos, J. L. S., Bezerra, I. M. P., Rocha, R. P. B., Batista, H. M. T., & Pinheiro, W. R. (2016). Depressão em idosos: uma revisão sistemática da literatura. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, 6(2), 97–103. <https://doi.org/10.17058/reci.v6i2.6427>

Linardi, A., Santos-Junior, J. G., Richtzenhain, M. H. V., & Rocha e Silva, T. A. A. (2016). *Farmacologia Essencial*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Loyola Filho, A. I., Castro-Costa, É., Firmo, J. O. A., & Peixoto, S. V. (2014). Trends in the use of antidepressants among older adults: Bambuí Project. *Revista de Saúde Pública*, 48(6), 857-865. <https://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2014048005406>

Medawar, C. V., & Matheus, M. E. (2012). Antidepressivos Tricíclicos e Gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. *Revista Brasileira de Farmácia*, 93(3), 290-297. Recuperado de: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-3-4.pdf>

Olivier, B., & van Oorschot, R. (2005). 5-HT<sub>1B</sub> receptors and aggression: a review. *European journal of pharmacology*, 526(1-3), 207–217. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.066>

Pasini, A. L. W., Silveira, F. L., Silveira, G. B., Busatto, J. H., Pinheiro, J. M., Leal, T. G., Laguna, T. F. S., Jaeger, F. P., Guazina, F. M. N., & Carlesso, J. P. P. (2020). Suicídio e depressão na adolescência: fatores de risco e estratégias de prevenção. *Research, Society and Development*, 9(4), e36942767. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2767>

Pollak, M. H., & Marzol, P. C. (2006). Opciones fármacoterapéuticas en el tratamiento de la depresión y ansiedad comórbidas. *Psiquiatría y Salud Integral*, 1(2), 35-41.

Razzouk, D. (2016). Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde?. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25(4), 845-848. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742016000400018>

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paul Enferm.*, 20(2), v-vi.

Santos, S. D. O., Maio, A. P. V., Brito Barbosa, C. B., Souza, J. M., & Simões, V. A. P. (2016). Depressão Infantil: sintomas e aspectos sociais, psicológicos na educação escolar. *Educere-Revista da Educação da UNIPAR*, 16(1). <https://doi.org/10.25110/educere.v16i1.2016.5824>

Scalco, M. Z. (2002) Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 24(1), 55-63. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462002000500011>.

Susser, L. C., Sansone, S. A., & Hermann, A. D. (2016). Selective serotonin reuptake inhibitors for depression in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(6), 722–730. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.011>

Taylor, M. J., Freemantle, N., Geddes, J. R., & Bhagwagar, Z. (2006). Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 63(11), 1217–1223. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1217>

Whalen, K., Finkel, R., & Panavelil, T. (2016). *Farmacologia Ilustrada* (14a ed.), 135-140. Porto Alegre: Artmed.

World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (2004). *Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependence*. Recuperado de [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/en/Neuroscience\\_E.pdf](https://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_E.pdf)

World Health Organization (2018). *Depression*. Recuperado de [https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1)

Young, P., Finn, B.C., Álvarez, F., Verdaguer, M.F., Bottaro, F.J., & Bruetman, J. E.. (2008). Síndrome serotoninérgico: Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *Anales de Medicina Interna*, 25(3), 125-130.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Mariana Eduarda Demarchi – 25%

Daniel Del Nero Casselli – 20%

Gabriela Martins Figueira – 20%

Eduardo de Sousa Martins e Silva – 20%

José Carlos Souza – 15%