



EFEITOS DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA NO APARELHO REPRODUTOR MASCULINO DE RATOS: REVISÃO DE LITERATURA.

EFFECTS OF SELECTIVE ANTIDEPRESSANTS INHIBITORS OF SEROTONIN REUPPERATION IN THE MALE REPRODUCTIVE SYSTEM OF RATS: LITERATURE REVIEW.

LÍVIA FELISBERTO BOSCOLO, ACADEMICA DO CURSO DE BIOMEDICINA, NO CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ, E-MAIL: LIVIABOSCOLO@GMAIL.COM , ORCID: [HTTPS://ORCID. /0000-0002-5136-6008](https://orcid.org/0000-0002-5136-6008)¹.

ANA ROSA CRISCI, DOCENTE DO CURSO DE BIOMEDICINA, NO CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ, E-MAIL: ANA.CRISCI@BARAODEMAUA.BR, ORCID: [HTTPS://ORCID. 0000-0001.9876-4209](https://orcid.org/0000-0001-9876-4209) ².

DOI [10.5281/zenodo.6944674](https://doi.org/10.5281/zenodo.6944674)

RESUMO

A infertilidade entre casais, segundo estudos, em 30% dos casos é ocasionada por fatores masculinos isolados (ERDEMIR *et al.*, 2014), inúmeras causas podem afetar o sistema reprodutor masculino levando a infertilidade, entre eles é possível citar a obesidade, radiação, uso de drogas e alcoolismo (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud CABLER *et al.*, 2010). Assim como outras drogas, a utilização de medicação antidepressiva pode estar diretamente relacionada a distúrbios no aparelho reprodutor masculino, o que pode acarretar alterações nos parâmetros reprodutivos em homens. Estudos epidemiológicos denotam que a depressão e ansiedade ocorrem comumente em homens com 20 a 60 anos (WHO, 2017), sendo essa faixa de idade correspondente a anos reprodutivos masculinos, dessa forma é possível se concluir que a presença de distúrbios mentais influenciaria a utilização de medicação antidepressiva, o que supostamente prejudicaria a fertilidade desses homens, uma vez que o tratamento com antidepressivos geralmente é um processo duradouro, em alguns casos, ao longo da vida.

PALAVRAS-CHAVE:

Antidepressive agents, Reproduction, Infertility, Male rats, Sertraline,

Fluoxetine e Antidepressivos.

ABSTRACT

Infertility among couples, according to studies, in 30% of cases is caused by isolated male factors (ERDEMIR *et al.*, 2014), numerous causes can affect the male reproductive system leading to infertility, among them it is possible to mention obesity, radiation, drug use and alcoholism (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud CABLER *et al.*, 2010). Like other drugs, the use of antidepressant medication may be directly related to disorders in the male reproductive system, which can lead to changes in reproductive parameters in men. Epidemiological studies denote that depression and anxiety commonly occur in men aged 20 to 60 years (WHO, 2017). Since this age group is corresponding to male reproductive years, thus it is possible to conclude that the presence of mental disorders would influence the use of antidepressant medication, which would supposedly impair the fertility of these men, since antidepressant treatment.

INTRODUÇÃO

Como o crescimento anual da incidência de distúrbios mentais se tornou um fato, foi possível uma maior compreensão acerca desses distúrbios, bem como o entendimento das bases biológicas, desse modo, foi possível propor tratamentos que fossem

efetivos. O tratamento usual mais empregado atualmente corresponde a medicação antidepressiva, os antidepressivos são classificados de acordo com a atuação farmacológica, o que compreende diferentes classes, como por exemplo a classe dos ISRS (Inibidores seletivos da recaptção da serotonina), que é considerado primeira linha de tratamento terapêutico de distúrbios como depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e transtorno obsessivo compulsivo (SANDOZ, 2021), por conta dos baixos riscos de iatrogenia e tolerância dos pacientes a altas doses (CRF, 2017). Os ISRS (Inibidores seletivos da recaptção da serotonina) são representados pelos medicamentos conhecido comercialmente como Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram e Escitalopram, e atuam inibindo de forma potente e seletiva a recaptção da serotonina, dessa maneira aumentando a neurotransmissão serotoninérgica (MORENO; MORENO; SOARES; 1999). Em 2017 a OMS (Organização Mundial da Saúde) estimou que a depressão afetava em torno de 300 milhões de pessoas, e em 2019, revelou que os distúrbios mentais representavam 14% da carga global de doenças, dessa maneira é possível associar esse fato ao aumento na utilização de medicação antidepressiva nos últimos anos, uma vez que

distúrbios como a depressão e ansiedade ocorrem comumente em homens com 20 a 60 anos (WHO, 2017), sendo essa faixa de idade correspondente a anos reprodutivos masculinos, é possível concluir que a presença desses distúrbios influenciaria a utilização de medicação antidepressiva, o que supostamente prejudicaria a fertilidade desses homens, visto que o tratamento com essa classe de medicamentos geralmente é longo, em alguns casos, ao longo da vida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração de uma revisão literária de caráter narrativo, foram coletados dados utilizando a plataforma DeCS (Descritores em ciência da saúde), para que fosse possível a definição das “palavras-chave” para a execução da pesquisa sendo essas “antidepressive agents”, “reproduction”, “infertility”, “male rats”, “sertraline”, “fluoxetine” e “antidepressivos”. Foi oferecida uma preferência aos periódicos submetidos a língua portuguesa, porém também foram analisados e empregados periódicos de outros idiomas, a partir do ano de 2013. Foram utilizadas as plataformas EBSCO, PubMed e Scielo, para a seleção dos artigos. Após a análise dos materiais disponíveis, foram selecionados trabalhos de caráter experimental que abordassem efeitos adversos ocasionados na reprodução e fertilidade de ratos machos, por meio da

utilização dos principais fármacos que possuem como mecanismo de ação a inibição seletiva da recaptção da serotonina, os ISRS (Inibidores seletivos da recaptção da serotonina). As diretrizes utilizadas para a análise dos artigos foram baseadas em parâmetros que influenciam a espermatogênese, como por exemplo, alterações histopatológicas do aparelho reprodutor masculino, variação de hormônios como LH (hormônio luteinizante), FSH (hormônio folículo estimulante) e testosterona, aumento da MDA (malondialdeído) e queda nos níveis de GSH (glutaciona). Bem como a análise dos parâmetros espermáticos (motilidade, morfologia e concentração do

espermatozoide). Foram selecionados ao total 10 artigos e 02 trabalhos de conclusão de curso, sendo excluídos aqueles com acesso restrito, que abordassem revisões literárias ou que realizaram experimentos em humanos, sendo selecionados no total 03 artigos e 01 trabalho de conclusão de curso (TCC), todos de caráter experimental. Para análise dos dados, foi realizado um embasamento teórico sobre a disciplina de toxicologia, e foram verificados aspectos gerais e mais relevantes que supostamente seriam afetados no sistema reprodutor masculino dos animais e que fossem passíveis de análise e compreensão.

RESULTADOS FINAIS

Autor	Participantes	Tratamento	Principais achados
(ERDEMIR <i>et al.</i> , 2014)	<p><u>Grupo 1</u> Placebo</p> <p><u>Grupo 2</u> Sertralina n = 8 (10 mg/kg)</p> <p><u>Grupo 3</u> Fluoxetina n = 8 (10 mg/kg)</p> <p><u>Grupo 4</u> Escitalopram n = 8 (10 mg/kg)</p> <p><u>Grupo 5</u> Paroxetina n = 8 (20 mg/kg)</p>	1 dose diária do respectivo antidepressivo ou placebo durante 60 dias	<p>FSH^a: Diminuição dos níveis séricos nos grupos 3, 4 e 5. E aumento dos níveis séricos no grupo 2;</p> <p>LH^b e MDA^c: Não foi possível observar alterações significativas em comparação com o placebo;</p> <p>Testosterona: Houve diminuição nos níveis séricos em todos os grupos, sendo ainda mais proeminente no grupo 2;</p> <p>Análise histológica: Baseada na escala de Johnsen^d, todos os grupos apresentaram um escore menor em comparação com o placebo, sendo mais inferior ainda no grupo 2. Achados histológicos incluem diminuição na quantidade de espermatozoides por túbulos (menos de 5), poucas espermátides e espermatozoides tardios.</p>
(ATLI <i>et al.</i> , 2016)	<u>Grupo 1</u> Placebo n = 8	1 dose diária de Sertralina ou	FSH^a: Não foi possível observar alterações significativa em comparação com o placebo;

EFEITOS DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA NO APARELHO REPRODUTOR MASCULINO DE RATOS: REVISÃO DE LITERATURA.

	<p><u>Grupo 2</u> Sertralina n = 8 (5 mg/kg)</p> <p><u>Grupo 3</u> Sertralina n = 8 (10 mg/kg)</p> <p><u>Grupo 4</u> Sertralina n = 8 (20 mg/kg)</p>	<p>placebo durante 04 semanas</p>	<p>LH^b e Testosterona: Foi possível observar alterações de maneira considerável nos níveis séricos, principalmente no grupo 4;</p> <p>MDA^c e GSH^f: Foi verificado aumento nos níveis de MDA^c nos grupos 2, 3 e 4, em comparação com o placebo. Em relação ao GSH^f foi possível notar uma diferença proeminente em relação ao placebo no grupo 4.</p> <p>Análise histológica: Foi averiguado leve degeneração nos túbulos seminíferos, vacuolização das células de sertoli, hipocelularidade e aumento do intervalo entre as células de série espermatogênica, no grupo 2. Já no grupo 3 houve o inchaço nas células da série espermatogênica com a presença de vacúolos, deformação da arquitetura celular e tubular, túbulos seminíferos com apenas uma única camada de espermatogônias basais. No grupo 4 foi verificado atrofia tubular e celular, perda da camada germinativa, necrose, vacuolização e rompimento do epitélio seminífero, além de células de Leydig com núcleos danificados e picnóticos. O escore de Jonhsen^d foi aplicado pelo autor neste estudo, logo foi possível classificar o grupo 4 com o menor escore.</p> <p>Parâmetros espermáticos: Foram verificadas alterações insignificantes na motilidade e concentração, em comparação ao grupo 1. Em relação a morfologia, foi aferido anormalidades^g nos grupos 3 e 4, em comparação com os grupos 1 e 2.</p>
<p>(Abbas <i>et al.</i>, 2019)</p>	<p><u>Grupo A</u> Placebo n = 10</p> <p><u>Grupo B</u> Escitalopram n = 10 (0,4 mg/kg)</p> <p><u>Grupo C</u> Citalopram n = 10 (0,8 mg/kg)</p> <p><u>Grupo D</u> Escitalopram (Reversão) n = 10 (0,4 mg/kg)</p> <p><u>Grupo E</u> Citalopram (Reversão) n = 10 (0,8 mg/kg)</p>	<p><u>Grupo A, B e C</u> 1 dose diária durante 6 semanas</p> <p><u>Grupo D e E</u> 1 dose diária durante 6 semanas, a análise foi feita após 4 semanas do final do tratamento (para avaliar a reversão do medicamento)</p>	<p>Parâmetros espermáticos: Após a análise, observou-se diminuição na contagem de espermatozoides nos grupos B e C, em comparação ao placebo, sendo ainda menor no grupo B. Nos grupos D e E a contagem de espermatozoides e a motilidade não diferiram muito em relação ao grupo A (demonstrando a reversão medicamentosa). A motilidade nos grupos B e C sofreu queda, e foi possível observar alterações na morfologia, em relação ao grupo controle e uma maior quantidade de espermatozoides anormais, em comparação aos grupos D e E. As principais anormalidades morfológicas incluem alterações na cabeça e na cauda. O escitalopram se evidenciou como sendo mais tóxico que o citalopram, e a hipótese da reversão medicamentosa foi sustentada pois após a suspensão da administração os parâmetros espermáticos mostraram sinais de recuperação.</p>
<p>(Câmara, 2013)</p>	<p><u>Grupo controle (GC)</u> Placebo n = 8</p>	<p>1 dose diária de Fluoxetina ou placebo durante 11 dias</p>	<p>Testosterona: Houve diminuição de maneira significativa no GF, em comparação ao placebo;</p>

<p><u>Grupo Fluoxetina (GF)</u> Fluoxetina n = 8 (20 mg/kg)</p>		<p>Análise histológica: Realizada nos túbulos seminíferos, sendo possível atestar alguns túbulos com morfologia irregular em GF, com contorno irregular, as células germinativas na porção basal e adluminal, apresentavam depleção celular, desorganização epitelial, espermátides localizadas próximas a camada basal do epitélio seminífero com disposição anormal, além da formação de vacúolos e espaços intraepiteliais. A quantidade de células de sertoli apresentou alteração na morfologia (núcleo com contorno irregular) além de redução significativa por túbulo seminífero, em comparação a GC. Neste mesmo grupo foram verificados sinais de apoptose celular em células germinativas, visto que apresentavam o núcleo na posição periférica contendo cromatina condensada.</p>
---	--	---

^a Hormônio folículo-estimulante. ^b Hormônio-luteinizante. ^c Malondialdeído. ^d Escore adaptado utilizado para verificar a qualidade da espermatogênese, no tecido testicular dos ratos, onde “10” significa espermatogênese completa. ^e Em decorrência da redução das células de linhagem espermatogênica. ^f Glutaciona. ^g As anormalidades ocorreram principalmente na cauda (caudas dobradas e quebradas) e na cabeça (evidenciadas por cabeça em forma de “banana”, amorfa, pescoço torto e espermatozoide com duas cabeças ou sem).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para verificar e comprovar a relação entre a serotonina e o sistema reprodutor masculino, é necessário compreender também as alterações hormonais.

Estudiosos indicam a presença de receptores de serotonina em diversas regiões do sistema reprodutor masculino (canais deferentes, epidídimo, células de sertoli), que desempenham inúmeras funções como contração, regulação do fluxo sanguíneo testicular, maturação do espermatozoide e conversão do triptofano em serotonina (ERDEMIR *et al.*, 2014). O GnRH é um hormônio liberado pelo eixo hipotálamo-hipófise-testicular e atua regulando a espermatogênese, por meio da liberação de

gonadotrofinas (LH e FSH) no plasma sanguíneo (Atli *et al.*, 2016). A secreção do GnRH é responsável por regular alguns neurotransmissores, inclusive a serotonina. Em células neurais imortalizadas, a serotonina é responsável por estimular a liberação de GnRH (Atli *et al.*, 2016). Existe uma hipótese determinada de teoria das “monoaminas da depressão”, que determina que uma das bases biológicas da depressão se deve a diminuição dos níveis de monoaminas disponíveis no Sistema Nervoso Central (SNC), como serotonina, dopamina e noradrenalina, essa teoria permaneceu a mais aceita por décadas, dessa maneira, foram formulados medicamentos baseados na

maior disponibilidade de monoaminas para o Sistema Nervoso Central, (como por exemplo, os Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)), (PORTELA *et al.*, 2019). O FSH (hormônio folículo estimulante) é responsável por estimular as células de sertoli, essas células atuam na produção dos espermatozoides (por meio da mitose, meiose e diferenciação das células germinativas que ocorre nos túbulos seminíferos), agem na nutrição e proteção dos espermátócitos do contato direto com o plasma (através da barreira hematotesticular) e estimulam a secreção de ABP (proteína ligante de andrógeno), que é responsável por concentrar a testosterona nos túbulos seminíferos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Já o LH (hormônio luteinizante) é responsável por fomentar as células de Leydig (células intersticiais) a produzirem testosterona, que é um hormônio responsável pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas secundárias (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Dessa maneira, é possível se concluir que o tratamento com ISRS (Inibidores seletivos da recaptção da serotonina), poderia afetar a secreção de GnRH e consequentemente a espermatogênese e os parâmetros espermáticos, pois a espermatogênese é um processo realizado por células germinativas nos túbulos seminíferos, sendo modulado

pelas gonadotrofinas FSH e LH. No experimento realizado por Erdemir *et al.* (2014), com 40 ratos machos durante, durante 8 semanas, foi possível observar queda nos níveis séricos de FSH, testosterona, além de alterações histopatológicas e nos padrões espermáticos, assim como foi verificado por Câmara (2013), após a administração de fluoxetina em ratos machos, queda nos níveis séricos de testosterona e alterações histopatológicas.

O MDA (malondialdeído) é um composto orgânico que atua como marcador de estresse oxidativo, dessa maneira sua elevação sérica está associada a ocorrência desse fenômeno, já o GSH (glutationa) é um composto antioxidante responsável por evitar a ocorrência de estresse oxidativo, assim, sua diminuição indica o aumento desse evento, que é responsável pela peroxidação lipídica, o que gera danos nos tecidos testiculares e nas membranas dos espermatozoides (ERDEMIR *et al.*, 2014), o que consequentemente gera redução na mobilidade e chances de fusão com o oócito. Atli *et al.* (2016), utilizando 32 ratos machos, em seu experimento, além de verificar queda nos níveis séricos de LH e testosterona, observou alterações histopatológicas, nos padrões espermáticos, além de aumento nos níveis de MDA e queda nos níveis de GSH.

Em relação as alterações nos parâmetros dos espermatozoides, como motilidade, contagem e morfologia, conforme relatado por Erdemir *et al.* (2014), existem estudos que relatam que níveis excessivos ou a ausência de testosterona podem ocasionar distúrbios nos parâmetros espermáticos. Conforme relatado por Abbas *et al.* (2019) em seu experimento, com 50 ratos machos, foi possível verificar alterações histopatológicas significativas em estruturas constantes ao aparelho reprodutor, além de queda nos níveis de testosterona. Atli *et al.* (2016) observou alterações significativas na morfologia dos espermatozoides, foram verificadas anomalias na cauda e na cabeça. Abbas *et al.* (2019) averiguou em seu experimento diminuição da contagem dos espermatozoides, diminuição da motilidade e também anormalidades morfológicas na cabeça e na cauda.

CONCLUSÃO

Após análise dos dados experimentais e do conhecimento dos estudos clínicos, é possível concluir que os Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são passíveis de afetarem de maneira negativa os parâmetros de fertilidade. Essa afirmação é sustentada pelo conhecimento da presença de receptores de serotonina nos epidídimos, testículos, células de sertoli, além da consciência das alterações ocasionadas nos

níveis hormonais e nas estruturas associas a espermatogênese. Dessa forma, faz-se necessário a elaboração de estudos mais específicos acerca deste tema, com a finalidade de elucidar todos os efeitos desses medicamentos ocasionados na fertilidade humana, visto a utilização desses medicamentos eclodiu nos últimos anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família e a orientadora professora Ana Rosa Crisci que me apoiou na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Ali *et al.* **Effects of Escitalopram and Citalopram on Semen Parameters in Wistar Albino Rats.** 2019. Annals of Punjab Medical College. Disponível em: <http://www.apmcfmu.com/ojs2/index.php/apmc/article/view/804>. Acesso em: 22 mar. 2020.
- ATLI, Ozlem *et al.* **Sertraline induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms.** Asian Journal Of Andrology, [s.l.], v. 19, n. 6, p. 672, 2017. Medknow. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682x.192637>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676427/>. Acesso: 11 jan. 2021.
- BEEDER, Lauren A.; SAMPLASKI, Mary K. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility.

- International Journal Of Urology**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.39-46, 21 set. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iju.14111>. Acesso em: 16 mar. 2020.
- CÂMARA, Marina Luiza. **Efeitos do antidepressivo cloridrato de fluoxetina na integridade histológica dos túbulos seminíferos de ratos adultos**. 2013. 55 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Ciências Farmacêuticas Campus Araraquara, Araraquara, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/118463/000745811.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 jan. 2021.
- CIATTEI, Alexandre Plaza. Micronutrientes e Diminuição do Estresse Oxidativo nos Espermatozoides. **International Journal Of Nutrology**, Niterói, v. 9, n. 1, p. 153-159, abr. 2016. Disponível em: https://www.thiemeconnect.com/products/ejournal_s/pdf/10.1055/s0040-1705275.pdf. Acesso em: 20 fev. 2021.
- CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Antidepressivos em Idosos**. 2017. Disponível em: [http://portal.crfsp.org.br/revista/612-129-grupotecnico-idoso.html](http://portal.crfsp.org.br/revista/612-129revista/8736-revista-do-farmaceutico-129-grupotecnico-idoso.html). Acesso em: 20 mar. 2020.
- ERDEMIR, Fikret *et al.* **The effect of Sertraline, Paroxetine, Fluoxetine and Escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats**. *International Braz J Urol*, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 100-108, jan. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2014.01.15>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167755382014000100100&script=sci_abstract&tlng=es. Acesso em: 10 jan. 2021.
- ILGIN, Sinem *et al.* **Citalopram Induces Reproductive Toxicity in Male Rats**. *Birth Defects Research*, [s.l.], v. 109, n. 7, p.475-485, 31 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bdr2.1010>. Disponível em: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=8da80121-fcf6-4385-b263a3550e262662%40sessionmgr4007>. Acesso em: 18 mar. 2020.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Sistema Genital Masculino. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 21. p. 425-440.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Depressão:**

causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção. Disponível em:

<https://www.saude.gov.br/saude-de-az/depressao>. Acesso em: 20 mar. 2020.

OPAS BRASIL. **Depressão é tema de campanha da OMS para o Dia Mundial da Saúde de 2017.** 2016. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5321:depressao-etemade-campanha-da-oms-para-o-dia-mundialdasau-de-2017&Itemid=839. Acesso em: 20 mar. 2020.

OPAS BRASIL. **Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde, OMS lança a campanha “Vamos conversar”.** 2017. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:com-depressaonotopo-da-lista-de-causas-deproblemas-desaude-oms-lanca-a-campanhavirusconversar&Itemid=839. Acesso em: 20 mar. 2020.

OPAS BRASIL. **Folha informativa - Saúde mental dos adolescentes.** 2018. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5779:folhainformativasau-de-mental-dosadolescentes&Itemid=839. Acesso em: 20 mar. 2020.

PONTES, Talles Henrique de Araújo. **Avaliação dos efeitos in vitro da fluoxetina na contração da cauda distal do epidídimo de rato.** 2019. 45 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, [S. l.], 2019. DOI 20155133933. Disponível em:

<http://monografias.ufrn.br/handle/123456789/9785>. Acesso em: 2 jul. 2020.

QUEVEDO, João; NARDI, Antonio Egidio; DA SILVA, Antônio Geraldo. **Depressão: Teoria e Clínica.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. 248 p. ISBN 858271520X.

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. **Oxalato de escitalopram.** Cambé: Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, 2018. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351054582201661/>. Acesso em: 16 mar. 2020.

TRAJANO, Francisco Mateus Gonçalves. **Efeito do Antidepressivos Setralina sobre Parâmetros Espermáticos e na Contração do Epidídimo de Rato.** 2019.

PORTELA, Anne *et al.* **Depressão.** 2019. Universidade Federal da Paraíba - UFPB. Disponível em: https://www.ufpb.br/cim/contents/menu/publicacoes/cimforma/copy_of_dkjfaskfsa#:~:text=A%20teoria%20que%20marcou%20a,do

pamina%2C%20noradrenalina%20e%20a%
20serotonina. Acesso em: 20 nov. 2021.

**WHO. Depression and other common
mental disorders: global health estimates.**

2017. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/2546>

10. Acesso em: 2 jul. 2020.

**WHO. WHO Mental Health Gap Action
Programme (mhGAP).** 2019. Disponível

em:

https://www.who.int/mental_health/mhgap/e

n/. Acesso em: 20 mar. 2020.