

## Capítulo 3

# INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

ADRIANE SOUZA DO NASCIMENTO<sup>1</sup>  
ANA JULIA ELER BASSO<sup>1</sup>  
ANA VITORIA DE LIMA PEREIRA<sup>1</sup>  
NATASHA DE AMORIM MALATO<sup>1</sup>

1. *Discente de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano*

**Palavras-Chaves:** *Ansiedade; Depressão; Neurotransmissores.*

doi

10.59290/978-65-6029-215-4.3

## INTRODUÇÃO

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são uma classe de antidepressivos usados amplamente em transtornos como: depressão, transtorno de ansiedade e/ou personalidade. Esses fármacos foram introduzidos no mercado na década de 80 e logo se tornaram muito populares por seu baixo índice de reações adversas, sendo amplamente comercializados (OTTONI, 2021). A ação dos ISRS no sistema nervoso ocorre devido a utilização de um sistema de recaptação para impedir que a serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) volte para o neurônio, aumentando a concentração de neurotransmissores; O que acarreta na redução dos seguintes sintomas: tristeza, atos de suicídio, retardo psicomotor, quadros de ansiedade e TOC (transtorno obsessivo compulsivo) (OTTONI, 2021).

Essa medicação surgiu como alternativa mais segura e de menor implicação na vida do paciente, devido ao baixo índice de toxicidade e efeitos colaterais. Assim, se tornou a primeira escolha para o tratamento de depressão e ansiedade. Sendo subdivididos em: Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, Citalopram e Escitalopram (OTTONI, 2021). Devido a absorção ocorrer exclusivamente e de forma lenta no trato gastrointestinal, seus principais sintomas colaterais são náuseas, vômitos e anorexia. Sendo bem frequente também a ocorrência de perda de libido. Também é metabolizado pelo fígado, sendo necessário a redução da dose em pacientes hepatopatas (DE BARROS, 2020).

Os ISRS são contraindicados em casos de associação a medicamentos que elevam os níveis de serotonina, como: IMAO e Linezolida. Já que, essa interação pode levar à síndrome serotoninérgica. A Paroxetina é contraindicada em caso de gravidez devido a teratogenicidade (DE BARROS & DUARTE 2020). O objetivo

deste capítulo é relatar o mecanismo de ação dos fármacos, suas indicações e contraindicações, assim como, abordar os principais efeitos colaterais e a toxicidades dessa classe. Além de, concluir em síntese, uma análise sobre o tema retratado. Destarte, visa-se o fornecimento de um material que agregue a comunidade que estuda a saúde, bem como, a população como um todo.

### Mecanismo de ação

A 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT) é uma indolamina que tem efeito inibidor associado a um efeito modulador geral da atividade psíquica. Assim sendo, influi sobre quase todas as funções cerebrais, inibindo ou estimulando o sistema GABA. É dessa forma que a serotonina regula: o humor, sono, atividade sexual, apetite, ritmo circadiano, funções neuroendócrinas, temperatura corporal, sensibilidade à dor, atividade motora e funções cognitivas. Ela é um neurotransmissor que quando liberada na fenda sináptica, se liga aos receptores tanto na fibra pré-sináptica quanto na fibra pós-sináptica. O transportador de 5-HT está localizado na porção terminal do axônio e no corpo do neurônio. A atividade do neurônio serotoninérgico é regulada por alguns receptores e pelo transportador. Durante a estimulação do neurônio, a serotonina é liberada e ativa receptores que podem estar disponíveis (ALBERNAZ, 2022).

Para regular a estimulação do neurônio e a liberação da serotonina, têm-se ação de mecanismos de feedback, modulando a atividade. Em um deles, o papel da 5-HT se torna evidente: os transportadores nos terminais sinápticos, bem como nos corpos dos neurônios, trazem a serotonina de volta para dentro do neurônio, via recaptação. Esse processo, é muito importante para que a célula utilize para voltar à sua condição de repouso, para ser capaz de ser

estimulada novamente, e evita assim, a superestimulação (ALBERNAZ, 2022).

## **Indicações e contraindicações**

### **Indicações**

Os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) possuem uma ampla aplicação em transtornos psiquiátricos, que podem não estar relacionados psico biologicamente com transtornos de humor. O principal objetivo se dá na diminuição de sintomas do transtorno depressivo maior, como: tristeza, ideais suicidas e retardo psicomotor (WENDLER, 2020).

As indicações clínicas vão além, abrangendo transtornos de ansiedade, bem como, o transtorno disfórico pré-menstrual, esquizofrenia, enxaqueca, os alimentares, obsessivo-compulsivo (TOC) e ansiedade generalizada (WENDLER, 2020).

### **Contraindicações**

Os ISRSs são contraindicados quando há o uso concomitante a IMAOs, Linezolida e outros medicamentos que aumentem a concentração de serotonina no organismo. Visto que, esses, podem colocar os pacientes em risco de síndrome serotoninérgica (DEMARCHI *et al.*, 2020)

Vale ressaltar que a Paroxetina é contraindicada na gestação, principalmente no primeiro trimestre, devido a possibilidade de efeitos teratogênicos, como malformações cardíacas (BOCUTTI, 2021). Pacientes hepatopatas podem ter alteração quanto a metabolização dos mesmos, assim, se faz necessário doses mais baixas.

## **Efeitos adversos e tóxicos**

### **Efeitos Colaterais**

Comumente são esperadas algumas reações adversas, sendo as mais comuns relacionadas a

essa classe de medicamentos: náuseas, insônia, cefaleia, alterações gastrintestinais (aumento motilidade intestinal), perda de apetite com possível anorexia associada, ganho peso, disfunção sexual, piora da ansiedade e depressão no início do tratamento, dentre outras. Essas ocorrências se dão devido as ativações de receptores inadequados, ou ativações em regiões cerebrais diferentes do esperado (HOROWITZ & TAYLOR, 2019).

Vale ressaltar ainda que, há possibilidade da ocorrência de interações medicamentosas envolvendo, principalmente: Fluoxetina, Paroxetina e Fluvoxamina (BAHAR, 2018); O que resulta, por exemplo, quando associados a betabloqueadores na redução da frequência cardíaca e hipotensão, isso, devido ao mecanismo de ação envolvendo coenzimas importantes.

Além disso, podem ocorrer modificações nos mecanismos fisiológicos, como exemplo, a hemostasia; O que pode acarretar em riscos aumentados de sangramentos em pacientes que apresentem fatores de riscos ou condições que possibilitem a ocorrência de tais eventos, como a utilização de outros fármacos associados (SAVIOLI, 2019).

Outra alteração importante está relacionada ao uso contíguo desses fármacos

com IMAOs, já que, quando associados, podem ocasionar síndrome serotoninérgica levando a manifestações potencialmente graves, englobando desde cognição até partes neuromusculares (NUNES, 2019).

Ademais, há relatos quanto a síndrome de abstinência sendo descrita em casos de interrupção abrupta do tratamento farmacológico. O qual gera sintomas gastrointestinais, irritabilidade, agitação, piora da ansiedade e depressão, dentre outros. Essas manifestações se dão baseados na farmacocinética, como tempo de meia-vida, e farmacodinâmica (DEMARCHI *et al.*, 2020).

### **Toxicidade**

Essa classe possui grandes benefícios quanto à margem de segurança entre a dose terapêutica e tóxica, ou seja, se comparada a outras classes, essa conta com baixos riscos de overdose; tanto que, esses fármacos são utilizados no tratamento que engloba ideação suicida (LAGERBERG *et al.*, 2022). Há relatos apenas em doses extremamente aumentadas relacionadas a alterações neurológicas e cardíacas. Sendo citado o Citalopram, como a medicação que apresentou maior risco de toxicidade (NUNES, 2019).

### **Uso em crianças e adolescentes**

Apesar do progresso da indústria farmacêutica e da terapêutica medicamentosa a psicofarmacologia da criança e adolescente continua sendo uma área com muitas incógnitas. Os parâmetros utilizados para diagnosticar, prescrever, determinar a duração e manutenção do tratamento entre outros fatores terapêuticos continuam sendo baseados no tratamento com pacientes adultos, no entanto os quadros de depressão nesses três grupos etários possuem diferenças fisiológicas e comportamentais (BEGNAMI, 2009).

No tratamento medicamentoso com ISRS para depressão em crianças e adolescentes, a Fluoxetina e a Sertralina são os únicos medicamentos antidepressivos que têm demonstrado significância superior ao placebo em testes clínicos duplo-cego controlado e com menor incidência de efeitos adversos, sendo, portanto, os fármacos que apresentam menores riscos para esse público. A Paroxetina continua sendo um objeto de discussões e contradições sobre sua eficácia e risco de incidências suicidas. O ISRS,

Escitalopram demonstrou-se superior ao placebo em testes controlados duplo-cego reduzindo os sintomas depressivos em crianças e adolescentes e sem incidência de efeitos adversos, no entanto necessita de estudos a longo prazo devido a seu recente ingresso no mercado (BEGNAMI, 2009).

A associação entre uso de ISRS e suicídios e suas dimensões ainda são fatores controversos e os estudos clínicos atuais são insuficientes para a determinação taxativa dessa associação devido ao tamanho reduzido das amostras e diferenças de metodologia entre outras limitações. No entanto, é aconselhável que haja cautela sobre a prescrição de ISRS em crianças e adolescentes enquanto não sejam realizados ensaios clínicos em longo prazo para comprovar a sua eficácia, toxicidade, reações adversas e os benefícios no tratamento a longo prazo de depressão em crianças e adolescentes (BEGNAMI, 2009).

### **Interação entre álcool e ISRS**

O tratamento medicamentoso em transtornos psiquiátricos e o uso simultâneo de outras substâncias pode afetar o tratamento e causar uma série de efeitos indesejáveis. O álcool é uma das substâncias mais consumidas no mundo, sua interação com ISRS pode aumentar os efeitos colaterais desse medicamento, sendo eles tontura, sonolência e dificuldade de concentração. Sobre o mecanismo de ação entre as drogas que compõe o ISRS e o álcool, não se sabe ao certo como ele ocorre. Porém, casos como o citalopram e o escitalopram não mostram, em sua administração associada ao álcool, o prejuízo da atividade cognitiva e motora. Ainda assim, a sua interação é considerada de gravidade moderada, devendo ser evitada durante todo o tratamento (LANÇA, 2014).

## **Resumo final**

A revisão sobre os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina descrita acima trouxe consigo uma síntese a respeito das principais características farmacológicas, mecanismos de ação, indicações e contra indicações e seus efeitos adversos e/ou tóxicos. Dessa maneira, foi possível observar que os ISRSs possuem uma vasta aplicação no tratamento de transtornos psiquiátricos, isso se dá, por apresentarem uma boa margem de segurança, no qual, são raros os casos de toxicidade, salvo em raros casos com o uso muito abusivo da dose

Apesar do uso seguro destas medicações, é necessário levar em consideração alguns cuida-

dos, como: a combinação com fármacos que aumentem também serotonina, a fim de evitar manifestações graves; contraindicações durante gravidez. Além de interrupções abruptas do tratamento, a fim de evitar abstinência.

Destarte, para garantia do uso adequado e seguro dos ISRSs, é essencial que o tratamento seja acompanhado por profissionais de saúde qualificados, para monitorização quanto a resposta do paciente ao medicamento, bem como o ajuste da dose conforme necessário. Cada paciente deve ser tratado de forma individual, já que, são observadas respostas diferentes em cada organismo. Portanto, uma abordagem exclusiva é fundamental para alcançar resultados positivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERNAZ, G.M. Uso de inibidores seletivos de recaptação (ISR) no tratamento clínico do transtorno de ansiedade generalizada. 2022. 36f. Trabalho de conclusão de curso - Universidade de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde, [s.l.], 2022.

BAHAR, M.A. *et al.* The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018 Dec;84(12):2704-2715. Doi: 10.1111/bcp.13741.

BOCUTTI, F.E. *et al.* O uso pré-natal de antidepressivos e risco de teratogenicidade e de resultados adversos na gravidez. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 35, n. 3, p. 48-56, Jun/Ago. 2021. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210809\\_084143.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210809_084143.pdf). Acesso em: 29 nov 2024.

DE BARROS, M.G. & DUARTE, F.S. Potenciais reações adversas relacionadas a antipsicóticos ou antidepressivos e fármacos associados em pacientes do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) “Esperança” de Recife. *VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde*, v. 32, n. 1, p. 56-69, 2020.

DEMARCHI, Mariana Eduarda *et al.* Inibidores seletivos de recaptação de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência? *Research, Society And Development*. [s.l.], v.9, n.9, p. 1-20. 2020

HOROWITZ, M. A., & TAYLOR, D. (2019). Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *The Lancet. Psychiatry*, 6 (6), 538–546. Jun/2019. Doi: 10.1016/S2215-0366(19)30032-X.

LAGERBERG, T. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study. *Neuropsicofarmacologia*. 2022; 47 (4); 817-823. Doi: 10.1038/s41386-021-01179-z.

LANÇA, T.M.N. Interações medicamentos - álcool com relevância clínica no ambulatório. 2014. Dissertação de Mestrado. Egas Moniz School of Health & Science (Portugal).

NUNES, A.M.S. Toxicidade dos Inibidores Seletivos de Serotonina no Homem. 2019. 80f. Monografia - UNIVERSIDADE COIMBRA, [s.l.], 2019.

SAVIOLI, F. Inibidores da recaptação de serotonina associados ao risco de sangramento em idosos submetidos à cirurgia ortopédica. *Einstein (São Paulo)*. 2019; 17 (4):eED5214. Doi: 10.31744/einstein\_journal/2019ED5214 OT-TONI.