

Capítulo 4

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA E SEROTONINA

IVAN JOSÉ DA SILVA¹

JÚLIA MAIDA DE SIQUEIRA SILVA¹

MARIA CAROLINA GUEDES DINIZ TEIXEIRA¹

MARIA PAULA CHAGAS DA SILVA¹

1. *Discente de Medicina Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS).*

Palavras-Chaves: Antidepressivo; Ansiedade; Depressão.

doi

10.59290/978-65-6029-215-4.4

INTRODUÇÃO

A ansiedade e a depressão são transtornos mentais prevalentes na sociedade e representam condições clínicas de extrema relevância que afetam profundamente a vida das pessoas. Essas condições psiquiátricas afetam não apenas o bem-estar emocional, mas também interferem nas esferas cognitivas, sociais e físicas dos indivíduos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 10% da população mundial sofre com transtornos mentais, o que corresponderia, aproximadamente, a 720 milhões de pessoas. A depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo e estima-se que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofrem com esse transtorno, de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde. Na América Latina, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão, além de ser o segundo país com maior prevalência nas Américas.

De acordo com a Pesquisa Vigitel 2021, um dos mais amplos inquéritos de saúde do país, em média, 11,3% dos brasileiros relataram ter recebido um diagnóstico médico de depressão. A frequência foi maior entre as mulheres (14,7%) em comparação com os homens (7,3%). Outra pesquisa da Universidade Federal de Pelotas e da Vital Strategies mostrou que os casos diagnosticados de depressão subiram de 9,6%, antes da pandemia, para 13,5% em 2022. Essas estatísticas, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), colocam o Brasil na ponta do ranking de países com mais pessoas depressivas no mundo. A OMS também revelou que os reflexos da pandemia promoveram um aumento de 25% nos casos de ansiedade e depressão em 2020. Em relação à ansiedade, o Brasil é líder no mundo em prevalência de transtornos de ansiedade, de acordo com uma

pesquisa da Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgada em 2017.

Novos dados divulgados de um levantamento nacional, o Covitel 2023 (Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis em Tempos de Pandemia) aponta que 26,8% dos brasileiros receberam diagnóstico médico de ansiedade. Um terço (31,6%) da população mais jovem, de 18 a 24 anos, é ansiosa — os maiores índices de ansiedade, líder dentre todas as faixas etárias no Brasil. As prevalências são maiores no Centro-Oeste (32,2%) e entre as mulheres (34,2%). Além disso, 12,7% relatam já terem recebido diagnóstico médico para depressão. As maiores prevalências estão na região Sul (18,3% de pessoas com depressão), entre as mulheres (18,1% delas já tiveram diagnóstico), e na faixa etária de 55 a 64 anos (17%), seguida pelos jovens de 18 a 24 anos (14,1%). Foram ouvidas 9.000 pessoas, de todas as regiões do Brasil.

Em relação às características de tais transtornos mentais prevalentes na sociedade brasileira, a ansiedade é caracterizada pela tensão e desconforto, que podem se tornar patológicos quando é exagerado, desproporcional e/ou interfere na qualidade de vida, gerando sentimentos de medo, apreensão e preocupação excessiva, levando, até mesmo, a sintomas físicos, dores no peito e distúrbios no sono. Já a depressão é a falta de energia, humor deprimido e tristeza profunda levando a perda de interesse nas atividades cotidianas e alterações de humor (BENETON *et al.*, 2021; LELIS *et al.*, 2020).

Especificamente sobre a fisiopatologia da depressão, ela é caracterizada por uma redução significativa dos níveis de neurotransmissores na fenda sináptica. Os principais neurotransmissores envolvidos são serotonina, noradrenalina e dopamina. Sendo assim, todo medicamento antidepressivo tem como objetivo elevar os níveis desses neurotransmissores na fenda,

por meio de diferentes mecanismos de ação (BRUNTON *et al.*, 2018).

Um importante exemplo de classe de medicamentos com ação antidepressiva e ansiolítica são os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina que, como o próprio nome sugere, possuem um mecanismo de ação que se baseia no impedimento da recaptação desses dois neurotransmissores nos terminais nervosos, o que aumenta a disponibilidade de ambos na fenda sináptica. Essa classe possui o mesmo mecanismo de ação dos Antidepressivos Tricíclicos (ADTs), mas o que difere uma classe da outra é a estrutura química e os efeitos adversos. É a diferença de estrutura química que promove essa divergência nos efeitos adversos. Os IRSNs não bloqueiam receptores colinérgicos, histaminérgicos ou alfa-adrenérgicos, um mecanismo que os ADTs promovem por não terem seletividade. Os IRSNs promovem menos efeitos adversos que os ADTs (BRUNTON *et al.*, 2018).

Como mencionado, os antidepressivos e ansiolíticos são medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), dessa maneira podem ocasionar alterações nervosas e de dependência. Os usos abusivos desses medicamentos surgem de muitas causas, dentre elas, erros em prescrições médicas de forma precipitada, automedicação, o próprio aumento das enfermidades psiquiátricas, falha na orientação e manutenção da prescrição sem um planejamento prévio do tempo de tratamento; e do usuário, com o uso inadequado da medicação, aumento da dosagem por iniciativa própria, uso de condutas para conseguir o receituário e a não realização do acompanhamento psicológico (SAGIORATO, 2016.). Além disso, o uso crônico dessas substâncias pode resultar na dependência química do paciente, sendo que a sua falta, gera alterações na vida social do indivíduo, como a insônia, sudorese, dores no corpo

ou até mesmo convulsões. Da mesma maneira, os usuários desconhecem os riscos no uso indiscriminado dos antidepressivos, ações como a ingestão de bebidas alcoólicas afetam ou potencializam a gravidade do problema (DEMARCHI *et al.*, 2020).

À medida que a pressão e o estresse da vida moderna aumentam, muitas pessoas buscam esses medicamentos como uma solução rápida para aliviar a ansiedade, a tristeza e a sobrecarga emocional. A dependência desses medicamentos para “levar uma vida normal” durante o dia, é uma questão complexa, pois o uso compulsivo desses fármacos se enquadra como Transtorno por Uso de Substâncias, geralmente apresentam pensamentos, comportamentos e funções cognitivas alteradas, isso ressalta o grande desejo e dificuldade de largá-la. Segundo outras literaturas, a falta de compreensão e entendimento acerca da farmacologia, da mesma forma saber sobre a dependência desses remédios, causa a suposta sujeição a eles (DEMARCHI *et al.*, 2020).

Segundo a Clínica Jequitibá (2020) o abuso de substância é caracterizado pelo uso incorreto da medicação e em excesso, chegando assim, em algum momento, ao ponto de a falta dessa substância causar abstinência, essa surge da interrupção após 5 a 10 dias o que resulta nos impactos sociais e sintomáticos apresentados (FÁVERO *et al.*, 2017).

Fica evidente que cabe aos profissionais, uma conduta transparente e direcionada junto ao paciente, a fim de objetivar um tratamento seguro, transmitindo ao paciente todas as informações necessárias para um bom progresso clínico (SAGIORATO, 2016).

Medicamentos

Dentro desta classe, existem vários medicamentos eficazes no tratamento da ansiedade e

depressão, que possuem divergências com relação a seletividade em seu mecanismo de ação, efeitos adversos, indicações e contra indicações. Dentre eles, podemos citar alguns exemplos, como: Sertralina, Fluoxetina, Citalopram e Escitalopram.

Sertralina

Mecanismo de ação:

A sertralina, ou cloridrato de sertralina, é do grupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), sendo um medicamento com efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Possui como mecanismo de ação a inibição da recaptação da serotonina, neurotransmissor responsável pela regulação do humor e bem-estar, resultando em um aumento da concentração desse neurotransmissor na fenda sináptica, portanto aumenta a sua disponibilidade no cérebro, atuando nos núcleos da rafe no Sistema Nervoso Central. Em receptores pós-sinápticos excitatórios sua ação seletiva potencializa a transmissão serotoninérgica, sendo um inibidor específico da terminação nervosa pré-sináptica. Esse fármaco, possui farmacocinética linear (sua concentração é proporcional à dose administrada), com um tempo de meia-vida de 26 horas, fração livre de cerca de 2%, atingindo 98% de fração ligada à proteínas plasmáticas. Sua biotransformação ocorre através das enzimas do CYP450, principalmente a CYP2D6 e CYP2C9, sendo metabolizado em desmetilsertralina, tendo uma excreção por via gastrointestinal e renal. Sendo sempre necessário a observação das interações medicamentosas (COUTO & CHRISTOFF, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Indicações e contraindicações:

A sertralina é um fármaco vendido apenas com receita médica, sendo utilizado para o tratamento da depressão, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social, estresse pós-traumático e pode ser usado para o

transtorno disfórico pré-menstrual e bulimia nervosa, sendo necessário o acompanhamento em pacientes com risco de suicídio e em pacientes diabéticos pelo risco de alteração no controle glicêmico (ZAHED *et al.*, 2017). É contraindicado durante a gravidez e lactação, pois pode atravessar a placenta e ser excretada no leite materno, e em casos de hipersensibilidade ao medicamento (RODRIGUEZ & FAJARDO, 2018; SANTOS *et al.*, 2019).

Efeitos adversos:

O cloridrato de sertralina possui como efeitos adversos, principalmente, náuseas, diarreia, insônia, sonolência, agitação, tremores, sudorese, diminuição da libido e disfunção sexual. Pode apresentar ganho de peso, hiponatremia e alterações na função hepática, porém são menos presentes. Como possui uma margem terapêutica ampla diminui a chance de toxicidade, porém em casos de superdosagem ou uso inadequado, pode apresentar arritmias cardíacas, convulsões e alterações na função renal. Esses efeitos são variáveis de acordo com o paciente, dose utilizada e interações com outros medicamentos (VAZ *et al.*, 2022; RODRIGUEZ & FAJARDO, 2018; SANTOS *et al.*, 2019).

Fluoxetina

Mecanismo de ação:

A fluoxetina é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Ela tem como mecanismo de ação inibir a absorção de serotonina pelos neurônios. Esse neurotransmissor, quando tem os seus níveis baixos no SNC, pode resultar em problemas como depressão, síndrome do pânico, ansiedade e sintomas obsessivo-compulsivos. É um medicamento vendido somente sob prescrição médica e pode ser encontrado em forma de cápsulas, comprimidos ou solução em gotas.

Indicação e contraindicação:

A principal indicação da fluoxetina é para o tratamento da depressão. Contudo, esta não é a única. A fluoxetina também trata outros distúrbios de origem psiquiátrica, como transtorno obsessivo-compulsivo, bulimia nervosa, e transtorno da compulsão alimentar periódica, por exemplo (BRUNTON *et al.*, 2018).

A principal contraindicação da fluoxetina é usá-la em pacientes que estejam tomando, ou tenham tomado nas últimas 2 semanas, medicamentos pertencentes à classe dos inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Apesar de não ser uma contraindicação, a fluoxetina costuma ser evitada durante a gravidez, pois não é o antidepressivo mais seguro para gestantes. O mesmo vale para mulheres que estão em período de amamentação. A fluoxetina deve ser utilizada com maior cautela em pacientes portadores de diabetes mellitus, pois gera um maior risco de crises hipoglicêmicas. Esse antidepressivo também deve ser evitado em pacientes em fase maníaca do distúrbio bipolar, podendo agravar e intensificar esses sintomas. Também é um medicamento contraindicado para crianças menores de 8 anos. É também necessário evitar o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento com fluoxetina, porque a interação dos dois pode causar efeitos adversos como tontura, sonolência, dificuldade de concentração, problemas de raciocínio e julgamento (BRUNTON *et al.*, 2018).

Efeitos adversos:

Os efeitos colaterais costumam se manifestar nas duas primeiras semanas do uso, em função de uma brusca alteração nos níveis serotoninérgicos. Como são resultados da adaptação do organismo, os efeitos variam de pessoa para pessoa. As ocorrências mais comuns nos primeiros dias de uso são: perda de apetite, sonolência, dor de cabeça, insônia, ansiedade, fra-

queza, náuseas, diarreia, dor de estômago, redução da libido, retardo na ejaculação, impotência sexual, tremores, irritabilidade e agitação. Outros efeitos colaterais, bem menos frequentes que os que já foram citados, são: visão turva, calafrios, boca seca, vertigem, palpitações e pulsação acelerada, alteração do paladar, sonhos estranhos ou pesadelos, vômitos, nariz entupido, dor de garganta, sangramentos e hemorragias ginecológicas, suor em excesso, erupções e/ou coceira na pele, ondas de calor ou rubor, bruxismo, rigidez muscular, ataques de pânico, alucinações, pensamentos suicidas, confusão mental e prisão de ventre (BRUNTON *et al.*, 2018).

Citalopram

Mecanismo de ação:

O Citalopram é um medicamento antidepressivo que pertence à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), ou seja, aumentando sua disponibilidade no cérebro. Amplamente utilizado no tratamento da depressão e de transtornos de ansiedade, o Citalopram é conhecido por seu papel na correção dos desequilíbrios químicos no cérebro, especialmente em relação à serotonina, um neurotransmissor que desempenha um papel fundamental no humor e nas emoções, além disso, essa classe de medicamento é bastante aceita por ser usada menos vezes ao dia e produzindo menos efeitos colaterais. Ao aumentar a disponibilidade de serotonina no cérebro, o Citalopram ajuda a aliviar os sintomas da depressão, tais como tristeza persistente, perda de interesse e energia reduzida. Além disso, esse medicamento também pode ser utilizado em outros transtornos, como o transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (MOTTA *et al.*, 2021).

Indicação e Contraindicação:

Este fármaco é indicado no tratamento de depressão em idosos, pois geram menos interações medicamentosas e menos reações adversas. Em segundo lugar, esse medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao citalopram e seus componentes, não deve ser usado simultâneo a Inibidores de Monoamino Oxidase (IMAOs), além disso, não deve ser utilizado junto a linezolida, também, é contraindicado para pacientes que possuem prolongamento do intervalo QT (MOTTA *et al.*, 2021).

Efeitos adversos:

Caso seja usado de forma indiscriminada, o Citalopram pode causar, de forma grave: infarto do miocárdio, prolongamento de QT, hemorragia, acidente cerebrovascular, pensamentos suicidas. Em efeitos comuns estão: diminuição de apetite junto a redução do peso, agitação, diminuição da libido, ansiedade, nervosismo, confusão, sonhos anormais, orgasmo anormal em mulheres; além de distúrbios nervosos como insônia, sonolência, tontura, problemas de audição, distúrbios gastrointestinais, boca seca, náuseas, diarreia, vômitos, distúrbios da pele e tecido subcutâneo, como sudorese e alergias (MOTTA *et al.*, 2021).

Escitalopram

Mecanismo de ação:

O escitalopram é um medicamento usado para controlar e tratar transtornos depressivos maiores e de ansiedade generalizada. É o enantiômetro S do citalopram e é o mais seletivo dos ISRSs. O mecanismo de ação dos ISRSs, como exemplo, o Escitalopram, é exercido pela ligação à proteína transportadora de serotonina dependente de sódio (SERT) localizada no neurônio pré-sináptico. O SERT funciona por meio da recaptação da serotonina da fenda sináptica para o neurônio pré-sináptico. Quando o SERT

é inativado pelo escitalopram, isso aumenta a quantidade de serotonina na fenda sináptica (KASPER *et al.*, 2009).

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) modula uma ampla gama de processos comportamentais humanos, que incluem humor, percepção, memória, raiva, agressão, medo, resposta ao estresse, apetite, dependência e sexualidade. Para que isso aconteça, regiões do cérebro como regiões corticais, límbicas, mesencéfalo e rombencéfalo expressam múltiplos receptores de serotonina. (BERGER *et al.*, 2009). Existem cinco receptores principais de serotonina, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₄, 5-HT₆ e 5-HT₇, no cérebro. No total, existem 15 receptores de serotonina conhecidos, e eles também estão presentes fora do sistema nervoso central (YOHN *et al.*, 2017).

Indicação e Contraindicação:

Esse fármaco é administrado por via oral. Está disponível na forma de solução oral de 1 mg/mL e comprimidos de 5 mg, 10 mg ou 20 mg. É tomado uma vez por dia, com ou sem alimentos. A dose inicial típica de escitalopram é de 10 mg. Após uma semana, a dose pode ser aumentada para obter o controle adequado dos sintomas. Uma redução de dose de 4 semanas é recomendada ao trocar escitalopram de outro ISRS. O escitalopram pode ser usado off-label, de modo aprovado pela FDA (Food and Drug Administration), para transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno disfórico pré-menstrual e sintomas vasomotores da menopausa (LANDY *et al.*, 2022).

A farmacocinética do escitalopram é linear e proporcional à dose em uma faixa de dose de 10 a 30 mg/dia. A absorção não é afetada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal. O tempo para atingir o pico de concentração plasmática é de aproximadamente 5 horas. As

concentrações plasmáticas no estado estacionário são alcançadas em 1-2 semanas. O escitalopram tem um alto volume de distribuição (12 L/kg), baixa ligação às proteínas plasmáticas (56%) e não é provável que cause interações com drogas altamente ligadas às proteínas (RAO, 2007).

Esse medicamento é metabolizado no fígado pelas enzimas do citocromo P450: CYP3A4 e CYP2C19 em S-desmetilcitalopram (S-DCT) e S-di-desmetil citalopram (S-DDCT). Nos últimos anos, a atividade da enzima hepática CYP2C19 foi avaliada pela farmacogenética como determinante para contraindicar o uso de escitalopram. O CYP2C19 metaboliza o escitalopram e agora é possível avaliar a atividade enzimática de um paciente individual por meio de testes genéticos. Metabolizadores fracos, ou aqueles com atividade reduzida dessa enzima, apresentam concentrações mais altas de escitalopram em sua corrente sanguínea e, portanto, correm maior risco de reações adversas a medicamentos. Se o status da enzima CYP2C19 for conhecido e for fraco, é razoável avaliar se o uso de escitalopram é necessário ou se devem ser feitos ajustes na dose para evitar reações adversas graves ao medicamento. A meia-vida terminal do escitalopram varia de 27 a 33 horas e seus metabólitos são excretados na urina (KEKS *et al.*, 2016).

Efeitos adversos:

O escitalopram e os ISRS têm um perfil de toxicidade mais baixo do que os antidepressivos mais antigos. Apesar disso, eles têm sido associados a efeitos adversos significativos. Os efeitos adversos mais comumente observados relatados são; insônia, disfunção sexual (principalmente diminuição da libido, anorgasmia e atraso ejaculatório masculino), náusea, aumento da sudorese, fadiga e sonolência. O prolongamento do intervalo QT e a síndrome da serotonina estão entre os efeitos adversos raros,

porém graves, causados pelo escitalopram. Antes de prescrever escitalopram, uma avaliação de risco adequada para reações de hipersensibilidade a outros medicamentos (especialmente antidepressivos e ISRSs), possível prolongamento do intervalo QT e síndrome serotoninérgica é indicada para todos os pacientes (DODD *et al.*, 2011). Embora seja uma contraindicação relativa, o risco de prolongamento do intervalo QT é uma consideração ao iniciar o escitalopram. Uma história familiar de síndrome do QT longo ou morte cardíaca súbita e prematura deve ser avaliada. O uso concomitante de outros medicamentos que podem causar síndrome do intervalo QT prolongado, incluindo antipsicóticos (especialmente antipsicóticos típicos mais antigos), também deve ser cuidadosamente avaliado (BEACH *et al.*, 2018).

O prolongamento do QT é definido como um intervalo QT corrigido em um EKG superior a 500 ms ou um aumento de um intervalo basal de mais de 60 ms. O prolongamento do intervalo QT pode causar arritmias cardíacas potencialmente fatais, incluindo torsades de pointes (TdP), um subtipo de Taquicardia Ventricular Polimórfica. O mecanismo de prolongamento do intervalo QT envolve o bloqueio da corrente retificadora interna, prolongando a fase 3 da repolarização cardíaca (HASNAIN *et al.*, 2013). O prolongamento do intervalo QTc é uma relação dose- dependente (COOKE & WARING *et al.*, 2013).

A síndrome da serotonina, um efeito colateral potencialmente fatal, resulta do excesso de serotonina nos sistemas nervoso periférico e central. Esta condição médica pode levar a sintomas de excitação neuromuscular e estimulação autonômica. A síndrome serotoninérgica é mais provável de ocorrer em pacientes que tomam ISRSs em altas doses, que tiveram overdose ou pacientes que tomam mais de um medicamento serotoninérgico, especialmente se

eles funcionam por mecanismos diferentes (um ISRS mais um inibidor da monoamina oxidase, por exemplo). Os sintomas da síndrome da serotonina podem incluir instabilidade autonômica, como taquicardia, hipertensão, tontura, diaforese, rubor, midríase e aumento da temperatura (acima de 38 graus Celsius). As características clínicas são náuseas, vômitos, diarreia e alterações do estado mental, como agitação, delírio, alucinações, sonolência e coma. Sinais neuromusculares também podem estar presentes, incluindo incoordenação, rigidez, clônus, hiperreflexia, tremores e hipertonidade. Há relatos de casos graves apresentando alterações no eletrocardiograma e convulsões. Antes de tentar outra terapia antidepressiva, recomenda-se um desmame de quatro semanas para evitar causar a síndrome serotoninérgica (SCOTTON *et al.*, 2019; BRUGGEMAN & O'DAY, 2022; HADDAD, 1998).

O escitalopram pode causar também uma síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH induzida por ISRS), levando à hiponatremia, especialmente em pacientes idosos. Dependendo da gravidade da hiponatremia, os sintomas podem variar de anorexia, náusea, vômito, fadiga e dor de cabeça a condições mais graves, como; estado mental alterado, convulsões e até coma. Este medicamento é contraindicado para pacientes com história de reações de hipersensibilidade ao escitalopram ou citalopram (KIRPEKAR & JOSHI, 2005).

A coadministração de um inibidor da monoamina oxidase (IMAO) também é contraindicada com escitalopram devido ao risco de causar síndrome serotoninérgica. Os IMAOs incluem fenelzina, selegilina, isocarboxazida e selegilina (SABRI *et al.*, 2022). Outros medicamentos contraindicados devido à possibilidade de induzir a síndrome serotoninérgica incluem:

antidepressivos, triptanos, fentanil, lítio, tramadol, triptofano, buspirona, anfetaminas e erva de São João. Drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina, como azul de metileno intravenoso, linezolida, MAOIs e outros medicamentos psiquiátricos, também são contraindicadas (SCOTTON *et al.*, 2019; GATTI M *et al.*, 2021).

Interações medicamentosas

No cenário clínico, as interações medicamentosas emergem como um fenômeno crucial e complexo, que influencia diretamente a eficácia dos tratamentos e a segurança do uso dos medicamentos pelos pacientes.

As interações medicamentosas ocorrem através de uma variedade de mecanismos, que podem incluir desde a competição por enzimas metabólicas até a modulação dos receptores celulares. Essas interações podem resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, que vão desde a diminuição da eficácia terapêutica até o surgimento de efeitos adversos graves. Compreender a natureza desses mecanismos é essencial para identificar e mitigar os riscos associados às terapias medicamentosas. O impacto das interações medicamentosas na saúde pública é significativo, contribuindo para a morbidade, a mortalidade e os custos associados aos cuidados de saúde. Fatos demonstraram que as interações medicamentosas representam uma das principais causas de reações adversas a medicamentos, muitas das quais poderiam ser evitadas com uma abordagem mais cuidadosa e informada na prescrição e no uso de medicamentos, evitando seu abuso e consequentemente mitigando consequências.

A prática clínica enfrenta uma série de desafios e complexidades relacionados às interações medicamentosas, incluindo a dificuldade na identificação e prevenção dessas interações,

a falta de conscientização por parte dos profissionais de saúde e dos pacientes, que por falta de informação acabam contribuindo para uma maior taxa de interações cada vez mais presentes nos dias atuais.

Os inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina não fogem dessas interações, com isso, provocam muitos efeitos indesejáveis nos usuários desses medicamentos.

Sertralina

Após a administração oral, a sertralina é absorvida no trato gastrointestinal e alcança rapidamente a circulação sanguínea. Ela sofre extenso metabolismo hepático, principalmente pelo sistema enzimático CYP450, com destaque para a CYP2B6 e CYP2C19, resultando em vários metabólitos inativos. Além disso, a ligação da sertralina à albumina plasmática é alta, o que pode afetar sua distribuição nos tecidos e sua disponibilidade para ação terapêutica. Devido ao seu metabolismo pelo sistema enzimático CYP450, a sertralina pode interagir com outros medicamentos que também são substratos, indutores ou inibidores dessas enzimas (CHENO *et al.*, 2019).

A rifampicina, por exemplo, é um antibiótico usado no tratamento da tuberculose e de outras infecções bacterianas. Este medicamento é conhecido por induzir as enzimas do sistema CYP450, incluindo a CYP2B6 e a CYP2C19. Ao ser coadministrado com sertralina, a rifampicina pode aumentar o metabolismo hepático da sertralina, resultando em níveis sanguíneos reduzidos e uma diminuição da eficácia terapêutica da sertralina (DE MORAES *et al.*, 2023).

A fluoxetina é outro antidepressivo, pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), é um potente inibidor da CYP2C19, entre outras enzimas do sis-

tema CYP450. Quando administrada concomitantemente com sertralina, a fluoxetina pode inibir o metabolismo hepático da sertralina, resultando em níveis plasmáticos elevados de sertralina e um aumento potencial dos efeitos terapêuticos ou adversos (JÚNIOR *et al.*, 2021)

A varfarina é um anticoagulante oral que atua inibindo a ação da vitamina K epóxido redutase, uma enzima essencial para a síntese dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X) no fígado. A inibição da síntese desses fatores de coagulação reduz a capacidade do sangue de formar coágulos, prevenindo a trombose e embolia. A ligação alta da sertralina à albumina plasmática pode deslocar a varfarina de suas proteínas transportadoras, aumentando sua fração livre no plasma e, portanto, sua atividade anticoagulante, levando a um aumento significativo do Tempo de Protrombina (TP) e do Risco de Hemorragias (CHENO *et al.*, 2019).

Citalopram

O Citalopram possui algumas interações importantes que quando usadas de forma indiscriminada resulta em efeitos negativos no organismo. Casos de reações graves e algumas vezes fatais foram relatadas em pacientes recebendo um ISRS em combinação com um inibidor da monoamina oxidase (IMAO), incluindo o IMAO irreversível selegilina, os IMAOs reversíveis moclobemida e linezolida e em pacientes que tenham descontinuado recentemente ISRS e iniciaram com um IMAO. Em alguns casos os pacientes apresentaram sintomas semelhantes à síndrome serotoninérgica. Sintomas de uma interação medicamentosa com um IMAO incluem: hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais, alterações

do estado mental que incluem confusão, irritabilidade e agitação extrema progredindo para delírio e coma (MOTTA *et al.*, 2021).

A coadministração de uma dose única de pimozida 2 mg em indivíduos tratados com Bromidrato de Citalopram racêmico 40 mg/dia durante 11 dias causou um aumento na ASC e Cmax da pimozida, embora não consistentemente em todo o estudo. A co-administração de pimozida e Bromidrato de Citalopram resultou num aumento médio do intervalo QTc de aproximadamente 10 ms. Devido a interação observada com uma baixa dose de pimozida, a administração concomitante de Bromidrato de Citalopram e pimozida é contraindicada (MOTTA *et al.*, 2021).

Entre outras interações estão, interações dinâmicas entre ISRSs e produtos fitoterápicos que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem ocorrer, resultando num aumento da incidência de reações adversas. Interações farmacocinéticas não foram investigadas. Os ISRS's podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução ao utilizar concomitantemente outros medicamentos capazes de diminuir o limiar de convulsão (por exemplo, os antidepressivos [tricíclicos, ISRS], neurolépticos [fenotiazinas, tioxantenos e butirofenonas]), mefloquina, bupropiona e tramadol) (MOTTA *et al.*, 2021).

Não foram realizados estudos farmacodinâmicos e farmacocinéticos entre citalopram e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Entretanto, não se pode descartar um efeito aditivo entre esses medicamentos e citalopram. Desta forma, a coadministração de citalopram e medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antiarrítmicos Classes IA e III, antipsicóticos (exemplo: derivados de fenotiazina, pimozida e haloperidol), antidepressivos tricíclicos, alguns agentes antimicrobianos (exemplo: esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV,

pentamidina e antimaláricos particularmente halofantrina), alguns anti histamínicos (astemizol e mizolastina) e etc., somente devem ser prescritos após uma avaliação criteriosa (MOTTA *et al.*, 2021).

Cimetidina: inibidores potentes da CYP2D6, 3A4 e 1A2 podem causar aumento moderado nos níveis de citalopram. Recomenda-se cautela na administração de citalopram combinado à cimetidina. Pode ser necessário um ajuste da dose (MOTTA *et al.*, 2021).

Fluoxetina

A Fluoxetina é um medicamento com algumas contraindicações bastante restritas devido aos seus efeitos colaterais em determinados grupos de pacientes. Por exemplo, ele não pode ser utilizado por crianças, gestantes e/ou mulheres em período de amamentação. Além disso, também é um medicamento que pode interferir ativamente na ação de outros medicamentos, como benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes (SZOKE-KOVACS *et al.*, 2020).

Uma interação medicamentosa altamente conhecida e grave da fluoxetina é a sua interação com os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs). Os IMAOs são psicofármacos que atuam no aumento de neurotransmissores dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, visto que inibem a monoamina oxidase, enzima responsável pela degradação metabólica dos mesmos. É uma classe de medicamentos bem reservada, utilizada em situações específicas, pois são altamente interativos com outras drogas e até mesmo com alguns tipos de alimentos, e também podem ser letais em situações de overdose. Seu uso mais comum é em casos refratários, por exemplo em pacientes que já fizeram tratamento de depressão com outras classes e não obtiveram sucesso. Alguns exemplos de medicamentos mais conhecidos dessa

classe são Hidrazina, Tranilcipromina e Moclobemida (HIRSCH & BIMBAUM, 2021).

As consequências mais importantes das interações medicamentosas com os IMAOs estão relacionadas com crises hipertensivas e com a síndrome serotoninérgica. No caso da interação IMAO vs fluoxetina, a síndrome serotoninérgica é o que mais preocupa. Essa síndrome resulta de uma alta estimulação de receptores serotoninérgicos no SNC e, nesse caso, é causada por um efeito de sinergismo entre dois medicamentos que atuam elevando os níveis de neurotransmissores serotoninérgicos a nível cerebral.

Os sinais e sintomas dos portadores dessa síndrome podem variar, assim como a gravidade dos mesmos. Mas, comumente se resumem a ansiedade, inquietação, agitação e sobressaltos, como confusão mental e delírio. O paciente também pode apresentar tremores e/ou espasmos musculares, taquicardia, rigidez de musculatura, aumento da temperatura corporal, sudorese, calafrios, vômitos e diarreia. Esses sintomas geralmente iniciam 24h após a ingestão dos medicamentos, e cessam também após 24h de duração, podendo durar mais a depender do tempo necessário para o corpo metabolizar o medicamento (TANEN *et al.*, 2023).

Assim como vem escrito inclusive na própria bula da fluoxetina, é expressamente contraindicado o uso da mesma em pacientes que estão em uso de IMAO. Caso o paciente esteja em uso de IMAO, para que ele possa consumir a fluoxetina, ele deve suspender o uso do IMAO e esperar, no mínimo, 14 dias após a suspensão para iniciar o tratamento com a fluoxetina. O paciente deve deixar um intervalo de pelo menos 5 semanas ou mais (a depender de uma avaliação médica, principalmente se a fluoxetina foi prescrita para tratamento crônico e/ou em altas doses) após a suspensão do tratamento com fluoxetina e o início de um tratamento com IMAO. O uso combinado de fluoxetina com um

IMAO pode, além dos eventos adversos graves já citados, ser fatal ao paciente (SZOKE-KOVACS *et al.*, 2020).

SIADH relacionada ao uso de antidepressivo

Apesar de diversas comprovações dos benefícios e da melhoria na qualidade de vida das pessoas que fazem seu uso, um outro problema do uso dos inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina, como o Escitalopram, é a sua capacidade de induzir uma síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético (SIADH induzida por ISRNS), resultando potencialmente em hiponatremia, particularmente em pacientes idosos. O mecanismo dessa capacidade não está totalmente esclarecido na literatura, mas sabe-se que existem três mecanismos capazes de aumentar a atividade do ADH: a diminuição do volume sanguíneo arterial efetivo, a SIADH causada por medicamentos (por exemplo, ISRS) e a deficiência de cortisol, um hormônio que exerce um efeito inibitório na liberação de ADH, ou seja, quando o cortisol diminui, o ADH é liberado em grandes quantidades (RONDON & BADIREDDY 2023). Pensa-se que os ADs podem provocar a estimulação direta ou indireta da liberação de ADH, possivelmente mediante a estimulação da serotonina com atividade aumentada, ou que modulam a ação da ADH no rim causando retenção de água e hiponatremia (COSTA & MARINS 2018).

Com o envelhecimento da população e os crescentes relatos de casos de hiponatremia associada ao uso de antidepressivos (AD), é indispensável rever o conhecimento existente de modo a conhecer melhor a prevalência, mecanismos, classes mais frequentemente associadas e métodos de prevenção.

Sobre a fisiologia, a excreção de água é fortemente regulada pelo hormônio antidiurético

(ADH), sintetizado no hipotálamo e armazenado na glândula pituitária posterior. Alterações na tonicidade levam ao aumento ou à supressão da secreção de ADH. O aumento da secreção de ADH causa reabsorção de água nos rins e a supressão causa o efeito oposto. Os barorreceptores no seio carotídeo também podem estimular a secreção de ADH, mas são menos sensíveis do que os osmorreceptores. Os barorreceptores desencadeiam a secreção de ADH devido à diminuição do volume circulante efetivo, náuseas, dor, estresse e medicamentos. A Síndrome de secreção inapropriada de ADH é uma condição em que a secreção inadequada de ADH, apesar do volume plasmático normal ou aumentado, causa diminuição da excreção de água pelos rins, levando à hiponatremia. A SIADH é um diagnóstico de exclusão, pois não existe um exame único para confirmar o diagnóstico (COSTA & MARINS 2018).

Os sintomas de hiponatremia são extremamente variáveis e estão associados à rapidez da diminuição dos níveis séricos de sódio. Enquanto os pacientes, com uma diminuição aguda e precipitada dos níveis séricos de sódio apresentam frequentemente sinais e sintomas reveladores como ataxia, delírio, confusão e convulsões, os pacientes com hiponatremia crônica ligeira podem ser assintomáticos ou podem apresentar sintomas inespecíficos de fadiga, letargia e anorexia, que também são sintomas de depressão. Isto é problemático porque a hiponatremia induzida por ISRS evolui lentamente, muitas vezes resultando na atribuição errada de sintomas de hiponatremia à depressão ou ao agravamento de condições médicas subjacentes. Os critérios diagnósticos para SIADH incluem: hiponatremia hipotônica; urina menos diluída do que o máximo (U_{osm} geralmente > 100 mOsm/kg); perda urinária de sódio (geral-

mente > 20 mEq/L); euvolemia clínica; e funções renais, adrenais e tireoidianas normais. (ROMERO *et al.*, 2007).

Quando existe a suspeita de que a hiponatremia está associada ao uso de um AD, a primeira coisa a se fazer é a suspensão do fármaco, sempre que clinicamente apropriado, após a qual a maioria dos casos leves reverte totalmente. Entretanto, casos leves de hiponatremia assintomática, pode haver uma normalização espontânea do Na^+ sérico com a continuação da terapêutica, podendo ser suficiente uma restrição de fluidos com monitorização constante. Caso os valores retornem à normalidade, a ingestão de fluidos pode, muitas vezes, deixar de ser restrita.

O tratamento da hiponatremia deve ser individualizado, avaliando-se os riscos das complicações de hiponatremia e os riscos da correção. É importante levar em conta a rapidez da instalação da hiponatremia, o seu grau, duração e sintomatologia e a presença ou ausência de fatores de risco para complicações neurológicas. Se não forem tratados ou forem tratados de forma inadequada, os pacientes com hiponatremia podem desenvolver rabdomiólise, alteração do estado mental, convulsões e até coma (COSTA & MARINS 2018).

Resumo final

Diante disso, fica evidente que a ansiedade e a depressão são transtornos mentais que têm se tornado cada vez mais prevalentes na sociedade, afetando negativamente a vida das pessoas em diversos aspectos emocionais, cognitivos, sociais e físicos. Essas condições psiquiátricas representam um problema de extrema relevância, visto que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, inclusive no Brasil, onde se observa uma alta incidência tanto de depressão quanto de ansiedade (LANDY *et al.*, 2022).

As estatísticas mostram um preocupante aumento nos diagnósticos de ansiedade e depressão, especialmente após a pandemia, com uma notável prevalência desses transtornos entre os brasileiros, especialmente nas faixas etárias mais jovens. As causas para esse aumento incluem a pressão e o estresse da vida moderna, bem como a maior conscientização e busca por diagnósticos e tratamentos (MOTTA *et al.*, 2021)

Em resumo, a fisiopatologia da depressão envolve a diminuição dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina na fenda sináptica. Os medicamentos antidepressivos têm como objetivo aumentar esses neurotransmissores através de diferentes mecanismos de ação.

O tratamento para esses transtornos geralmente envolve o uso de antidepressivos e ansiolíticos, medicamentos que atuam no sistema nervoso central e podem ser eficazes no alívio dos sintomas. No entanto, o uso inadequado e o abuso dessas substâncias podem levar a consequências significativas, incluindo a dependência química, agravando ainda mais os problemas sociais e de saúde dos pacientes (BRUNTON *et al.*, 2018).

Percebe-se que em relação aos medicamentos que atuam no tratamento da ansiedade e da

depressão, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são uma classe amplamente utilizada. O mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação do neurotransmissor, serotonina, da fenda sináptica para o neurônio pré-sináptico. Assim, a serotonina aumenta na fenda sináptica e torna-se mais disponível para exercer os efeitos antidepressivos e ansiolíticos esperados ao se ligar em seus receptores. Os principais fármacos que atuam com esse mecanismo são: Sertralina, Fluoxetina, Citalopram e Escitalopram. Apesar de todos apresentarem o mesmo mecanismo de ação, algumas particularidades farmacológicas tornam-nos mais apropriados para determinadas situações clínicas. De forma geral, os ISRS possuem uma menor toxicidade quando comparados aos medicamentos mais antigos e são bem aceitos pela maioria dos pacientes. Entretanto, atualmente, o uso abusivo e indiscriminado desse psicofármaco é um problema na sociedade e pode acarretar em diversas consequências para a saúde física e mental, como a dependência química, insônia, náuseas e cefaleia. Assim, a orientação médica é fundamental para que os pacientes tenham segurança e melhora clínica eficiente quando estiverem em uso desses medicamentos (BRUNTON *et al.*, 2018)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENETON, E.R. *et al.* Sintomas de depressão, ansiedade e estresse e uso de drogas em universitários da área da saúde. Revista da SPAGESP, v. 22, n. 1, p. 145-159, 2021. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-29702021000100011&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 21 jul 2024.
- BERGER, M. *et al.* A biologia expandida da serotonina. Annu Rev Med.2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864293/>. Acesso em: 25 jul 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Na América Latina, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão. Publicado em 22/09/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/na-america-latina-brasil-e-o-pais-com-maior-prevalencia-de-depressao>. Acesso em: 8 jul 2024.
- BRUGGEMAN, C. & O'DAY, C.S. StatPearls [Internet]. Publicação StatPearls; Treasure Island (FL): 5 de julho de 2022. Toxicidade seletiva do inibidor de recaptação de serotonina. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521236/>> Acesso em: 25 jul 2024.
- BRUNTON, L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. Randa Hilal Dandan, Bjorn C. Knollmann. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018. Ebook. (1 recurso online). ISBN 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788580556155>. Acesso em: 25 jul 2024.
- CASTILLO, A. *et al.* Transtornos de ansiedade. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 22, p. 20-23, 2000. Doi: 10.1590/S1516-44462000000600006 .
- COOKE, M.J. & WARING, W.S. Citalopram e toxicidade cardíaca. European Journal of Clinical Pharmacology. Abr 2013;69(4):755-60. Doi: 10.1007/s00228-012-1408-1.
- COUTO, D. & CHRISTOFF, R. Sertralina: Mecanismo de ação, farmacocinética e indicações. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, v. 18, n. 4, p. 559-566, 2017.
- DEMARCHI, M. *et al.* Inibidores seletivos de recaptação de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência? Research, Society and Development 9.9 (2020): e815998035- e815998035. Doi: 10.33448/rsd-v9i9.8035.
- DODD, S. *et al.* Uma declaração de consenso para diretrizes de monitoramento de segurança de tratamentos para transtorno depressivo maior. Aust NZJ Psiquiatria. 2011. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3190838/>> Acesso em: 25 jul 2024.
- FÁVERO, V. *et al.* Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade? visão Acadêmica.Curitiba, 2017; Out/Dez18(4):2-2. Doi: 10.5380/acd.v18i4.57820.
- HADDAD, P. Síndrome de descontinuação do ISRS. Journal of Psychopharmacology. 1998; 12(3):305-13. Doi: 10.1177/026988119801200311.
- HASNAIN, M. *et al.* Escitalopram e prolongamento do intervalo QTc. Journal of Psychiatry and Neuroscience. 2013 Jul;38(4):E11. Doi: 10.1503/jpn.130055
- KASPER, S. *et al.* Diferenças na dinâmica da ocupação do transportador de recaptação de serotonina podem explicar a eficácia clínica superior do escitalopram versus citalopram. International Clinical Psychopharmacology. 2009 May;24(3):119-25. Doi: 10.1097/YIC.0b013e32832a8ec8.
- KEKS, N. *et al.* Trocando e interrompendo os antidepressivos. Australian Prescriber. 2016 Jun;39(3):76-83. Doi: 10.18773/austprescr.2016.039.
- KIRPEKAR, V. & JOSHI, P. Síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) associada ao uso de citalopram. Indian J Psychiatry. 2005 Apr;47(2):119-20. Doi: 10.4103/0019-5545.55960.

LANDY, K. *et al.* Escitalopram. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 24, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557734/>> Acesso em: 25 jul 2024.

LELIS, K. *et al.* Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental, 2020 23:9-14. Doi: 10.19131/rpesm.0267.

MOTTA, A. *et al.* Citalopram Disponível em: <<https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/530645/Citalopram.pdf/>>. Acesso em: 10 jul. 2023.

RODRIGUEZ, M. & FAJARDO, V. Sertralina na depressão maior e no transtorno obsessivo-compulsivo. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 40, n. 4, p. 425-433, 2018.

SABRI, M. *et al.* :StatPearls [Internet]. Publicação StatPearls; Ilha do Tesouro (FL): 11 de junho de 2022. Inibidores da MAO. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491327/>. Acesso em: 25 jul 2024.

SAGIORATO, E.C. Abuso de antidepressivos tricíclicos: um plano de intervenção para a equipe de saúde da família São Judas, Município de Ouro Fino - Minas Gerais. 2016. 66f Monografia- UFMG Campos Gerais, 2016.

SANTOS, D. *et al.* Revisão sistemática: uso da sertralina no tratamento do transtorno de ansiedade social. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, v. 4, n. 2, p. 91-103, 2019

SCOTTON, W.J. Síndrome da Serotonina: Fisiopatologia, Características Clínicas, Manejo e Possíveis Direções Futuras. International Journal of Tryptophan Research. 2019 Sep9;12:1178646919873925. Doi: 10.1177/1178646919873925.

VAZ, S. *et al.* A atuação da sertralina no tratamento da depressão. Research, Society and Development, 2022 11(15):e266111537108- e266111537108. Doi: 10.33448/rsd-v11i15.37108.

YOHN, C.N. *et al.* O papel dos receptores 5-HT na depressão. Molecular Brain. 2017 Jun 24;10(1):28. Doi: 10.1186/s13041-017-0306-y.

ZAHED, G. *et al.* O papel da sertralina na depressão. Revista de Medicina, v. 96, n. 4, p. 279-285, 2017.

COSTA, M. & MARINS, N. Hiponatremia associada a antidepressivos: uma revisão. Jornal Brasileiro De Psiquiatria, 67(1), 52–58. 2018. Doi: 10.1590/0047- 2085000000184.

RONDON, H. & BADIREDDY, M. Hyponatremia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 14, 2023.

ROMERO, S. *et al.* Of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram and venlafaxine. Gen Hosp Psychiatry. 2007 Jan-Feb;29(1):81-4. Doi: 10.1016/j.genhosppsy.2006.11.001.

HIRSCH, M. & BIMBAUM, R. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Pharmacology, administration, safety, and side effects. UpToDate, Inc., 2021.

SZOKE-KOVACS, Z. *et al.* Selective Inhibition of the Serotonin Transporter in the Treatment of Depression: Sertraline, Fluoxetine and Citalopram. Neuropsychopharmacol Hung. 22. 1; 4-15, 2020.