

RISCOS RELACIONADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS EM IDOSOS

Anaís Bezerra de Gusmão¹
Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira²
Luara de Sousa Monteiro Duarte³
Cibério Landim Macedo⁴

RESUMO

A depressão é uma doença grave e, em idosos, está relacionada ao declínio funcional e cognitivo, afetando negativamente a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento farmacológico é baseado, principalmente, no uso de antidepressivos, mas essas drogas podem oferecer riscos à saúde do idoso. O objetivo do presente estudo foi investigar os principais riscos associados ao uso de antidepressivos em idosos. Para isto, foi realizada uma revisão bibliográfica no mês de junho de 2020, baseando-se na busca de artigos científicos no PubMed, ScienceDirect e Scielo, utilizando como descritores: depressão, depressão em idosos, antidepressivos e riscos, bem como suas traduções para o inglês. Vários fármacos apresentam uma boa eficácia no tratamento da depressão, mas, devido aos seus efeitos adversos, além das condições de saúde presentes em alguns idosos, não devem ser utilizados nessa população. Assim, os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) são considerados, geralmente, como fármacos de primeira escolha, por sua eficácia, tolerabilidade e segurança relativa. Entretanto, são frequentemente relatados na literatura alguns riscos relacionados ao uso dos antidepressivos na velhice, destacando-se riscos cardiovasculares, de hiponatremia, queda, fratura e demência. Observou-se que vários antidepressivos utilizados na clínica podem ser causadores desses riscos, como alguns Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) (fluoxetina e paroxetina), Antidepressivos Tricíclicos (ADTs), Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (ISRSNs). Portanto, diante das limitações, a prescrição de qualquer antidepressivo para os idosos deve ser realizada com extrema cautela e com monitoramento contínuo dos resultados e das possíveis complicações.

Palavras-chave: Depressão em idosos, Antidepressivos, Riscos dos antidepressivos.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença grave, que pode ocorrer em diversas faixas etárias e apresenta como principais manifestações o humor triste e a falta de interesse e de prazer em realizar atividades do dia-a-dia, dentre outros sintomas característicos (INGRAM, 2016; MIRANDA et al., 2013). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 300 milhões de pessoas no mundo estão acometidas pela depressão e o número de casos subiu

¹ Farmacêutica residente na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), anaisgusmao@gmail.com;

² Farmacêutico residente na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), brunnoramalho@hotmail.com;

³ Farmacêutica especialista em Saúde da Criança (REMUSC), luaramonteiro@hotmail.com;

⁴ Tutor na Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), ciberiolandim@hotmail.com.

18% entre 2005 e 2015, sendo uma condição relevante para o desenvolvimento de complicações, enfermidades, incapacidade e elevados custos aos sistemas de saúde (WHO, 2017).

A origem da depressão envolve diversos fatores e gatilhos, o que demanda diferentes abordagens terapêuticas em contextos biológicos, psicológicos e sociais. Essa enfermidade é considerada um dos principais distúrbios psiquiátricos presentes na velhice, sendo responsável por gerar um impacto significativo na maioria dos pacientes acometidos e em seus familiares e cuidadores. Os aspectos clínicos em idosos tendem a envolver diferenças em relação à faixas etárias mais jovens, como taxas mais elevadas de sintomas somáticos, ansiedade e retardo psicomotor (PRUCKNER; HOLTHOFF-DETTO, 2017).

Desde os anos 1950 que são desenvolvidos os medicamentos antidepressivos e, atualmente, é possível encontrar várias opções de tratamento farmacológico para a depressão, distribuídos em diferentes classes, como Antidepressivos Tricíclicos (ADTs), Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) e Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs) (BIFFI et al., 2018). Entretanto, na população idosa o uso de antidepressivos apresenta alguns riscos, mas o fato de não tratar ou de tratar de forma inadequada essa desordem pode ocasionar perigos à saúde, acarretando problemas, incluindo desnutrição, má hidratação, fraqueza por inatividade física, declínio funcional, redução da qualidade de vida e, até, suicídio (ÁLAMO et al., 2014).

Devido à alta prevalência da depressão no mundo e seus impactos negativos na saúde e na qualidade de vida do idoso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma investigação na literatura acerca dos riscos relacionados ao tratamento antidepressivo em idosos, demonstrando os principais perigos relatados e pesquisados, além dos medicamentos mais associados à esses eventos.

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre os riscos relacionados ao tratamento farmacológico com antidepressivos nessa população. Verificou-se, principalmente, relatos e estudos sobre os riscos cardiovasculares, de hiponatremia, queda, fratura e demência, envolvendo diversos antidepressivos comumente utilizados. Portanto, ainda que essas sejam as drogas mais indicadas para o tratamento da depressão, é de extrema importância a análise da condição clínica do paciente e do uso de outros fármacos em conjunto, bem como é necessário o acompanhamento rigoroso durante o uso de antidepressivos em idosos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, por meio de levantamento bibliográfico, durante o mês de junho de 2020, buscando materiais indexados nas bases eletrônicas de dados do Scielo, PubMed e Sciencedirect.

Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção dos materiais foram: artigos nas categorias original e revisão de literatura. Foram utilizadas publicações em português e inglês. Os descritores presentes nos títulos e/ou resumos dos materiais utilizados foram: depressão ou *depression*, depressão em idosos ou *depression in the elderly*, antidepressivos ou *antidepressants* e riscos ou *risks*. As publicações consideradas mais relevantes para o desenvolvimento deste trabalho foram observadas entre os anos de 2012 e 2018, sendo este o intervalo de tempo adotado.

Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo desta revisão bibliográfica, os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português e do inglês. A partir da leitura dos resumos, foram excluídos também os que não possuíam informações que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura das publicações foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos mais pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

REFERENCIAL TEÓRICO

Mudanças fisiológicas acontecem junto ao processo de envelhecimento, com a redução progressiva da função orgânica, influenciando na farmacocinética e na farmacodinâmica das drogas. As alterações farmacocinéticas mais críticas envolvem a eliminação de medicamentos, tanto por metabolismo hepático, quanto por excreção renal, diminuindo, portanto, a eliminação de muitos fármacos (PRUCKNER; HOLTHOFF-DETTO, 2017).

Já as mudanças farmacodinâmicas, ocasionadas, por exemplo, por alterações estruturais e fisiológicas nos neurônios e na neurotransmissão, podem exigir uma dosagem mais baixa de antidepressivos em idosos. São essas as mudanças que estão mais relacionadas ao risco de reações adversas a medicamentos antidepressivos. Além dessas alterações biológicas, é mais comum existir, de forma concomitante, outras doenças e a polifarmácia na

população idosa. Portanto, a escolha da terapia em idosos requer uma atenção adicional dos prescritores, de forma a evitar complicações para o paciente (PRUCKNER; HOLTHOFF-DETTO, 2017; SULTANA; SPINA; TRIFIRO, 2015).

Os ADTs compreendem medicamentos eficazes na terapia da depressão, mas nos pacientes idosos, devido aos seus efeitos adversos comuns, como retenção urinária, constipação, xerostomia e confusão, além da cardiotoxicidade, em casos de overdose, apresentam indicações limitadas. Essas reações estão relacionados à redução nos sistemas de transmissão colinérgicos, o que gera maior sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos. Além disso, são drogas contra-indicadas em pacientes com desordens bastante presentes na velhice, como história recente de infarto do miocárdio, defeitos de condução cardíaca, glaucoma, hipotensão ortostática, retenção urinária, hipertrofia da próstata ou comprometimento cognitivo (ÁLAMO et al., 2014; SULTANA; SPINA; TRIFIRO, 2015).

De uma forma geral, os antidepressivos do grupo dos ISRSs são os mais prescritos e considerados como a primeira linha no tratamento de depressão em idosos, devido aos seus bons resultados de eficácia, tolerabilidade e segurança relativa. Entretanto, alguns ISRSs, como a paroxetina e a fluoxetina, que são bem eficazes, não devem usadas como primeiras opções terapêuticas nesses pacientes, visto que a meia-vida longa da fluoxetina e o potente efeito anticolinérgico da paroxetina não proporcionam a melhor relação risco- benefício (SULTANA; SPINA; TRIFIRO, 2015).

É relatado que o risco no uso de ISRSs nessa faixa etária está relacionado às possíveis interações farmacocinéticas com outros medicamentos que o paciente faça uso, devido as suas ações inibitórias sobre as enzimas CYP. Os fármacos pertencentes à essa classe de antidepressivos diferem significativamente em sua propensão a inibir as enzimas CYP. *In vitro*, os que apresentaram nos estudos um maior potencial de interação droga-droga foram a fluvoxamina e a fluoxetina. Contrariamente, os menores riscos desse tipo de interação ocorrem com a sertralina, o citalopram e o escitalopram. Portanto, é de extrema importância uma análise sobre todas as drogas previamente utilizadas pelo paciente antes da realização da prescrição (SULTANA; SPINA; TRIFIRO, 2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os tratamentos farmacológicos utilizados em idosos com depressão apresentam, de uma forma geral, eficácia e resultados comparáveis aos obtidos em adultos. A eficácia das

principais classes de antidepressivos utilizadas em idosos, como os ADTs e os ISRSs, é semelhante. Entretanto, os critérios para a seleção da melhor opção farmacológica nessa faixa etária são baseados no perfil de efeitos adversos, comorbidades e uso concomitante de outros medicamentos que podem produzir interações medicamentosas, dentre outros fatores (ÁLAMO et al., 2014).

De acordo com os achados na literatura, os mais relatados riscos à saúde do idoso, relacionados ao uso de fármacos antidepressivos, são:

Riscos cardiovasculares

Os efeitos indesejáveis cardiovasculares relacionados aos antidepressivos são bem estudados. Os ADTs apresentam ações antimuscarínicas, inibição da recaptação de noradrenalina e podem influenciar na condução cardíaca, desacelerando-a, prolongando os intervalos PR, QRS e QT e, em certas situações, induzindo o bloqueio cardíaco e arritmia em idosos. Em casos do uso desaconselhável dessa classe de fármacos, recomenda-se a prescrição de ISRSs, bupropiona ou mirtazapina. A paroxetina, inibidor seletivo da recaptação de serotonina, por suas ações anticolinérgicas, também deve ser evitada em idosos com risco de arritmia (ÁLAMO et al., 2014).

Estudos envolvendo idosos de 65 anos ou mais, que sofreram anteriormente admissão hospitalar por algum evento cardiovascular, revelaram que o uso atual de ISRSs e de novos antidepressivos atípicos proporcionou uma maior chance de desenvolvimento de arritmia cardíaca. Em comparação aos não usuários atuais de antidepressivos, o risco foi de 37% a 72% mais alto. A trazodona, categorizada como um novo antidepressivo atípico, destacou-se por demonstrar um aumento de risco de arritmia de 50% a 90%, de acordo com os modelos de controle de caso e cruzamento de casos (BIFFI et al., 2018).

Os ISRSs apresentam maior segurança cardiovascular e podem, inclusive, apresentar um efeito protetor, provavelmente como resultado da inibição da agregação de plaquetas. Portanto, esses agentes são os antidepressivos mais aconselháveis para pacientes com doenças cardiovasculares e a sertralina demonstrou os melhores resultados em pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio ou angina instável. Já os fármacos reboxetina, duloxetina e venlafaxina, podem ocasionar hipertensão em idosos, provavelmente devido à inibição da recaptação de noradrenalina (ÁLAMO et al., 2014).

Risco de hiponatremia

A hiponatremia é um evento adverso considerado comum durante o uso de antidepressivos em idosos, havendo vários relatos de casos publicados, geralmente relacionados à secreção do hormônio antidiurético. Os sintomas podem ser mais graves se a hiponatremia for grave e / ou se desenvolver rapidamente. A demora no diagnóstico e no tratamento dessa reação adversa pode levar a danos neurológicos irreversíveis e morte (MANNESSE et al., 2013; VIRAMONTES; TRUONG; LINNEBUR, 2016).

Estudos revelaram uma prevalência de 9,3% de hiponatremia (sódio sérico <135 mM) como reação adversa à antidepressivos. As análises envolveram pacientes com mais de 60 anos de idade, sendo evidenciada prevalência de 11,5% para usuários de ADTs, 10,2% para ISRSs, 8,6% para venlafaxina e 5,6% para mirtazapina. Fatores de risco em potencial foram identificados para hiponatremia, como reação adversa à antidepressivos possível ou provável, destacando-se o histórico de hiponatremia, o peso <60 kg e a presença de psicose (na maioria dos pacientes como parte da depressão) (MANNESSE et al., 2013).

Além disso, o uso de diurético tiazídico foi um fator de risco para a provável reação adversa à antidepressivos. Entretanto, a síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético, apesar de ser geralmente considerada o principal mecanismo desse tipo de reação adversa, foi a causa em uma minoria de pacientes com hiponatremia nas análises (MANNESSE et al., 2013).

Riscos de fraturas e quedas

Em pesquisas realizadas durante 3 anos, envolvendo pacientes idosos, foi relatado que o uso de antidepressivos foi associado ao risco aumentado de fraturas não vertebrais, quando comparado aos não usuários de antidepressivos (*Odds Ratio [OR]* bruto 1,92; Intervalo de Confiança [IC] 95%: 1,4 – 2,97). O aumento de risco foi de 2,4 vezes (*OR* bruto 2,38; IC 95%: 1,30 – 4,34) para as usuárias atuais de ISRSs e de 2,1 vezes para pacientes usuárias atuais de ADTs (*OR* bruto 2,11; IC 95%: 1,04 – 4,31). Entretanto, o uso atual de antidepressivos, que não fossem ISRSs ou ADTs, não esteve associado estatisticamente ao risco aumentado de fraturas (*OR* bruto 1,52; IC 95%: 0,65 – 3,55) (RABENDA; BRUYÈRE; REGINSTER, 2012).

O risco foi, praticamente, semelhante para ISRSs e tricíclicos, sem diferença significativa no risco de fratura não vertebral entre usuários de ISRSs e usuários de ADTs. Além disso, o aumento do risco foi relacionado somente ao uso atual, enquanto que o risco para usuários anteriores não foi estatisticamente diferente do risco para os não usuários (RABENDA; BRUYÈRE; REGINSTER, 2012).

Esses resultados sugerem que o uso de antidepressivos está associado ao aumento do risco de fraturas nos idosos. Dentre os mecanismos que podem levar à esse problema, destacam-se tonturas, sonolência, ataxia, visão turva, distúrbios da condução cardíaca e hipotensão ortostática. Todos esses eventos, relacionados ao uso de antidepressivos, podem aumentar o risco de queda. Também deve ser levado em consideração que pessoas que fazem uso de ISRSs ou de ADTs podem já apresentar um pior estado de saúde e, conseqüentemente, ter maior probabilidade de cair (RABENDA; BRUYÈRE; REGINSTER, 2012).

Pesquisas incluindo pacientes com 65 anos ou mais demonstraram que o uso de antidepressivos, após uma grande fratura osteoporótica, foi significativa e independentemente associado à subsequente fratura. Foi observado um risco duas vezes maior de fratura entre os usuários atuais de antidepressivos no primeiro ano após uma fratura osteoporótica grave (*Hazard Ratio [HR]* ajustado 2,17; IC 95%: 1,37 – 3,43), em comparação ao não uso desses medicamentos. Além disso, apenas o uso atual de antidepressivos foi relacionado à fratura subsequente após uma fratura grande osteoporótica (*HR* ajustado 1,48; IC 95%: 1,06 – 2,06) (VEN et al., 2018).

Apesar do mecanismo pelo qual os antidepressivos possibilitem riscos de fraturas não ter sido totalmente esclarecido, esses fármacos favorecem situações de quedas e também estão relacionados à diminuição da densidade de massa óssea. Portanto, os resultados sugerem que deve ser realizado um rigoroso monitoramento em pacientes que necessitem fazer uso de antidepressivos, principalmente se já forem vítimas de fraturas osteoporóticas (VEN et al., 2018).

Risco de demência

Estudos verificaram a relação entre o uso de antidepressivos e o surgimento de demência na população idosa, em comparação aos não usuários dessas drogas. A terapia com Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs) demonstrou maior risco de ocasionar demência, em relação ao tratamento com ADTs e com ISRSs. Recomenda-se, portanto, que os

profissionais de saúde façam o acompanhamento de rotina para sintomas e fatores de risco para demência, como perda de memória, confusão e desorientação, ao iniciar ou reescrever antidepressivos para os pacientes idosos (WANG et al., 2018).

As explicações biológicas, que fundamentam e associam o risco de desenvolver demência ao uso de antidepressivos, ainda não são claras. Em contrapartida, sabe-se que a utilização desses agentes pode levar ao desequilíbrio de várias vias neurobiológicas, o que poderia influenciar no aumento do estresse oxidativo e da nitrosamina, bem como à inflamação. Além disso, pode ocasionar disfunção mitocondrial, aumento da apoptose e diminuição do suporte neurotrófico (WANG et al., 2018).

Estudos de coorte em idosos, acompanhados na atenção primária durante 18 anos, relataram que os pacientes que utilizaram ISRSs apresentaram riscos consideravelmente maiores de demência, em relação aos não usuários, tanto com depressão, quanto sem a desordem. Os pacientes que estavam utilizando agentes não-ISRS também apresentaram risco significativamente maiores de demência incidente, quando comparados aos não usuários sem depressão (WANG et al., 2016).

Foi demonstrado que o uso de antidepressivos em idosos levou a uma maior taxa de demência, quando comparados aos controles. Pacientes tratados com mirtazapina apresentaram a taxa de risco mais elevada (*HR* ajustado 6,62; IC 95%: 3,34 – 13,13). Além disso, a venlafaxina, a moclobemida e a trazodona foram testadas e tiveram taxas de risco (*HR* ajustado de 4,73 (IC 95%: 2,54 – 8,80), 4,94 (IC 95%: 2,17 – 11,24) e 4,48 (IC 95%: 3,13 – 6,40), respectivamente. Já os que apresentaram taxas de risco menores, foram os ADTs (*HR* ajustado 3,26; IC 95%: 2,30 – 4,63) e os ISRSs (*HR* ajustado 3,66; IC 95%: 2,62 – 5,09). Isso sugere que os medicamentos pertencentes à essas duas últimas classes de antidepressivos estão menos relacionados ao surgimento de demência (THEN et al., 2017).

Também foi relatado que doses diárias definidas cumulativas de antidepressivos, em período superior a seis meses, estavam associadas a maiores incidências de demência. Essa evidência demonstra que os antidepressivos podem ser um fator de risco na indução de demência. A taxa de risco (*HR*) ajustado de demência entre usuários de antidepressivos com depressão foi de 2,42 (IC 95%: 1,15 – 5,10) e entre os sem depressão foi de 4,05 (IC 95%: 3,19 – 5,15), em comparação aos não usuários de antidepressivos, respectivamente. Essas evidências sugerem que os antidepressivos são um fator de risco em potencial, podendo ser a demência um resultado iatrogênico do uso desses agentes (THEN et al., 2017)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento farmacológico da depressão em idosos é uma situação comum e, muitas vezes, necessária, mas que apresenta limitações para essa faixa etária. Os principais medicamentos antidepressivos utilizados na prática clínica podem desencadear riscos que comprometem a adesão terapêutica e/ou favorecem complicações sérias à saúde do idoso. Isso pode não apenas levar ao término prematuro de um tratamento eficaz, mas também prolongar um tratamento que ocasiona perigos.

Deve ser levado em consideração aspectos importantes sobre o paciente, como a polifarmácia e as possíveis doenças presentes, analisando as chances de interações medicamentosas e o agravamento de outras condições pré-existentes. Portanto, a prescrição da terapia antidepressiva deve ocorrer diante de avaliação clínica rigorosa dos benefícios e riscos, com monitoramento periódico.

Com isso, torna-se mais fácil detectar possíveis influências negativas na segurança do paciente, principalmente em relação aos riscos mais frequentemente relatados na literatura, como os cardiovasculares, hiponatremia, quedas, fraturas e demência. Caso os sinais e sintomas perigosos surjam, os prescritores necessitam indicar a interrupção da terapia, realizando as intervenções e modificações terapêuticas adequadas, evitando maiores complicações.

REFERÊNCIAS

ÁLAMO, Cecilio; LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; GARCÍA-GARCÍA, Pilar; GARCÍA-RAMOS, Silvia. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. **Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society**, Tóquio, v. 14, n. 4, p. 261-268, 2014.

BIFFI, A. *et al.* Antidepressants and the risk of arrhythmia in elderly affected by a previous cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy. **European journal of clinical pharmacology**, Berlim, v. 74, n. 1, p. 119-129, 2018.

INGRAM, Rick E. Depression. In: FRIEDMAN, Howard S. *Encyclopedia of Mental Health*. 2. ed. Kidlington: Academic Press, 2016. p. 26-33.

MANNESSE, Cyndie K.; JANSEN, Paul A.F.; MARUM, Rob J. Van; SIVAL, Rob C.; KOK, Rob M.; HAFFMANS, P.M. Judith; EGBERTS, Toine C.G. Characteristics, prevalence, risk

factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. **Maturitas**, Amsterdã, v. 76, n. 4, p. 357-363, 2013.

MIRANDA, Milena Valadar; FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo; CASTRO, Natércia Gomes de; ALVES, Luciana Patrícia Lima; DIAS, Clarice Noletto; REGO, Marília Moreno; POPPE, Maria da Conceição Maggioni; DIAS, Rosilda Silva. Depressão infantil: aspectos gerais, diagnóstico e tratamento. *Cadernos de Pesquisa*, São Luís, v. 20, n. 3, p. 101-111, 2013.

PRUCKNER, Nathalie; HOLTHOFF-DETTO, Vjera. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression—a review and clinical approach. **European journal of clinical pharmacology**, Berlim, v. 73, n. 6, p. 661-667, 2017.

RABENDA, Véronique; BRUYÈRE, Olivier; REGINSTER, Jean-Yves. Risk of nonvertebral fractures among elderly postmenopausal women using antidepressants. **Bone**, Elmsford, v. 51, n. 4, p. 674-679, 2012.

SULTANA, Janet; SPINA, Edoardo; TRIFIRO, Gianluca. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, Londres, v. 11, n. 6, p. 883-892, 2015.

THEN, Chee-Kin; CHI, Nai-Fang; CHUNG, Kuo-Hsuan; KUO, Lynn; LIU, Kao-Hui; HU, Chaur-Jong; SHEN, Shing-Chuan; LIN, Yen-Kuang. Risk analysis of use of different classes of antidepressants on subsequent dementia: a nationwide cohort study in Taiwan. **PLoS One**, São Francisco, v. 12, n. 4, e0175187, 2017.

VEN, L. I. van de; KLOP, C.; OVERBEEK, J. A.; VRIES, F. de; BURDEN, A. M.; JANSSEN, P. K. Association between use of antidepressants or benzodiazepines and the risk of subsequent fracture among those aged 65+ in the Netherlands. **Osteoporosis International**, Londres, v. 29, n. 11, p. 2477-2485, 2018.

VIRAMONTES, Terry S.; TRUONG, Havan; LINNEBUR, Sunny A. Antidepressant-induced hyponatremia in older adults. **The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists**, Arlington, v. 31, n. 3, p. 139-150, 2016.

WANG, Chenkun; GAO, Sujuan; HENDRIE, Hugh C.; KESTERSON, Joe; CAMPBELL, Noll L.; SHEKHAR, Anantha; CALLAHAN, Christopher M. Antidepressant use in the elderly is associated with an increased risk of dementia. **Alzheimer disease and associated disorders**, Lawrence, v. 30, n. 2, p. 99-104, 2016.

WANG, Yao-Chin; TAI, Po-An; POLY, Tahmina Nasrin; ISLAM, Md Mohaimenul; YANG, Hsuan-Chia; WU, Chieh-Chen; LI, Yu-Chuan Jack. Increased risk of dementia in patients with antidepressants: a meta-analysis of observational studies. **Behavioural neurology**, Londres, v. 2018, 5315098, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas e é doença que mais incapacita pacientes, diz OMS. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/depressao-afeta-mais-de-300-milhoes-de-pessoas-e-e-doenca-que-mais-incapacita-pacientes-diz-oms/>>. Acesso em: 20 de junho de 2020.