

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO SUL DE MINAS-UNIS/MG

BIOMEDICINA

GABRIELA PRESSATO PENHA

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS RELEVANTES DEVIDO AO USO DE
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)**

**Varginha
2012**

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS RELEVANTES DEVIDO AO USO DE INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

Gabriela Pressato Penha¹
Amilton Marques^{**}

RESUMO

Um dos principais sistemas do organismo humano é o Sistema Nervoso. Ele é composto por suas células, os neurônios. Os neurônios são responsáveis pela transmissão do impulso nervoso através de proteínas especializadas denominadas de neurotransmissores. Existem vários neurotransmissores com uma determinada finalidade. A serotonina é um desses neurotransmissores com efeito inibidor de conduta e efeito modulador da atividade psíquica, responsável pela regulação de diversas atividades como: o sono, o humor, o apetite, a atividade motora, etc. A depressão é um distúrbio emocional, caracterizado pela desregulação dos sentimentos de alegria e tristeza e pela alteração do humor (OLIVEIRA, 2005). Os antidepressivos são psicofármacos utilizados no tratamento desta patologia, com a finalidade de restabelecer o equilíbrio emocional através do aumento da disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica. Uma nova classe de antidepressivos utilizada recentemente é os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e apresentam vantagens ainda não completamente conhecidas quanto a interação com o metabolismo do indivíduo e conseqüentemente com as alterações nos analitos laboratoriais. Diversas pesquisas foram e estão sendo realizadas para maior esclarecimento quanto a estas alterações e sabe-se que esta classe de antidepressivos altera principalmente os hormônios da tireoide: T4 (tiroxina) e T3 (triiodotironina) e a concentração de sódio no organismo.

Palavras-chave: Serotonina. Inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Antidepressivo. Depressão e alterações laboratoriais.

¹ Aluna do Curso de Biomedicina do Centro Universitário do Sul de Minas UNIS-MG.
* Professor do Centro Universitário do Sul de Minas UNIS-MG.

ABSTRACT

One of the main systems of the human body is the nervous system. It is composed of its cells, neurons. Neurons are responsible for transmission of nerve impulses through specialized proteins called neurotransmitters. There are several neurotransmitters with a specific purpose. Serotonin is one such neurotransmitter with inhibitory effect of conduct and modulating effect of psychic activity, responsible for the regulation of various activities such as sleep, mood, appetite, motor activity, etc. Depression is an emotional disorder characterized by deregulation of the feelings of joy and sadness and mood alteration (OLIVEIRA, 2005). Antidepressants are psychotropic drugs used in the treatment of this disease with the aim of restoring the emotional balance by increasing the availability of neurotransmitters in the synaptic cleft. A new class of antidepressants used recently is the inhibitors Selective serotonin reuptake inhibitors have advantages and not yet fully known how the interaction with the individual's metabolism and consequently with changes in laboratory analytes. Several studies have been and are being held for further clarification on these changes and it is known that this class of antidepressants alters mainly the thyroid hormones: T4 (thyroxine) and T3 (triiodothyronine) and the concentration of sodium in the body.

Keywords: Serotonin. Selective inhibitor of the reuptake of serotonin. Antidepressants. Depression and laboratory abnormalities.

1 INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso é constituído por bilhões de células denominadas de neurônios. Os neurônios são responsáveis pela transmissão dos impulsos nervosos.

O impulso nervoso ocorre devido a proteínas especializadas chamadas de neurotransmissores. Existem vários tipos de neurotransmissores, cada um específico para desempenhar uma função.

O neurotransmissor, serotonina é responsável pela regulação de diversos processos metabólicos como: o sono, o humor, a atividade sexual, o apetite, as funções neuroendócrinas, entre outras.

Uma patologia que está entre as principais e mais prevalentes dos transtornos mentais é a depressão. Ela está relacionada a alterações metabólicas do neurotransmissor descrito, a

serotonina. Devido a alta prevalência da doença depressiva, tornou-se necessário a descoberta de uma classe de psicofármacos para o seu tratamento. Esta nova classe deveria possuir maior especificidade de ação, menos efeitos colaterais e alterações metabólicas no paciente.

No final dos anos 80 então, passou a ser utilizado no tratamento da depressão, uma nova classe de antidepressivos chamada de Inibidor Seletivo de Recaptação da Serotonina (ISRS). Os ISRS atuam no bloqueio do processo de recaptação da serotonina, mimetizando a ação deste neurotransmissor, fazendo com que concentrações de serotonina se acumule na fenda sináptica por meio da bomba de recaptação com a finalidade de desempenhar sua função por um tempo maior.

Devido ao uso recente dos ISRS seu mecanismo de ação, efeitos colaterais e alterações nos analitos metabólicos dos indivíduos ainda não são completamente conhecidos. Por este motivo diversos estudos, alguns ainda controversos estão sendo realizados para um maior esclarecimento quanto sua ação e reação. Sabe-se que esta nova classe de antidepressivos é um importante passo no tratamento da doença depressiva. Porém, como todo medicamento, ele interage com o organismo podendo modificar processos metabólicos e seu uso deve ser acompanhado por um profissional experiente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Os neurônios e neurotransmissores

O sistema nervoso é composto por bilhões de células, chamadas de neurônios.

Os neurônios são constituídos por dendritos, que são vários prolongamentos que saem do seu corpo e pelo axônio. Os dendritos são os responsáveis pela transmissão dos impulsos nervosos captados pelos nossos sentidos: audição, olfato, paladar, tato e visão.

Cada neurônio, ao contrário das demais células do nosso organismo não estão justapostos, eles estão separados por pequenos espaços, que denominamos de fendas sinápticas.

Os neurotransmissores são proteínas, liberadas na fenda sináptica e captados por terminais pós-sinápticos quando ocorre o estímulo para a transmissão do impulso nervoso. Este estímulo ocorre devido a variações nas concentrações de cátions (íons positivos), sódio Na^+ e potássio K^+ , dentro e fora dos neurônios. Estes neurotransmissores foram subdivididos em sete tipos de acordo com a função desempenhada por cada um. São eles: a Acetilcolina, a

Serotonina, a Dopamina, a Noradrenalina, o Ácido Gama Amino Bitírico, o Glutamato e os Peptídeos (CAMPOS, 2006; BITTENCOURT, [2000?]; ANDRADE et al, [2002?]).

2.2 A serotonina

A serotonina é um neurotransmissor sintetizado nos neurônios, através da junção do seu efeito inibidor de conduta e efeito modulador da atividade psíquica.

Nos mamíferos, a serotonina é produzida em células especializadas chamadas de enterocromafinas (SILVA; ANDRADE, 2006).

Este neurotransmissor é responsável pela regulação de diversos processos metabólicos do nosso organismo.

De modo geral a serotonina regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, temperatura corporal, sensibilidade à dor, atividade motora e funções cognitivas. Assim, se por um lado a baixa de serotonina resulta em ganho de peso, o excesso de serotonina, por outro lado, pode produzir anorexia (BLUNDELL, 1984; LOPEZ MATO, 1988 apud MARTINS, 2011, p. 38).

2.3 A depressão

A depressão é um distúrbio emocional mais prevalente dos transtornos mentais, caracterizada pela desregulação dos sentimentos de tristeza e alegria e alterações no humor (OLIVEIRA, 2005). Sua etiologia não está totalmente elucidada, mas é relacionada a alterações ambientais, genéticas e psicológicas, de característica multifatorial. É um problema de saúde pública, pois afeta todas as faixas etárias, com prevalência média de 7,4% na população. Mais comum em mulheres com idade entre 15 e 29 anos e menos prevalente em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos. Estudos já comprovaram que este distúrbio prejudica o prognóstico de doenças clínicas (AGUIAR et al, 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão afeta aproximadamente 13 milhões de pessoas no Brasil e 340 milhões de pessoas no mundo.

Os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) são uma classe fármacos utilizados recentemente no tratamento principalmente da depressão. Embora seu mecanismo de ação não seja completamente elucidado, sabe-se que seu principal efeito é de antidepressivo, pois exerce função no neurônio pré sináptico inibindo especificadamente a recaptação da serotonina, por este motivo, seus efeitos colaterais são menores que os antidepressivos tricíclicos, que atuam em vários neurotransmissores.

O local de ação dos fármacos utilizados no tratamento da depressão é no sistema serotoninérgico, que atuam no sentido de estabilizar as sinapses neuronais a partir do aumento do neurotransmissor disponível na fenda sináptica, bloqueando a recaptação dos mesmos pela membrana pré-sináptica. Este aumento da serotonina na fenda sináptica ocorre através do bloqueio da recaptação deste neurotransmissor no neurônio pré-sináptico ou através da enzima responsável pela inativação dos neurotransmissores a Monoaminaoxidase (MAO) (MOURA, 2008).

2.4 Os antidepressivos

As drogas antidepressivas foram descobertas no final da década de 50, sendo um importante aliado no tratamento dos transtornos psicológicos, pois até então não havia tratamento farmacológico. Os antidepressivos não influencia o organismo em condições normais, ele apenas corrige situações anormais. Nos anos 80, existiam apenas duas classes de antidepressivos: os tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminoxidase (IMAOs). Estes medicamentos apresentaram diversos efeitos colaterais devido sua inespecificidade de sua ação farmacológica e com isto surgiu a necessidade de descobrir outras classes de antidepressivos com a finalidade de minimizar os efeitos colaterais e conseqüentemente as alterações metabólicas no paciente (MORENO et al, 1999).

A descoberta desta nova classe de antidepressivos ocorreu no final dos anos 80 e denominado de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), atenuando os efeitos colaterais, as alterações metabólicas e de ação farmacológica em um neurotransmissor específico.

Ilustração 1: Neurotransmissão através das sinapses noradrenérgicas e serotoninérgicas.
www.sosdepressao.com.br

Fonte:

Ilustração 2: Neurotransmissão através do tratamento com antidepressivos. Fonte: www.sosdepressao.com.br

2.5 Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Os Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina é uma classe de psicofármacos que age mimetizando a ação do neurotransmissor, impedindo o processo de recaptação ou reabsorção, fazendo com que concentrações de serotonina se acumule na fenda sináptica por meio da bomba de recaptação, com a finalidade de desempenhar sua função por um tempo mais prolongado.

Os ISRS são rapidamente absorvidos pelo organismo e sofrem menos efeito do metabolismo de primeira passagem, se ligam fortemente a proteínas plasmáticas. É metabolizado pelo fígado e afeta as enzimas metabolizadoras do citocromo P-450, podendo alterar o metabolismo de outros fármacos que utilizam este sistema (MORENO et al, 1999).

O uso a longo prazo de tais fármacos e a consequente inibição do processo de recaptação deste neurotransmissor pode modificar processos metabólicos diversos, e isto, pode levar a alterações em analitos laboratoriais.

2.6 Alterações Laboratoriais

Como já descrito, os primeiros psicofármacos utilizados no tratamento da depressão foram os antidepressivos tricíclicos e devido a suas várias alterações laboratoriais e sintomatológicas causadas nos pacientes criou-se a necessidade da descoberta e utilização de outras classes de antidepressivos que minimizassem esses efeitos. Com isto, surgiu a classe

dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina. Estes são utilizados recentemente auxiliando no tratamento principalmente da depressão.

Por ser recentemente utilizado, vários estudos foram realizados com a finalidade de pesquisar as possíveis alterações laboratoriais causadas pelos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina, porém existem controvérsias quanto estas possíveis alterações devido seu uso.

A ciência ainda desconhece sobre a relação entre a doença depressiva e a função tireoidiana e também não dispõe de informações consistentes sobre a função e a autoimunidade tireoidiana (HAREL; BIRO; TEDFORD, 1995; MCCOWEN; GARBER; SPARK, 1997 apud BAHLS, 2009).

A tireoide é uma glândula localizada abaixo da laringe e anterior a traquéia. Ela secreta três hormônios, são eles: tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e a calcitonina. Os dois primeiros são responsáveis por aumentar o metabolismo e a calcitonina atua efetivamente no metabolismo do cálcio. A tireoide secreta em menor quantidade o T3, porém sua ação biológica é maior que a do T4 que é secretado em maiores quantidades, sendo assim o T3 mais ativo e o T4 tendo ação por um período mais prolongado no sangue.

Um das possíveis alterações relatadas são nestes hormônios tireoidianos, sendo estes responsáveis pelas vias cerebrais de sinalização intracelular, com alterações nos seus níveis ocorrem efeitos diretamente no funcionamento cerebral.

Com esta informação, diversos autores desenvolveram estudos relatando estas alterações. Para (HENDRICK; ALTSCHULER; WHYBROW, 1998; JACKSON; ASAMOAH, 1999; GENDALL et al, 2003; FOUNTOULAKIS et al, 2006 apud BAHLS, 2009) as concentrações de T4 encontram-se normais ou aumentadas em pacientes deprimidos, sendo que de 20% a 30% possuem níveis acima do normal, mesmo dentro da faixa normal e as concentrações de T4 tendem a diminuir assim que a ocorre a remissão da depressão.

Os autores (BAUER; WHYBROW, 1998 apud BAHLS, 2009) propõe que nos casos de depressão o cérebro estaria com deficiência de neurotransmissores e o aumento relativo das concentrações de T4 teria como finalidade um papel compensatório na manutenção da homeostase afetiva, disponibilizando mais T4 para o cérebro deficiente deste hormônio, visando assim estabelecer um funcionamento próximo a normalidade.

Nos estudos realizados, foram constatados que em pacientes deprimidos, os níveis de T3 geralmente estão normais, mas em três principais estudos desenvolvidos por (KIRKEGAARD; FABER, 1981; BAUMGARTNER et al, 1988; STIPCEVIC et al, 2008 apud

BAHLS, 2009) foram identificados níveis reduzidos deste hormônio apenas nos casos mais graves de depressão.

Uma pesquisa com fluoxetina (SHELTON et al, 1993) e sertralina (BAHLS, 2009 apud SAGUD et al, 2002 apud BAHLS, 2009) não encontraram alterações significativas nos hormônios tireoidianos entre a linha de base e o tratamento com ISRS.

Já o estudo com os mesmos medicamentos (GITLIN et al, 2004 apud BAHLS, 2009) identificou redução dos hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3).

Outra pesquisa desenvolvida com sertralina (EKER et al, 2008 apud BAHLS, 2009) encontrou redução de T4 e aumento do hormônio tireotropina (TSH).

Um trabalho realizado com fluoxetina (GENDALL et al, 2003 apud BAHLS, 2009) mostrou diminuição de T4 e T4 livre. Esta informação desagrada pois, níveis elevados de T4 são indicadores favoráveis a resposta do antidepressivo (ESPOSITO; PRANGE JR; GOLDEN, 1997 apud BAHLS, 2009).

O medicamento fluvoxamina não altera os níveis plasmáticos de T3, por outro lado os níveis de T4 reduziram-se e os níveis de TSH elevaram-se de acordo com o estudo (HOFLICH et al, 1992 apud BAHLS, 2009).

Outra possível alteração relatada pelo uso dos ISRS está relacionada com a diminuição da concentração de sódio.

O sódio é eletrólito presente no sangue e no líquido extracelular, sua ingestão ocorre através de alimentos e bebidas e sua excreção através dos líquidos biológicos suor e urina. A concentração de sódio sérico está relacionada com as alterações no volume de água no sangue. A perda global de sódio pode não provocar a diminuição da sua concentração sérica, mas pode acarretar a diminuição do volume sanguíneo. Quando isto acontece, a pressão arterial diminui, a frequência cardíaca aumenta e o indivíduo pode apresentar sintomas como tontura e até mesmo choque.

As glândulas adrenais secretam o hormônio aldosterona, o qual faz com que os rins retenham sódio. A hipófise secreta o hormônio antidiurético, o qual faz com que os rins retenham água. A retenção de sódio e de água acarretam uma diminuição da produção de urina, o que finalmente provoca um aumento do volume sanguíneo e um retorno da pressão arterial ao seu valor normal. Quando os sensores dos vasos sanguíneos e dos rins detectam um aumento da pressão arterial e os sensores cardíacos detectam um aumento do volume sanguíneo, os rins são estimulados a excretar mais sódio e urina, reduzindo dessa maneira o volume sanguíneo (MANUAL Merck Saúde para a Família, [2000?], p. 1).

A hiponatremia é a alteração eletrolítica onde o sódio é diluído excessivamente por uma maior quantidade de água, refletindo em um desequilíbrio do balanço da água com

consequente diminuição da osmolaridade, o nível de sódio sérico é inferior a 135 miliequivalentes por litro de sangue (ABREU et al, 2001). Esta alteração eletrolítica pode ocorrer em algumas situações como: transtornos psiquiátricos e pacientes hospitalizados.

É uma alteração significativa onde os pacientes que fazem uso principalmente da fluoxetina apresentam dias após ao início do tratamento sintomas como: fraqueza, náuseas, confusões mentais, inapetência e vômito (TWARDOWSCHY et al, 2006).

Hyponatremia is a significant complication of treatment with SSRI antidepressants. The essential criteria for the diagnosis of SIADH are: 1) Decreased effective osmolality of the extracellular fluid (plasma osmolality $<275\text{mOsm/kg}$); 2) Inappropriately concentrated urine (urinary osmolality $>100\text{mOsm/kg}$ with a normal renal function) at some level of hyposmolality; 3) Clinical euvolemia; 4) Elevated urinary sodium excretion; 5) Absence of other potential causes of euvolemic hyposmolality (hypothyroidism, hypocortisolism and diuretic use) (TWARDOWSCHY et al, 2006, p. 142).

Os pacientes que utilizam os ISRS, principalmente os idosos que estão mais susceptíveis as alterações fisiológicas, devem monitorar a concentração de sódio logo quando iniciam o tratamento com esta classe de antidepressivos.

Patients, in particular elderly patients, should have their serum sodium concentration monitored, especially in the early stages of treatment with SSRI. Hyponatremia and SIADH should be considered if a patient experiences deterioration in his or her clinical condition while taking an SSRI, regardless of the duration of treatment. The use of SSRI antidepressants should be remembered in the differential diagnosis of drug-induced hyponatremia (TWARDOWSCHY et al, 2006, p. 142).

3 CONCLUSÃO

Com a descoberta dos Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina no final dos anos 80, um importante passo foi dado no tratamento da depressão, doença esta que está cada vez mais prevalente mundialmente e que preocupa toda a população e a Organização Mundial da Saúde.

Por ser uma classe de psicofármacos utilizada recentemente, não está completamente elucidado as alterações nos analitos metabólicos e efeitos colaterais dos pacientes, mas sabe-se que seus efeitos são menos efetivos que os dos antidepressivos tricíclicos, que até então eram utilizados no tratamento da depressão.

Como todo medicamento, o seu uso prolongado e a consequente inibição do processo de recaptação da serotonina pode modificar processos metabólicos e os diversos estudos já

desenvolvidos mostraram que os principais analitos laboratoriais que são sujeitos a alterações são os dos hormônios da tireoide: T3 e T4 e os níveis de sódio sérico.

É importante mais uma vez ressaltarmos que estes estudos estão apenas na fase inicial e que a administração dos ISRS deve ser orientada por um profissional experiente, para que o objetivo deste e de qualquer outro medicamento seja alcançado que é de melhorar qualidade de vida do paciente, diminuindo suas possíveis reações adversas.

REFERÊNCIAS

ABREU, Fernando et al. Hiponatremia: abordagem clínica e terapêutica. **Medicina Interna**. [S.I.], v. 8, n. 1, p.37-38, 2001.

AGUIAR, Clayton C. et al. Drogas antidepressivas. **Acta Med Port.**, [S.I.], 24, p. 91-98, 2011.

ANDRADE, Rosângela Vieira de et al. **Atuação dos neurotransmissores na depressão**. Gama: [s.n], [2002?].

BAHLS, Saint Clair. **A ação dos antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina, fluoxatina e sertralina, sobre a função e a autoimunidade tireoidiana**. Curitiba: [s. n.], [2009?]. p.1-43.

BITTENCOURT, Simone. **Neuromoduladores e neurotransmissores, noção geral**. [S.I.: s.n.], [2000?]. Disponível em: <www.neurofisiologia.unifesp.br>. Acesso em: 17 jun. 2012.

CAMPOS, Shirley de. **Neurotransmissores e neuromoduladores**. [S.I.: s.n.], 2006. Disponível em: <<http://drashirleydecampos.com.br/noticias/19736>>. Acesso em: 01 abr. 2012.

MANUAL Merck Saúde para a Família. [2000?]. Disponível em: <http://mmspf.msdonline.com.br/pacientes/manual_merck/secao_12/cap_137.html> . Acesso em: 23 nov. 2012.

MARTINS, Maria das Graças Teles. **A serotonina e sua função no organismo**. [S.I.: s.n.], 2011. Disponível em: <http://www.gracamartins.com.br/one_news.asp?IDNews=297>. Acesso em: 01 abr. 2012.

MORENO, Ricardo Alberto et al. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev Bras Psiquiatr**. São Paulo, v. 21, p. 24-34, maio 1999.

MOURA, Joviane. **Antidepressivos**. [S. I.: s. n.], 2008. Disponível em: <<http://artigos.psicologado.com/psicopatologia/psiquiatria/antidepressivos>>. Acesso em: 01 abr. 2012.

OLIVEIRA, Edinalva. Depressão – uma questão de emoção. **RUBS**, Curitiba, v.1, n.1, p.13, jan./mar. 2005.

SILVA, Diana Klanovicz; ANDRADE, Fabiana Michelsen de. **Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina**: uma revisão. Novo Hamburgo: [s. n.] [2006?].

TWARDOWSCHY, Carlos Alexandre et al. Severe hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetina: case report. **Arq Neuropsiquiatr**, [S.1], v. 64, n.1, p. 142-145, 2006.