

Impactos da polifarmácia em adultos jovens usuários de antidepressivos: Uma revisão sistemática

Impacts of polypharmacy in young adults using antidepressants: A systematic review

Impactos de la polimedición en jóvenes adultos usuarios de antidepresivos: Una revisión sistemática

Recebido: 30/12/2024 | Revisado: 04/01/2025 | Aceitado: 04/01/2025 | Publicado: 08/01/2025

Débora Sinara Paulino

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5316-8039>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: debora.eletromoldd@gmail.com

Leonardo Carvalho de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7790-8275>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: leonardo.carvalho.de.sousa14@gmail.com

Ana Beatriz De Castro Sobrinho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1389-5100>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: medvizumab@gmail.com

Glenda Glayce Pereira Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2635-319X>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: glenda.g.rodrigues@hotmail.com

Lorena Lúcio Lacerda

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1089-031X>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: lorenallacerda2216@gmail.com

Andre Rodrigues Ataíde

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7143-0857>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: andreeataide@gmail.com

Lavynia Ferreira Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-8001>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: lavyniafn@gmail.com

Ana Beatriz Scarparo Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0062-2174>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: biascarparo8@gmail.com

Daniella Cristina Silva Xavier

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7361-9313>
Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil
E-mail: medvizumab@gmail.com

Resumo

A polifarmácia, definida como o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos, é um fenômeno crescente, especialmente em adultos jovens com condições psiquiátricas que utilizam antidepressivos. Essa prática, impulsionada por diretrizes terapêuticas e diagnósticos precoces, está associada a um risco elevado de interações medicamentosas adversas e efeitos colaterais significativos. Objetivo: Investigar os impactos da polifarmácia em adultos jovens usuários de antidepressivos, com foco em interações medicamentosas e desfechos clínicos. Metodologia: Realizou-se uma revisão sistemática, seguindo as diretrizes PRISMA. As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed, BVS e CENTRAL Cochrane, abrangendo o período de 2019 a 2024, que abordassem a relação entre polifarmácia e o uso de antidepressivos em adultos jovens. Resultados: Inicialmente, foram identificados 61 estudos, dos quais 12 atenderam aos critérios de inclusão. Os desfechos relatados incluíram: maior risco de arritmias cardíacas, aumento da ideação suicida e tentativas de suicídio, piora do metabolismo dos antidepressivos, hipoglicemia, quedas, mortalidade, eventos gastrointestinais, menor adesão ao tratamento e maior incidência de diabetes mellitus. Mulheres e indivíduos de classes socioeconômicas mais baixas apresentaram maior prevalência de polifarmácia. Conclusão: A polifarmácia em adultos jovens que utilizam antidepressivos está associada a uma série de desfechos adversos, comprometendo a eficácia terapêutica e a segurança

dos pacientes. Destaca-se a importância do monitoramento rigoroso, da individualização do tratamento e da investigação detalhada das interações medicamentosas pelos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Adultos jovens; Antidepressivos; Interações medicamentosas; Polifarmácia; Polimedicação.

Abstract

Polypharmacy, defined as the concomitant use of five or more medications, is a growing phenomenon, particularly among young adults with psychiatric conditions using antidepressants. This practice, driven by therapeutic guidelines and early diagnoses, is associated with a high risk of adverse drug interactions and significant side effects. Objective: To investigate the impacts of polypharmacy in young adults using antidepressants, focusing on drug interactions and clinical outcomes. Methodology: A systematic review was conducted following PRISMA guidelines. Searches were performed in PubMed, BVS, and Cochrane CENTRAL databases, covering the period from 2019 to 2024, focusing on the relationship between polypharmacy and antidepressant use in young adults. Results: Initially, 61 studies were identified, of which 12 met the inclusion criteria. Reported outcomes included: higher risk of cardiac arrhythmias, increased suicidal ideation and attempts, impaired antidepressant metabolism, hypoglycemia, falls, mortality, gastrointestinal events, reduced treatment adherence, and increased incidence of diabetes mellitus. Women and individuals from lower socioeconomic classes exhibited a higher prevalence of polypharmacy. Conclusion: Polypharmacy among young adults using antidepressants is associated with a range of adverse outcomes, compromising therapeutic efficacy and patient safety. The importance of rigorous monitoring, individualized treatment, and detailed investigation of drug interactions by healthcare professionals is emphasized.

Keywords: Young adults; Antidepressants; Drug interactions; Polypharmacy; Polymedication.

Resumen

La polifarmacia, definida como el uso concomitante de cinco o más medicamentos, es un fenómeno en crecimiento, especialmente entre adultos jóvenes con condiciones psiquiátricas que utilizan antidepressivos. Esta práctica, impulsada por guías terapéuticas y diagnósticos precoces, se asocia con un alto riesgo de interacciones medicamentosas adversas y efectos secundarios significativos. Objetivo: Investigar los impactos de la polifarmacia en adultos jóvenes usuarios de antidepressivos, con un enfoque en las interacciones medicamentosas y los resultados clínicos. Metodología: Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA. Las búsquedas se llevaron a cabo en las bases de datos PubMed, BVS y Cochrane CENTRAL, cubriendo el período de 2019 a 2024, enfocándose en la relación entre polifarmacia y el uso de antidepressivos en adultos jóvenes. Resultados: Inicialmente se identificaron 61 estudios, de los cuales 12 cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados reportados incluyeron: mayor riesgo de arritmias cardíacas, aumento de la ideación suicida y de intentos de suicidio, alteración del metabolismo de los antidepressivos, hipoglucemia, caídas, mortalidad, eventos gastrointestinales, menor adherencia al tratamiento y mayor incidencia de diabetes mellitus. Las mujeres y los individuos de clases socioeconómicas más bajas presentaron mayor prevalencia de polifarmacia. Conclusión: La polifarmacia en adultos jóvenes que utilizan antidepressivos se asocia con una serie de efectos adversos, comprometiendo la eficacia terapéutica y la seguridad de los pacientes. Se destaca la importancia del monitoreo riguroso, la individualización del tratamiento y la investigación detallada de las interacciones medicamentosas por parte de los profesionales de salud.

Palabras clave: Adultos jóvenes; Antidepressivos; Interacciones medicamentosas; Polifarmacia; Polimedicación.

1. Introdução

A polifarmácia, definida geralmente como o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos, é um fenômeno cada vez mais prevalente na prática clínica moderna (Coutinho, 2019). Embora seja tradicionalmente associada a idosos, também é frequentemente observada em adultos jovens com condições psiquiátricas, especialmente aqueles em uso de antidepressivos (Dell'osso et al., 2020). Esse padrão é impulsionado por fatores como o aumento do diagnóstico precoce de transtornos mentais, a ampliação do arsenal terapêutico disponível e a adoção de abordagens terapêuticas combinadas para maximizar a eficácia dos tratamentos (González-Bueno, 2022).

Apesar dos potenciais benefícios da polifarmácia em situações bem controladas, ela também acarreta desafios significativos. Pacientes que utilizam antidepressivos apresentam um risco elevado de interações medicamentosas, dado que esses fármacos afetam o sistema nervoso central e possuem alto potencial de interação com outras classes, como ansiolíticos, antipsicóticos e analgésicos (Dołoto et al., 2024). Tais interações podem resultar em efeitos sinérgicos ou antagônicos, comprometendo a eficácia ou aumentando a toxicidade dos medicamentos envolvidos (Jeffery et al., 2023). Como consequência, adultos jovens com sintomas depressivos têm maior probabilidade de manter os sintomas, apresentar menor adesão ao tratamento e experimentar efeitos adversos graves, como ideação suicida e arritmias cardíacas (Stassen et al., 2024).

Entre os efeitos adversos mais documentados, destaca-se a hiponatremia, particularmente em pacientes que fazem uso concomitante de diuréticos, antidiabéticos e antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (Tiguman, 2024). Além disso, a polifarmácia pode alterar significativamente o metabolismo dos antidepressivos, interferindo na biotransformação e biodisponibilidade. Por exemplo, a associação da venlafaxina com outras drogas psicotrópicas foi associada à redução dos níveis séricos de seus metabólitos ativos, comprometendo a eficácia do tratamento (Inglis et al., 2024). Ainda, interações entre antidepressivos tricíclicos e opioides, como a codeína, podem modificar a farmacocinética do opioide, reduzindo seu efeito analgésico e potencializando riscos, como depressão respiratória (Al Zaabi, 2024).

No contexto cardiovascular, a polifarmácia antidepressiva tem sido associada a um maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita, especialmente em terapias combinadas com ISRS (Ramos et al., 2023). Ademais, o uso concomitante de antipsicóticos e antidepressivos em pacientes jovens com transtornos depressivos foi relacionado a um aumento na incidência de ideação suicida, reforçando a necessidade de monitoramento rigoroso dessas combinações (Benz et al., 2023).

Essa utilização de medicamentos é influenciada por diversos aspectos sociais, como a composição demográfica, o padrão de doenças predominantes, as condições socioeconômicas, os hábitos comportamentais e culturais, além das políticas públicas voltadas para o setor farmacêutico. Fatores como esses estão em constante evolução, refletindo as transformações no mercado e na sociedade (Moreira, 2020).

Diante da crescente prevalência da polifarmácia entre adultos jovens, especialmente no tratamento de condições psiquiátricas, é fundamental compreender seus efeitos adversos e as interações medicamentosas envolvidas. Nesse contexto, o objetivo desta revisão sistemática é investigar os impactos da polifarmácia em adultos jovens que utilizam antidepressivos, com foco nas interações medicamentosas e nos fatores que influenciam os desfechos clínicos associados ao uso concomitante de múltiplos fármacos.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de revisão sistemática (Gomes & Caminha, 2014). Elaborou-se de acordo com as diretrizes estabelecidas no Cochrane Collaboration Handbook e na Declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Através de uma busca específica e rigorosa na literatura buscou-se compreender os desfechos da polifarmácia em indivíduos os quais fazem uso concomitante com antidepressivos. Com isso, foi aplicado um percurso metodológico para contemplar e alcançar os objetivos da pesquisa, os quais foram respectivamente: elaboração da pergunta norteadora, busca diversificada em bases de dados, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados.

2.1 Fonte Dos Dados e Estratégia De Busca

A busca de artigos foi realizada em bases de dados amplamente reconhecidas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, e Cochrane Library. A seleção temporal abrangeu artigos publicados nos últimos 5 anos (2019–2024) e limitou-se a publicações em inglês, português e espanhol. Literatura cinzenta não foi incluída, considerando-se o foco na qualidade e relevância dos estudos indexados. A estratégia de busca utilizou descritores e termos controlados indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e nos Medical Subject Headings (MeSH). Operadores booleanos foram aplicados para maximizar a recuperação de artigos relevantes.

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS):

("Polimedicação") OR ("Polypharmacy") OR ("Polifarmacia") OR ("Plurimedicação") OR ("Polimedicación") OR ("Polifármacos")) AND (("Adulto Jovem") OR ("Adultos Jovens") OR ("Jovem Adulto") OR ("Young Adult") OR ("Adulto

Joven") OR ("adultos jóvenes") OR ("joven adulto") OR ("jóvenes adultos")) AND (("Antidepressivos") OR ("Agente Antidepressivo") OR ("Antidepressivo") OR ("Droga Antidepressiva") OR ("Fármaco Antidepressivo") OR ("Medicamento Antidepressivo") OR ("Timoanaléptico") OR ("Timoanalépticos") OR ("Antidepressive Agents") OR ("Agent, Antidepressive") OR ("Agents, Antidepressive") OR ("Antidepressant") OR ("Antidepressant Drug") OR ("Agentes Antidepressivos de Segunda Geração") OR ("Antidepressivos Atípicos") OR ("Antidepressive Agents, Second-Generation") OR ("Antidepressants, Atypical") OR ("Antidepressivos Atipicos") OR ("Antidepressivos Tricíclicos") OR ("Agente Antidepressivo Tricíclico") OR ("Agentes Antidepressivos Tricíclicos") OR ("Antidepressivo Tricíclico") OR ("Fármaco Antidepressivo Tricíclico")) AND (year_cluster:[2019 TO 2024]).

PubMed:

("Young Adult"[Mesh] OR (Adult, Young) OR (Adults, Young) OR (Young Adults)) AND ("Antidepressive Agents"[Mesh] OR (Antidepressant Drug) OR (Drug, Antidepressant) OR (Antidepressants) OR (Antidepressant) OR (Antidepressant Drugs) OR (Antidepressant Medication) OR (Medication, Antidepressant) OR (Antidepressive Agent) OR (Agent, Antidepressive) OR (Thymoanaleptics) OR (Thymoanaleptic) OR (Thymoleptics) OR (Thymoleptic))) AND ("Polypharmacy"[Mesh] OR (Polymedication)).

Cochrane:

("Young Adult" OR (Adult, Young) OR (Adults, Young) OR (Young Adults)):ti,ab,kw AND ("Antidepressive Agents" OR (Antidepressant Drug) OR (Drug, Antidepressant) OR (Antidepressants) OR (Antidepressant) OR (Antidepressant Drugs) OR (Antidepressant Medication) OR (Medication, Antidepressant) OR (Antidepressive Agent) OR (Agent, Antidepressive) OR (Thymoanaleptics) OR (Thymoanaleptic) OR (Thymoleptics) OR (Thymoleptic)):ti,ab,kw AND ("Polypharmacy" OR (Polymedication)):ti,ab,kw.

2.2 Critérios De Elegibilidade

Os critérios de inclusão selecionaram-se estudos observacionais que analisaram os efeitos da polifarmácia em adultos jovens (18 a 50 anos) usuários de antidepressivos, publicados entre 2019 e 2024, em inglês, português e espanhol com texto completo disponível. Esse recorte buscou assegurar a atualidade das evidências e sua aplicabilidade ao objetivo da pesquisa.

Foram excluídos relatos e séries de casos, estudos fora do recorte etário ou que não abordassem claramente a relação entre polifarmácia e o uso de antidepressivos. Além disso, artigos com texto incompleto ou baixa qualidade metodológica também não foram incluídos.

2.3 Seleção e Extração Dos Dados

O extenso material obtido pela busca foi exportado para uma pasta Rayyan® e exposto no diagrama PRISMA (Figura 1). As duas primeiras triagens (seleção por título e resumo) foram realizadas por dois pesquisadores independentes de forma duplo cega, que realizaram uma seleção dos possíveis artigos a serem incluídos na revisão sistemática, com os conflitos sendo resolvidos por um terceiro autor. A extração dos dados foi a partir de uma planilha do programa Microsoft Office Excel, com base em um formulário padronizado de extração. Incluíram nas informações extraídas dos artigos selecionados: título do artigo e ano de publicação, autores, amostra e desfechos verificados.

2.4 Análise Dos Dados e Avaliação Do Risco De Viés

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta da Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0), por meio do software RevMan 5.0. Essa abordagem permite uma análise estruturada de estudos incluídos, considerando domínios essenciais,

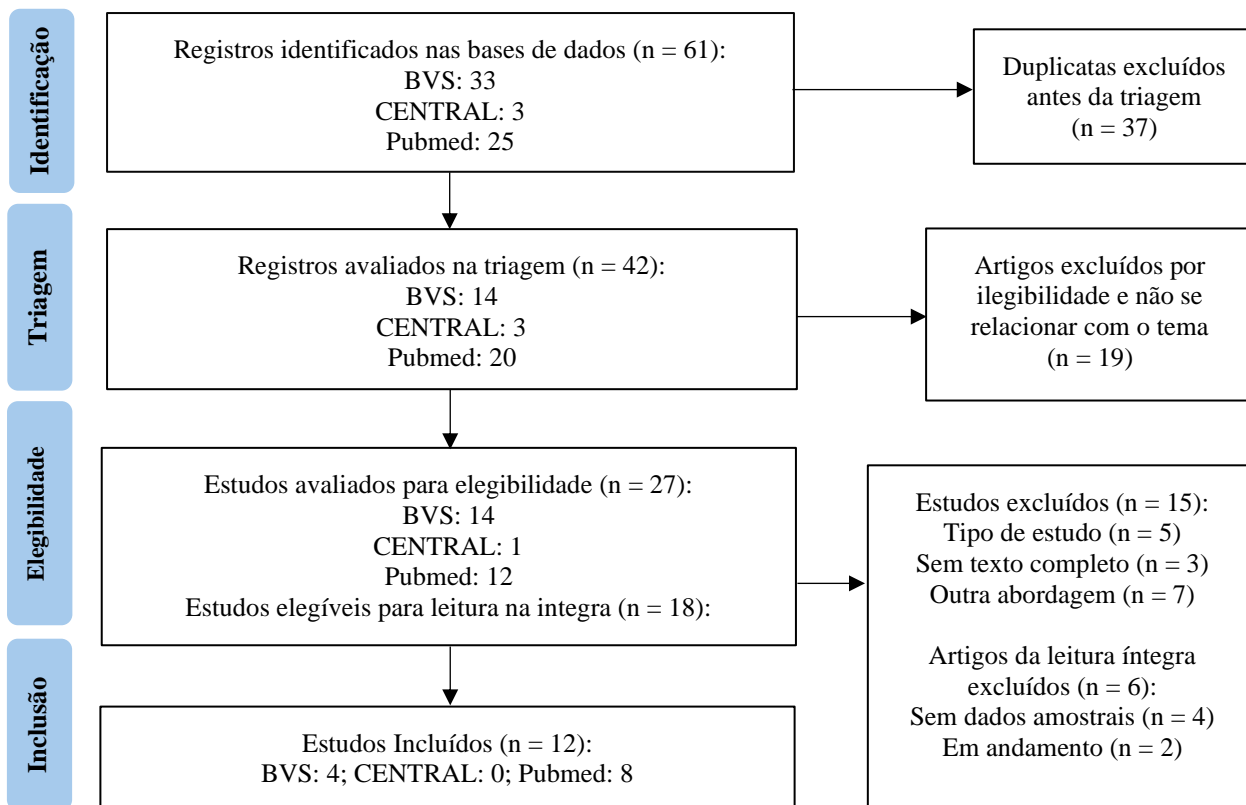
como viés de randomização, desvios na intervenção, perdas de seguimento, mensuração do desfecho e relato seletivo de resultados. Cada estudo foi classificado em risco de viés baixo, algum risco ou alto risco com base nos critérios padronizados da ferramenta. O processo foi conduzido por dois revisores independentes para garantir maior confiabilidade nos julgamentos, e os casos de discordância foram resolvidos por consenso ou por um terceiro avaliador. Essa metodologia garante uma avaliação rigorosa e transparente da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), este estudo foi conduzido com foco na ética e beneficência, sob supervisão de um pesquisador orientador. Por tratar-se de uma revisão de literatura, o estudo não envolve diretamente sujeitos humanos, mas está comprometido em promover benefícios sociais ao sintetizar evidências científicas sobre os impactos da polifarmácia em usuários de antidepressivos, respeitando os princípios de integridade científica e transparência. (BRASIL, 2012).

3. Resultados

Inicialmente, identificou-se 61 estudos que se relacionavam em algum grau com adultos jovens, uso de antidepressivos e a polifarmácia. Os artigos encontrados foram adicionados na plataforma Rayyan®, onde foram excluídas 37 duplicatas. Após a remoção das duplicatas, sobraram um total de 42 artigos. Depois da análise do título e do resumo, foram excluídos 24 estudos inelegíveis pelos critérios de inclusão (Figura 1). Os 18 artigos restantes, então, foram lidos na íntegra, o que resultou na exclusão de 6 desses artigos pelos motivos explicitados na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma Prisma dos estudos que abordaram o uso de antidepressivos por adultos jovens em situação de polifarmácia.



Fonte: Autores (2024).

3.1 Estudos Selecionados

A partir disso, foram incluídos 12 estudos que avaliaram diferentes aspectos da polifarmácia com antidepressivos e seus impactos em diversas populações e contextos clínicos (Quadro 1). A análise abrangeu uma diversidade de abordagens metodológicas, incluindo estudos observacionais e coortes, que investigaram desde os padrões de uso de medicamentos até os desfechos adversos associados, em grupos específicos como pacientes com diabetes tipo 1, transtorno bipolar e condições gastrointestinais.

Quadro 1 - Principais características dos estudos selecionados

Título/Ano	Amostra/ Metodologia	Intervenção	Principais Resultados
<i>Naizer et al., 2024</i>	55.797 pessoas com esclerose múltipla (2008-2021); análise transversal com dados de seguros de saúde	Uso concomitante de ≥ 3 medicamentos do sistema nervoso central por ≥ 30 dias	Aumento na prevalência de polifarmácia ao longo dos anos; maior em mulheres (26,4%) que em homens (18,6%); associação com risco elevado de quedas e declínio cognitivo.
<i>Brabander et al., 2024</i>	412 pacientes com transtornos psicóticos (16–50 anos) na coorte GROUP (Holanda/Bélgica). Estudo retrospectivo com genotipagem de CYP2D6.	Avaliação do impacto da fenoc conversão do CYP2D6 no metabolismo de antipsicóticos (risperidona, aripiprazol, olanzapina, clozapina).	Fenoc conversão elevou 382% os indivíduos PM (Poor Metabolizer). Risperidona foi mais impactada pelo genótipo CYP2D6. Nenhuma associação robusta entre genótipo ou fenótipo corrigido e desfechos clínicos foi identificada. A polifarmácia destacou-se como fator relevante.
<i>Elmowafi et al., 2024</i>	875.430 indivíduos de 5 a 30 anos na Suécia, expostos a medicamentos psicofarmacológicos entre 2006–2018. Estudo baseado em registros nacionais.	Avaliação da incidência de eventos cardíacos relacionados a medicamentos psicofarmacológicos, incluindo antidepressivos, ansiolíticos e polifarmácia.	Incidência anual média de eventos cardíacos foi de 0,99%, com tendência crescente. Eventos mais comuns em mulheres (15–19 anos), especialmente sob uso de ansiolíticos ou polifarmácia. Maior incidência de síncope (0,48%) e arritmias (0,43%).
<i>Montag et al., 2022</i>	1.306 adultos jovens com artrite idiopática juvenil tratados com DMARDs, seguidos por 13,6 anos (média). Dados autorrelatados de uso de medicamentos e carga medicamentosa de registros multicêntricos.	Avaliação de uso de DMARDs e outras medicações (p.ex., analgésicos, anti-hipertensivos) e relação com início precoce/tardio de bDMARDs.	Pacientes com início tardio de bDMARDs apresentaram maior carga medicamentosa, incluindo glucocorticoides (associados a hipertensão e trombose). Mulheres relataram maior uso de medicamentos (p.ex., DMARDs, NSAIDs). O início precoce de bDMARDs reduz a necessidade de medicamentos e comorbidades relacionadas.
<i>Höhn et al., 2021</i>	28.245 indivíduos com diabetes tipo 1 na Escócia, dados do banco SCI-Diabetes e registros de saúde (2017); estudo observacional retrospectivo	Investigação da prevalência de polifarmácia e uso de classes de medicamentos de alto risco, associando-as a hospitalizações e mortalidade	Alta prevalência de polifarmácia, com 25% usando ≥ 5 medicamentos aos 40 anos. Cada medicamento adicional aumentou o risco de hospitalizações por quedas (HR: 1,03), hipoglicemia (HR: 1,05) e morte (HR: 1,04). Antidepressivos e antipsicóticos foram associados a maior risco de complicações agudas e mortalidade. Polifarmácia foi mais prevalente em mulheres e em áreas de maior privação socioeconômica.
<i>Nestiarovich et al., 2020</i>	932,815 pacientes com transtorno bipolar (2003–2015), estudo retrospectivo com dados de seguros de saúde nos EUA	102 esquemas farmacoterapêuticos para transtorno bipolar, incluindo monoterapias e polifarmácia com antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores de humor.	Polifarmácia e uso de antipsicóticos associaram-se a maior risco de diabetes mellitus (DM); lítio, lamotrigina, oxcarbazepina e bupropiona apresentaram menor risco de DM.
<i>Chris-Olaiya et al., 2020</i>	988 pacientes atendidos em consulta em prática de gastroenterologia terciária (2012–2016), estudo retrospectivo	Uso de medicamentos e polifarmácia, definida como o uso simultâneo de ≥ 5 medicamentos (prescritos ou não) no momento da consulta.	Alta frequência de uso de medicamentos (82%), com polifarmácia em 10% dos pacientes. Inibidores da bomba de prótons (43%), benzodiazepínicos (30%) e SSRIs/SNRIs (28%) foram as classes mais usadas.

<i>Wang et al., 2020</i>	91 amostras de TDM em pacientes chineses tratados com venlafaxina. Estudo retrospectivo, com dados coletados de março/2018 a setembro/2019.	Avaliação do impacto de sexo, idade, peso corporal, dose de venlafaxina e concentrações de valproato de sódio no metabolismo da droga.	Mulheres, idosos e pacientes em uso de ácido valproico apresentaram maiores concentrações séricas de venlafaxina e seus metabólitos. Recomenda-se TDM em pacientes de maior risco.
<i>Verdoux et al., 2019</i>	118.454 adultos (≥18 anos) da base de dados francesa EGB (2006-2016). Análise de trajetórias de prescrição de antidepressivos (AD) e antipsicóticos (AP) com seguimento de 11 anos.	Estudo de trajetórias de uso de AD e AP, incluindo combinações de uso crônico, crescente ou decrescente, com análise de características demográficas e clínicas associadas.	Identificaram-se 5 trajetórias de uso de AD e/ou AP, com 7% dos pacientes apresentando uso crônico combinado. A combinação AD-AP foi associada a maior risco de efeitos adversos, incluindo interações medicamentosas e maior mortalidade (37 por 1.000 pessoas/ano). Necessidade de estudos adicionais sobre eficácia de longo prazo.
<i>Rhee & Rosenheck, 2019</i>	6.685 visitas de adultos com depressão a psiquiatras nos EUA (2006–2015, NAMCS). Estudo transversal com análise de padrões de prescrição psicotrópica (mono e polifarmácia).	Comparação de polifarmácia intra e entre classes (antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores de humor, sedativo-hipnóticos).	59% das visitas envolveram 2+ psicotrópicos. Polifarmácia entre classes foi comum (43-47%) e potencialmente justificada em 53,9% dos casos. Risco de quedas/fraturas em idosos devido à polifarmácia. Necessidade de mais estudos sobre eficácia e segurança.
<i>Lavigne et al., 2019</i>	348.449 pacientes da VHA (18+ anos). Coorte retrospectiva, análise de dados de saúde e prescrição (2011-2012).	Comparação entre zolpidem, trazodona (<200 mg), benzodiazepinas e anti-histamínicos.	Risco de suicídio 61% maior com trazodona (HR=1,61; IC95% 1,07–2,43) vs zolpidem. Menor risco com >120 dias de suprimento. Trazodona associada a maior risco de ideação suicida.
<i>Riffer et al., 2019</i>	110 pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline (2011–2016), maioria mulheres (90%), análise retrospectiva	Tratamento com psicofármacos, incluindo antipsicóticos, estabilizadores de humor, antidepressivos (SSRI, SNRI) e combinações múltiplas	Prevalência de polifarmácia (70% usaram ≥3 medicamentos); melhora nos sintomas gerais e qualidade de vida, mas risco de efeitos colaterais (ex.: ganho de peso).

Fonte: Autores (2024).

Um estudo realizado com a população escocesa com diabetes tipo 1 observou que a prevalência de polifarmácia aumentava significativamente com a idade, variando de 2,04% entre indivíduos com menos de 20 anos para 76% entre aqueles com 80 anos ou mais. De forma semelhante, outro estudo conduzido em um centro terciário de gastroenterologia encontrou que 10,4% dos pacientes apresentavam polifarmácia, com destaque para o uso de inibidores da bomba de prótons (43%) e antidepressivos (28%).

Três estudos focaram especificamente em populações com transtorno bipolar, indicando que 32,4% estavam em regimes de polifarmácia, frequentemente envolvendo combinações de estabilizadores de humor e antipsicóticos.

Em torno de seis artigos destacaram as associações entre o uso excessivo de medicamentos com antidepressivos e desfechos adversos à saúde, como hospitalizações, interações medicamentosas e aumento de complicações. Entre pacientes com diabetes tipo 1, um estudo mostrou que cada medicamento adicional foi associado a um risco elevado de internações por hipoglicemia (HR: 1,05), quedas (HR: 1,03) e mortalidade (HR: 1,04). O uso de opioides foi destacado em dois estudos, que relataram um maior risco de mortalidade em pacientes com diabetes tipo 1 (HR: 1,66).

De maneira semelhante, dois estudos realizados em pacientes com transtorno bipolar indicaram um risco acentuado de diabetes mellitus induzido por medicamentos, com razões de risco variando entre 1,59 e 2,37 dependendo da combinação de medicamentos. Outros três estudos relataram que antidepressivos podem estar relacionados a um risco aumentado em adultos jovens de internações por cetoacidose diabética (HR: 1,30). Dois estudos destacaram que antidepressivos, particularmente os da classe dos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), foram associados ao aumento do risco de hipertensão, arritmias cardíacas e eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio. Esses efeitos adversos foram atribuídos a alterações no sistema nervoso autônomo, como aumento da frequência cardíaca e prolongamento do intervalo QT.

A variabilidade populacional também emergiu como um fator importante na análise dos estudos. Quatro estudos apontaram que as mulheres apresentaram maior prevalência de polifarmácia em comparação aos homens, particularmente em condições metabólicas e psiquiátricas. Além disso, dois estudos avaliaram o impacto dos níveis socioeconômicos, revelando que pacientes de áreas mais pobres ou com menor suporte social eram mais propensos a regimes de polifarmácia, frequentemente associados a piores desfechos clínicos.

Por fim, cinco estudos destacaram estratégias potenciais para mitigar os riscos da polifarmácia. Revisões regulares de medicação, educação farmacológica e protocolos clínicos baseados em evidências foram mencionados como práticas promissoras. Contudo, três estudos citaram as barreiras à implementação dessas estratégias, como resistência dos profissionais de saúde e limitações de tempo em contextos clínicos. A necessidade de abordagens mais centradas no paciente, incluindo a revisão periódica de medicamentos em conjunto com o manejo das comorbidades, foi amplamente enfatizada.

3.2 Análise do Risco de Viés

A análise de risco de viés dos 12 artigos avaliados utilizando o protocolo Cochrane revelou uma diversidade de riscos atribuídos aos itens do protocolo, refletindo a variabilidade metodológica entre os estudos. Observou-se que a geração e ocultação da sequência aleatória apresentaram alto risco em muitos artigos, destacando fragilidades no controle de seleção dos participantes. O cegamento de participantes e profissionais, assim como o cegamento na avaliação dos desfechos, variou entre moderado e alto risco, sugerindo potenciais influências externas nos resultados. Em relação à incompletude nos dados de desfechos, os estudos apresentaram um risco predominantemente moderado, refletindo perdas ou inconsistências nos dados coletados. O relato seletivo de desfechos foi consistentemente avaliado como baixo risco, indicando transparência nos resultados reportados. Contudo, outros vieses, como conflitos de interesse e limitações no desenho do estudo, mostraram riscos moderados a altos em vários artigos, ressaltando a necessidade de maior rigor metodológico em futuras pesquisas.

Figura 2 - Avaliação do Risco de viés dos estudos incluídos.

Wang, 2020	Verdoux, 2019	Riffer, 2019	Rhee et al., 2019	Nestislarovich, 2020	Naizer, 2024	Montag et al., 2022	Lavigne et al., 2019	Höhn et al., 2021	Elmowafi, 2024	De Brabander, 2024	Chris-Olaiva, 2020	
+			-	+		+	-	+		+	+	Random sequence generation (selection bias)
		-	-	-			-	+		+		Allocation concealment (selection bias)
+	+	-		+				-	+	+		Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+			+	+	+		-			-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	-	+	+	-	-			+	+	+		Other bias

Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

A presente revisão sistemática analisou os impactos da polifarmácia com antidepressivos em adultos jovens, destacando os desfechos adversos mais recorrentes. Os estudos incluídos indicaram que o uso concomitante de múltiplos medicamentos com antidepressivos está associado a uma série de efeitos adversos, especialmente em populações adultas jovens com condições

específicas, como transtornos metabólicos e psiquiátricos.

Na parte psiquiátrica, identificaram trajetórias frequentes de uso combinado de antidepressivos e antipsicóticos no contexto de polifarmácia, com padrões que refletem tanto o manejo de sintomas refratários quanto a complexidade de comorbidades psicológicas (Riffer, 2019). No entanto, esses padrões também evidenciam riscos significativos, como interações medicamentosas adversas, aumento da sedação e ganho de peso, o que pode impactar negativamente a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes (Verdoux, 2019).

No que tange aos efeitos adversos, Wang et al. (2020) exploraram como fatores demográficos e interações medicamentosas influenciam a farmacocinética da venlafaxina, destacando o impacto de medicamentos concomitantes, como o valproato, na modificação dos níveis séricos do antidepressivo. Tais alterações podem levar a maior incidência de efeitos adversos, como toxicidade, ou comprometer a eficácia terapêutica, especialmente em pacientes com comorbidades psiquiátricas.

Outro aspecto crucial é o risco de suicídio associado ao uso de antidepressivos no contexto da polifarmácia. A combinação inadequada com antipsicóticos e estabilizadores de humor pode exacerbar a impulsividade e o risco de tentativas de suicídio, especialmente em jovens. De acordo com Lavigne et al (2019), a prescrição de medicamentos com dose certa, como, por exemplo, para insônia em monoterapia está associada a menor risco de tentativas de suicídio quando comparada a regimes combinados. Isso ilustra a importância de uma abordagem terapêutica cautelosa, que leve em conta a farmacodinâmica e farmacocinética de cada medicamento, minimizando riscos potencialmente fatais (Brabander et al., 2024).

Além disso, a polifarmácia também reflete desafios relacionados à multimorbidade psiquiátrica. Um estudo na Áustria apontou que a combinação de antidepressivos e antipsicóticos, é frequentemente justificada por resistência ao tratamento ou comorbidades, mas também apresenta riscos de interações adversas. Embora mais da metade das prescrições sejam justificáveis, práticas não fundamentadas em evidências persistem, destacando a necessidade de critérios mais rigorosos na prescrição clínica (Rhee et al, 2019).

Em relação aos impactos em pacientes com diabetes, pesquisadores observaram que a associação de antidepressivos com outros medicamentos, como antipsicóticos, aumenta significativamente o risco de diabetes mellitus em pacientes com transtorno bipolar, especialmente em regimes de múltiplos fármacos (Nestsiarovich, 2020). De forma complementar, outro estudo demonstrou que o aumento no número de medicamentos está associado a maior incidência de complicações agudas e mortalidade em pacientes com diabetes tipo 1, ressaltando os riscos cumulativos da polifarmácia. Esses achados indicam que adultos jovens utilizando antidepressivos podem estar sujeitos a efeitos adversos metabólicos e clínicos amplificados pela polifarmácia, destacando a necessidade de monitoramento e manejo cuidadoso (Höhn et al., 2021).

Na farmacocinética, um estudo destacou o impacto da fenoc conversão associada ao metabolismo do CYP2D6 em pacientes psiquiátricos com polifarmácia. Medicamentos como fluoxetina e paroxetina, inibidores potentes do CYP2D6, podem transformar metabolizadores normais (NM) em metabolizadores pobres (PM), aumentando a concentração plasmática de drogas como risperidona e aripiprazol. Isso eleva os riscos de efeitos adversos, como sintomas extrapiramidais e disfunções cognitivas, potencialmente exacerbados pela combinação de medicamentos para depressão e psicose. Esses achados ressaltam a necessidade de incorporar avaliações de fenoc conversão e interações medicamentosas na prática clínica para otimizar segurança e eficácia no manejo de distúrbios psiquiátricos (Brabander et al., 2024).

Com relação aos impactos cardiovasculares, os pacientes frequentemente são agravados pela combinação de múltiplos psicotrópicos, o que pode contribuir para arritmias, síncope e, em casos extremos, eventos fatais, como parada cardíaca. O uso concomitante de antidepressivos, particularmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), com outros medicamentos psicotrópicos, intensifica as interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, ampliando os efeitos sobre o sistema cardiovascular, como observado em estudos recentes. Adicionalmente, mulheres jovens parecem apresentar maior suscetibilidade a tais efeitos adversos, possivelmente devido a diferenças farmacocinéticas e hormonais (Elmowafi et al., 2024).

Outro aspecto a considerar são os efeitos gastrointestinais adversos, incluindo constipação, náuseas, dor abdominal e alterações no trânsito intestinal. Esses sintomas decorrem, em parte, de mecanismos como o aumento dos níveis de serotonina no trato gastrointestinal e antagonismo colinérgico, exacerbados pelo uso simultâneo de múltiplos medicamentos, como inibidores da bomba de prótons e opioides, frequentemente utilizados em conjunto com antidepressivos, intensificando os sintomas gastrointestinais, dificultando o manejo clínico e a identificação das causas subjacentes (Chris-Olaiya et al., 2020).

Por fim, um estudo com jovens adultos com artrite idiopática juvenil, o uso de antidepressivos foi associado a maior carga medicamentosa, maior prevalência de dor, fadiga e atividade da doença, além de pior qualidade de vida física e mental, sendo frequentemente acompanhados de opioides, o que agrava os riscos de efeitos adversos (Montag et al., 2022). Similarmente, em pacientes com esclerose múltipla, a prevalência crescente de polifarmácia envolvendo medicamentos para o sistema nervoso central, incluindo antidepressivos, foi correlacionada a maior morbidade, como quedas e comprometimento cognitivo, particularmente em casos de polifarmácia crônica (Naizer et al., 2024).

5. Considerações Finais

De acordo com os achados, demonstrou-se que a polifarmácia em adultos jovens que fazem uso de antidepressivos está associada a uma série de complicações clínicas importantes, como aumento do risco de arritmias, ideação suicida, agravamento de sintomas depressivos e dificuldades de adesão ao tratamento. Esses achados destacam a necessidade de uma abordagem clínica mais cautelosa, especialmente ao prescrever múltiplos fármacos que podem interagir negativamente, comprometendo a eficácia terapêutica e a segurança dos pacientes.

O manejo da polifarmácia exige uma avaliação cuidadosa e contínua, com o objetivo de identificar potenciais interações medicamentosas e reduzir ao máximo os riscos associados. Estratégias como a simplificação dos regimes terapêuticos e a priorização de fármacos com perfis de interação mais seguros são essenciais para melhorar a adesão e minimizar os efeitos adversos. Em pacientes psiquiátricos, que frequentemente utilizam uma combinação de psicotrópicos, essa cautela se torna ainda mais relevante, uma vez que o impacto das interações medicamentosas pode exacerbar os sintomas ou introduzir novos problemas clínicos.

A criação de diretrizes específicas para o manejo da polifarmácia, associada ao uso de antidepressivos, é fundamental. Essas diretrizes devem incluir protocolos de monitoramento regular e estratégias de desprescrição, sempre que possível, com foco na individualização do tratamento. Estudos futuros são necessários para explorar intervenções que possam otimizar a segurança e a eficácia do tratamento em pacientes submetidos à polifarmácia, além de avaliar os impactos dessas intervenções em longo prazo. Somente assim será possível aprimorar a prática clínica, garantindo tratamentos mais seguros e eficazes para essa população crescente.

Referências

- Al Zaabi, M. S. R., Sridhar, S. B., Rabbani, S. A., Tadross, T. M., Shareef, J., & Shariff, A. (2024). Antidepressant prescription patterns and polypharmacy in outpatient psychiatry: a cross-sectional study. *Die Pharmazie*, 79(3), 82–90. <https://doi.org/10.1691/ph.2024.3663>
- Brabander, E. Y., Breddels, E., van Amelsvoort, T., van Westrhenen, R., & GROUP Investigators (2024). Clinical effects of CYP2D6 phenoconversion in patients with psychosis. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 38(12), 1095–1110. <https://doi.org/10.1177/02698811241278844>
- Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. (2012). Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012: Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União, 12 dez. 2012.
- Chris-Olaiya, A., Palmer, W., Stancampiano, F., Lacy, B., Heckman, M., Chirila, R., Nikpour, N., Mcleod, E., Ryan, T., Maillis, A., Vargas, E., & Bouras, E. (2020). Medication use and polypharmacy in patients referred to a tertiary gastroenterology practice. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*, 58(4), 228–232. <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0016>
- Coutinho, B. (2019). Polifarmácia na atenção básica de saúde (Trabalho de conclusão de curso, Graduação em Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul). Universidade Federal da Fronteira Sul. [S. l.], p. 41-43.

- Dell'Osso, B., Albert, U., Carrà, G., Pompili, M., Nanni, M. G., Pasquini, M., Poloni, N., Raballo, A., Sambataro, F., Serafini, G., Viganò, C., Demyttenaere, K., McIntyre, R. S., & Fiorillo, A. (2020). How to improve adherence to antidepressant treatments in patients with major depression: a psychoeducational consensus checklist. *Annals of general psychiatry*, 19, 61. <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00306-2>
- Doloto, A., Bąk, E., Batóg, G., Piątkowska-Chmiel, I., & Herbet, M. (2024). Interactions of antidepressants with concomitant medications-safety of complex therapies in multimorbidities. *Pharmacological reports : PR*, 76(4), 714–739. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00611-7>
- Elmowafi, H., Kindblom, J. M., Halldner, L., Gyllenberg, D., & Naumburg, E. (2024). Incidence and trend of cardiac events among children and young adults exposed to psychopharmacological treatment (2006-2018): A nationwide register-based study. *British journal of clinical pharmacology*, 10.1111/bcp.16321. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bcp.16321>
- Gomes, I. S. & Caminha, I. O. (2014). Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. *Movimento*, 20 (1), 395-411.
- González-Bueno, J., Sevilla-Sánchez, D., Puigoriol-Juveny, E., Molist-Brunet, N., Codina-Jané, C., & Espauella-Panicot, J. (2022). Improving medication adherence and effective prescribing through a patient-centered prescription model in patients with multimorbidity. *European journal of clinical pharmacology*, 78(1), 127–137. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03207-9>
- Höhn, A., Jeyam, A., Caparrotta, T. M., McGurnaghan, S. J., O'Reilly, J. E., Blackbourn, L. A. K., McCrimmon, R. J., Leese, G. P., McKnight, J. A., Kennon, B., Lindsay, R. S., Sattar, N., Wild, S. H., McKeigue, P. M., Colhoun, H. M., & Scottish Diabetes Research Network (SDRN) Epidemiology Group (2021). The association of polypharmacy and high-risk drug classes with adverse health outcomes in the Scottish population with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 64(6), 1309–1319. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05394-7>
- Inglis, J. M., Caughey, G., Thynne, T., Brotherton, K., Liew, D., Mangoni, A. A., & Shakib, S. (2024). Association of Drug-Disease Interactions with Mortality or Readmission in Hospitalised Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs - real world outcomes*, 11(3), 345–360. <https://doi.org/10.1007/s40801-024-00432-3>
- Jeffery, A., Bhanu, C., Walters, K., Wong, I. C. K., Osborn, D., & Hayes, J. F. (2023). Association between polypharmacy and depression relapse in individuals with comorbid depression and type 2 diabetes: a UK electronic health record study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 222(3), 112–118. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.160>
- Lavigne, J. E., Hur, K., Kane, C., Au, A., Bishop, T. M., & Pigeon, W. R. (2019). Prescription Medications for the Treatment of Insomnia and Risk of Suicide Attempt: a Comparative Safety Study. *Journal of general internal medicine*, 34(8), 1554–1563. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05030-6>
- Montag, L. J., Horneff, G., Hoff, P., Klein, A., Kallinich, T., Foeldvari, I., Seipelt, E., Tatsis, S., Peer Aries, M. D., Niewerth, M., Klotsche, J., & Minden, K. (2022). Medication burden in young adults with juvenile idiopathic arthritis: data from a multicentre observational study. *RMD open*, 8(2), e002520. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002520>
- Moreira, T., Alvares-Teodoro, J., Barbosa, M. M., Do Nascimento, R. C. R. M., Guerra Júnior, A. A., & Acurcio, F. A. (2020). Polypharmacy among adult and older adult users of primary care services delivered through the Unified Health System in Minas Gerais, Brazil. *Expert review of clinical pharmacology*, 13(12), 1401–1409. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1836958>
- Naizer, H., Wozny, J., Krause, T. M., Huson, E., & Freeman, L. (2024). Trends in central nervous system-active polypharmacy among people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 30(9), 1139–1150. <https://doi.org/10.1177/13524585241251986>
- Nestsiarovich, A., Kerner, B., Mazurie, A. J., Cannon, D. C., Hurwitz, N. G., Zhu, Y., Nelson, S. J., Oprea, T. I., Crisanti, A. S., Tohen, M., Perkins, D. J., & Lambert, C. G. (2020). Diabetes mellitus risk for 102 drugs and drug combinations used in patients with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 112, 104511. <https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2019.104511>
- Ramos, K. A., Colosimo, E. A., Duarte, Y. A. O., & Bof de Andrade, F. (2023). Effect of polypharmacy and Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs) on falls among Brazilian older adults: The SABE cohort study. *Archives of gerontology and geriatrics*, 115, 105127. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2023.105127>
- Rhee, T. G., & Rosenheck, R. A. (2019). Psychotropic polypharmacy reconsidered: Between-class polypharmacy in the context of multimorbidity in the treatment of depressive disorders. *Journal of affective disorders*, 252, 450–457. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.018>
- Riffer, F., Farkas, M., Streibl, L., Kaiser, E., & Sprung, M. (2019). Psychopharmacological treatment of patients with borderline personality disorder: comparing data from routine clinical care with recommended guidelines. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 1–11. doi:10.1080/13651501.2019.1576904
- Stassen, H. H., Bachmann, S., Bridler, R., Cattapan, K., Herzig, D., Schneeberger, A., & Seifritz, E. (2022). Detailing the effects of polypharmacy in psychiatry: longitudinal study of 320 patients hospitalized for depression or schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 272(4), 603–619. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01358-5>
- Tiguman, G. M. B., Hoefler, R., Silva, M. T., Lima, V. G., Ribeiro-Vaz, I., & Galvão, T. F.. (2024). Prevalence of antidepressant use in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 46, e20233095. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3095>
- Varimo, E., Saastamoinen, L. K., Rättö, H., & Aronen, E. T. (2023). Polypharmacy in children and adolescents initiating antipsychotic drug in 2008-2016: a nationwide register study. *Nordic journal of psychiatry*, 77(1), 14–22. <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2042597>
- Verdoux, H., Pambrun, E., Tournier, M., Cortaredona, S., & Verger, P. (2019). Multi-trajectories of antidepressant and antipsychotic use: a 11-year naturalistic study in a community-based sample. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 139(6), 536–547. <https://doi.org/10.1111/acps.13020>
- Wang, Z. Z., Deng, S. H., Lu, H. Y., Li, L., Zhu, X. Q., Hu, J. Q., Xie, H. S., Chen, H. Z., Chen, Y. Q., Zhang, M., Fang, Z. Y., Wen, Y. G., & Shang, D. W. (2020). Effect of venlafaxine dosage, valproic acid concentration, sex, and age on steady state dose-corrected concentrations of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine: A retrospective analysis of therapeutic drug monitoring data in a Chinese population. *Human psychopharmacology*, 35(3), e2733. <https://doi.org/10.1002/hup.2733>