

HIPONATREMIA INDUZIDA POR INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA EM IDOSOS COM DEPRESSÃO: REPERCUSSÕES COGNITIVAS E RISCO DE QUEDAS

HYPONATREMIA INDUCED BY SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS IN OLDER ADULTS WITH DEPRESSION: COGNITIVE EFFECTS AND RISK OF FALLS

HIPONATREMIA INDUCIDA POR INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA EN PERSONAS MAYORES CON DEPRESIÓN: REPERCUSIONES COGNITIVAS Y RIESGO DE CAÍDAS

Maria Gianna de Lima Fernandes¹, Patrícia Soares Leite de Aquino², Mikaelly Araújo de Sá Sarmiento³, Maria Clara Marques Nascimento⁴, Priscilla Moura Soares de Oliveira⁵, Giulia Helena Ribeiro Pires⁶, Ludmila Amaral Catão⁷, Lúcia de Viveiros Fernandes⁸, Lorena Albuquerque de Andrade⁹, Maria Luísa Manguiera Lucena¹⁰, Maria Luiza Gadelha Baracuh¹¹, Isabela Tatiana Sales de Arruda¹²

DOI: 10.54899/dcs.v23i94.6744

Recibido: 21/07/2026 | **Aceptado:** 14/08/2026 | **Publicación en línea:** 23/08/2026.

RESUMO

A hiponatremia é uma complicação relevante associada ao uso de antidepressivos em idosos, especialmente entre aqueles em tratamento com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Este estudo teve como objetivo analisar as repercussões da hiponatremia induzida por

¹ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: mariagiannalima@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-4397-9057>

² Graduanda em Medicina, AFYA - Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, Paraíba, Brasil.

E-mail: patricia.aquinopa@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-9642-6939>

³ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: mikaellyaraujo62@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-2800-1490>

⁴ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: mclaramarques.2006@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-0316-3398>

⁵ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: priscillamoura.adv@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7977-8538>

⁶ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: giuliahelenarp@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-8113-0236>

⁷ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: ludmilaamaralcatao@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-7061-6780>

⁸ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: luciadeviveirosfernandes@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-6012-536X>

⁹ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: lorena.albqq19@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-0721-7602>

¹⁰ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: marialuisamanguieralucena@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-5435-6693>

¹¹ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

E-mail: marialuizagadelhabaracuh@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-4913-2104>

¹² Pós-Doutora em Patologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

E-mail: isabelaarruda@yahoo.com.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0639-6726>

ISRS em idosos com depressão, com ênfase nas alterações cognitivas e no risco de quedas. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa, realizada nas bases PubMed e SciELO, considerando estudos publicados em português e inglês nos últimos cinco anos e selecionados conforme critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Os estudos analisados demonstraram associação entre o uso de antidepressivos e o desenvolvimento de hiponatremia, especialmente nas primeiras semanas de tratamento, com maior vulnerabilidade entre idosos e indivíduos expostos concomitantemente a diuréticos tiazídicos. Além da alteração dos níveis séricos de sódio, foram identificadas repercussões funcionais e neurológicas, incluindo comprometimento cognitivo, alterações da marcha, redução do equilíbrio, fraqueza muscular, maior risco de quedas e fraturas. Dessa forma, destaca-se a importância da monitorização dos níveis séricos de sódio, da revisão periódica da farmacoterapia e da avaliação individualizada dos fatores de risco, visando ao reconhecimento precoce da hiponatremia e à redução de complicações clínicas nessa população.

Palavras-chave: Hiponatremia. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina. Idosos. Depressão. Quedas.

ABSTRACT

Hyponatremia is a significant complication associated with antidepressant use in the elderly, particularly among those treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). This study aimed to analyze the consequences of SSRI-induced hyponatremia in elderly patients with depression, focusing on cognitive changes and the risk of falls. This is a systematic literature review with a qualitative approach, conducted using the PubMed and SciELO databases; it included studies published in Portuguese and English over the last five years, selected based on pre-established inclusion and exclusion criteria. The analyzed studies demonstrated an association between antidepressant use and the development of hyponatremia—especially during the first few weeks of treatment—with heightened vulnerability among the elderly and individuals concurrently taking thiazide diuretics. In addition to alterations in serum sodium levels, functional and neurological consequences were identified, including cognitive impairment, gait abnormalities, impaired balance, muscle weakness, and an increased risk of falls and fractures. Thus, the study highlights the importance of monitoring serum sodium levels, periodically reviewing pharmacotherapy, and conducting individualized risk factor assessments to ensure the early detection of hyponatremia and reduce clinical complications in this population.

Keywords: Hyponatremia. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Elderly. Depression. Falls.

RESUMEN

La hiponatremia es una complicación importante asociada al uso de antidepressivos en personas mayores, especialmente entre aquellas que reciben tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El objetivo de este estudio fue analizar las repercusiones de la hiponatremia inducida por los ISRS en personas mayores con depresión, haciendo hincapié en los trastornos cognitivos y en el riesgo de caídas. Se trata de una revisión sistemática de la literatura, con un enfoque cualitativo, realizada en las bases de datos PubMed y SciELO, en la que se han tenido en cuenta los estudios publicados en portugués e inglés en los últimos cinco años y seleccionados según criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Los estudios analizados demostraron una asociación entre el uso de antidepressivos y la aparición de

hiponatremia, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento, con una mayor vulnerabilidad entre las personas mayores y los individuos expuestos simultáneamente a diuréticos tiazídicos. Además de la alteración de los niveles séricos de sodio, se identificaron repercusiones funcionales y neurológicas, entre las que se incluyen deterioro cognitivo, alteraciones de la marcha, pérdida de equilibrio, debilidad muscular y mayor riesgo de caídas y fracturas. Por ello, cabe destacar la importancia de controlar los niveles séricos de sodio, revisar periódicamente la farmacoterapia y evaluar de forma individualizada los factores de riesgo, con el fin de detectar precozmente la hiponatremia y reducir las complicaciones clínicas en esta población.

Palabras clave: Hiponatremia. Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Personas Mayores. Depresión. Caídas.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

A depressão é frequente na população idosa e está associada ao comprometimento cognitivo, declínio funcional, redução da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade (Van Poelgeest *et al.*, 2021). Entre os antidepressivos utilizados estão os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram (Mo *et al.*, 2025). Esses medicamentos atuam principalmente por meio do bloqueio do transportador de serotonina — serotonin transporter, SERT — responsável pela recaptação desse neurotransmissor para o neurônio pré-sináptico. A inibição do SERT reduz a remoção da serotonina do espaço extracelular, aumentando sua disponibilidade para a neurotransmissão serotoninérgica e constituindo o mecanismo farmacológico inicial dessa classe de antidepressivos (Gradisch *et al.*, 2024).

Apesar de sua importância terapêutica, os ISRS podem favorecer o desenvolvimento de hiponatremia, especialmente por mecanismos relacionados ao aumento da liberação do hormônio antidiurético e à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético. Em idosos, essa alteração assume particular relevância, pois mesmo reduções leves do sódio sérico podem provocar confusão, sedação, tontura, fraqueza muscular e alterações da marcha, comprometendo o equilíbrio e aumentando o risco de quedas. O risco é mais elevado após o início do tratamento ou o aumento da dose, o que reforça a importância do acompanhamento clínico e laboratorial nessa população (Van Poelgeest *et al.*, 2021; Mo *et al.*, 2025).

Diante do uso frequente de antidepressivos em idosos e dos possíveis efeitos neurológicos e motores da hiponatremia, torna-se necessária a síntese das evidências para favorecer sua identificação precoce e um acompanhamento mais seguro. Assim, este estudo objetiva avaliar as consequências da hiponatremia induzida por ISRS em idosos com depressão, com ênfase nas repercussões cognitivas e no risco de quedas.

REFERENCIAL TEÓRICO

A depressão em idosos tem etiologia multifatorial, envolvendo alterações biológicas do envelhecimento, doenças físicas e fatores psicossociais. Disfunções na neurotransmissão monoaminérgica, na resposta inflamatória, nos fatores neurotróficos e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal têm sido associadas à depressão tardia. Distúrbios do sono, dependência funcional, baixo suporte social e acontecimentos estressantes também aumentam a vulnerabilidade. Sua prevalência global agrupada foi estimada em 31,74%, enquanto a incidência anual mediana entre idosos da comunidade foi de 4,5% (Zenebe *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2023; Brasileiro *et al.*, 2024).

A hiponatremia associada aos antidepressivos é mais frequente entre usuários de ISRS e IRSN e costuma ser relacionada à SIADH. O aumento da atividade serotoninérgica pode ativar receptores hipotalâmicos 5-HT₂, estimular a liberação de ADH e aumentar a retenção de água, produzindo hiponatremia dilucional. O risco é maior nas primeiras semanas, com picos nos primeiros 30 dias, e varia conforme o fármaco e as características clínicas do paciente (Mo *et al.*, 2025; Gheysens; Van Den Eede; De Picker, 2024; Li; Du; Wu, 2025).

Idosos são mais suscetíveis à hiponatremia devido à redução da função renal, às comorbidades e à polifarmácia, sobretudo com diuréticos tiazídicos. Nessa população, a alteração associa-se a pior desempenho físico, alterações da marcha e do equilíbrio e maior frequência de sarcopenia. Também pode relacionar-se a pior desempenho cognitivo, com melhora concomitante à elevação do sódio durante a internação. Essas repercussões aumentam a vulnerabilidade a quedas e fraturas (Fujisawa *et al.*, 2021; Kapoor; Pathania; Dhar, 2023; Matsuura *et al.*, 2025; Pinkhasov *et al.*, 2021).

O manejo requer reconhecimento precoce, confirmação laboratorial, monitorização do sódio e revisão dos medicamentos e das comorbidades. Na SIADH associada a psicofármacos, a conduta deve considerar os sintomas e a concentração de sódio, podendo incluir redução da dose,

substituição ou suspensão do fármaco. Após a correção, recomenda-se reavaliar a função cognitiva e motora e, diante do risco de quedas, realizar avaliação multifatorial, revisão medicamentosa e exercícios individualizados de equilíbrio, função e fortalecimento muscular (Kapoor; Pathania; Dhar, 2023; Pinkhasov *et al.*, 2021; Montero-Odasso *et al.*, 2022; Van der Velde *et al.*, 2023).

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa. Os artigos foram submetidos a um processo de verificação e análise, conforme previsto no protocolo PRISMA — Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PAGE *et al.*, 2021). A revisão teve como objetivo reunir e analisar evidências científicas acerca das consequências da hiponatremia induzida por inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em idosos com depressão, com ênfase nas repercussões cognitivas e no risco de quedas.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados do PUBMED e Scielo, utilizando-se os descritores específicos tanto em português quanto em inglês, como: Hiponatremia; ISRS em idosos; idosos com depressão; repercussões cognitivas; risco de quedas. A estratégia de busca foi estruturada para identificar estudos compatíveis com o objetivo da pesquisa.

Previamente à seleção dos estudos, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos artigos no idioma de português e inglês, publicados nos últimos 5 anos e que responderam diretamente o objetivo do estudo. Foram excluídos artigos duplicados e artigos não disponíveis na íntegra em acesso aberto .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1 – Síntese dos estudos selecionados sobre hiponatremia associada ao uso de antidepressivos em idosos e suas repercussões clínicas.

<u>AUTOR</u>	<u>ANO</u>	<u>TÍTULO</u>	<u>METODOLOGIA</u>	<u>INFORMAÇÕES RELEVANTES</u>
Fujisawa <i>et al.</i>	2021	Hiponatremia leve associada à baixa massa muscular	Estudo observacional transversal realizado com 2.982 idosos (≥ 70)	Os resultados do estudo demonstram que a hiponatremia leve, frequentemente considerada

		esquelética, comprometimento da função física e humor depressivo em idosos.	anos), dos quais 75 apresentavam hiponatremia leve (130–135 mEq/L) e 2.907 normonatremia (136–145 mEq/L). Foram avaliadas massa muscular esquelética, função física, desempenho cognitivo e humor depressivo por meio de instrumentos validados, sendo os dados analisados por regressão logística e análise de covariância, com ajuste para potenciais fatores de confusão.	assintomática na prática clínica, está associada a importantes prejuízos funcionais em idosos. Os participantes com hiponatremia apresentaram menor velocidade de marcha, pior equilíbrio postural, menor força de preensão manual e maior prevalência de sarcopenia quando comparados aos indivíduos com normonatremia. Após o ajuste para fatores de confusão, a hiponatremia permaneceu independentemente associada à sarcopenia, à redução do desempenho físico e ao comprometimento do equilíbrio, sugerindo que mesmo pequenas reduções da concentração sérica de sódio podem contribuir para a perda funcional nessa população.
Mo et al.	2024	Hiponatremia associada ao uso de antidepressivos comuns no programa de pesquisa All of Us.	Pesquisa de Coorte Retrospectiva com participantes dentro do programa de pesquisa <i>All of Us</i> , que utiliza o banco de dados do <i>All of Us Curated Data Repository</i> (CDR) Versão 6. O Programa de Pesquisa <i>All of Us</i> é supervisionado e aprovado pelo conselho de revisão institucional da <i>All of Us</i> (IRB) e os participantes foram consentidos através de <i>All of Us</i> . Dado que todos os dados disponíveis para pesquisadores em <i>All of Us</i> têm identificadores pessoais removidos, o <i>All of Us</i> IRB considerou que os estudos na Researcher Workbench não eram pesquisa de participantes humanos e renunciou à necessidade de aprovação adicional do IRB para estudos realizados na Researcher Workbench. Também utilizaram	O estudo comparou fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, duloxetina, venlafaxina e bupropiona, usando a sertralina como referência primária e o omeprazol como referência não psiquiátrica secundária. A incidência geral de hiponatremia nos braços de antidepressivos foi de 0,87% nos primeiros 30 dias e de 10,5% nos primeiros 3 anos. Em comparação com a sertralina, a duloxetina apresentou maior risco geral de hiponatremia, com HR 1,37; IC95% 1,19–1,58, seguida pelo escitalopram, com HR 1,16; IC95% 1,01–1,33. A bupropiona teve menor risco, com HR 0,83; IC95% 0,73–0,94, e a paroxetina também apresentou menor risco, com HR 0,78; IC95% 0,65–0,93, em comparação à sertralina. Em comparação com omeprazol, duloxetina, escitalopram, venlafaxina, fluoxetina e sertralina apresentaram risco elevado de hiponatremia. A incidência cumulativa em 3 anos foi mais alta com duloxetina, 14,3%, e escitalopram, 12,4%, em comparação com sertralina, 10,3%, bupropiona, 8,7%, e

			análise PheWAS para explorar perfis clínicos associados aos diferentes braços terapêuticos.	paroxetina, 8,0%. Para hiponatremia mais grave, com sódio ≤ 130 mEq/L ou código diagnóstico, a duloxetina também manteve o maior risco, com HR 1,65; IC95% 1,25–2,19 em comparação à sertralina.
Van Poelgeest <i>et al.</i> ,	2021	Depression, antidepressants and fall risk.	Revisão clínica narrativa, baseada em literatura científica obtida nas bases do Pub Med e Google Scholar, abordando a relação entre depressão, antidepressivos e risco de quedas em idosos.	Os autores relatam que os antidepressivos aumentam o risco de quedas em idosos, sendo o ISRS uma das classes mais associadas a esse desfecho. Os mecanismos envolvidos incluem hipotensão ortostática, sedação, prejuízo da atenção, distúrbios do movimento, toxicidade cardíaca e hiponatremia. A hiponatremia induzida por ISRS ocorre em aproximadamente 10-15% dos idosos e estar associada à SIADH. Mesmo reduções leves do sódio sérico podem causar confusão mental, tontura, fraqueza muscular e instabilidade postural, aumentando o risco de quedas e fraturas. O risco de desenvolver hiponatremia é maior na primeiras semanas após o início do tratamento ou aumento da dose do antidepressivo. Os autores recomendam monitorização do sódio sérico, avaliação individualizada do risco de quedas e revisão periódica da prescrição de antidepressivos em idosos.
Issa <i>et al.</i>	2025	The association of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine with profound hyponatremia	Estudo de coorte retrospectivo, longitudinal, de base populacional, utilizando a Stockholm Sodium Cohort. Incluiu 234.217 indivíduos que iniciaram tratamento com ISRS ou venlafaxina entre 2007 e 2017, avaliando a ocorrência de hiponatremia profunda (<125 mmol/L) em diferentes períodos após o início da terapia.	O início do tratamento com ISRS ou venlafaxina esteve fortemente associado ao desenvolvimento de hiponatremia profunda, principalmente nas primeiras duas semanas e nos três primeiros meses de uso. O risco foi significativamente maior em idosos, especialmente mulheres com ≥ 80 anos, evidenciando a maior vulnerabilidade dessa população às complicações decorrentes da hiponatremia.
Jung <i>et al.</i>	2026	Antidepressants and	Estudo de coorte	O uso de ISRS esteve associado

		the Risk of Hyponatremia: A Multi-Institutional Cohort Study Using Observational Medical Outcomes Partnership–Common Data Model	retrospectivo multicêntrico utilizando prontuários eletrônicos padronizados pelo modelo OMOP-CDM de 15 hospitais da Coreia do Sul (2003–2023). Foram incluídos 42.036 pacientes com depressão que iniciaram tratamento com antidepressivos, acompanhados por 180 dias para identificar hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/L}$).	ao aumento significativo do risco de hiponatremia nos primeiros 180 dias de tratamento, especialmente em indivíduos com 60 anos ou mais. O estudo reforça que idosos constituem o grupo mais suscetível à hiponatremia induzida por ISRS, condição que pode favorecer alterações neurológicas relacionadas ao comprometimento cognitivo e ao aumento do risco de quedas.
Matsuura <i>et al.</i>	2025	Avaliação da hiponatremia em idosos expostos a inibidores seletivos da recaptação de serotonina e diuréticos tiazídicos.	Trata-se de dois estudos retrospectivos do tipo caso-controle aninhado (nested case-control), realizado com dados administrativos do Medicare dos Estados Unidos entre 2017 e 2019. Foram incluídos indivíduos com 65 anos ou mais em uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou diuréticos tiazídicos. Os casos foram indivíduos com diagnóstico de hiponatremia, enquanto os controles não apresentavam histórico documentado da condição. Foram realizadas análises por regressão logística multivariada para determinar a associação entre o uso concomitante dessas medicações e o risco de hiponatremia. Como análise complementar, os autores realizaram pareamento por escore de propensão (propensity score matching) para confirmar a robustez dos resultados.	O estudo avaliou duas coortes de beneficiários do Medicare, compostas por 551.298 usuários de ISRS e 701.007 usuários de diuréticos tiazídicos. A prevalência de hiponatremia foi de 9,0% entre usuários apenas de ISRS, 10,4% entre usuários apenas de diuréticos tiazídicos e aproximadamente 13,0% entre aqueles em uso concomitante das duas classes de medicamentos. O uso simultâneo esteve associado ao aumento do risco de hiponatremia (OR ajustada = 1,24 entre usuários de ISRS e 1,27 entre usuários de diuréticos tiazídicos). Os autores concluem que a prescrição concomitante dessas medicações em idosos deve ser realizada com cautela, considerando os fatores individuais de risco e com monitoramento dos níveis séricos de sódio para prevenir complicações decorrentes da hiponatremia.

Li; Du; Wu	2025	The risk of hyponatremia induced by SSRIs and SNRIs antidepressants: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e metanálise conduzida conforme as diretrizes PRISMA 2020 e registrada no PROSPERO (CRD420251040031) Foram pesquisadas as bases Cochrane Library, PubMed e Web of Science até maio de 2024. Incluiu 38 estudos observacionais (30 coortes e 8 estudos caso-controle), totalizando 3.997.088 participantes. A qualidade metodológica foi avaliada pela escala Newcastle-Ottawa (NOS) e a certeza da evidência pelo sistema GRADE.	O estudo avaliou o risco de hiponatremia associado ao uso de antidepressivos ISRS (SSRIs) e IRSN (SNRIs), comparando as classes e medicamentos individuais. A incidência global de hiponatremia foi de 6,03%, sendo 5,98% para SSRIs e 6,13% para SNRIs. Ambas as classes aumentaram significativamente o risco de hiponatremia (SSRIs: OR=2,158; SNRIs: OR=2,270), porém os SNRIs apresentaram risco discretamente maior, especialmente para hiponatremia clinicamente relevante. Entre os medicamentos avaliados, fluoxetina (entre os SSRIs) e venlafaxina (entre os SNRIs) apresentaram os maiores riscos, enquanto sertralina, citalopram e duloxetina mostraram perfis mais seguros. Os autores concluem que a escolha do antidepressivo deve considerar fatores individuais do paciente, especialmente idade avançada, comorbidades e uso concomitante de outros medicamentos, recomendando monitorização rigorosa do sódio sérico em pacientes de maior risco.
Gheysens; Van Den Eede; De Picker	2024	The risk of antidepressant-induced hyponatremia: A meta-analysis of antidepressant classes	Revisão sistemática e metanálise conduzida conforme as diretrizes PRISMA 2020. Foram pesquisados estudos nas bases PubMed e Web of Science até janeiro de 2023. Incluiu 39 estudos observacionais, totalizando 8.175.111 pacientes expostos a antidepressivos e 115.553 casos de hiponatremia.	O estudo avaliou o risco de hiponatremia associado ao uso de diferentes classes e compostos antidepressivos. O uso de antidepressivos aumentou significativamente o risco de hiponatremia (OR = 3,16). As maiores taxas de hiponatremia foram observadas com os SNRIs (7,44%) e SSRIs (5,59%), enquanto as menores ocorreram com mirtazapina (1,02%) e trazodona (0,89%). Nas comparações diretas, os SNRIs apresentaram risco significativamente maior que os SSRIs, enquanto a mirtazapina apresentou risco significativamente menor. Os autores concluem que nenhum antidepressivo é totalmente isento de risco, porém a mirtazapina deve ser considerada a opção

				preferencial em pacientes predispostos à hiponatremia, especialmente idosos, e os SNRIs devem ser prescritos com maior cautela, com monitorização dos níveis séricos de sódio nas primeiras semanas de tratamento.
Wang; et al.	2024	Diferenças no risco de quedas com lesões entre idosos em tratamento de primeira linha para depressão	Estudo de coorte retrospectivo com emulação de ensaio clínico-alvo, utilizando abordagem de clonagem, censura e ponderação, seguindo as diretrizes STROBE. Incluiu 101.953 beneficiários do Medicare com ≥ 65 anos e diagnóstico recente de depressão.	O estudo avaliou o risco de lesões relacionadas a quedas em idosos tratados com psicoterapia ou antidepressivos de primeira linha. Os ISRS (sertralina, escitalopram, citalopram, fluoxetina e paroxetina) fizeram parte dos tratamentos analisados. Os antidepressivos foram associados a menor risco de lesões relacionadas a quedas quando comparados à ausência de tratamento, sugerindo que a própria depressão não tratada contribui para o aumento do risco de quedas. Os autores destacam mecanismos como disfunção executiva, comprometimento cognitivo, alterações do sono, desnutrição e alterações da marcha, reforçando que alterações cognitivas e funcionais associadas à depressão influenciam o risco de quedas e devem ser consideradas na interpretação dos efeitos dos ISRS.
Brännström <i>et al.</i>	2019	Associação entre o uso de antidepressivos e fratura de quadril em idosos antes e depois do início do tratamento	Estudo de coorte nacional pareado, de base populacional, realizado na Suécia. Foram comparados 204.072 idosos que iniciaram antidepressivos com 204.072 controles sem uso desses medicamentos, acompanhando a ocorrência de fratura de quadril no ano anterior e posterior ao início do tratamento.	Os ISRS representaram 62,6% dos antidepressivos prescritos, sendo o citalopram um dos medicamentos mais utilizados. O estudo demonstrou que o risco de fratura de quadril já era elevado antes do início do tratamento antidepressivo, atingindo seu pico entre 16 e 30 dias antes da primeira prescrição, permanecendo aumentado após o início do tratamento. Os autores sugerem que fragilidade, depressão, comorbidades e viés de indicação explicam parte importante dessa associação, e não apenas um efeito direto dos antidepressivos. O artigo discute um dos principais desfechos clínicos relacionados às quedas em idosos

				(fratura de quadril), ressalta a necessidade de monitoramento cuidadoso dos idosos em uso de antidepressivos e demonstra que o risco de quedas/fraturas resulta da interação entre a doença de base e o tratamento farmacológico
Minoc <i>et al.</i>	2025	Associação entre medicamentos antidepressivos e quedas em idosos: uma análise de mediação no banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde.	Foi realizada uma análise no VigiBase®, banco de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde, para avaliar a associação entre diferentes classes de antidepressivos e relatos de quedas em pessoas com 65 anos ou mais. A análise utilizou regressão logística ajustada para fatores de confusão e investigou possíveis mecanismos relacionados às quedas, como delírio, hiponatremia e hipotensão, por meio de análises de mediação causal e de desproporcionalidade. m	A análise incluiu 86.200 relatos de quedas em idosos, sendo que 57% dos pacientes tinham 75 anos ou mais. Observou-se associação entre quedas e praticamente todas as classes de antidepressivos, com exceção dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Os resultados também indicaram que os antagonistas dos receptores alfa-2-adrenérgicos e outros antidepressivos apresentaram efeito direto sobre a ocorrência de quedas. Além disso, verificou-se associação frequente entre quedas e eventos como delírio, hipotensão e hiponatremia, especialmente entre usuários de ISRS, reforçando que esses eventos adversos podem contribuir para o aumento do risco de quedas em idosos.

Fonte: Autoria própria, 2026.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão demonstram que a hiponatremia constitui uma das principais reações adversas relacionadas ao uso de antidepressivos em idosos, resultado da interação entre alterações fisiológicas do envelhecimento, comorbidades e polifarmácia. As evidências apontam que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), especialmente venlafaxina e duloxetine, apresentam maior potencial para induzir esse distúrbio eletrolítico, principalmente nas primeiras semanas de tratamento, tendo a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) como principal mecanismo fisiopatológico. Nesse contexto, a seleção do antidepressivo deve contemplar não apenas sua eficácia terapêutica, mas também seu perfil de segurança, permitindo minimizar complicações clínicas sem comprometer o tratamento da depressão em

idosos (Mo et al., 2025; Fujisawa *et al.*, 2021; Poelgeest et al., 2021; Issa et al., 2025).

Os achados também evidenciam que o risco de hiponatremia é mais elevado durante os primeiros meses após o início da terapia antidepressiva, especialmente em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos e naqueles que utilizam concomitantemente diuréticos tiazídicos. Além disso, revisões sistemáticas demonstram que ISRS e IRSN apresentam associação significativa com esse evento adverso, embora diferenças entre os fármacos indiquem perfis de risco distintos, com fluoxetina e venlafaxina associadas a maior ocorrência, enquanto sertralina e duloxetina apresentam comportamento relativamente mais favorável. Esses resultados reforçam a necessidade de monitorização precoce dos níveis séricos de sódio e de uma avaliação individualizada dos fatores predisponentes durante o acompanhamento clínico (Jung et al., 2026; Matsuura *et al.*, 2025.; Li; Du; Wu, 2025).

Por fim, observa-se que as consequências da hiponatremia extrapolam a alteração laboratorial isolada, estando relacionadas ao comprometimento cognitivo, distúrbios da marcha, quedas, fraturas, hospitalizações e pior prognóstico funcional em idosos. Embora antidepressivos como a mirtazapina apresentem menor risco de hiponatremia, a literatura demonstra que a própria depressão, a fragilidade clínica e as comorbidades também contribuem para a ocorrência de quedas, tornando inadequada a substituição indiscriminada da terapia. Dessa forma, a tomada de decisão deve ser baseada na individualização do tratamento, associando monitorização clínica e laboratorial periódica para reduzir eventos adversos e garantir maior segurança durante o uso de antidepressivos nessa população (Gheysens; Van Den Eede; De Picker, 2024; Wang *et al.*, 2024; Brännström et al.; Minoc et al., 2025).

CONCLUSÃO

A hiponatremia induzida por inibidores seletivos da recaptação de serotonina representa uma complicação relevante no tratamento da depressão em idosos, sobretudo em razão da maior vulnerabilidade fisiológica dessa população. Embora os ISRS permaneçam entre as principais opções terapêuticas pelo perfil de eficácia e tolerabilidade, como a fluoxetina e venlafaxina seu uso exige acompanhamento criterioso, principalmente nas primeiras semanas de tratamento e em pacientes com fatores de risco, como polifarmácia, uso de diuréticos e doenças crônicas.

Os estudos analisados demonstram que a redução dos níveis séricos de sódio podem estar associados ao comprometimento cognitivo, alterações da marcha, instabilidade postural e

aumento do risco de quedas, repercussões que promovem hospitalizações, perda da independência funcional e pior qualidade de vida. Dentre os principais achados, destaca-se a importância da monitorização clínica e laboratorial, associada à avaliação individualizada da farmacoterapia, para o reconhecimento precoce da hiponatremia e a adoção de intervenções capazes de reduzir seus desfechos clínicos.

Entretanto, a interpretação desses resultados deve considerar que a maior parte das evidências disponíveis é proveniente de estudos observacionais, além da heterogeneidade entre as populações estudadas, dos diferentes critérios utilizados para o diagnóstico de hiponatremia e das variações entre os antidepressivos avaliados, fatores que limitam a comparação direta entre os estudos.

Dessa forma, o tratamento da depressão em idosos deve buscar o equilíbrio entre a eficácia antidepressiva e a segurança do paciente, considerando não apenas o controle dos sintomas psiquiátricos, mas também a prevenção de eventos adversos capazes de comprometer a funcionalidade e a autonomia. Logo, são necessários estudos prospectivos, com metodologias mais padronizadas e maior rigor científico, que esclareçam os fatores preditores da hiponatremia induzida por ISRS e orientem estratégias mais eficazes de monitorização e manejo, contribuindo para uma assistência mais segura, individualizada e baseada em evidências à população idosa.

REFERÊNCIAS

BRASILEIRO, L. E. E. *et al.* Incidence of depression among community-dwelling older adults: a systematic review. **Psychogeriatrics**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 496–512, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyg.13081>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11578035/>. Acesso em: 20 maio 2026.

BRÄNNSTRÖM, Jon *et al.* Association between antidepressant drug use and hip fracture in older people before and after treatment initiation. **JAMA Psychiatry**, Chicago, v. 76, n. 2, p. 172-179, fev. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3679>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2719274>. Acesso em: 20 maio 2026.

FUJISAWA, C. *et al.* Mild hyponatremia is associated with low skeletal muscle mass, physical function impairment, and depressive mood in the elderly. **BMC Geriatrics**, [S. l.], v. 21, art. 15, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01955-4>. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7788730/pdf/12877_2020_Article_1955.pdf. Acesso em: 20 maio 2026.

GHEYSENS, T.; VAN DEN EEDE, F.; DE PICKER, L. The risk of antidepressant-induced hyponatremia: a meta-analysis of antidepressant classes and compounds. **European Psychiatry**, [S. l.], v. 67, n. 1, e20, p. 1–13, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.11>. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10966618/>. Acesso em: 20 maio 2026.

GRADISCH, R. *et al.* Ligand coupling mechanism of the human serotonin transporter differentiates substrates from inhibitors. **Nature Communications**, London, v. 15, n. 1, art. 417, 2024. DOI: 10.1038/s41467-023-44637-6. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10776687/>. Acesso em: 20 jul. 2026.

ISSA, I. *et al.* The association of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine with profound hyponatremia. **European Journal of Endocrinology**, Oxford, v. 193, n. 1, p. 179-187, jul. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf140>. Disponível em:
<https://academic.oup.com/ejendo/article/193/1/179/8193926>. Acesso em: 20 maio 2026.

JUNG, K. *et al.* Antidepressants and the risk of hyponatremia: a multi-institutional cohort study using Observational Medical Outcomes Partnership–Common Data Model. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 92, n. 6, p. 1706-1715, jun. 2026. DOI:
<https://doi.org/10.1002/bcp.70441>. Disponível em:
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bcp.70441>. Acesso em: 20 maio 2026.

KAPOOR, M.; PATHANIA, M.; DHAR, M. Serum sodium improvement: change in Comprehensive Geriatric Assessment parameters in geriatric patients with hyponatremia. **BMC Geriatrics**, [S. l.], v. 23, art. 666, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04299-x>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10580625/>. Acesso em: 29 maio 2026.

LI, Y.; DU, X.; WU, H. The risk of hyponatremia induced by SSRIs and SNRIs antidepressants: a systematic review and meta-analysis. **BMC Pharmacology and Toxicology**, [S. l.], v. 26, art. 144, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00977-1>. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12323117/>. Acesso em: 20 maio 2026.

MATSUURA, T. *et al.* Evaluation of hyponatremia among older adults exposed to selective serotonin reuptake inhibitors and thiazide diuretics. **Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 169–176, mar. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.70004>. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11905335/>. Acesso em: 20 maio 2026.

MINOC, Elise-Marie *et al.* Association between antidepressant drugs and falls in older adults: a mediation analysis in the World Health Organization’s pharmacovigilance database. **Therapies**, Paris, v. 80, n. 5, p. 561-571, set./out. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2025.01.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595725000241>. Acesso em: 20 maio 2026.

MO, H. *et al.* Hyponatremia associated with the use of common antidepressants in the *All of Us* Research Program. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [S. l.], v. 117, n. 2, p. 534–543, fev. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.3484>. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11739749/pdf/CPT-117-534.pdf>. Acesso em: 20 maio 2026.

MONTERO-ODASSO, M. *et al.* World guidelines for falls prevention and management for

older adults: a global initiative. **Age and Ageing**, [S. l.], v. 51, n. 9, art. afac205, p. 1–36, set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac205>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9523684/>. Acesso em: 20 maio 2026.

PINKHASOV, A. *et al.* Management of SIADH-related hyponatremia due to psychotropic medications: an expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. **Journal of Psychosomatic Research**, [S. l.], v. 151, art. 110654, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110654>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10911096/>. Acesso em: 20 maio 2026.

VAN DER VELDE, N. *et al.* European position paper on polypharmacy and fall-risk-increasing drugs recommendations in the World Guidelines for Falls Prevention and Management: implications and implementation. **European Geriatric Medicine**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 649–658, ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00824-8>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10447263/>. Acesso em: 20 maio 2026.

VAN POELGEEST, E. P. *et al.* Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review. **European Geriatric Medicine**, Cham, v. 12, n. 3, p. 585–596, jun. 2021. DOI: [10.1007/s41999-021-00475-7](https://doi.org/10.1007/s41999-021-00475-7). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8149338/>. Acesso em: 25 maio 2026.

WANG, G. H.-M. *et al.* Injurious fall risk differences among older adults with first-line depression treatments. **JAMA Network Open**, [S. l.], v. 7, n. 8, e2435535, 26 ago. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.35535>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2822799>. Acesso em: 20 maio 2026.

ZENEBE, Y. *et al.* Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. **Annals of General Psychiatry**, [S. l.], v. 20, art. 55, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00375-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922595/>. Acesso em: 20 maio 2026.

ZHAO, Y. *et al.* Late-life depression: epidemiology, phenotype, pathogenesis and treatment before and during the COVID-19 pandemic. **Frontiers in Psychiatry**, Lausanne, v. 14, art. 1017203, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1017203>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10119596/>. Acesso em: 20 maio 2026.