

## Impacto da pandemia pela covid-19 sobre a saúde mental

José Alberto Del Porto

### COVID-19 E SAÚDE MENTAL

A pandemia de covid-19 causada pelo SARS-CoV-2 tem enorme impacto sobre os afetados pelo vírus, os profissionais da saúde e a população geral. Os pacientes acometidos pelo vírus têm não apenas reações vivenciais face à infecção, mas também podem sofrer em consequência das propriedades neurotróficas do vírus<sup>1</sup>. Foram já descritas, entre outras, as seguintes condições: meningoencefalte, isquemia aguda, trombose venosa cerebral, encefalite hemorrágica necrotizante etc. Estados confusionais (*delirium*) são frequentes durante a evolução dessa virose. As reações vivenciais diante da doença variam desde crises de intensa ansiedade, depressão e estresse pós-traumático, frente ao risco da morte<sup>2</sup>. Quadros de ansiedade, depressão e *burn out* são comuns entre os profissionais da saúde envolvidos no cuidado dos pacientes afetados pela pandemia<sup>3</sup>. A população geral, no entanto, mesmo não acometida diretamente pelo vírus, vive um estado de estresse acentuado, seja pelo receio da doença, seja pelas restrições existentes (isolamento social) ou pelo ônus econômico que os mais diversos países têm enfrentado.

Vindegaard e Benros realizaram cuidadosa revisão sistemática a respeito das consequências da atual pandemia sobre a saúde mental, publicada na revista *Brain, Behaviour and Immunity*<sup>4</sup>.

Gallagher e col. estudaram uma amostra de 565 americanos adultos que evidenciaram maiores taxas de estresse, ansiedade, e depressão entre aqueles que tiveram experiências relacionadas à covid-19, seja pessoalmente, seja em função da doença entre conhecidos ou mesmo da morte dessas pessoas, e a consequente maior procura por serviços de atendimento psiquiátrico (**Figura 1**)<sup>5</sup>.

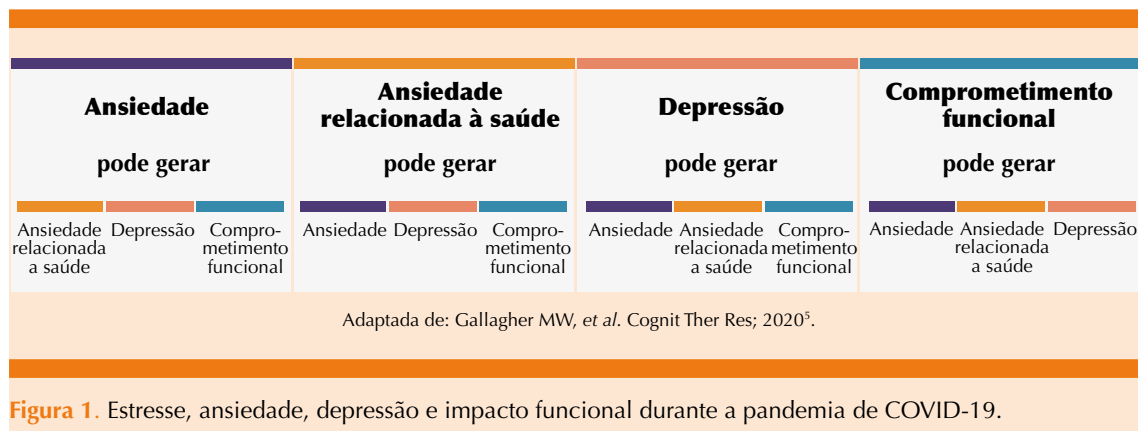
Professor titular do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

**Recebido:** 26 de abril de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** Del Porto JA. Impacto da pandemia pela covid-19 sobre a saúde mental. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S58-S69.



**Figura 1.** Estresse, ansiedade, depressão e impacto funcional durante a pandemia de COVID-19.

Um estudo realizado na China<sup>6</sup> evidenciou taxas elevadas de ansiedade e depressão na pandemia, assim como importantes alterações do sono, principalmente entre aqueles com menos de 35 anos (**Tabela 1**) e, também, entre os profissionais de saúde mental.

Um estudo realizado em Hong Kong demonstrou que 25,4% da população estudada apresentou

piora da saúde mental. Entre os fatores associados à tal situação está o receio de serem infectados pelo Sars-CoV-2 e a incapacidade de trabalhar de casa<sup>7</sup>.

Outro estudo comparando a saúde mental atual, durante a pandemia de 2020, com dados de 2017 demonstrou aumentos de 69,8% da prevalência de ansiedade ( $p < 0,001$ ) e de 134,9% da

**Tabela 1.** Prevalências de TAG, sintomas depressivos e qualidade do sono durante o surto de covid-19 na população chinesa estratificada por idade (N = 7.236).

Variáveis	Total (N = 7.236) n (%)	Idade <35 anos (N = 3.155) n (%)	Idade ≥35 anos (N = 4.081) n (%)	$\chi^2$	Valor p
TAG				20.67	<0.0001
Não	4696 (64.9)	1956 (62.0)	2740 (67.1)		
Sim	2540 (77.9)	1199 (38.0)	1341 (32.9)		
Sintomas depressivos				13.91	<0.0001
Não	5782 (77.9)	2458 (77.9)	3324 (81.5)		
Sim	1454 (20.1)	697 (22.1)	757 (18.1)		
Qualidade do sono				0.58	0.446
Boa	5919 (81.8)	2575 (81.6)	3344 (81.9)		
Ruim	1317 (18.2)	580 (18.4)	737 (18.1)		

Abreviaturas: n: número, TAG: transtorno de ansiedade generalizada.

a. TAG foi definida como indivíduos que pontuaram  $\geq 9$  pontos.

b. Os sintomas depressivos incluíram indivíduos que pontuaram  $> 28$  pontos.

c. Má qualidade do sono foi definida como indivíduos que pontuaram  $> 7$  pontos.

incidência de depressão ( $p < 0,001$ ). A pesquisa ainda mostrou crescimentos significativos de infelicidade e estresse<sup>8</sup>.

Um estudo norte-americano, publicado em novembro de 2020, notou aumentos de sintomas depressivos em 21% dos indivíduos e de sintomas de ansiedade generalizada em 16,58% da amostra estudada durante a pandemia. É interessante notar que tal pesquisa também observou crescimento de 35,05% de potencial abuso de álcool<sup>9</sup>.

Finalmente, uma metanálise publicada demonstrou preponderâncias de depressão de 33,7% (14 estudos;  $n = 44.531$ ) e de ansiedade (17 estudos;  $n = 63.439$ ) de 31,9%<sup>10</sup>.

Diversos estudos com pacientes que sofrem do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) referem recrudescimento dos sintomas<sup>11</sup>. Caracterizando-se o TOC por obsessões (frequentemente de medo de contaminação) e rituais de limpeza, é compreensível que os sintomas se agravem durante a pandemia, quando o risco de contaminação é quase onipresente e a lavagem e a higienização das mãos se fazem obrigatórias.

De acordo com o trabalho de Davide e col.<sup>11</sup>, a pandemia global de covid-19 impacta quem já apresenta distúrbios psicológicos. As principais conclusões são que as medidas de contenção do vírus agravam sintomas de TOC e que o isolamento social piora os sintomas obsessivos e compulsivos. Além disso, potenciais avanços de remissão do TOC foram significativamente afetados pela pandemia. Com isso, é necessário pensar cuidadosamente em estratégias alternativas para o atendimento dos pacientes psiquiátricos, no intuito de prevenir recaídas durante o período de restrições sociais<sup>11</sup>.

Em associação com o crescimento dos sintomas depressivos e ansiosos, observam-se aumentos

do consumo de álcool e tabaco, redução da atividade física e surgimento de transtornos do sono<sup>12</sup>. Da mesma forma, um estudo polonês aponta para ganho de peso e maior ingestão de álcool durante a pandemia de covid-19<sup>13</sup>.

No estudo de Sidor e col.<sup>13</sup> ficou evidente que cerca de 30% das pessoas tiveram ganho de peso durante a pandemia, sendo que este foi mais pronunciado entre os que já eram obesos e os mais idosos. Observou-se mudança dos hábitos alimentares, sendo que, no geral, houve crescimento dos consumos de carboidratos e de *fast food* em detrimento da ingestão de frutas e vegetais (**Tabela 2 e 3**).

### MANEJO FARMACOLÓGICO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS MAIS COMUNS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Para além das medidas de suporte psicológico e do manejo do estresse a partir principalmente de abordagens cognitivo-comportamentais, muitas vezes a intervenção farmacológica se faz necessária para tratar essas condições psiquiátricas e aspectos relacionados (aumentos do consumo de álcool e do tabagismo, ganho de peso, sedentarismo etc.).

#### TABAGISMO

Os consumos de bebidas alcoólicas e de cigarros, além de outros produtos que contêm tabaco, também se intensificaram na pandemia<sup>12</sup>. O hábito de fumar constitui-se fator de risco para aqueles que contraem a virose em questão, devido a problemas pulmonares associados, e é também um fator de risco para a transmissão da doença<sup>14</sup>.

A bupropiona reveste-se de especial interesse no que tange a quatro aspectos: melhoras da atividade e da libido, redução do apetite e auxílio no

**Tabela 2.** A frequência (%) de aumentos dos consumos de alimentos e lanches e do ato de cozinhar no grupo pesquisado (n = 1.097) entre as faixas de IMC

	Abaixo do peso	IMC normal	MC normal Excesso de peso	Obeso	$\chi^2$ de Pearson
Comer mais	40.7	30.6	48.8	55.3	p<0.05
Consumir mais lanches	46.5	50.1	55.3	61.7	p<0.05
Cozinhar mais	63.3	62.1	62.6	63.3	p>0.05

Adaptada de: Sidor A, et al. Nutrients; 2020<sup>13</sup>

**Tabela 3.** A frequência do consumo de alimentos específicos durante a quarentena na Polônia no grupo pesquisado (n = 1.097)

	> 1 por dia	Uma vez por dia	Poucas vezes por semana	Uma vez por semana	Uma vez por mês	Ocasionalmente	Nunca
Porcentagem de pesquisados (%)							
Verduras e frutas	25.1	42.1	25.5	5.0	0.7	1.0	0.5
Legumes	3.6	16.8	40.2	20.7	11.4	5.5	1.9
Produtos em grãos	19.4	44.8	26.1	6.1	1.5	1.4	0.7
Produtos à base de carne	3.1	18.0	28.5	7.0	1.6	4.8	36.8
Laticínios	11.0	38.1	30.3	8.8	2.6	3.6	5.7
Fast foods	0.3	0.7	6.7	12.8	27.8	28.3	23.4
Produtos de preparo instantâneo	0.0	0.2	2.8	5.7	41.5	0.0	39.2
Doces	6.7	26.1	36.6	17.7	5.2	4.9	2.8
Lanches salgados	1.5	6.3	22.6	25.3	19.8	13.7	10.8
Café	27.7	30.1	10.4	5.7	2.9	6.1	17.1
Chá	37.1	29.6	17.4	5.3	2.6	4.6	3.4

Adaptada de: Sidor A, et al. Nutrients; 2020<sup>13</sup>

tratamento para cessar o tabagismo (ressalta-se que houve uma tendência para o crescimento do uso da nicotina durante o período da pandemia).

A bupropiona é um fármaco descrito como inibidor da recaptção da dopamina e da norepinefrina<sup>29</sup>; tem aprovação (FDA e ANVISA, órgãos regulamentadores dos Estados Unidos e do Brasil, respectivamente) para o tratamento das depressões e é usado também para a terapia contra a dependência de nicotina. Uma revisão da Cochrane (**Tabela 4**) corrobora o uso da bupropiona para o tratamento do tabagismo, com base em evidências de trabalhos randomizados e controlados<sup>30</sup>.

## OS DESAFIOS PARA O TRATAMENTO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

A pandemia de covid-19 representa, indiretamente, um novo desafio para os psiquiatras e serviços psiquiátricos. Consultas ambulatoriais têm sido suspensas e substituídas rapidamente por telemedicina<sup>15</sup>.

Em relação ao uso da telemedicina como alternativa ao atendimento presencial, embora seja útil para muitos pacientes, pode ser um recurso que traz limitações a alguns subgrupos de indivíduos, como aqueles mais idosos, com

**Tabela 4.** Resumo das conclusões da comparação principal. Bupropiona para cessar o tabagismo

**Paçente ou população:** pessoas que fumam

**Intervenção:** bupropiona

Desfechos	Riscos comparativos ilustrativos* (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Grau de evidência (GRANDE)	Comentários
	Risco assumido Controle	Risco correspondente Bupropiona				
<b>Buproplona versus placebo/ controle. Abstinência</b> Acompanhamento: 6+ meses	<b>115 por 1000<sup>1</sup></b>	<b>187 por 1000</b> (172 a 203)	<b>RR 1.62</b> (1.49 a 1.76)	13728 (44 estudos)	++++ <b>Alto</b> <sup>2,3</sup>	
<b>Buproplona e TRN versus TRN sozinha. Abstinência</b> Acompanhamento: 6+ meses	<b>186 por 1000<sup>1</sup></b>	<b>221 por 1000</b> (175 a 281)	<b>RR 1.19</b> (0.94 a 1.51)	3487 (12 estudos)	+++ <b>Balxo</b> <sup>3,4,5</sup>	
<b>Buproplona versus TRN. Abstinência</b> Acompanhamento: 6+ meses	<b>254 por 1000<sup>1</sup></b>	<b>244 por 1000</b> (216 a 277)	<b>RR 0.96</b> (0.85 a 1.09)	4086 (8 estudos)	+++ <b>Moderado</b> <sup>4</sup>	

\*A base para o **risco assumido** (por exemplo, o risco médio do grupo de controle entre os estudos) é fornecida em notas de rodapé O **risco correspondente** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC de 95%). IC intervalo de confiança, **RR**: Razão de risco.

Graus de evidencia do *GRADE Working Group*

**Alta quallidade:** É muito improvável que novas pesquisas mudem nossa confiança na estimativa do efeito.

**Qualidade moderada:** Pesquisas futuras provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.

**Balxa qualidade:** É muito provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e provavelmente alterem a estimativa.

**Qualidade muito balxa:** Temos muita incerteza sobre a estimativa.

1. Risco de controle calculado como a média entre os estudos incluídos. 2. As análises de sensibilidade, incluindo apenas os estudos considerados de baixo risco de viés, não impactaram os resultados agrupados. 3. O gráfico do funil não mostrou evidências de assimetria. 4. Todos, exceto um estudo com risco alto ou incerto de viés de seleção. 5. Inconsistência nos resultados agrupados.

Resumo das conclusões da revisão da Cochrane sobre o uso da bupropiona no tratamento do tabagismo. Adaptada de: Hughes JR, et al. Cochrane Database Syst Rev; 2014<sup>30</sup>.

dificuldades visuais, não adeptos à tecnologia, e os que têm menores recursos financeiros. Também é importante destacar que alguns pacientes podem ter dificuldade com interações remotas e, com isso, deixarem de aderir ao tratamento<sup>16</sup>.

No cenário de indivíduos internados, há preocupação com a dinâmica habitual desses

serviços psiquiátricos, especialmente em relação à exposição de pacientes, equipes de saúde e visitantes e o risco de desenvolver a covid-19. Há um rigor maior para admissões nos serviços, especialmente em internações voluntários de usuários de substâncias<sup>15</sup>. Ainda nesse âmbito de atuação, há receio de que o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) pelo psiquiatra possa “assustar” os pacientes<sup>15</sup>.

Sabe-se que a pandemia de covid-19 causou aumentos dos fatores de risco para transtornos psiquiátricos, como isolamento, perda de renda, sedentarismo, facilitação dos acessos a alimentos e álcool para alguns, redução do suporte familiar, entre outros<sup>16</sup>.

Pacientes com transtornos psiquiátricos, especialmente os mais graves, apresentam maior risco de infecção pelo Sars-CoV-2 do que os indivíduos sem transtornos psiquiátricos<sup>16</sup>.

Cabe ainda ressaltar um acréscimo verificado nas taxas de sintomas pós-traumáticos em pacientes que precisaram ser internados devido à covid-19<sup>16</sup>.

## INSÔNIA

A pandemia de covid-19, de acordo com várias publicações, associa-se a maiores taxas de insônia<sup>12</sup>.

Um estudo grego com 2.247 indivíduos demonstrou insônia em 37,6% dos participantes durante a pandemia. Os autores destacam que a taxa é maior que a prevalência da insônia pré-pandemia, que era estimada entre 3,9% e 22%. Observou-se que a intolerância com incertezas, a preocupação em relação à covid-19, as aflições, a solidão e os sintomas depressivos mais graves foram preditores da insônia<sup>17</sup>.

Em um estudo francês, a prevalência de insônia pelo ISI (*Insomnia Severity Index*) foi de 19,1%, sendo que a presença de transtorno psiquiátrico prévio foi preditora de insônia (*odds ratio*: 1,22; intervalo de confiança: 1,12 – 1,33)<sup>18</sup>.

Por sua vez, um estudo chinês demonstrou aumento da predominância de insônia (ISI > 7), de 26,2% para 33,7% ( $p < 0,001$ ), além de piora dos sintomas relacionados a ela naqueles

indivíduos que já apresentavam tal problema antes da pandemia<sup>19</sup>.

É importante destacar que a insônia foi relacionada à ideação suicida em estudos populacionais transversais e longitudinais. Um estudo clínico com pacientes com transtorno depressivo maior mostrou que o ISI, o índice de insônia, é um preditor independente de ideação suicida<sup>20</sup>.

Durante a pandemia, um estudo norte-americano mostrou associação entre preocupação com a covid-19, gravidade da insônia e ideação suicida, sendo esta última diretamente relacionada com a severidade da insônia. Dessa forma, sugere-se que intervenções que possam melhorar o sono podem ser úteis na redução do risco de suicídio durante a pandemia atual<sup>21</sup>.

## AS “DROGAS-Z”

Enquanto os benzodiazepínicos atuam inespecificamente sobre os quatro sítios alostéricos que modulam o receptor GABA, as chamadas “drogas Z” (zopiclona, eszopiclona e zolpidem) agem mais seletivamente em subunidades do receptor GABA A<sup>33,34</sup>. Enquanto a meia vida do zolpidem é de 2,0 a 5,5 horas, a da zopiclona é de 5,6 horas e a da eszopiclona é de 6 a 7 horas, permitindo sono mais duradouro (**Tabela 5**).

Em que pesem as suas vantagens sobre os benzodiazepínicos, no que concerne aos riscos de dependência, algumas drogas-Z, como o zolpidem, têm se associado também ao risco de abuso e dependência, notadamente entre pessoas mais predispostas a isso (com histórico de abuso de drogas recreacionais e transtornos de personalidade do tipo *borderline*). Dentre as drogas-Z, segundo Stahl<sup>36</sup>, a eszopiclona é o agente farmacológico mais bem documentado como seguro para uso por longos períodos, com mínimo ou nenhum indício de tolerância, dependência ou abuso.

**Tabela 5.** Parâmetros farmacocinéticos selecionados de zopiclona racêmica e seus 2 enantiômeros, S-zopiclona e Z-zopiclona, após administração oral de uma dose única de 15 mg de zopiclona racêmica (duas vezes o regime terapêutico usual)

Parâmetro	Zopiclona racêmica	S-Zopiclona	R-Zopiclona
T <sub>max</sub> , h	1.5	1.6	1.5
T <sub>1/2</sub> , h	5.6	6.5	3.8
Vd, L	140.0	98.6	192.8
C <sub>max</sub> , ng/mL	131	87	44
AUC, ng/mL <sup>-1</sup> •h	865	691	210
Total Cl/F, L/h	18.4	11.7	39.6
Renal Cl/F, L/h	0.70	0.64	0.76

Cl/F-depuração oral aparente

Adaptada de: Fernandez C, et al. Drug Metab Dispos. 1993.<sup>35</sup>

## TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

As diretrizes para o tratamento de primeira linha da ansiedade generalizada recomendam, em geral, as seguintes medicações: inibidores seletivos de recaptção da serotonina (sertralina, escitalopram e paroxetina); antidepressivos duais (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine); agomelatina e pregabalina (**Tabela 6**).

Os benzodiazepínicos, pelos potenciais de abuso e dependência, geralmente só são usados no início do tratamento, evitando o emprego

prolongado também em virtude dos problemas cognitivos que podem acarretar.

A desvenlafaxina tem menor risco de interações farmacológicas por não ser metabolizada extensamente no fígado; tem menor risco de acarretar disfunção sexual em comparação com a venlafaxina e outros ISRSs; e induz menos ao ganho de peso, condições úteis em meio à pandemia de covid-19, quando os medos de engravidar e de ter a libido reduzida são importantes. Considerando que, com muita frequência, os sintomas depressivos associam-se aos de ansiedade, uma

**Tabela 6.** Recomendações de farmacoterapia para TAG

<b>Primeira linha</b>	Paroxetina, paroxetina XR, agomelatina, duloxetine, escitalopram, pregabalina, sertralina, venlafaxina XR
<b>Segunda linha</b>	Alprazolam*, bromazepam*, bupropiona XL*, buspirona, diazepam*, hidroxizina, imipramina, lorazepam*, quetlapina XR*, vortioxetina
<b>Terceira linha</b>	Citalopram, valproato de sódio, fluoxetina, mirtazapina, trazodona
<b>Terapia adjuvante</b>	<b>Segunda linha:</b> pregabalina <b>Terceira linha:</b> aripiprazol, olanzapina, quetlapina, quetiapina XR, risperidona <b>Não recomendado:</b> ziprasidona
<b>Não recomendado</b>	Betabloqueadores (propranolol), pexacerfont, tiagabina

\*Estes têm mecanismos, perfis de eficácia e segurança distintos. Dentro desses agentes de segunda linha, os benzodiazepínicos seriam considerados os primeiros na maioria dos casos, exceto onde houver risco de abuso de substâncias, enquanto a bupropiona XL provavelmente seria reservada para uso posterior. A quetiapina XR continua sendo uma boa escolha em termos de eficácia, mas devido às preocupações metabólicas associadas aos antipsicóticos atípicos, ela deve ser reservada para pacientes que não podem receber antidepressivos ou benzodiazepínicos.

Adaptada de: Katzman MA, et al. BMC Psychiatry; 2020<sup>23</sup>.

medicação que tenha ambas as ações (ansiolítica e antidepressiva) pode ser uma escolha mais acertada.

## DEPRESSÃO

São várias as medicações incluídas entre as opções de primeira linha para o tratamento das depressões, de acordo com as diretrizes canadenses (CANMAT) (Tabela 7)<sup>24</sup>.

Tabela 7. Recomendações de farmacoterapia para TAG

Primeira Linha: nível I de evidência		
Desvenlafaxina	Paroxetina	Escitalopram
Agomelatina	Fluoxetina	Mirtazapina
Bupropiona	Fluvoxamina	Sertralina
Citalopram	Mianserina	Venlafaxina
Duloxetina	Milnaciprano	Vortioxetina

Adaptada de: Kennedy SH, et al. Can J Psychiatry; 2016<sup>12</sup>.

Entre as opções de primeira linha para o tratamento da depressão está a desvenlafaxina. Vale ressaltar que, pela sua ação balanceada sobre os receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos (efeito dual), a desvenlafaxina tem boa eficácia sobre os estados de anedonia e fadiga (sintomas frequentemente associados a situações de desamparo e incerteza quanto ao futuro)<sup>25</sup>.

Um dos sintomas residuais mais comuns em pacientes tratados com ISRS é a perda de energia, provavelmente ligada a possíveis reduções das atividades das vias noradrenérgicas. Sendo assim, medicações com efeito dual, como a desvenlafaxina, demonstram ser superiores no tratamento dos sintomas associados ao transtorno depressivo maior (TDM). Além disso, a desvenlafaxina também melhora a cognição e a inibição psicomotora (Figura 2)<sup>25</sup>.

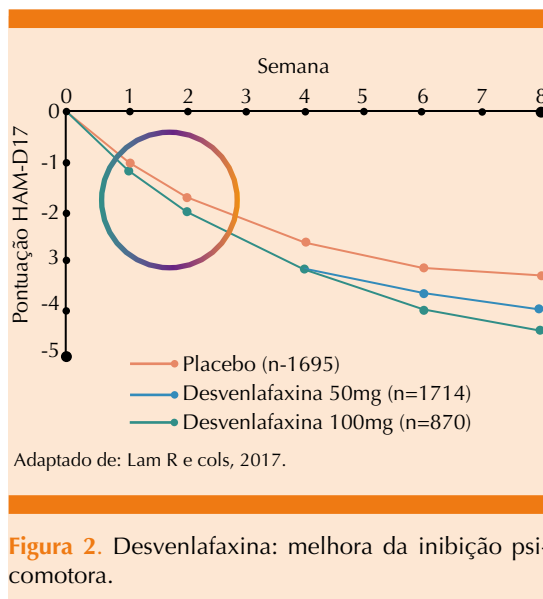


Figura 2. Desvenlafaxina: melhora da inibição psicomotora.

Os tratamentos farmacoterápicos com antidepressivos podem causar efeito adverso de disfunção sexual emergente no período de uso da medicação. Associado a isso, pacientes que possuem TDM também costumam apresentar disfunção sexual como parte do estado da doença. Com isso, Clayton e col. promoveram uma metanálise para avaliar os efeitos da desvenlafaxina sobre a função sexual e não foram encontrados efeitos negativos associados ao uso da molécula<sup>26</sup>.

o TDM também está frequentemente associado a alterações de apetite (perda ou aumento) e consequentes flutuações de peso. As razões para mudanças de peso relacionadas ao uso de medicação antidepressiva ainda são incertas, porém as principais considerações são:

- alteração de peso por recuperação após uma melhora nos sintomas de depressão;
- sintoma residual (pacientes que comem demais quando deprimidos);
- efeito colateral do antidepressivo<sup>27</sup>.

Uma revisão feita por Tourian e col. incluiu dados de nove estudos de curto prazo e um estudo de longo prazo para análise de alterações de peso associadas ao uso da desvenlafaxina em comparação ao placebo. Nos estudos de curto prazo houve discreta diminuição de peso associada ao emprego da desvenlafaxina, mas estatisticamente significativa em comparação com placebo (avaliação final: -0,82 kg desvenlafaxina vs. + 0,05 kg de placebo;  $P < 0,001$ ) (Figura 3A). No estudo de longo prazo, durante a fase aberta de 12 semanas, ocorreu uma redução média pequena, estatisticamente significativa, do peso inicial (-0,8 kg;  $p < 0,001$ ) (figura 3B). Na avaliação final, não houve diferença estatística significativa entre os grupos. No geral, é provável que a desvenlafaxina não se relacione com alterações de peso durante o tratamento de curto ou longo prazos<sup>27</sup>.

Um diferencial importante da desvenlafaxina é o seu perfil metabólico. As diversas enzimas do citocromo P450 (CYP), encontradas na parede

intestinal e no fígado, são muito importantes clinicamente, pois medeiam a biotransformação de muitos agentes farmacêuticos em metabólitos no corpo humano. Especificamente a CYP2D6 desempenha um papel no metabolismo de aproximadamente 25% dos medicamentos usados na prática clínica. Muitos fármacos inibem de forma moderada ou importante a CYP2D6 e podem ter efeitos clínicos substanciais que vão desde aumentos de reações adversas leves à toxicidade ou ao declínio na eficácia clínica<sup>28</sup>.

A desvenlafaxina não é dependente da CYP2D6 para suas biotransformação e eliminação (Figura 4). Assim, ela atinge concentrações plasmáticas clinicamente eficazes mesmo quando usada em pacientes que são metabolizadores lentos. A desvenlafaxina apresenta baixo risco de variabilidade na eficácia e na segurança resultante de polimorfismos CYP2D6 ou de interações medicamentosas quando coadministrada com substratos ou inibidores da CYP2D6<sup>28</sup>.

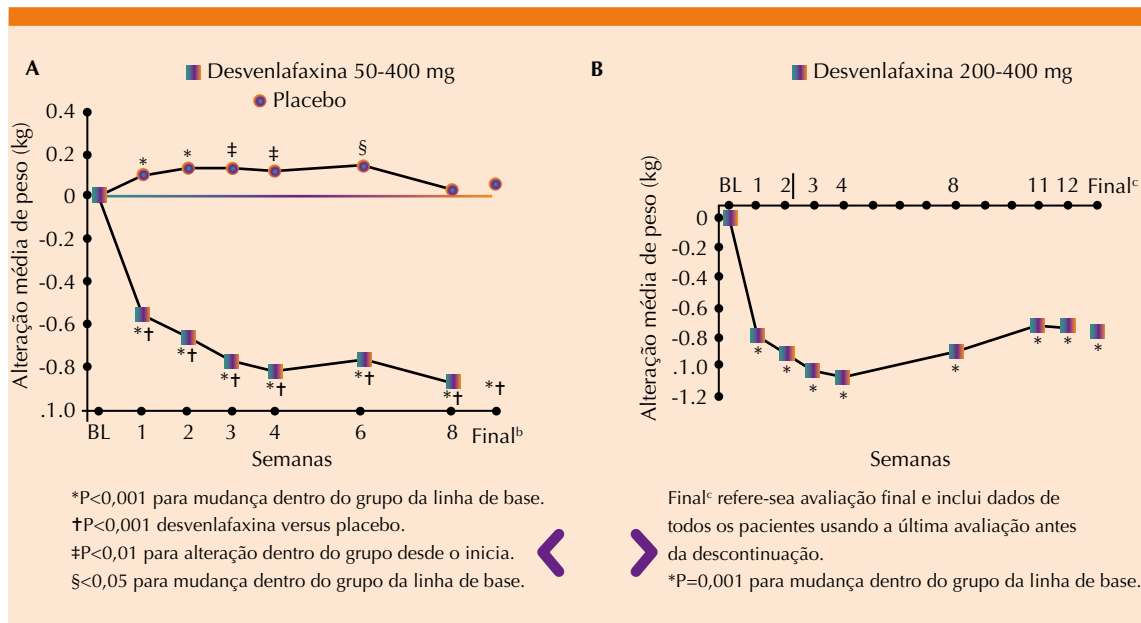


Figura 3. A. Estudos de curto prazo. Dados agrupados de 9 estudos controlados com placebo. B. Estudo de longo prazo. Durante a fase aberta do estudo de prevenção de recada.

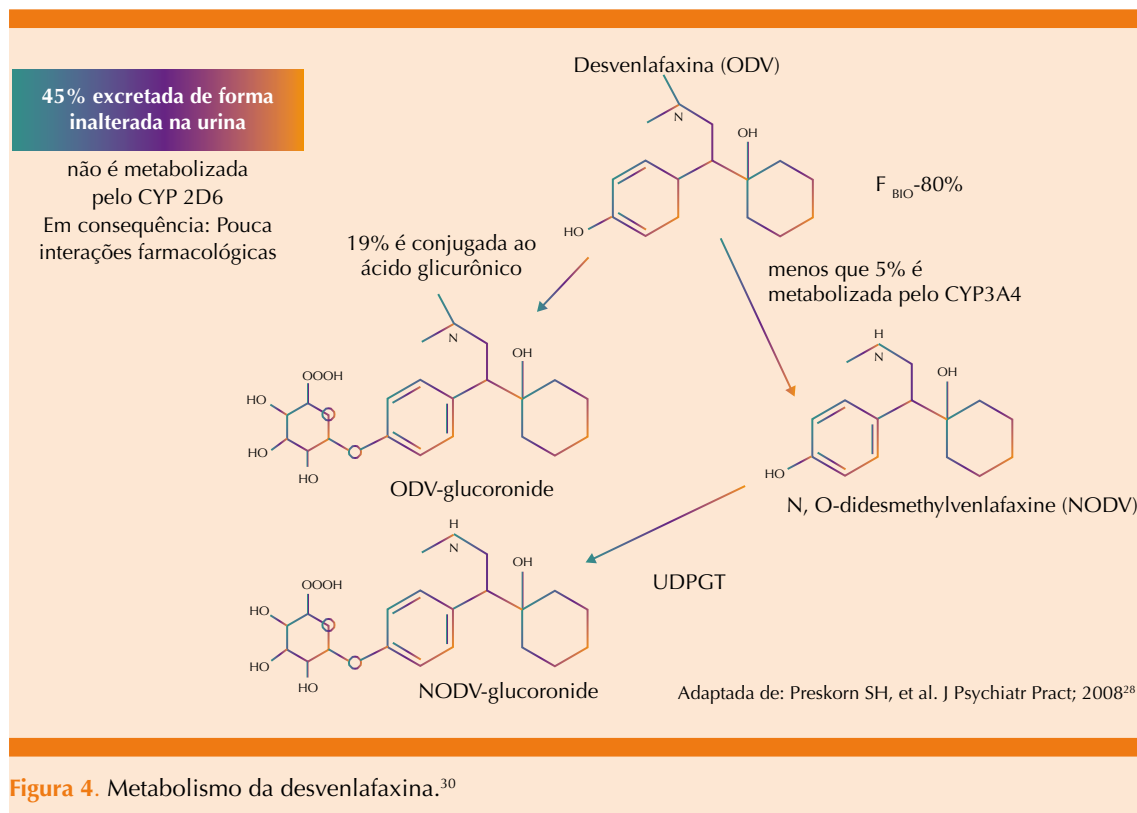


Figura 4. Metabolismo da desvenlafaxina.<sup>30</sup>

Considerando que os antidepressivos são frequentemente usados concomitantemente com outros medicamentos, os prescritores devem estar cientes do potencial para tais interações e do risco associado a elas<sup>28</sup>.

Sendo um agente dopaminérgico, a bupropiona é bem indicada para depressões anérgicas, para pacientes que não devem ganhar peso e para aqueles que são mais propensos a ter disfunção sexual com outros antidepressivos<sup>31</sup>. Além disso, a bupropiona tem eficácia equivalente em comparação com TCAs, ISRSs, ISRNs e outros antidepressivos<sup>31</sup>. Embora ela seja bastante usada para as síndromes do desejo sexual hipotivo e para auxiliar na perda de peso, essas indicações seguem sendo *off label*. Nos Estados Unidos a bupropiona tem sido usada em associação com a naltrexona para o tratamento da obesidade,

recomendação que não consta das aprovações pela ANVISA para uso no Brasil.

Devido ao seu mecanismo de ação único, a bupropiona é indicada como uma alternativa benéfica para os pacientes que não responderam ou não toleraram terapias com medicamentos antidepressivos comumente usados<sup>31</sup>.

A paroxetina, além da comprovada ação antidepressiva, atua como um bom ansiolítico e, também, mostra-se muito útil no tratamento do TOC que, conforme citado anteriormente, tende a se agravar em meio à pandemia<sup>11</sup>.

Mais recentemente, houve o desenvolvimento da paroxetina de liberação controlada. Nessa formulação, a paroxetina é liberada lentamente, entre quatro e cinco horas, e só após a sua passa-

gem pelo estômago. Com isso, observa-se menor incidência de náuseas como efeito adverso.

## PASSADO E FUTURO

Finalmente, é importante olharmos para o passado para tentarmos entender a situação psiquiátrica atual e prever como serão as condições na pós-pandemia. A pandemia mais recente enfrentada pela humanidade foi a da gripe espanhola, no início do século 20, porém, infelizmente, poucos estudos foram realizados na época<sup>22</sup>.

Entre eles, destaca-se um estudo norueguês que mostrou aumento considerável de internações por problemas psiquiátricos nos seis anos após a pandemia. O mesmo autor, Dr. Mamelund, relatou aumentos de distúrbios de sono, depressão, distração mental e dificuldade no trabalho entre os sobreviventes da gripe espanhola<sup>22</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. 2020 Aug;267(8):2179-2184.
- Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 Pandemic in the Italian Population: Validation of a Post-Traumatic Stress Disorder Questionnaire and Prevalence of PTSD Symptomatology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 10;17(11):4151.
- Zerbini G, Ebigbo A, Reicherts P, Kunz M, Messman H. Psychosocial burden of healthcare professionals in times of COVID-19 - a survey conducted at the University Hospital Augsburg. *Ger Med Sci*. 2020; 18: Doc05.
- Vindegard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020 May 30;89:531-42.
- Gallagher MW, Zvolensky MJ, Long LJ, Rogers AH, Garey L. The Impact of Covid-19 Experiences and Associated Stress on Anxiety, Depression, and Functional Impairment in American Adults. *Cognit Ther Res*. 2020 Aug 29:1-9.
- Dai LL, Wang X, Jiang TC, Li PF, Wang Y, Wu SJ, Jia LQ, Liu M, An L, Cheng Z. Anxiety and depressive symptoms among COVID-19 patients in Jiangnan Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020 Aug 28;15(8):e0238416.
- Choi EPH, Hui BPH, Wan EYF. Depression and Anxiety in Hong Kong during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3740.
- Zhao SZ, Wong JYH, Luk TT, Wai AKC, Lam TH, Wang MP. Mental health crisis under COVID-19 pandemic in Hong Kong, China. *Int J Infect Dis*. 2020;100:431-3.
- Sherman AC, Williams ML, Amick BC, Hudson TJ, Messias EL. Mental health outcomes associated with the COVID-19 pandemic: Prevalence and risk factors in a southern US state. *Psychiatry Res*. 2020;293:113476.
- Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020;16(1):57.
- Davide P, Andrea P, Martina O, Andrea E, Davide D, Mario A. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with OCD: Effects of contamination symptoms and remission state before the quarantine in a preliminary naturalistic study. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113213.
- Stanton R, To QG, Khalesi S, Williams SL, Alley SJ, Thwaite TL, et al. Depression, Anxiety and Stress during COVID-19: Associations with Changes in Physical Activity, Sleep, Tobacco and Alcohol Use in Australian Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 7;17(11):4065.
- Sidor A, Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients*. 2020 Jun 3;12(6):1657.
- Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pak J Med Sci*. 2020 May;36(COVID19-S4):S104-7.
- Bojdani E, Rajagopalan A, Chen A, Gearin P, Olcott W, Shankar V, et al. COVID-19 Pandemic: Impact on psychiatric care in the United States. *Psychiatry Res*. 2020;289:113069.
- Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(9):813-24.
- Voitsidis P, Gliatas I, Bairachtari V, Papadopoulou K, Papageorgiou G, Parlapani E, et al. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population. *Psychiatry Res*. 2020;289:113076.
- Kokou-Kpolou CK, Megalakaki O, Laimou D, Kousouri M. Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: Prevalence, severity, and associated risk factors in French population. *Psychiatry Res*. 2020;290:113128.
- Li Y, Qin Q, Sun Q, Sanford LD, Vgontzas AN, Tang X. Insomnia and psychological reactions during the COVID-19 outbreak in China. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(8):1417-8.
- McCall WV, Blocker JN, D'Agostino Jr R, Kimball J, Boggs N, Lasater B, et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med*. 2010;11(9):822-7.

21. Killgore WDS, Cloonan SA, Taylor EC, Fernandez F, Grandner MA, Dailey NS. Suicidal ideation during the COVID-19 pandemic: The role of insomnia. *Psychiatry Res.* 2020;290:113134.
22. Eghigian G. The Spanish Flu Pandemic and Mental Health: A Historical Perspective. [Internet]. *Psychiatric Times.* 2020;37(5):26. Disponível em: <https://www.psychiatric-times.com/view/spanish-flu-pandemic-and-mental-health-historical-perspective>. Acesso em: dezembro de 2020.
23. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M; Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1.
24. Sidney H, Kennedy, Raymond W, Lam, Roger S, McIntyre, S, Valérie Tourjman, Venkat Bhat, Pierre Blier, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016 Sep;61(9):540–60.
25. Lam RW, Wajsbrot DB, Meier E, Pappadopulos E, Mackell JA, Boucher M. Effect of desvenlafaxine 50 mg and 100 mg on energy and lassitude in patients with major depressive disorder: A pooled analysis. *J Psychopharmacol.* 2017 Sep;31(9):1204-14.
26. Clayton AH, Reddy S, Focht K, Musgnung J, Fayyad R. An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med.* 2013 Mar;10(3):768-76.
27. Tourian KA, Leurent C, Graepel J, Ninan PT. Desvenlafaxine and Weight Change in Major Depressive Disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(1):PCC.08m00746.
28. Preskorn SH, Nichols AI, Paul J, Patroneva AL, Helzner EC, Guico-Pabia CJ. Effect of desvenlafaxine on the cytochrome P450 2D6 enzyme system. *J Psychiatr Pract.* 2008 Nov;14(6):368-78.
29. Khan SR, Berendt RT, Ellison CD, Ciavarella AB, Asafu-Adjaye E, Khan MA, Faustino PJ. Bupropion Hydrochloride. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2016;41:1-30.
30. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 8;2014(1):CD000031.
31. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Mar;8(4):457-66.
32. Bang LM, Keating GM. Paroxetine controlled release. *CNS Drugs.* 2004;18(6):355-64.
33. Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV, Middleton H, Orner R. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *Br J Gen Pract.* 2008 Jun;58(551):417-22.
34. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10):CD010703. doi: 10.1002/14651858.CD010703.pub2. PMID: 30303519; PMCID: PMC6492503.
35. Fernandez C, Maradeix V, Gimenez F, Thuillier A, Farinotti R. Pharmacokinetics of zopiclone and its enantiomers in Caucasian young healthy volunteers. *Drug Metab Dispos.* 1993 Nov-Dec;21(6):1125-8.
36. Stahl SM. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology.* 6<sup>th</sup> edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.