

O USO DE ESCITALOPRAM E DA FLUOXETINA NA PANDEMIA DE COVID-19: uma análise comparativa

Iara dos Reis Silva¹
Ingrid de Araújo Moura²
Ively Paixão Santos³
Laíle Roberta Souza Costa⁴
Thassila Nogueira Pitanga⁵

RESUMO

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2, que deu início em dezembro de 2019, gerou muitos efeitos, tais como o distanciamento social, conduzindo a uma preocupação em relação à saúde mental dos indivíduos devido ao medo, incertezas econômicas, crises e estresse, sendo eles as variáveis que estão desencadeando na população um agravamento da depressão. Ainda que não exista uma quantidade significativa de estudos, alguns dados mostram que houve aumento no consumo de antidepressivos. O presente estudo faz uma análise comparativa sobre o escitalopram e a fluoxetina, ambos utilizados durante a pandemia de COVID-19 por serem considerados uma boa terapêutica. Além disso, a biodisponibilidade do escitalopram é de 80%, sendo melhor distribuído em todos os tecidos do corpo humano, enquanto que a biodisponibilidade da fluoxetina oral é de 90%, sendo praticamente absorvida por completo. Por esta razão, o principal objetivo deste estudo é mostrar o uso e efeitos desses dois fármacos no controle da depressão no cenário atual. Por meio de uma revisão narrativa, foram usados artigos originais encontrados nas plataformas National Library of Medicine - NIH ou PubMed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Concluiu-se que a fluoxetina tem uma maior biodisponibilidade ao ser comparada com o escitalopram, porque ela possui uma maior afinidade com os transportadores seletivos de serotonina. Dados sugerem que os níveis sobre a venda do escitalopram foram elevados se comparados à fluoxetina. Por conseguinte, ainda são necessários estudos mais aprofundados para compreensão do uso e venda desses fármacos, visto que, estão sendo os mais prescritos.

Palavras-chave: Covid-19; Depression; Antidepressant; Pharmacokinetics;

1 INTRODUÇÃO

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, e-mail iarareis.silva@ucsal.edu.br

² Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, e-mail ingrid.moura@ucsal.edu.br

³ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, e-mail ively.santos@ucsal.edu.br

⁴ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, e-mail laile.costa@ucsal.edu.br

⁵ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia, e-mail thassila.pitanga@pro.ucsal.br

*Correspondência para: Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 - Pituaçu, Salvador - BA, 41740-090, tel, 71 - 3206-7870

A depressão é uma patologia que apresenta influências ambientais, psicológicas e genéticas, como também pode estar associada a deficiência de neurotransmissores monoaminérgicos, que diminuem a síntese e liberação desses neurotransmissores, como noradrenalina, serotonina e dopamina. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 350 milhões de indivíduos são acometidos pela depressão ao redor do mundo, observando uma prevalência em mulheres com idade entre 15 e 29 anos, desse modo, a depressão é classificada como um problema de saúde pública (NEVES, 2015; OMS, 2011).

A maior disponibilidade de serotonina e norepinefrina estão relacionadas a regulação da atividade do eixo HPA e a redução da sinalização sistêmica, como também o exercício físico e o fármaco juntos podem moderar a depressão por meio de vias moleculares sobrepostas, que irão influenciar no sistema neural sobreposto. Sendo esse mecanismo capaz de desenvolver novos neurônios e elevar as conexões sinápticas entre os neurônios e aumentar a vasculatura cerebral (RICHARDS *et al.*, 2018).

O distanciamento social, com efeito da pandemia causado pelo SARS-CoV-2 que deu início em dezembro de 2019, despertou uma preocupação em relação à saúde mental dos indivíduos devido ao medo, incertezas econômicas e estresse, sendo eles as variáveis que estão desencadeando na população um agravamento da depressão. Estudos indicaram que alunos do ensino médio apresentaram problemas emocionais decorrentes do cenário pandêmico e das adversidades enfrentadas provenientes (MELLO *et al.*, 2020; PANDINI, 2019; SHAH *et al.*, 2021).

Um estudo realizado com pacientes que possuem distúrbio mental, fazendo um comparativo entre placebo e fármacos, como o escitalopram, mostrou uma diminuição dos sintomas em comparação com os indivíduos que tomaram placebo. Enquanto isso, em um outro estudo clínico realizado com os mesmos critérios acima, foi constatado que durante 5 a 6 semanas, os pacientes com 18 anos tiveram uma melhor eficácia com a fluoxetina em comparação ao escitalopram (VERS, [s.d.]; SIGMA; LTDA, [s.d]).

Considerando as informações citadas, o presente estudo tem como objetivo fazer uma análise comparativa em relação à biodisponibilidade do uso do escitalopram e da fluoxetina, fármacos que fazem parte dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRs), sendo responsáveis pela homeostase do humor, ressaltando o

aumento da utilização desses dois antidepressivos durante a pandemia de COVID-19, sugerindo uma melhor terapêutica para distúrbios da depressão.

2 METODOLOGIA

O presente estudo fez uma análise comparativa sobre os fármacos escitalopram e a fluoxetina, ambos utilizados durante a pandemia de COVID-19. Trata-se de um artigo de revisão narrativa. O levantamento de dados foi realizado no periódico National Library of Medicine - NIH ou PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), sendo selecionados trabalhos do período de 2004 a 2021. Nas buscas nos bancos de dados foi utilizado as seguintes palavras-chave: "Covid-19", "depression", "depressão", "antidepressivo", "antidepressant", "escitalopram", "pharmacokinetics", "farmacocinética", "fluoxetina", "fisiopatologia", "mecanismo de ação", "mechanism of action", "pathophysiology". Foi excluído artigos de revisão e que não abordavam a temática tratada.

3 CONTEXTO ATUAL DA PANDEMIA DE COVID-19

No Brasil, desde março de 2020, as instituições de ensino, serviços governamentais e privados não essenciais foram fechados e a população teve que aprender a trabalhar e estudar de forma remota. Com o distanciamento social às crianças, adolescentes e adultos se tornaram mais suscetíveis ao sedentarismo, visto que, antes do fechamento do comércio e serviços não essenciais, elas tinham o hábito de praticar exercícios físicos duas vezes na semana.

Estudos relataram que, antes da pandemia 30,1% dos adultos praticavam exercícios e atualmente ocorreu um decréscimo de 27,6% entre as mulheres, com idades entre 18 e 29 anos e adolescentes que tinham um índice mais elevado de práticas ao ar livre de exercícios e ao ficarem em casa, foi reduzido para 10,9%, enquanto que o uso de aparelhos eletrônicos teve um aumento elevado, e o tempo de

uso de televisão cresceu para 38%, enquanto que antes da pandemia era de 36,9% (MALTA *et al.*, 2020; SÁ *et al.*, 2021).

A liberação de endorfina no organismo vai acarretar no bem-estar, por exemplo, caminhada por 150 minutos semanais diminui quadros de depressão e melhora o condicionamento físico, além do mais, provoca benefícios psicofisiológicos a curto prazo. Os exercícios físicos ajudam na homeostasia dos sistemas nervosos simpático e parassimpático bem como na monitorização dos hormônios glicocorticóides e adrenérgicos (PORCU, 2006; SCHUCH *et al.*, 2018)

Os efeitos causados pelo distanciamento social teve como principal característica a elevada preocupação em situações de cenários ruins que possam vir a acontecer, gerando intensas consequências sobre a saúde mental, como sentimentos de solidão, medo, ansiedade e o desânimo da transmissão viral e morbimortalidade da covid-19. Com isso, os indivíduos passaram a ter dificuldades em realizar atividades diárias e de concentração (BEZERRA *et al.*, 2020; SOUZA, 2020).

Na pandemia do COVID-19 foi identificado prevalência de transtornos depressivos em indivíduos do sexo feminino e mais jovem, tendo como variável o sexo, local de residência, idade, doença crônica associada, doença psiquiatria anterior ou atual e a presença de um cidadão com COVID-19 (BONI *et al.*, 2021; ÖZDIN; BAYRAK ÖZDIN, 2020).

A adolescência é uma fase do ser humano onde se tem descobertas e transições que vão de encontros com novos desafios e conflitos, por isso é normal adolescentes apresentarem mudanças de comportamento e essa faixa etária é propícia a desenvolver depressão e por essa fase ser rica em transformações acaba que os sinais de depressão são despercebidos pela família. Portanto, foi esperado que houvesse altos níveis de depressão e ansiedade de acordo com quadros pandêmicos, tendo como taxas (23,6% e 45,1% respectivamente) e com elevada incidência de depressão nesse momento se estudou sobre a recorrência de doenças psiquiátricas antes e durante a pandemia (ÖZDIN; BAYRAK ÖZDIN, 2020; PANDINI, 2019).

No contexto atual da pandemia é possível analisar que através da migração para o estudo e trabalho em home-office, os adolescentes estão passando mais tempo no ambiente virtual para realizar seus afazeres e isso contribui para o acometimento

à saúde emocional, além disso podendo gerar danos na formação acadêmica e relacionamentos sociais, visto que, entre 15% dos adolescentes relataram ter algum transtorno psíquico (RIBEIRO *et al.*, 2014).

De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), entre os períodos de junho de 2019 a 2020 respectivamente o crescimento de antidepressivos teve um aumento de 13,84% nas suas vendas. Com base na literatura ainda é preciso de mais estudos sobre o crescimento da venda da fluoxetina e do escitalopram durante a pandemia de COVID-19 (CFF, 2020).

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

A depressão é um transtorno mental relacionado ao humor e afeto, caracterizada por lentificação dos processos psíquicos, redução da energia, incapacidade parcial ou total de sentir alegria, prazer ou desejo sexual, desinteresse, dificuldade de concentração e atenção, pensamento de cunho negativo, falta de apetite sentimento de culpa, pensamento de morte, vontade de dormir e não acordar mais, insônia, fadiga e redução ou elevação do apetite. Foi analisado no período de distanciamento social nos brasileiros um percentual de 52,6% de cidadãos que se sentiram nervoso sempre ou quase sempre, 43,5% passaram a apresentar esses sintomas, 48,0% tiveram o problema agravado (BARROS *et al.*, 2020; DAL'BOSCO *et al.*, 2020; PANDINI, 2019; DALGALARRONDO, 2019).

Trata-se de uma disfunção das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas do sistema nervoso central, que ao introduzir uma terapia medicamentosa vai ter ação diretamente no problema, fazendo com que o fármaco aumente a disponibilidade dos referidos neurotransmissores na fenda sináptica (CAMPOS, 2016).

Essa patologia é resultado dos baixos níveis de neurotransmissores nas sinapses, sendo elas, a noradrenalina e a serotonina, as quais irão ser retiradas das sinapses após sua liberação por uma execução de recaptção do neurônio pré-sináptico e com isso, estes neurotransmissores irão ser destruídos na parte interna do neurônio pela ação enzimática da monoamina oxidase (MAO) ou podem ser guardadas em vesículas, para serem excretadas na fenda sináptica mais uma vez (NEVES, 2015).

As alterações fisiológicas causadas por essa doença são fatores agravantes para o desenvolvimento de AVC, doenças coronarianas, obesidade e diabetes, devido às alterações metabólicas, imunoinflamatórias, autonômicas, aumento do cortisol sanguíneo e desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (PENNINX, 2013).

Para se escolher um antidepressivo é preciso se basear na sintomatologia, idade e interação farmacológica, visto que, a farmacocinética pode alterar a biodisponibilidade e o efeito adverso de outras drogas. Além disso, é necessário levar em consideração também a história pré-clínica do paciente. Os mais utilizados entre os jovens são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ,por apresentarem efeitos colaterais mais leves (NEVES, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2014).

3.2 ESCITALOPRAM

Em 2001, o antidepressivo Escitalopram (Ciprallex ®) utilizado para tratamento do transtorno depressivo, foi prescrito para mais de 240 milhões de indivíduos. Ele tem como alvo molecular a serotonina transportadora (SERT) a qual é responsável pela serotonina (5-hidroxitriptamina), a receptação nos terminais de corpos celulares de neurônios serotonérgicos, como também é alvo para inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) antidepressivos. Sendo a serotonina um neurotransmissor localizado no cérebro que é responsável pela homeostase do humor e ao haver alteração nos níveis de 5-HT, onde os SRRIs se liga ao SERT e inibe a recaptção da serotonina pelo neurônio pré-sináptico. Essa ação provoca aumento da quantidade de serotonina na fenda sináptica e o SERT ligará ao sítio de ligação ortostática e vai aumentar os níveis de 5-HT extracelular in vivo e gerar a dessensibilização do receptor 5-HT, fazendo com que ocorra uma eficácia mais rápida (ZHONG; HADDJERI; SÁNCHEZ, 2012).

A biodisponibilidade do escitalopram é de 80%, sendo ele distribuído em todos os tecidos do corpo humano, metabolizado no fígado e como é menos lipofílica é encontrada em menor quantidade no cérebro e após a absorção oral, apenas 8% da dose do medicamento vai para a urina. Seus principais metabólitos são eliminados pela via hepática e também podem ser excretados pela via renal, todavia, a grande maioria da dose é eliminada pela urina em forma de metabólitos. (BAREGGI *et al.*, 2007; VERS, [s.d.]).

Após ser metabolizado no fígado, os derivados de didesmetilados e desmetilados são farmacologicamente ativos. Podendo ocorrer a formação do metabólito N-óxido, caso haja oxidação do nitrogênio, com isso, os metabólitos bem como o composto original são segregados como glicuronídeos de maneira moderada. Sendo os didesmetilados e os desmetilados os que têm suas concentrações médias que variam em torno de <5% e 28-31% respectivamente, da concentração do escitalopram, isso após a aplicação ou administração de múltiplas doses (VERS, [s.d.]).

3.3 FLUOXETINA

Em 1986, o primeiro antidepressivo foi criado, conhecido comercialmente por Prozac® (cloridrato de fluoxetina), o qual faz parte da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), sendo um fármaco utilizado para o tratamento da depressão, onde atua diretamente na inibição da recaptura da serotonina. É um metabólico de ação prolongada que tem o tempo de meia vida entre 7 a 15 dias e ele é farmacologicamente ativo, sendo no organismo humano um neurotransmissor que está ligado a serotonina, dopamina e noradrenalina, e no organismo o tempo de meia vida do fluoxetina vai ser de 1 a 4 dias. Além disso, ele é ingerido uma vez ao dia e caso o indivíduo se esqueça de tomar o fármaco, a eficiência da fluoxetina não vai ser afetada e isso acontece porque ele tem caráter hidrofóbico e na forma de sal a sua solubilidade na água irá ter níveis elevados o que vai fazer com que o transporte seja facilitado até as fibras nervosas (PAULINO, 2018).

A biodisponibilidade da Fluoxetina oral é de 90%, sendo praticamente absorvida por completo, tem-se acumulação mais acentuada nos pulmões, além de apenas 10%

ser excretado pela urina (DEVANE, 1992). Amplamente metabolizado no fígado, à norfluoxetina e outros metabólitos não reconhecidos são eliminados na urina e o tempo de eliminação varia entre 4 a 6 dias, visto que, seu metabólito ativo gira em torno de 4 a 16 dias (SIGMA; LTDA, [s.d.]).

O mecanismo de ação se dá pela alta afinidade dos transportadores seletivos de serotonina, o qual irá se ligar aos transportadores de serotonina (SERTs) e assim ativar o crescimento da concentração da serotonina na fenda sináptica, enquanto que esse aumento vai estimular os receptores pré-sinápticos e assim vai haver uma recapitulação de serotonina da fenda sináptica em uma quantidade elevada (PAULINO, 2018).

3.4 EFEITOS ADVERSOS

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), “Qualquer resposta a medicamentos que seja nociva e indesejável e que ocorre nas doses utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação de uma função fisiológica” é considerada uma reação adversa ao paciente como, perda de peso, quadros suicidas, bruxismo, elevação das enzimas hepáticas, hiperglicemia e alucinação. Além disso, ocorrem reações nos sistemas cardiovascular, respiratório, digestório, hematológico, endócrino/metabólico, neurológico e renal/urogenital (CARLINI *et al.*, 2006; OMS, 2004).

De acordo com Lochmann e colaboradores, entre os anos de 2015 e 2017, o Escitalopram teve um aumento nas vendas de 20,5%, enquanto que a Fluoxetina caiu 35% de dispersão no final de 2017. Isso ocorreu devido às ações adversas que a fluoxetina causa como, disfunção sexual, maior probabilidade de ser inibida pelo CYP450 e tem resultados menos eficazes em comparação ao Escitalopram (LOCHMANN; RICHARDSON, 2019).

O escitalopram é contraindicado em combinação com Inibidores não seletivo irreversíveis da MAO (Monoaminoxidase), e com inibidores da MAO-A, como exemplo a moclobemida, isso porque esses pacientes podem desenvolver síndrome serotoninérgica. Um inibidor não seletivo reversível da MAO que é o caso do antibiótico linezolida não deve ser administrado em pacientes em tratamento com o

escitalopram. Não deixando de mencionar que em casos de combinação entre escitalopram com selegilina (inibidor irreversível da MAO-B), é recomendado que haja cautela devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Assim como a administração simultânea com outras drogas de ação serotoninérgica à citar: tramadol e sumatriptano, também podem desencadear ao aparecimento da síndrome serotoninérgica. Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs), são capazes de diminuir o limiar convulsivo. Desta forma, é aconselhável que haja cautela no uso concomitante do escitalopram e outros medicamentos que podem diminuir o limiar convulsivo e o uso simultâneo do escitalopram com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) pode elevar os níveis de tendências hemorrágicas. Por conseguinte, o uso concomitante com medicamentos indutores de hipocalcemia/hipomagnesemia, exige cuidado, de modo que estas condições elevam o risco de arritmias malignas e o uso de álcool também não é recomendado (VERS, [s.d.]).

3.6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Caso o paciente esteja utilizando simultaneamente DAFORIN, ou o tenha recebido há cinco semanas, é importante que o tratamento terapêuticos dê início com limitação mais baixa de dose, isso devido a sua capacidade de inibir a isoenzima do citocromo P4502D6. O uso simultâneo de drogas exercem atividade serotoninérgica e pode resultar em uma síndrome serotoninérgica, como exemplo podemos citar os inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina (ISRN), triptanos ou tramadol ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS).

Por razões da fluoxetina está estavelmente ligada às proteínas do plasma, administrar outra droga fortemente ligada à proteína poderá resultar em mudanças nas concentrações plasmáticas. Por exemplo: Em administração simultânea de DAFORIN e varfarina nota-se efeitos anticoagulantes modificados, de modo que, quando se está em tratamento com varfarina, é viável observar cautelosamente a coagulação quando se inicia ou quando finaliza o tratamento com DAFORIN.

Um outro exemplo é que existiram alguns relatos de pacientes que usavam Daforin e realizaram o tratamento eletroconvulsivo que obtiveram convulsões prolongadas. Portanto, não é aconselhável que haja combinação entre inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e álcool (SIGMA; LTDA, [s.d.]).

3.7 VANTAGENS E DESVANTAGENS

Os efeitos colaterais dos inibidores seletivos de serotonina (ISRS) são, náuseas, vômitos, insônia, alterações no sono e desempenho sexual. Além disso, eles são classificados como medicamentos lipofílicos, visto que, eles têm alta capacidade de penetração no tecido nervoso e maior tempo de ação no organismo, porém, devido a lipossolubilidade há problemas de toxicidade no processo de excreção do fármaco (PAULINO, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão narrativa concluiu que a fluoxetina tem uma maior biodisponibilidade ao ser comparada com o escitalopram, visto que, ela possui uma maior afinidade com os transportadores seletivos de serotonina. Os dados encontrados sugerem que entre os anos de 2015 e 2017 a venda do escitalopram teve níveis elevados e com o quadro pandêmico em que estamos vivendo está sendo ainda mais vendido, tendo em vista o distanciamento social, levando assim, mulheres e adolescentes a desenvolverem depressão. Por conseguinte, estudos mais profundos envolvendo esses fármacos com a depressão são necessários para compreender porque a venda deles teve crescimento ao utilizá-los para casos de distúrbio mental.

REFERÊNCIAS

- BARROS, M. B. DE A. et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 4, p. e2020427, 2020.
- BAREGGI, S. R. et al. The use of escitalopram beyond major depression: Pharmacological aspects, efficacy and tolerability in anxiety disorders. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 3, n. 5, p. 741–753, 2007
- BEZERRA, C. B. et al. Psychosocial impact of COVID-19 self-isolation on the Brazilian population: A preliminary cross-sectional analysis. **Saude e Sociedade**, v. 29, n. 4, p. 1–10, 2020.
- BONI, R. B. DE et al. Depressão , ansiedade e estilo de vida entre trabalhadores essenciais : uma pesquisa na web do Brasil e da Espanha durante a pandemia do COVID-19 Abstrato. v. 22, n. 10, p. 1–21, 2021.
- CAMPOS, É. B. V. Uma perspectiva psicanalítica sobre as depressões na atualidade. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, v. 7, n. 2, p. 22, 2016.
- CARLINI, E. A. et al. Fluoxetina : indícios de uso inadequado Fluoxetine : indication of inadequate use. p. 1–4, 2006.
- CFF, C. Venda de medicamentos psiquiátricos cresce na pandemia. Disponível em: <<http://covid19.cff.org.br/venda-de-medicamentos-psiquiatricos-cresce-na-pandemia/>>. Acesso em: 20 abr. 2021
- DAL'BOSCO, E. B. et al. A saúde mental da enfermagem no enfrentamento da COVID-19 em um hospital universitário regional. **Rev Bras Enferm.**, v. 73, n. Suppl 2, p. 1–7, 2020.
- DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. [s.l: s.n.]. v. 3. ed.
- FLORIO, V. et al. Escitalopram plasma levels and antidepressant response. **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 9, p. 940–944, 2017.
- LANDY, K.; ESTEVEZ, R. Escitalopram Contra-indicações. p. 2–5, 2021.
- LOCHMANN, D.; RICHARDSON, T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 250, n. 2004, p. 135–144, 2019.
- NEVES, A. L. A. Tratamento farmacológico da depressão. p. 67, 2015.

MALTA, D. C. et al. The COVID-19 Pandemic and the changes in the lifestyle of adult Brazilians: a cross-sectional study, 2020 TT - La pandemia de COVID-19 y los cambios en el estilo de vida de los adultos brasileños: un estudio transversal, 2020 TT - A pandemia da COVID-19. 2020.

MELLO, M. T. DE et al. Sleep and COVID-19: considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. **Sleep science (Sao Paulo, Brazil)**, v. 13, n. 3, p. 199–209, 2020.

OMS. Disponível em: <http://www.who.int/en/>. Acesso em: 19 de abril de 2021.

Comentado [1]: Precisa adicionar o título do doc que vocês leram no site da OMS

Organização Mundial de Saúde (OMS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Brasília: OPAS/OMS; 2004. 18 p.

ÖZDIN, S.; BAYRAK ÖZDIN, Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. **International Journal of Social Psychiatry**, v. 66, n. 5, p. 504–511, 2020.

PAULINO, P. Estudo teórico da fluoxetina. **Universidade De São João del-Rei**, 2018.

PANDINI, R. M. P. Uma Análise Sobre a Depressão Na Adolescência. **Inova Saúde**, v. 9, n. 1, p. 129, 2019.

PENNINX, B. W. J. H. ET AL. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. **BMC Medicine**, v. v.11, p. 129, 2013.

PORCU, M. Exercício Físico Como Terapia Complementar.Pdf. n. 44, 2006.

RIBEIRO, A. G. et al. Antidepressivos: Uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. *Ciencia e Saude Coletiva*, v. 19, n. 6, p. 1825–1833, 2014.

RICHARDS ET AL. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 5, p. 139–148, 2018.

SÁ, C. DOS S. C. DE et al. Covid-19 social isolation in brazil: effects on the physical activity routine of families with children TT - Distanciamento social covid-19 no brasil: efeitos sobre a rotina de atividade física de famílias com crianças. **Rev. Paul. Pediatr. (Ed. Port., Online)**, v. 39, p. e2020159–e2020159, 2021

SCHUCH, F. B. et al. Physical activity and incident depression: A meta-analysis of prospective cohort studies. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 7, p. 631–648, 2018.

SHAH, S. M. A. et al. Prevalence, Psychological Responses and Associated Correlates of Depression, Anxiety and Stress in a Global Population, During the

Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. **Community Mental Health Journal**, v. 57, n. 1, p. 101–110, 2021.

SOUZA, D. DE O. The COVID-19 pandemic beyond health sciences: Reflections on its social determination. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 25, p. 2469–2477, 2020.

ZHONG, H.; HADDJERI, N.; SÁNCHEZ, C. Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter-a review of current understanding of its mechanism of action. **Psychopharmacology**, v. 219, n. 1, p. 1–13, 2012.