



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação do Risco de Acidente Vascular Encefálico em pacientes em uso de Drogas inibidoras da Recaptação da Serotonina

Anselmo Alves Boa Sorte Junior

Salvador (Bahia)

Junho, 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Catologação da Publicação (CIP)

Ficha catalográfica feita pelo autor (FMB-UFBA)

B6301 / Boa Sorte Jr, Anselmo

Avaliação do Risco de Acidente Vascular Encefálico em pacientes em uso de Drogas Inibidoras de Recaptção da Serotonina / Anselmo Alves Boa Sorte Junior – Salvador/Ba: A, Boa Sorte Junior, 2012.

VII, 26p. II

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Psiquiatria; 2. Neurologia; 3. Antidepressivos; 4. Sangramento;
5. Título

CDU: (615.9)

Salvador (Bahia)

Junho, 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Avaliação do Risco de Acidente Vascular Encefálico em pacientes em uso de Drogas inibidoras da Recaptação da Serotonina

Anselmo Alves Boa Sorte Junior

Professor-orientador: Eduardo Pondé de Sena

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Monografia: **Avaliação do Risco de Acidente Vascular Encefálico em pacientes em uso de Drogas inibidoras da Recaptação da Serotonina**

Anselmo Alves Boa Sorte Junior
Professor-orientador: Eduardo Pondé de Sena

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Eduardo Pondé de Sena (Presidente), Professor do ICS-UFBA (Departamento de Biorregulação).
- Rejane Conceição Santana, Professora adjunta do ICS-UFBA (Departamento de Biorregulação).
- Luciana Lyra Casais e Silva, Professora adjunta do ICS-UFBA (Departamento de Biorregulação).

Membro Suplente:

- Helton Estrela Ramos, Professor Adjunto do ICS-UFBA (Departamento de Biorregulação)
- Romulo Luiz de Castro Meira, Professor Assistente do ICS-UFBA (Departamento de Biorregulação)

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito (apto ou não apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Prof. José Tavares-Neto da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)
Junho, 2012

RESUMO

Introdução e objetivos: os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) representaram um importante avanço no tratamento de transtornos de humor, tais como depressão maior. No entanto, na última década, vários eventos hemorrágicos, (ex. sangramento gastrointestinal, do útero, e acidente vascular cerebral) tem sido associados com a sua utilização. Dessa forma, considerando o grande número de usuários de antidepressivos, a identificação de eventos adversos graves passa a ser grande importância na determinação da segurança destas drogas. Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática de caso-controle e estudos de coorte no período de 1991 a 2011. A pesquisa foi realizada por artigos publicados nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Scielo, LILACS, BIREME e "Portal de Periódicos Capes" (governo brasileiro). As seguintes palavras foram usadas para caracterizar a resultados: stroke, ischemic brain, subdural haematoma; subarachnoide hemorrhage, epidural haematoma; Intracranial hemorrhages, bleeding. Para caracterizar a intervenção foram utilizados os seguintes termos: Antidepressant / drug iteration; Serotonin Agents / Drug iteration; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline. Resultados: Foram analisados 89 artigos, no qual 7 preencheram os critérios de inclusão. Um número total de 102,770 pacientes foram incluídos nestes estudos. Conclusões: os ISRS parecem conferir um risco aumentado de eventos cerebrovasculares, tanto de natureza isquêmica quanto hemorragia. Entretanto, mais estudos são necessários para corroborar os resultados dos inquéritos anteriores, não havendo um corpo de evidências consistentes o suficiente para indicar a sua retirada do mercado de retirar. Este risco parece estar associada com as primeiras semanas de utilização, e um efeito de dose/resposta parece estar presente.

Palavras-chave: Acidente Vascular Encefálico. Antidepressivos. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.

ABSTRACT

Background and AIMS: The Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) represented an important advance in the treatment of various mood disorders such as major depression. However, several hemorrhagic events such as gastrointestinal, uterine, and stroke has been associated with its use in the last decade. Therefore, taking into account the large number of users of antidepressants, the identification of serious adverse events is of great importance in determining the safety of these drugs. **Methods:** We conducted a systematic review of case-control and cohort studies in the period 1991 to 2011. The search was conducted for articles published in the databases of MEDLINE (Pubmed), Scielo, LILACS, BIREME and "Portal de Periódicos Capes" (Brazilian Government). The following keywords were used to characterize the outcomes: stroke, ischemic brain, subdural haematoma; subarachnoid hemorrhage, epidural haematoma; Intracranial hemorrhages, bleeding. To characterize the intervention we used the following terms: Antidepressant / drug iteration; Serotonin Agents / Drug iteration; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline. **Results:** We analyzed 89 articles, 7 of them met our inclusion criteria. A total number of 102,770 patients were included in these studies. **Conclusions:** The SSRIs appear to confer an increased risk for cerebrovascular events, both of ischemic nature and bleeding. However, further studies are necessary in order to corroborate the findings of earlier investigations, the absence of a body of evidence consistent enough to indicate its withdrawal from the market. This risk appears to be associated with the first few weeks of use, and a dose/response effect seems to be present.

Keyword: Stroke. Antidepressant. Selective Reuptake Serotonin Inhibitors.

LISTA DE SIGLAS

5-HT – 5-hidroxitriptamina

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteroidais

AVE – Acidente Vascular Encefálico

AVEi – Acidente Vascular Encefálico isquêmico

AVEh – Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

HIC – Hemorragia Intracerebral

HR – Hazard Ratio

IMC – Índice de Massa Corpórea

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

OAD – Outros Antidepressivos

OR – Odds Ratio

OMS – Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

01. INTRODUÇÃO	09
02. JUSTIFICATIVA	12
03. OBJETIVOS	13
3.1 OBJETIVOS GERAIS	13
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
04. METODOLOGIA	14
05. RESULTADOS	15
06. DISCUSSÃO	22
6.1 FARMACOLOGIA DOS ISRS	22
6.2 MECANISMOS HEMOSTÁTICOS	24
6.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE AVE	26
07. CONCLUSÃO	30
7.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
08. ORIENTADOR	30
09. REFERÊNCIAS	31

01. INTRODUÇÃO

Transtornos de humor e de ansiedade têm se configurado nos últimos anos como um importante problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos, como em países de menor poder socioeconômico. Dentre eles podemos citar a depressão maior, o transtorno obsessivo-compulsivo, o transtorno de pânico, o transtorno de estresse pós-traumático e o transtorno de ansiedade social[1]. Neste universo extenso de transtornos mentais que acometem a população, a depressão é um dos mais frequentes, sendo considerada uma doença crônica de alta prevalência[2], presente em cerca de 3 a 5% da população em geral[3]. Quando relacionada a população ambulatorial ou internada, a prevalência da depressão é ainda mais elevada, chegando até a 10% no primeiro grupo, e 16% no segundo[3].

No Brasil, dados do Ministério da Saúde estimam que 10 milhões de brasileiros sofram de depressão[4]. Atingem preferencialmente mulheres[2,5], e vem apresentando importantes taxas nas populações mais idosas [3,6]. Esta é uma faixa em que a depressão tem sido sub diagnosticada e mal tratada, devido às diversas co-morbidades associadas[3,6]. Dados norte-americanos apontam que 1 a cada 10 indivíduos faz uso de antidepressivo[7]. Este enorme contingente de usuários desses medicamentos aponta para necessidade de uma análise criteriosa de seus efeitos colaterais, uma vez que mesmo desfechos incomuns resultam em um grande número de intercorrências.

Uma importante estratégia terapêutica no tratamento da depressão tem sido o uso de drogas com ação na fenda sináptica moduladoras da atividade cerebral e aminas vasoativas[8]. Diversos trabalhos têm levado a crer que defeitos na neurotransmissão central, principalmente envolvendo neurônios serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos, podem estar relacionados às bases químicas dos transtornos de humor e de ansiedade, inclusive a depressão[8,9].

Tendo em vista esses conhecimentos, uma importante classe de medicamentos que tem sido amplamente usada são os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). Dentre seus benefícios, a boa tolerabilidade e segurança[1,2,8] têm feito dos ISRS uma das drogas de primeira escolha no tratamento da depressão. O mecanismo de ação desses fármacos é o de inibir a recaptação da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), mantendo-a em maiores

níveis, e por mais tempo na fenda sináptica, melhorando assim a neurotransmissão[8,10].

Entretanto, apesar da segurança apresentada por essa classe de medicamentos, diversos eventos envolvendo anormalidades hemodinâmicas, incluindo acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, têm sido associados ao seu uso[1,2,10–12]. Em especial nos últimos 20 anos, diversos casos vem sendo relatados associando o uso de drogas moduladoras da ação serotoninérgica à episódios de sangramento[11,13–15], principalmente para sangramentos de origem gastrointestinal, cuja ocorrência de risco parece estar bem estabelecida[14,16–19]. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), no Programa Internacional de Monitoramento de Drogas (International Drug Monitoring Program) apontam até 2002 um total de 400 casos de eventos cerebrovasculares associados ao uso de ISRS[20].

Sabe-se que a serotonina têm importante concentração dentro das plaquetas. Todavia, essas estruturas não possuem componentes enzimáticos que permitem a sua síntese, tendo como única forma de obtenção a captação via transportador específico, proteína com importante expressão na membrana plaquetária[8,10,11]. A secreção de serotonina via plaquetas desencadearia uma vasoconstrição importante, promovendo ativação plaquetária [8,11].

Ao bloquear a recaptação de serotonina pelas plaquetas, os ISRS possivelmente impediriam ou dificultariam a ação desse neurotransmissor sobre a hemostasia, levando a um maior risco de hemorragias. Dentre os efeitos possíveis estão inibição da agregação plaquetária e redução de eventos trombóticos [10,11]. Trabalhos têm demonstrado que essas drogas estão associadas a sangramentos gastrointestinais e uterinos importantes [11]. Portanto, esses efeitos sobre a hemostasia e a predisposição a hemorragias em outros locais do corpo levantam a suspeita para um possível risco aumentado de hemorragias intracranianas em pacientes em uso desses medicamentos[10,11].

Por outro lado, alguns autores defendem que esses mesmos efeitos antitrombóticos dos ISRS podem estar relacionado a um risco reduzido de desenvolvimento de acidentes vasculares isquêmicos, sendo, portanto, um mecanismo protetor desses medicamentos sobre seus possíveis usuários [12]. Entretanto, outros autores acreditam que a interferência nos mecanismos de hemostasia mediado pela serotonina possam levar a vasoconstrição e ação sobre

placas ateroscleróticas, levando a formação de trombos e aumentando o risco de AVC isquêmico[21]. Portanto, a interferência da droga sobre essa patologia permanece uma incógnita uma vez que sua ação sobre os processos hemostáticos envolvendo a serotonina, e suas repercussões cerebrovasculares não foram completamente elucidadas.

Entretanto, apesar das recentes evidências desses possíveis efeitos dos ISRS sobre a hemostasia, deve-se levar em consideração diversos outros fatores que podem estar associados com a maior ocorrência desses eventos, a exemplo da idade mais elevada desses pacientes[10,12]. Portanto, é indispensável que possíveis variáveis de confundimento sejam retiradas da análise para se obter o real efeito desses medicamentos sobre o risco de acidente vascular cerebral.

Tendo em vista o importante papel que os ISRS têm tido na terapêutica eficaz contra a depressão, o esclarecimento desses possíveis efeitos adversos torna-se indispensável para uma maior segurança clínica na prescrição desse medicamentos. Portanto, este trabalho visa entender e analisar as evidências disponíveis com o intuito de determinar qual a real associação entre esses medicamentos e os eventos vasculares.

02. JUSTIFICATIVA

Com o aumento do diagnóstico e estudo dos transtornos de humor, em especial dos casos de depressão, o número de prescrições de antidepressivos tem aumentado substancialmente nos últimos anos. Dessa forma, o número de pessoas expostas a essas medicações também tem aumentado substancialmente. Neste contexto, inúmeros eventos vasculares tem sido associado ao seu uso, especialmente na classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs). Portanto, a análise de seus efeitos colaterais, especificamente nos eventos vasculares, mesmo de pequena proporção deve ser feita de forma criteriosa como forma de evitar sua ocorrência nesta população.

03. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Estudar o papel de drogas antidepressivas da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) no risco de acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos, ou isquêmicos, e as possíveis implicações clínicas desses achados.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever de forma pormenorizada as principais ações da serotonina nos mecanismos homeostáticos.
- Verificar as ações farmacológicas dos ISRSs na homeostasia.
- Comparar dados da literatura que relacionam o uso de ISRSs com o risco de ocorrência, ou não, de AVE e as possíveis implicações clínicas desses achados.

04. METODOLOGIA

Desenho Do Estudo: Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, baseado na metodologia da “The Cochrane Collaboration”, no qual foram buscados trabalhos que abordassem o uso dos ISRS em pacientes, e a ocorrência de eventos vasculares específicos (acidente vascular encefálico isquêmico e hemorrágico).

Bases De Dados: a busca por artigos publicados foi realizada nas bases de dados do MEDLINE (Pubmed), Scielo, LILIACS, BIREME e Portal de Periódicos Capes.

Estratégia De Busca: Foram utilizados termos que correlacionem o uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina com a ocorrência de eventos vasculares (ex. Acidente vascular cerebral hemorrágico).

- **Desfecho:** Stroke; brain ischemic; subdural haematoma; subarachnoide hemorrhage; epidural haematoma; Intracranial Hemorrhages; bleeding;
- **Intervenção:** Antidepressant/drug interaction; Serotonin Agents/ Drug interaction; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; Citalopram; escitalopram; fluoxetine; fluvoxamine; paroxetine; sertraline

Tipos De Estudo Procurados: estudos de caso-controle, estudos de coorte, corte transversal e caso-controle aninhado.

Intervenção Procurada: uso de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina.

Desfechos Procurados: acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral isquêmico, hemorragia subaracnóidea, hemorragia subdural, hemorragia extradural, hemorragia intracraniana, trombose cerebral.

Critérios De Seleção De Estudos:

- Incluídos os estudos: Artigos que apresentaram a intervenção procurada, com pelo menos algum dos desfechos procurados. Que adotem a metodologia a exigida. Publicados entre 2000 e 2011
- Excluídos os estudos: Publicados em idiomas que não o português, inglês ou espanhol, que não forem realizados em humanos, e que não adotem a metodologia exigida.

05. RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente 89 artigos nos bancos de dados pesquisados. Dentre estes, 82 foram excluídos pois tratavam-se de revisões de literatura, metanálises, relatos de casos, editoriais ou cartas, não abordavam o desfecho procurado, não eram escritos nas línguas inglesa, espanhola, ou portuguesa, e não estavam disponibilizados no portal de periódicos CAPES [Figura 01]. Logo, foram selecionados 7 artigos originais (Análise dos trabalhos na Tabela 1).

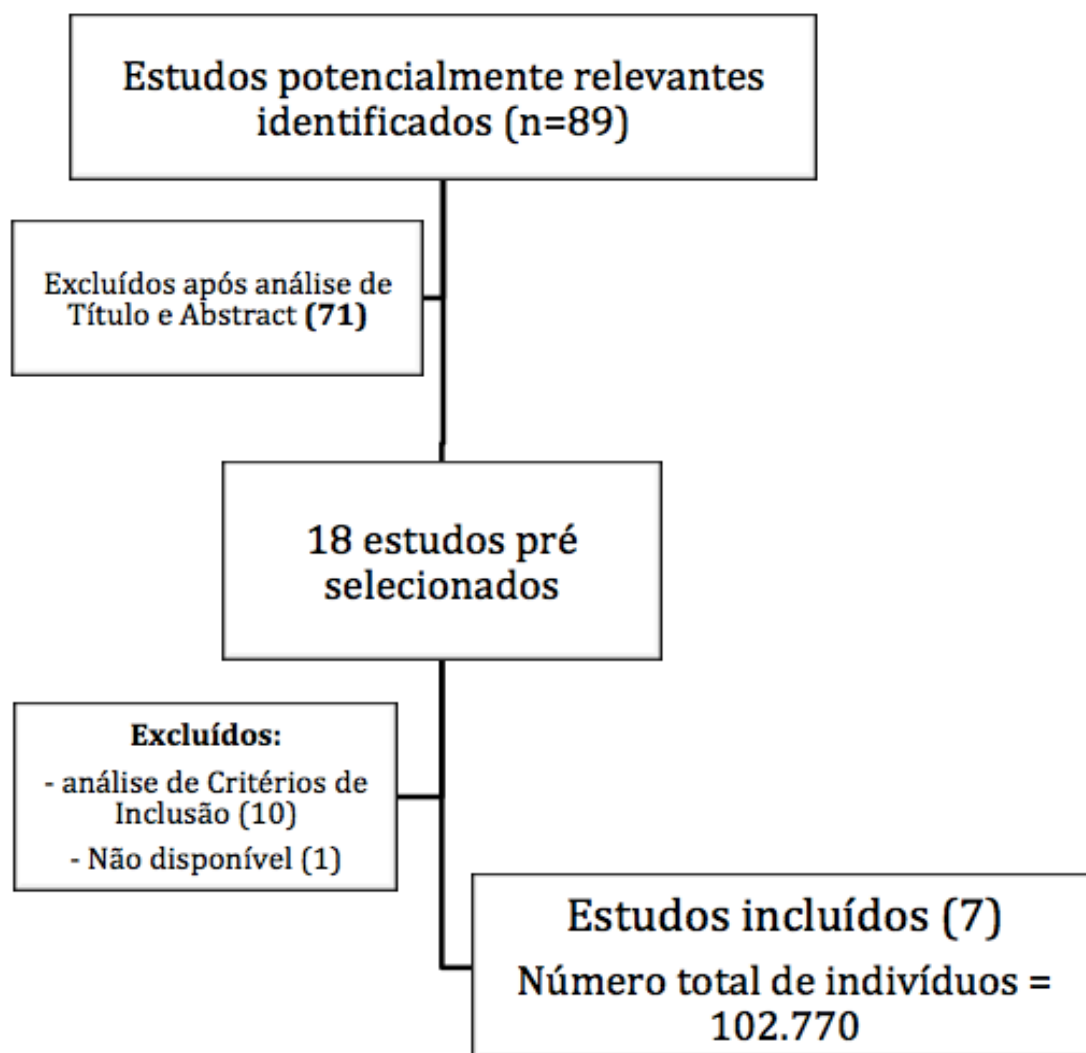


FIGURA 01 – Progressão da seleção dos estudos;

De acordo com a literatura observada, De Abajo et al.[22] foram pioneiros na realização de estudo observacional com o intuito de relacionar o uso de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs) com Acidente Vascular Encefálico (AVE). Foi conduzido um estudo de caso-controle aninhado com coorte utilizando

dados de prescrições da United King General Practice Research Database (Base de Dados para Prática Geral de Pesquisas do Reino Unido) como fonte principal de informações. Os pacientes foram selecionados com idades entre 18 e 79 anos e que tenham recebido uma primeira prescrição de antidepressivo entre janeiro de 1990 e outubro de 1997. Pacientes que apresentassem condições ou tratamentos que indicassem aumento do risco de hemorragia intracraniana foram excluídos do estudo. Os indivíduos selecionados foram acompanhados até apresentarem um desses desfechos: primeiro diagnóstico de hemorragia intracraniana (subaracnóide, intracerebral ou subdural), 80 anos completos, morte ou final do período de estudo. A data do primeiro diagnóstico foi considerada como data-índice. Os pacientes foram divididos em “usuários atuais” (aqueles que estivessem em uso de antidepressivos no momento da data-índice ou que tenham encerrado o seu uso até 30 dias anteriores); “usuários recentes” (que tenham encerrado o uso do medicamento antidepressivo entre 31 e 60 dias anteriores a data-index); e “não expostos” (os demais pacientes). A exposição foi dividida em dois grupos: (1) ISRSs e (2) outros antidepressivos. As seguintes variáveis foram consideradas como potenciais confundidoras: hipertensão, migrânea, asma, DPOC, uso de cigarro, IMC e uso atual de antiinflamatórios não-esteróides (AINEs). Foram determinados 65 casos e 247 controles. O Odds Ratio (OR) (intervalo de confiança 95%) da associação entre ISRSs e hemorragia intracerebral foi de 0,8 (0,1-5,6) e 0,7 (0,2-2,8) para outros antidepressivos (OAD). Por outro lado, a OR para hemorragia subaracnóide foi de 0,8 (0,2-3,2) para ISRSs e 0,7 (0,2-2,8) para OAD. As covariáveis hipertensão, fumante atual, IMC>30, e uso atual de AINES mostraram associação com aumento do risco de sangramento intracerebral, enquanto apenas fumante atual foi associado com risco de hemorragia subaracnóide. Portanto, De Abajo et al.[22] não encontraram aumento do risco de AVE hemorrágico em usuários de ISRSs.

Bak et al. [12] realizaram um estudo de caso-controle aninhado no qual buscaram avaliar o papel dos ISRSs sobre o risco de AVE isquêmico e hemorrágico. Eles acreditavam que uma possível ação antiplaquetária dessas drogas promoveria um efeito protetor contra AVE isquêmico. Foram avaliados dados dos registros de prescrições da cidade de Funen Country, na Dinamarca (465 mil habitantes), no período de 1994 a 1999, bem como o registro de dois bancos de dados voltados

para gêmeos naquele país. Pacientes acima de vinte anos com diagnóstico de doenças cerebrovasculares de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID) foram selecionados para o estudo, excluindo aqueles pacientes que tivessem diagnóstico prévio no período de 1973 a 1993. Um total de 4765 casos e 40000 controles foi definido para o estudo seguindo os mesmos critérios de idade e características dos casos. A data do diagnóstico de AVE foi definida como data-index. A exposição foi definida baseada na data-index em “usuários atuais” (uso do medicamento até 30 dias anteriores), “usuários recentes” (entre 31 e 60 dias anteriores) e “não usuários”. Houve tentativa de controle de possíveis variáveis confundidoras, como idade, sexo, além de hipertensão e diabetes baseados em outros medicamentos que os pacientes estivessem em uso (ex. pacientes em uso de diuréticos ou beta-bloqueadores seriam considerados portadores de hipertensão), uma vez que esses dados não estão disponíveis em bancos de dados de prescrições. O Odds Ratio (OR) entre o uso de ISRSs e hemorragia intracerebral foi de 1,0 (IC 95% 0,6-1,6), e 1,1 (IC 95%, 0,9-1,4) para AVE isquêmico, ambos após ajuste de confundidores. O único dado que mostrou relevância estatística foi o uso combinado de ISRSs + AINEs com aumento do risco de AVE hemorrágico (OR = 2,4, IC 95%, 0,9–6,2), e redução do risco de AVE isquêmico (OR=0,4, IC 95%, 0,2–1,2), entretanto, o número muito reduzido da amostra para este desfecho específico (AVEh) exige cautela na interpretação desses dados. Além disso, uso anterior de ISRSs foi associado com um pequeno aumento no risco de AVE isquêmico, possivelmente pelo fato da depressão ser considerada um fator de risco independente para essa condição. Bak et al. concluíram que o uso de ISRSs não está associado com o aumento do risco de hemorragia cerebral, bem como com uma redução do risco de AVE isquêmico [12].

Kharofa et al. [10] utilizaram dados de um estudo mais amplo de análise de predisposição genética e riscos de AVE hemorrágico (Genetic and Environmental Risk Factors for Hemorrhagic Stroke Study)[23] na região de Greater Cincinnati, Estados Unidos. Foram determinados 916 casos (500 com hemorragia intracraniana-HIC e 416 com hemorragia subaracnóidea-HSA) e 1776 controles. Os dados demonstraram que o uso de ISRSs não foi fator de risco para ambas modalidades de AVE hemorrágico (Odds Ratio [OR] = 0,8, IC 95%: 0,5 - 1,2; p=0,25). Mesmo estratificando para duas modalidades, não houve aumento de risco nem para HIC (OR=1,1, IC 95%: 0,7-1,8; p=0,63), nem para HSA (OR=0,6, IC 95%:

0,4-1,0; $p=0,054$). Estudou-se também o uso concomitante de aspirina e warfarina com ISRSs, e também não se demonstrou aumento de risco de AVE hemorrágico em comparação com o uso isolado dessas drogas. Todos esses dados foram ajustados levando em considerações variáveis conhecidamente atribuídas a risco de AVE. Em conclusão, Kharofa et al. afirmaram que não há risco aumentado nos pacientes que estejam em uso de ISRSs[10].

Chen, Guo, Patel et al. [11] foram responsáveis por conduzir um estudo pioneiro na forma de analisar o risco de hemorragia intracraniana associado ao uso de ISRSs. Determinaram como população estudada apenas pacientes com depressão, tanto pacientes alocados para “casos” quanto os alocados como “controles”, tendo como objetivo anular possível efeito da depressão como variável confundidora. Além disso, a exposição foi estratificada de acordo com o grau de inibição de cada fármaco ao Transportador de Recaptação de Serotonina [5-HTT] (alta, média e baixa inibições), tendo como base a Constante de Equilíbrio de Dissociação (K), uma vez que estudos demonstraram que o grau de inibição está associado com maior risco de sangramento em outros locais [14,24]. Com base nesses dados, foi conduzido um estudo retrospectivo de caso-controle aninhado englobando o período de 1998 a 2002, utilizando dados de prescrições do banco de dados PHARMetrics nos Estados Unidos, que engloba inúmeros planos de saúde. Um total de 92 casos (pacientes portadores de depressão com diagnóstico de AVE hemorrágico) e 552 controles (diagnóstico de depressão sem histórico de AVEh) foram comparados. Após o devido ajuste de possíveis variáveis confundidoras (uso de medicamentos que propiciam AVE, comorbidades psiquiátricas e outras comorbidades), os resultados mostraram não haver associação entre o uso de ISRSs e a ocorrência de AVEh quando comparado a não usuários, seja com drogas de alto poder de inibição (OR ajustado = 0,82, IC 95%=0,44 – 1,55), médio (OR = 0,93, IC 95%=0,37 – 2,31) ou baixo (OR ajustado = 0,38, IC 95%=0,11 – 1,41).

Hamer et al. [25] realizaram um estudo mais amplo com o objetivo de analisar o risco cardiovascular global de pacientes em uso de ISRSs. Foram utilizados dados do censo de saúde na Escócia, que é realizado periodicamente (The Scottish Health Survey), cruzando com dados do sistema Nacional de Admissão Hospitalar e morte com o intuito de identificar a ocorrência de eventos, resultando num estudo prospectivo de coorte. Pacientes com idade superior a 35 anos, sem história prévia de doença cardiovascular foram selecionados para o estudo. Do total de 16.144

pacientes analisados, 699 foram excluídos por apresentar história prévia de evento cardiovascular ou dados insuficientes, sendo selecionados 14.784 adultos, com uma taxa de 4,9% de uso de antidepressivos. Nos pacientes excluídos por causa cardiovascular houve uma taxa muito maior de uso de antidepressivos (8,8%) em comparação com os demais pacientes. Após 8 anos de acompanhamento, um total de 1424 eventos foram reportados, sendo 67,5% envolvidos com doença coronariana. Quanto a AVE, foi encontrado significativo aumento de risco na população em uso (ajustada para idade e sexo, taxa de risco (Hazard Ratio – HR) = 3,32, IC 95%, 1,20 – 9,18). Entretanto, esses dados devem ser interpretados com cautela, devido ao pequeno número de casos (78) e à grande margem de variação após a análise multivariada (HR = 2,46, IC 95%, 0,87–6,96). Além disso, o trabalho mostrou não haver aumento do risco cardiovascular global em usuários dessa droga (HR = 1,11 [IC 95%=0,77-1,60]) [25].

Verdel et al. [19] realizaram um amplo estudo de caso-controle focado na avaliação do risco de hemorragia intracraniana, além de sangramento genital e gastrointestinal em usuários de antidepressivos, dentre eles, os ISRSs. Foram utilizados dados do PHARMO RLS, banco de dados holandês que engloba história médica e prescritional de diversos pacientes. Pacientes com idade superior a 18 anos, com história de sangramento (intracraniano, genital e GI) no período de 1998 a 2007 foram avaliados para o estudo. Os pacientes foram divididos em usuários atuais, recentes e passados a depender do período de uso previamente a data do desfecho. Um total de 5.651 casos de hemorragia intracraniana e 9.498 controles foram avaliados para o estudo. Após o ajuste de variáveis confundidoras foi encontrado aumento de risco de hemorragia intracraniana em pacientes em uso de ISRSs (OR=1,39, IC 95%=1,13–1,70). Além disso o estudo mostrou que pacientes considerados “novos usuários” de antidepressivos serotoninérgicos, ou seja, aqueles que iniciaram o tratamento há menos tempo, demonstraram um maior risco de AVE hemorrágico quando comparados a não-usuários e usuários mais antigos (usuários atuais OR=1,40 IC 95%=1,20-1,63) (novos usuários OR=2,30 IC=0,90-5,88). Foi demonstrado também que o grau de inibição do transportador pela droga não parece afetar o risco. Portanto, tanto usuários de drogas com alto poder de inibição, quanto com baixo poder de inibição apresentaram riscos semelhantes. Devido a ausência de algumas variáveis no banco de dados, não houve ajuste para fumo, ingestão de álcool, depressão ou uso de outras medicações [19].

Wu et al. [21] conduziram um estudo de caso transversal baseado em dados do National Health Insurance Research Database de Taiwan (banco de dados do sistema nacional de reembolso médico). Os pacientes foram definidos a partir da presença de um evento cerebrovascular, tendo como base a CID-9, com idade superior a 18 anos, no período de 1998 a 2007. Aqueles que apresentassem algum risco prévio para AVE foram excluídos do estudo, restando um total de 24.124 pacientes com ao menos uma prescrição de antidepressivo no período de um ano anterior à data de evento (AVE). Nesta metodologia, cada paciente serve como seu próprio controle, comparado em momentos distintos. Trata-se de um tipo de estudo considerado ideal para avaliar possíveis efeitos transitórios de exposições curtas que resultem na instalação de eventos agudos [26]. Foi também avaliado o papel de duas variáveis sobre o risco final: poder de inibição da droga sobre o transportador de serotonina (via constante de dissociação [K]) e efeito dose/resposta. Os dados mostraram um risco aumentado de AVE em pacientes sob uso de ISRSs, entretanto apenas para pacientes considerados “novos usuários”, ou seja, apenas com uma (OR ajustado= 2,89, IC 95%= 2,55–3,28) ou duas prescrições prévias (OR ajustado = 1,68, IC 95%= 1,39–2,02). Além disso, o estudo demonstrou presença de efeito dose/resposta e um maior risco atribuído para usuários de substâncias com alto

WU, WANG, CHENG, ET AL.

Risk of Stroke With Antidepressant Use, by Degree of Serotonin or Norepinephrine Transporter Inhibition^a

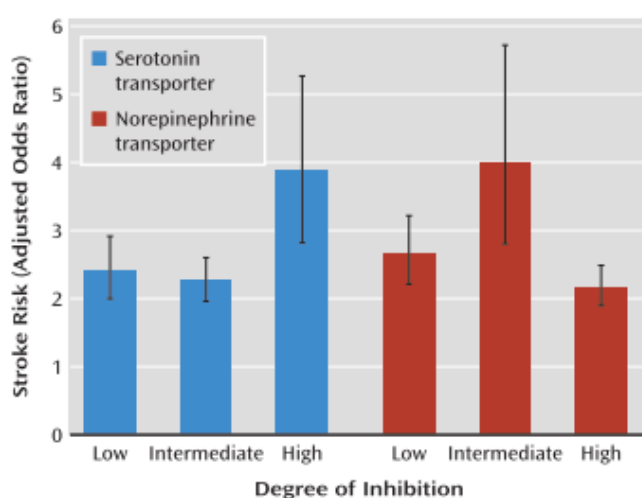


FIGURA 02 – Wu, Wang, Cheng et al [21], = Risco de AVE em uso de antidepressivos, estratificado para o grau de inibição dos transportadores de Serotonina e Norepinefrina

^a Data are from 24,214 patients with antidepressant prescriptions and first-time hospitalization for stroke, 1998–2007. Error bars indicate 95% confidence intervals.

poder de inibição do transportador de serotonina (Alta inibição - OR ajustado= 3,87, IC 95%= 2,85–5,26) (Figura 02). Este aumento no risco foi considerado para as duas modalidades de AVE, sendo mais proeminente o aumento de risco de AVE isquêmico (OR ajustado= 2,52, IC 95%=2,23–2,84), quando comparado com AVE hemorrágico (OR ajustado= 1,92, 95% IC=1,49–2,47) [21].

TABELA 01 – Principais estudos selecionados sobre a influência dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) sobre a ocorrência de Acidente Vascular Encefálico (AVE).

Autor, Ano e Localidade	População estudada	N¹	Tipo de Estudo	Resultados Encontrados
De Abajo et al. 2000 Inglaterra	Pacientes com idade entre 18 e 79 anos que tenham recebido prescrição de antidepressivos entre Janeiro de 1990 e outubro de 1997 no Sistema Geral de Base de dados para pesquisa do Reino Unido (GPRD).	(312) 65 casos 247 controles	Estudo populacional de Caso Controle Aninhado à Coorte	Não foi encontrada associação entre o uso de ISRSs e o aumento do risco de Acidente Vascular Hemorrágico.
Bak et al 2002 Dinamarca	Pacientes com idade superior a 20 anos com história de AVE entre Janeiro de 1994 e Dezembro de 1999 e que não apresentaram diagnóstico semelhante no período de 1973 a 1993.	(44765) 4765 casos 40000 controles	Estudo populacional de Caso Controle aninhado (está assim no texto)	Não houve qualquer associação entre AVC isquêmico ou hemorrágico com o uso de ISRSs. Foi encontrado risco aumentado em usuários concomitantes de ISRSs e AINEs ¹
Kharofa et al 2007 Estados Unidos	Pacientes com idade superior a 18 anos com história de AVC hemorrágico ou Hemorragia Sub-aracnóide num raio de 50 milhas da University of Cincinnati	(2692) 916 casos 1776 controles	Estudo populacional de Caso Controle	Não demonstrou aumento de risco de AVC em pacientes em uso de ISRSs, tanto hemorrágico, quanto isquêmico. Não houve aumento de risco em uso concomitante de ISRSs e aspirina.
Chen, Guo, Patel et al 2009 Estados Unidos	Pacientes com idade abaixo de 65 anos que tenham diagnóstico de depressão	(644) 92 casos 552 controles	Estudo populacional de Caso Controle Aninhado	Não foi encontrada associação entre o uso de ISRSs e a ocorrência de AVE hemorrágico, não havendo correlação com o grau de inibição do transportador de serotonina.
Hamer et al. 2010 Escócia	Pacientes com idade superior a 35 anos, que não	(14 784)	Estudo de Coorte Prospectivo	Uso de ISRSs foi considerado fator de risco para ocorrência de

	apresentassem histórico de doença Cardiovascular Prévia.			Acidente Vascular Encefálico. Porém, a amostragem foi considerada pequena, tendo os resultados que ser considerados com ressalvas.
Verdel et al. 2011 Holanda	Pacientes com idade superior a 18 anos admitidos para hospitalização por sangramento gastrointestinal, intracraniano ou trato genital feminino	(15149) 5.651 casos 9.498 controles	Estudo populacional de Caso Controle	O uso de drogas ISRSs foi associado com risco de sangramento intracraniano. Pacientes com pouco tempo de uso da droga apresentaram maior risco de sangramento. Não houve relação com o grau de afinidade da droga pelo receptor de serotonina das plaquetas.
Wu et al. 2011 Taiwan	Pacientes com idade superior a 18 anos com história de AVE que tenha pelo menos uma prescrição de antidepressivo no ano precedente do AVE. Dados retirados do Programa Nacional de Saúde de Taiwan	(24.124)	Estudo de Corte Transversal	O uso de antidepressivos contribui com o aumento do risco de AVE, com destaque para drogas com maior capacidade de inibição da receptação de serotonina. Presença de relação dose/resposta. Maior risco nas primeiras prescrições.

¹N – Número amostral

²AINEs = Antiinflamatórios Não Esteroidais.

06. DISCUSSÃO

6.1. Farmacologia dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)

Ao serem introduzidos no mercado na década de 1990, os ISRSs promoveram uma revolução no tratamento de diversos transtornos de humor. Os inibidores da MAO (Monoamino Oxidase) (IMAO) e Antidepressivos Tricíclicos, drogas que anteriormente dominavam o tratamento desses transtornos, não apresentavam um perfil de segurança adequado, tornando seu uso mais restrito e seletivo. Dentre as drogas que compõem o grupo do ISRSs, podemos citar a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram [9,27].

A molécula de serotonina (5-hidroxitriptamina) é um composto monoamina sintetizado a partir do aminoácido triptofano em neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso central (SNC), células enterocromafins e algumas células entéricas [9]. Sua ação no SNC esta relacionada à neurotransmissão, possuindo receptores na membrana pós-sináptica e pré-sináptica. Ao ser liberada na fenda sináptica, a

serotonina é recaptada pelo neurônio pré-sináptico, podendo ser rearmazenada em vesículas citoplasmáticas para nova liberação ou degradada por enzimas monoamino oxidases [27]. O mecanismo básico de ação dessas drogas consiste em bloquear as proteínas de recaptção da serotonina, presente na membrana de neurônios pré-sinápticos, aumentando sua concentração na fenda. Em termos de potencial de inibição do transporte de serotonina, os ISRSs possuem alguma diferença, determinados por estudos pré-clínicos: Escitalopram > Citalopram > Sertralina > Paroxetina > Fluvoxamina > Fluoxetina [27].

A metabolização dessas drogas ocorre essencialmente ao nível hepático, envolvendo as enzimas do citocromo P450. Além disso, essas drogas possuem um potencial de auto-inibição do metabolismo por bloqueio da ação de algumas dessas enzimas. Essa característica aumenta substancialmente o risco de interação medicamentosa com outras drogas metabolizadas pelo complexo, bem como um alto risco de toxicidade em uso de doses mais elevadas. O cuidado deve ser ainda maior em associação com drogas que também possuam alto potencial de inibição dessas enzimas, como antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, bloqueadores beta-adrenérgicos e antiarrítmicos. Além disso, um grupo especial de pacientes, chamados de metabolizadores lentos, identificados após análise genética baseando-se na velocidade de metabolização de suas enzimas do complexo citocromo P450, possuem um risco aumentado de toxicidade e interação medicamentosa no uso dessa medicação, devido a uma menor velocidade de metabolização inerente ao seu complexo enzimático [9,27].

Os ISRSs são notáveis por não interagirem com outros receptores do sistema de neurotransmissão, diferentes dos antidepressivos tricíclicos e dos IMAO que possuem efeitos em receptores histaminérgicos, alfa-adrenérgicos, muscarínicos, gabaérgicos e opióides, o que determina suas características de maior segurança e tolerabilidade. Em especial, a não interação anticolinérgica permitiu seu uso em pacientes cardiopatas, glaucomatosos e portadores de hiperplasia prostática. Entretanto, os ISRSs podem apresentar alguns efeitos colaterais, em especial náuseas, considerado um dos mais comuns, além de disfunção sexual, retenção urinária, agitação, ansiedade, tremor, insônia, cefaleia entre outros [27].

Dentre as indicações dos ISRSs, podemos citar uma série de doenças, desde transtornos de humor e alimentares, até quadros de migrânea. Como exemplo podemos citar o seu uso no tratamento da depressão, uma das indicações mais bem

estabelecidas, do transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno do pânico, ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social ou fobia social, transtorno de estresse pós-traumático, bulimia, anorexia nervosa e transtorno disfórico da fase lútea tardia [27]. Portanto, representa um grande grupo de pacientes, justificando a importância de se analisar com extrema cautela a presença de efeitos adversos potencialmente letais, que mesmo em frequências reduzidas, podem apresentar importante impacto nessa população.

6.2. Serotonina: Mecanismos hemostáticos e sua relação com acidente vascular encefálico

A molécula de 5-hidroxitriptamina (5-HT), conhecida como serotonina, foi identificada na década de 50, possuindo inúmeras funções no nosso organismo, tendo como principais: neurotransmissão, motilidade de musculatura lisa no trato gastrointestinal, e influência sobre agregação plaquetária e hemostasia [9]. As plaquetas são incapazes de produzir serotonina, entretanto, sua superfície possui peptídeos específicos conhecidos como transportadores 5-HT. Estas moléculas são capazes de captar a serotonina circulante através de transporte dependente do íon Na^+ e armazenar em grânulos intraplaquetários, em processo semelhante ao que ocorre na junção neurosináptica [2]. Quando ocorre lesão vascular ou ativação plaquetária, esses grânulos de serotonina são liberados, promovendo vasoconstricção pós-lesão vascular, ativação plaquetária e aceleração do processo de agregação e formação de trombo [2, 31]. Estes são mecanismos notavelmente hemostáticos, e que contribuem para o controle de sangramento.

Neste contexto da ação hemostática da serotonina é que deve ser analisado o papel das drogas Inibidoras Seletivas da Recaptação da Serotonina (ISRSs) sobre a hemostasia. Essa classe de medicamento vem sendo amplamente utilizada em diversas situações. Todavia, diversos eventos envolvendo sangramento vêm sendo associados a essas substâncias[11,12,14,15,19,21,22,25,28], levantando dúvida sobre sua real segurança.

Muitos mecanismos têm sido propostos para explicar estas alterações. Ao bloquear a entrada de serotonina nas plaquetas, os ISRSs impedem o armazenamento dessa substância, dificultando ativação plaquetária e o processo de hemostasia [Figura 03]. Dessa forma, estas drogas não podem ser consideradas como responsáveis diretos pela ocorrência de sangramento. Na verdade atuam dificultando o processo de tamponamento, aumentando tempo e quantidade de sangramento [2,5]. Este dado foi demonstrado em estudo prévio comparando pacientes com depressão em uso de ISRSs e controles saudáveis [29]. Outro estudo corrobora com essas afirmações ao demonstrar que o uso de paroxetina (um ISRS) promoveu a redução no estoque intraplaquetário de serotonina em 80% depois de

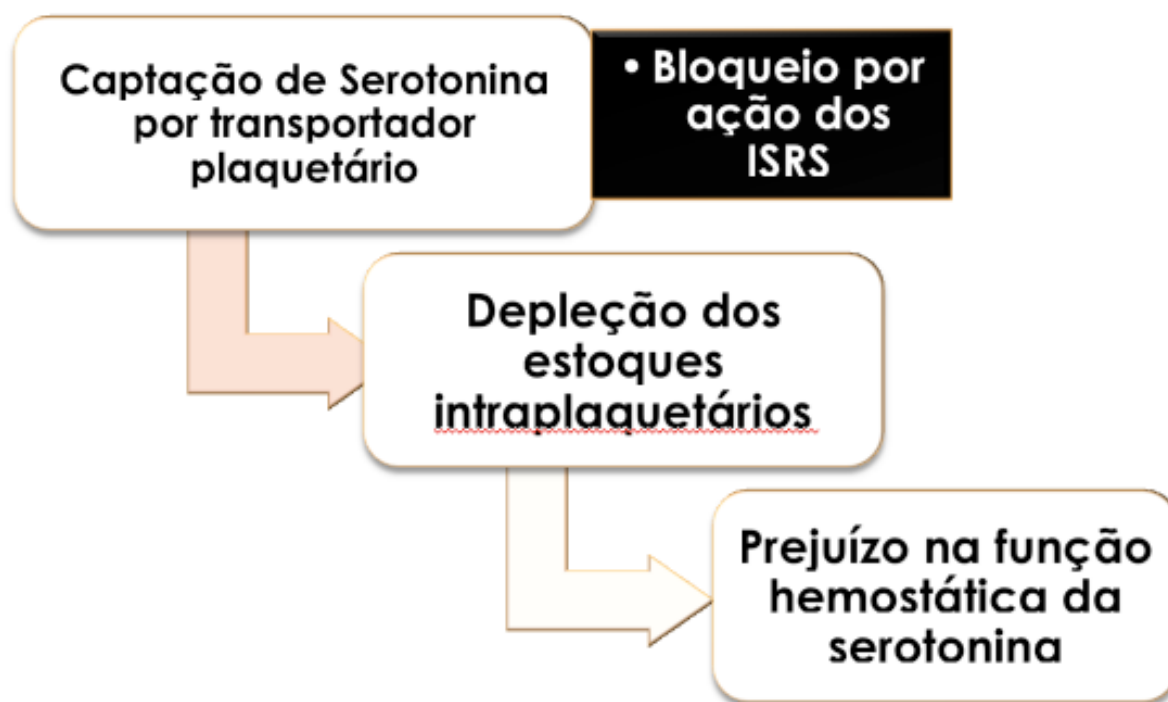


FIGURA 03 – Demonstração de mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina sobre as plaquetas e interferência na hemostasia;

14 a 21 dias de uso, reduzindo a função plaquetária [30]. Esta é a principal hipótese entre os autores que defendem um possível risco envolvendo o uso dessas medicações e a maior ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico. Estes dados vêm sendo demonstrados por trabalhos recentes, em que houve um risco aumentado de outros tipos de sangramento envolvendo o uso de ISRSs, como sangramentos intestinais altos, uterinos, e perioperatórios, com necessidade de transfusões sanguíneas [13–15].

Entretanto, ao afirmar que os ISRSs têm ação anti-plaquetária, Bak et al. [12] postularam que provavelmente essas drogas poderiam atuar reduzindo o risco de AVE isquêmico. Em contrapartida, estudos mais recentes como o de Wu et al. [21] defendem outra linha, afirmando que o uso de ISRSs seriam também responsáveis por aumentar o risco de AVE isquêmico por mecanismos envolvendo vasoconstrição e formação de êmbolos tromboembólicos em artérias ateroscleróticas.

Apesar dos crescentes estudos envolvendo a molécula de serotonina, pouco se conhece a respeito de seu papel na hemostasia sanguínea, uma vez que a atenção tem se voltado quase que exclusivamente para sua ação na fenda sináptica e sistema nervoso central. Frente a essas novas evidências que apontam para um possível papel de drogas moduladoras da ação serotoninérgica sobre o risco de sangramento, mais estudos mostram-se necessários como forma de esclarecer a real ação da serotonina na gênese de fenômenos isquêmicos e hemorrágicos nos mais diversos tecidos e a interferência dos ISRSs.

6.3. Avaliação do risco de Acidente Vascular Encefálico

O acidente vascular encefálico representa uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo. De acordo com a OMS, cerca de 16 milhões de casos de AVE ocorrem todos os anos, com 6 milhões de mortes [32]. No Brasil, dados do Ministério da Saúde do Brasil apontam para 68 mil novos casos todos os anos, sendo a principal causa de morte e incapacidade no país [32]. Portanto, trata-se de uma doença com um importante impacto social. Existem dois subtipos de AVE: um menos comum de origem hemorrágica (10,1%), relacionado a rompimento vascular, e outro relacionado a obstrução vascular, conhecido como isquêmico, sendo o subtipo mais comum de AVE (89,9%) [33]. Dentre os principais fatores de riscos de acordo com o National Stroke Association podemos citar o tabagismo, hipertensão, diabetes, aterosclerose, sexo masculino, idade superior a 55 anos entre outros.

A análise dos estudos mais recentes entre 2000 e 2009, com uma população total estudada de 48.413 pacientes, não demonstrou haver aumento do risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE) em pacientes usuários de drogas ISRSs [10–12,22]. Entretanto, estudos mais recentes de 2010 a 2011, com uma população total

de 54.057 pacientes apontam na direção oposta, apresentado um importante aumento no risco de AVE em pacientes em uso de ISRSs [19,21,25], tanto de natureza hemorrágica quanto isquêmica [21].

Os estudos prévios não foram capazes de demonstrar risco de AVE hemorrágico em pacientes em uso de ISRSs. Algumas explicações podem ser definidas a partir desses achados. Kharofa et al. [10] defendem que após sofrerem um AVE isquêmico, esses pacientes seriam tratados com drogas antiplaquetárias, como Ácido Acetilsalicílico (AAS ou Aspirina®) ou warfarina. Como muito desses pacientes passam pelo processo de depressão pós-AVE, seriam tratados com antidepressivos, sendo os ISRSs a droga de escolha. Dessa forma, o risco atribuído aos ISRSs seria, na verdade, do uso dessas drogas antiplaquetárias e não exclusivamente de um risco atribuído aos antidepressivos. Kharofa et al. [10] compararam dois grupos de pacientes, um de usuários exclusivo de Aspirina, e outro de combinação Aspirina+ISRSs. Dessa forma, demonstrou que não houve diferença de risco entre esses 2 grupos. O mesmo foi feito com a warfarina, apresentando o mesmo achado. Portanto, Kharofa et al. chegou a conclusão de que o uso de ISRSs não aumentam o risco de AVE, concluindo que esse risco deveria ser atribuído às drogas antiplaquetárias usadas por esses pacientes de forma concomitante, e não apenas pelo uso dos antidepressivos serotoninérgicos.

Na contramão desses achados prévios, Wu et al. [21] tentaram explicar o fato dessa discordância de resultados entre os primeiros estudos e os estudos mais recentes. Os dois estudos mais recentes, de Verdell et al. [19] e Wu et al. [21] demonstraram que pacientes com menor tempo de uso de ISRSs possuíam risco aumentado, tanto para AVE hemorrágico quanto para isquêmico, enquanto que pacientes com maior tempo de uso dessas substâncias não possuíam esse risco (“novos usuários” X “usuários prevalentes”) [Figura 04]. Portanto, os ISRSs teriam uma ação mais evidente nas primeiras semanas de uso, levando a uma importante escassez nas concentrações intra-plaquetárias de serotonina neste período, o que provavelmente explicaria esses achados. Com o tempo, o próprio organismo entraria em adaptação, reajustando essa concentração [19]. Este dado sugere que o período inicial de administração da droga parece ser o mais crítico para ocorrência de eventos cerebrovasculares. Dessa forma, como os estudos anteriores não estratificaram entre usuários novos e prevalentes, ao analisar conjuntamente esses

dois grupos antagônicos em termo de risco hemorrágico, o risco final terminou sendo anulado, mascarando os reais resultados.

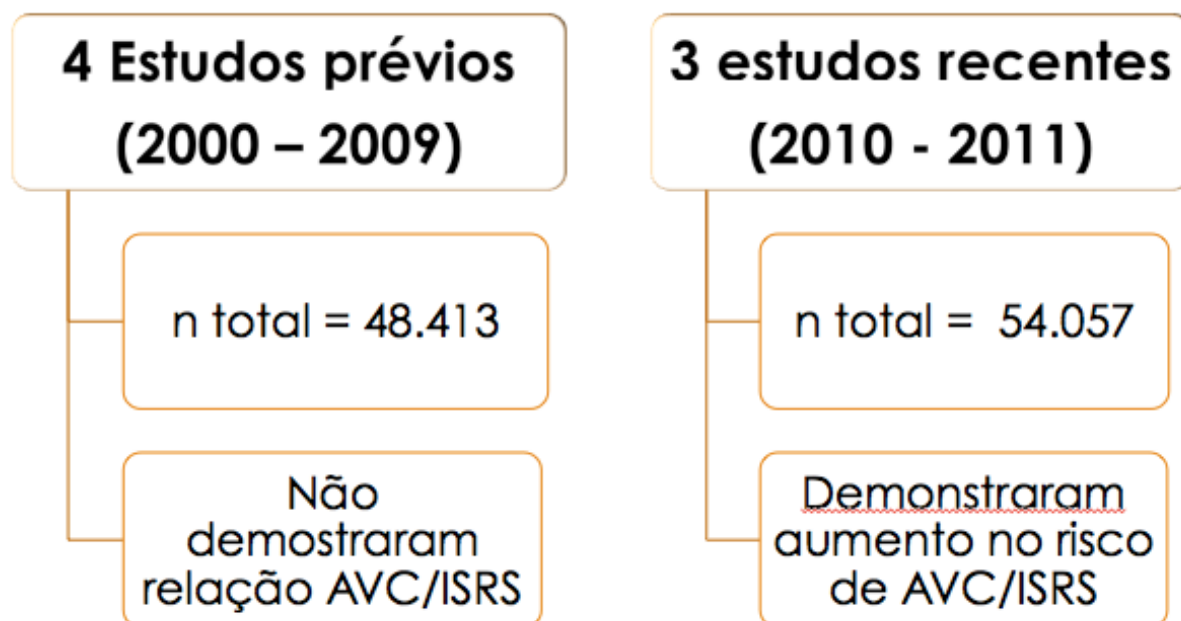


FIGURA 04 – Comparação entre “estudos prévios” e “estudos recentes”

Outro dado interessante é a tentativa de correlacionar o grau de inibição da recaptação de serotonina com um maior risco de AVE. Os estudos prévios de Chen, Guo e Patel et al. [11] em 2009 e Verdel et al. [19] em 2011 não encontraram relação entre um risco aumentado de AVE quando comparadas drogas com diferentes graus de inibição do transportador de serotonina. Por sua vez, Wu et al. [21] em seu estudo de 2011 encontraram essa relação, com usuários de drogas com maior poder de inibição apresentando riscos mais elevados que usuários de drogas com baixo poder de inibição (alta inibição OR ajustado = 3,87, IC 95%= 2,85–5,26), (inibição intermediária OR ajustado = 2,25, IC 95%= 1,96–2,58), (baixa inibição OR ajustado = 2,42, IC 95% = 2,03–2,90) [Figura 01], além de encontrar um efeito dose/resposta. A discordância de resultados dos dois estudos prévios que não encontraram relação com o grau de inibição do transportador de serotonina e o estudo de Wu et al pode ser explicado pela diferente metodologia utilizada, indicando que o envolvimento direto do grau de inibição e o risco relativamente maior de AVE permanece incerto e carente de evidências mais robustas.

Os estudos, em geral, excluíaam pacientes que tinham histórico de hospitalização pelo menos 1 ano antes do evento, ou com história prévia de doenças cerebrovasculares. Além disso, pacientes que tinham apresentado eventos mais

graves que levaram a óbito anterior a hospitalização não estariam disponíveis para análise nos bancos de dados, empobrecendo os resultados [21]. Dessa forma, esses achados podem indicar que o risco de eventos cerebrovasculares pode ser bem maior do que o atestado por esses trabalhos. Ou seja, mesmo os estudos que demonstraram algum risco, este pode estar subestimado, bem como para estudos que apresentaram ausência ou risco limítrofe.

Além disso, devido a maioria dos estudos utilizar banco de dados de prescrições médicas, nem sempre todos os dados necessários para uma análise ampla de fatores de risco estavam disponíveis. Portanto, variáveis sabidamente confundidoras em casos de risco para AVE, como hipertensão e diabetes, terminaram não sendo controladas em alguns dos estudos. Um exemplo bem documentado é a depressão, que sozinha já é capaz de aumentar o risco de eventos cerebrovasculares em torno de 22% [11]. Alguns estudos utilizavam metodologia com o intuito de realizar esse controle, todavia, a possibilidade de viés metodológico acaba sendo inerente uma vez que o dado concreto não encontrava-se disponível para análise estatística mais apurada.

07. CONCLUSÃO

Diante dos dados analisados não há como afirmar categoricamente que exista ou não um risco aumentado de AVE em usuários de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina. Entretanto, os estudos mais recentes apontam na direção da existência de alguma alteração na homeostasia, e uma maior propensão para eventos cerebrovasculares, tanto de natureza hemorrágica, quanto isquêmica. Dessa forma, tornam-se necessários mais estudos para se chegar a uma conclusão mais consistente, inclusive analisando a relação com grau de inibição do transportador de serotonina e o efeito dose/resposta.

07.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das evidências apontarem na direção da presença de um risco de AVE atribuído aos ISRSs, ainda é cedo para indicar sua retirada do mercado, principalmente considerando os enormes benefícios e seu papel chave no tratamento da depressão e outros transtornos de humor. Entretanto, torna-se necessário um maior cuidado do prescritor, seja psiquiatra, ou de outra especialidade para os pacientes que possuam algum risco envolvendo AVE. Além disso, há a necessidade de um monitoramento mais próximo e cuidadoso desses pacientes nas primeiras semanas de início de tratamento, no qual foi demonstrado serem críticas para a ocorrência dos eventos cerebrovasculares.

08. ORIENTADOR

Eduardo Pondé de Sena

Link: <http://lattes.cnpq.br/0566823974343659>

09. REFERÊNCIAS

- [1] SEREBRUANY, V. L. **Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something?** *The American journal of medicine*, v. 119, n. 2, p. 113-6, doi:10.1016/j.amjmed.2005.03.044, 2006.
- [2] JAKOVLJEVIC, D. **Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Risk of Stroke: Is There Reason for Concern?** *Stroke*, v. 33, n. 6, p. 1448-1449, doi:10.1161/01.STR.0000018582.96060.3E, 2002.
- [3] TENG, C. T.;; HUMES, E. de C. e DEMETRIO, F. N. **Depressão e comorbidades clínicas.** *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 32, n. 3, p. 149-159, doi:10.1590/S0101-60832005000300007, 2005.
- [4] - *Portal da Saúde - www.Saude.gov.br - Principal.* Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/default.cfm>>. Acesso em: 11 dez. 2010.
- [5] JUSTO, L. P. e CALIL, H. M. **Depressão: o mesmo acometimento para homens e mulheres?** *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 33, n. 2, p. 74-79, doi:10.1590/S0101-60832006000200007, 2006.
- [6] F. Stella, S. Gobbi, Danilla I. Corazza & J. L. R. Costa. **Depressão no Idoso : Diagnóstico , Tratamento e Benefícios da Atividade Física.** *Motriz, Rio Claro,Ago/Dez 2002, Vol.8 n.3, pp. 91-98 v. 8, p. 91-98, 2002.*
- [7] SMOLLER, J. W. **Do antidepressants raise the risk of stroke?** *The American journal of psychiatry*, v. 168, n. 5, p. 457-9, doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020336, 2011.
- [8] BLOOM, F. E. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica - SEÇÃO III Fármacos com ação no Sistema Nervoso Central - Capítulo 17 Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade.* 11. ed. [S.l.]: Porto Alegre, Artmed, 2006. v. 1821
- [9] SANDERS-BUSH, E. e MAYER, S. E. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica - SEÇÃO II Fármacos que agem nas sinapses e junções neuroefetoras - Capítulo 11 Agonistas e antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (Serotonina).* Pag. 265. 11. ed. [S.l.]: São Paulo, McGraw-Hill, 2007. p. 1821
- [10] KHAROFKA, J. et al. **Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of hemorrhagic stroke.** *Stroke; a journal of cerebral circulation*, v. 38, n. 11, p. 3049-51, doi:10.1161/STROKEAHA.107.491472, 2007.
- [11] CHEN, Y.; GUO, J. J. e PATEL, N. C. **Hemorrhagic stroke associated with antidepressant use in patients with depression: does degree of serotonin reuptake inhibition matter?** *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, v. 18, n. 3, p. 196-202, doi:10.1002/pds.1699, 2009.

- [12] BAK, S. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Risk of Stroke: A Population-Based Case-Control Study.** *Stroke*, v. 33, n. 6, p. 1465-1473, doi:10.1161/01.STR.0000018589.56991.BA, 2002.
- [13] GÄRTNER, R. et al. **Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of re-operation due to post-surgical bleeding in breast cancer patients: a Danish population-based cohort study.** *BMC surg*, v. 10, p. 3, doi:10.1186/1471-2482-10-3, 2010.
- [14] MEIJER, W. E. E. et al. **Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants.** *Arch Intern Med*, v. 164, n. 21, p. 2367-70, doi:10.1001/archinte.164.21.2367, 2004.
- [15] MOVIG, K. L. L. et al. **Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients.** *Arch Intern Med*, v. 163, n. 19, p. 2354-8, doi:10.1001/archinte.163.19.2354, 2003.
- [16] ABAJO, F. J. DE;; RODRÍGUEZ, L. A. e MONTERO, D. **Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study.** *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 319, n. 7217, p. 1106-9, 1999.
- [17] LOKE, Y. K.;; TRIVEDI, a N. e SINGH, S. **Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *Aliment Pharmacol Ther.*, v. 27, n. 1, p. 31-40, doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03541.x, 2008.
- [18] TATA, L. J. et al. **Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding?** *Aliment Pharmacol Ther.*, v. 22, n. 3, p. 175-81, doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02543.x, 2005.
- [19] VERDEL, B. M. et al. **Use of serotonergic drugs and the risk of bleeding.** *Clin Pharmacol Ther.* v. 89, n. 1, p. 89-96, doi:10.1038/clpt.2010.240, 2011.
- [20] RAMASUBBU, R. **Cerebrovascular effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review.** *J Clin Psychiatry.*, v. 65, n. 12, p. 1642-53, 2004.
- [21] WU, C.S. et al. **Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study.** *Am J Psychiatry.*, v. 168, n. 5, p. 511-21, doi:10.1176/appi.ajp.2010.10071064, 2011.
- [22] de ABAJO, F. J. et al. **Intracranial haemorrhage and use of selective serotonin reuptake inhibitors.** *Br J Clin Pharmacol.*, v. 50, n. 1, p. 43-7, 2000.
- [23] WOO, D et al. **Genetic and Environmental Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage: Preliminary Results of a Population-Based Study** *Stroke*, v. 33, n. 5, p. 1190-1196, doi:10.1161/01.STR.0000014774.88027.22, 2002.

- [24] van WALRAVEN, C. et al. **Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study.** BMJ, v. 22, n. 7314, p. 655-8, 2001.
- [25] HAMER, M. et al. **Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey.** Eur Heart J., v. 32, n. 4, p. 437-42, 2011doi:10.1093/eurheartj/ehq438[26] GUIMARÃES, V. M. V. Abordagens para estudos clínicos em homeopatia : o uso do indivíduo como seu próprio controle. *Epidemiology*, p. 59-62, [S.d.].
- [27] Eduardo Pondé de Sena, Ângela M. A. Miranda-Scippa, Lucas de Castro Quarantini, Irismar Reis de Oliveira. (Org). ***Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina*** pag. 183-191. Irismar: Psicofarmacologia Clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2011.;
- [28] CHEN, Y. et al. Risk of cerebrovascular events associated with antidepressant use in patients with depression: a population-based, nested case-control study. *Ann Pharmacother.*, v. 42, n. 2, p. 177-84, doi:10.1345/aph.1K369, 2008.
- [29] MAURER-SPUREJ, E.;; PITTENDREIGH, C. e SOLOMONS, K. **The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin.** *Thromb Haemost.*, v. 91, n. 1, p. 119-28, doi:10.1267/THRO04010119, 2004.
- [30] HERGOVICH, N. et al. **Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings.** *Clin Pharmacol Ther.*, v. 68, n. 4, p. 435-42, doi:10.1067/mcp.2000.110456, 2000.
- [31] CERRITO, F., LAZZARO, M. P., Gaudio, E., Arminio, P., & Aloisi, G. (1993). **5HT₂-receptors and serotonin release: their role in human platelet aggregation.** *Life sciences*, 53(3), 209-15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8321084>
- [32] Ministério da Saúde - Acidente Vascular Encefálico. (n.d.). Retrieved May 13, 2012, from <http://www.brasil.gov.br/sobre/saude/saude-do-idoso/acidente-vascular-cerebral-avc>
- [33] ANDERSEN, K. K., Olsen, T. S., Dehlendorff, C., & Kammergaard, L. P. (2009). **Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors.** *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 40(6), 2068-72. doi:10.1161/STROKEAHA.108.540112