

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS PROVOCADAS PELO USO DE  
ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE  
SEROTONINA.**

**Biochemical changes caused by antidepressants use of inhibitors of selective  
serotonin recaptation**

Vanessa Gomes de Moraes<sup>1</sup>, Silvia Dal Bó<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas, Universidade do Extremo Sul  
Catarinense – UNESC, Criciúma, SC, Brasil

<sup>2</sup> Curso de Farmácia, Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma,  
SC, Brasil

**Endereço para correspondência:**

Vanessa Gomes de Moraes

Rua Assis Brasil, número 321. Rodeio Bonito – RS - Bairro Centro. CEP 98360-000

E-mail: [vanessa@farmaessencia.com.br](mailto:vanessa@farmaessencia.com.br)

### **Resumo**

A depressão se consolidou como um transtorno de saúde, onde o uso de psicofármacos é indicado, e entre estes, os antidepressivos do grupo dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), essa utilização pode impactar na rotina laboratorial através de possíveis reações *in vitro* ou *in vivo* resultando em valores incorretos. Neste sentido, o objetivo do estudo foi identificar possíveis alterações biológicas ocasionadas pelo uso intermitente dos antidepressivos inibidores da recepção de serotonina. Revisão narrativa sobre interferentes do uso de antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina em exames laboratoriais, os artigos foram pesquisados nas bases de dados MedLine, LILACS e SciELO. Dos artigos encontrados 58,33% são referentes a alterações ocasionadas em plaquetas e consequente interferência na hemostasia primária, e 16,67% relatando alterações em algum hormônio, sendo o restante direcionado a alterações leucocitárias 16,67% e em citocinas 8,33%. Vários fármacos interferem nos sistemas orgânicos de maneira desconhecida, o uso intermitente de antidepressivos ainda não está bem claro quanto aos seus efeitos em outros sítios de ação, ou mesmo interferências fisiológicas detectáveis em exames da rotina laboratorial, sendo assim ainda são necessários mais estudos quanto a estes aspectos.

**Palavras chave:** Antidepressivos Inibidores da Recaptação de Serotonina; Alterações hematológicas e bioquímicas; Interferentes; Teste Laboratorial; Depressão.

---

### **Abstract**

Depression has established itself as a health disorder where the use of psychotropic drugs is indicated, and among these, antidepressants from the group of selective inhibitors of serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), such use may impact on routine laboratory through possible reactions *in vitro* or *in vivo* resulting in incorrect values. In this sense, the objective of the study was to identify possible

biological changes caused by the intermittent use of antidepressants receiving inhibitors of serotonin. Narrative review on interfering the use of antidepressants serotonin reuptake inhibitors in laboratory tests, the articles were searched in MedLine, LILACS and SciELO. 58.33% of the articles are caused regarding changes in platelets and consequent interference in primary hemostasis, and 16.67% by reporting any changes in hormone, the remainder being directed to leukocyte changes 16.67% and cytokines 8.33%. Several drugs interfere in organ systems in an unknown way. Intermittent use of antidepressants is still unclear as to its effects on other sites of action, or even detectable physiological interference in routine laboratory tests, thus further studies are needed on these aspects.

**Keywords:** Antidepressants Reuptake Serotonin; Hematological and biochemical changes; Interferences; Laboratory test; Depression.

---

## **INTRODUÇÃO**

Atualmente, a maior preocupação na rotina laboratorial é a redução de erros, os quais podem delinear diagnósticos falsos-positivos e/ou falsos-negativos. Estes podem ocorrer nas três categorias de análises: pré-analítica, a qual se refere a preparação do paciente, com a correta orientação antes do exame, juntamente com a coleta de informação pertinentes quanto a utilização de medicamentos e hábitos de vida. Na fase analítica, para evitar erros, tem-se a avaliação de parâmetros quanto: precisão, sensibilidade, especificidade, exatidão, a calibração dos aparelhos e conservação de reagentes. Já a pós-analítica, refere-se sobre a obtenção e interpretação dos resultados.<sup>1</sup>

Dentre estas categorias, a fase mais crítica é a pré-analítica, a qual apresenta uma prevalência maior de erros laboratoriais, devido a omissão do paciente, ou mesmo do profissional de saúde.<sup>1</sup> Dentre as possíveis informações

omitidas, destaca-se o uso de medicamentos, sendo considerados interferentes importantes devido seu alto grau de utilização na população. Estes podem resultar em interferências *in vivo*, mudando o parâmetro fisiológico, e *in vitro*, onde o medicamento ou mesmo seus derivados metabólicos podem interagir com os reagentes, resultando em valores incorretos.<sup>2</sup>

A depressão se consolidou como um transtorno de saúde que, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Psiquiatria (2009), tem uma prevalência na população de 3 a 11%.<sup>3</sup> Dentre as medidas paliativas recomendadas para este problema de saúde, está empregado o uso de psicofármacos, e entre estes, os antidepressivos do grupo dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), possuem uma alta prevalência de utilização da população, em torno de 60,2%. Já, com relação ao uso dos antidepressivos tricíclicos (ADT), varia em 31,7%. Os 8,1% restantes, dizem respeito aos usuários dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOS) e atípicos.<sup>4</sup>

Quanto a utilização dos ISRS, Santos (2010), ao analisar prescrições em farmácias de manipulação, verificou que 58% dos pacientes eram usuários de fluoxetina e 24% utilizavam a combinação de fluoxetina e paroxetina.<sup>5</sup>

Isto demonstra a necessidade de identificação de possíveis interferentes causados pelo uso destes fármacos, salientando que, apesar da importância deste parâmetro, é dada pouca atenção aos efeitos dos medicamentos em testes laboratoriais, podendo estes resultar em custos adicionais com testes desnecessários ou mesmo diagnósticos incorretos.

## **MÉTODOS**

Revisão narrativa sobre interferentes do uso de antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina em exames laboratoriais. Os artigos foram pesquisados nas bases de dados MedLine, LILACS e SciElo por dois meses, usando como

descriptor as palavras chave: Inibidores da recaptção de serotonina; interferentes; antidepressivo; teste laboratorial, monitoramento e toxicidade de antidepressivos, parâmetros bioquímicos e hematológicos, segurança e antidepressivos. A amostra foi escolhida por conveniência, sendo incluídos no estudo artigos publicados entre 2000 e 2016, excluídos aqueles que possuíam testes realizados em animais, e o referentes ao estudo de outras classes antidepressivos, não havendo distinção dos dados obtidos com os resultados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foi encontrada uma relação de 50.300 artigos contabilizando todas as bases de dados pesquisadas, e destes permaneceram vinte e cinco, ao aplicar a exclusão de testes em animais e estudos de outras classes antidepressivas. Após análise de conteúdo, foram excluídos treze, restando somente doze artigos no total (Tabela 1). Destes, 58,33% dos artigos são referentes a alterações ocasionadas por antidepressivos inibidores da receptação de serotonina em plaquetas e consequente interferência na hemostasia primária, e 16,67% relatando alterações em algum hormônio, sendo o restante direcionado a alterações leucocitárias 16,67% e em citocinas 8,33% (Figura1).

**Tabela 1.** Relação de artigos pesquisados.

Artigo	Autores/ Ano de publicação	Alteração verificada
1. Paroxetina diminui armazenamento de serotonina de plaquetas e função plaquetária de seres humanos	Hergovich; Nicole <i>et al</i> , 2000	↓ Teor de 5-HT em Plaquetas; ↑ Tempo de formação do tampão plaquetário. Sem alteração: fator de Von Willebrand; protrombina e P-Selectina
2. Redução do teor de serotonina plaquetária em pacientes deprimidos tratados com paroxetina ou desipramina.	Javors; Martin A. <i>et al.</i> , 2000	↓ Teor de 5-HT em Plaquetas
3. Ativação plaquetária na depressão e os efeitos do tratamento com sertralina: Um estudo aberto	Markovitz; Jerome H., <i>et al</i> , 2000	↓ Ativação plaquetária em resposta ao colágeno.
4. Reatividade de Plaquetas em pacientes deprimidos tratados com paroxetina	Musselman; Dominique L, <i>et al.</i> , 2000	↓ Ativação plaquetária ↓ Anti-LIBS ↓ GA6 ↓ Fator de plaquetas 4
5. Os efeitos da paroxetina e tianeptine sobre marcadores bioquímicos periféricos na depressão maior.	Muck-Seler; Dorotea, <i>et al.</i> , 2002	↓ Teor de 5-HT em Plaquetas; Sem significância estatística nível de cortisol, prolactina, 5-HT séricos e atividade da enzima monoaminoxidase (MAO)

Artigo	Autores/ Ano de publicação	Alteração verificada
6. <b>Plaquetas/biomarcadores endoteliais em pacientes deprimidos tratados com a sertralina (inibidor seletivo de receptação da serotonina) após eventos coronários agudos</b>	Serebruany, Victor L., <i>et al.</i> , 2003	<p>           ↓Atividade plaquetária            ↓B-Tromboglobulina            ↓P-selectina            ↓E-selectina            Sem significância estatística: Fator plaquetário 4 (FP4); molécula de adesão celular endotelial plaquetária (PECAM-1); molécula de adesão celular vascular (VCAM-1); tromboxano B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) e prostaciclina         </p>
7. <b>Efeito estimulador de antidepressivos sobre a produção de IL-6.</b>	Kubera; Marta <i>et al.</i> , 2004	<p>           ↑Na produção de Interleucina - 6            ↓Na produção de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α) pela fluoxetina, (sem significância estatística)         </p>
8. <b>Influência dos antidepressivos na hemostase.</b>	Halperin; Demian e Reber; Guido, 2007	<p>           ↓Agregação plaquetária            ↓Atividade plaquetária            ↑Tempo de sangramento         </p>
9. <b>Efeito do ácido fólico combinado com a fluoxetina em pacientes com depressão maior de homocisteína e vitamina B<sub>12</sub> no plasma e níveis de serotonina nos linfócitos.</b>	Resler; Gustavo, <i>et al.</i> , 2008	<p>           ↓Teor de 5-HT em linfócitos            Sem significância nos níveis de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, homocisteína e o metabólico Ácido 5 – hidroxiindolacético da serotonina         </p>
10. <b>Efeito de dois antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, sertralina e escitalopram, no índice de aldosterona / renina em pacientes do sexo masculinos normotensos e deprimidos.</b>	Ahmed; Ashraf H., 2011	<p>           ↑Aldosterona            ↑Atividade Plasmática de Renina (APR)            ↓Concentração de renina direta (DRC)            ↑Proporção de aldosterona calculada como DRC            ↓Proporção de aldosterona calculada como APR         </p>

## Artigo de Revisão

### Fisiopatologia

---

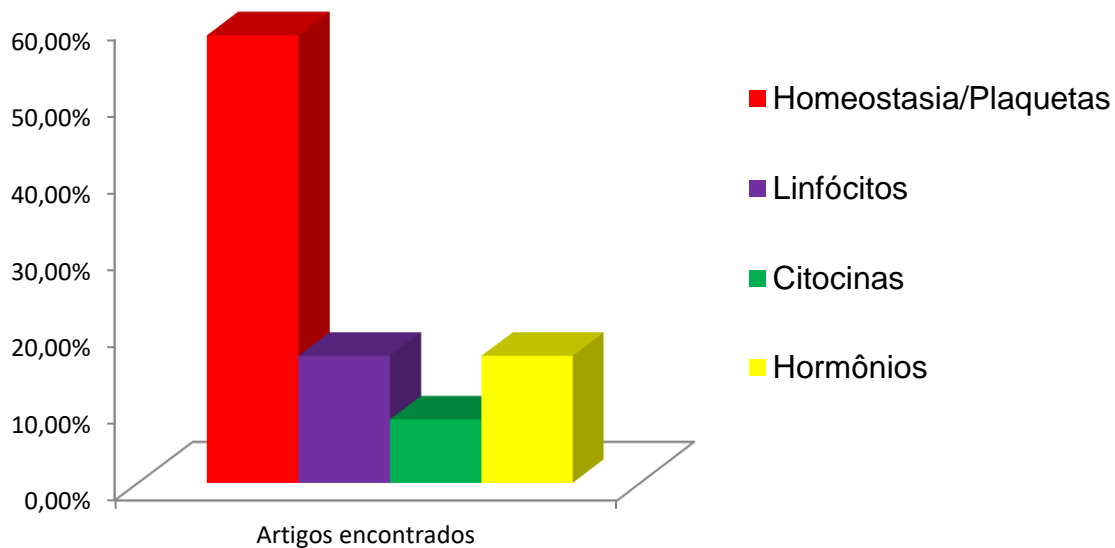
Artigo	Autores/ Ano de publicação	Alteração verificada
11. <b>Influência do uso continuado de fluoxetina nas dosagens séricas de prolactina em mulheres</b>	Leite; Carlos Eduardo. <i>et al.</i> , 2007	Níveis normais de cortisol, potássio e sódio. ▲ Prolactina em mulheres até 29 anos Níveis normais em mulheres acima de 45 anos.
12. <b>Efeitos <i>in vitro</i> de drogas antidepressivas nas funções de leucócitos polimorfonucleares de voluntários saudáveis</b>	Tuna; Ebru <i>et al.</i> , 2009	▲ Atividade fagocitária de Polimorfonucleares Sem significancia atividade de morte intracelular

Fonte: Autora (2016).



**Figura 1.** Alterações causadas pelos inibidores da recaptação de serotonina

### Sítios de alterações investigados



Fonte: Autora, 2016.

Ao analisar a concentração plasmática de aldosterona e a atividade plasmática da renina, constatou-se aumento significativo ( $P \leq 0,001$ ), verificado após dois e seis meses de utilização de escitalopram e sertralina em homens. A modificação das concentrações plasmáticas de aldosterona e atividade da enzima renina foi atribuída à capacidade de estimulação simpática dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos do aparelho justaglomerular do rim, levando ao aumento da secreção de renina, essa, também pode sofrer interferência de secreção através dos receptores do subtipo 5-hidroxitriptamina (5-HT)<sub>2</sub> dos receptores 5-HT devido a mudanças no fluxo de saída simpático central. Os efeitos dos antidepressivos sobre o sistema nervoso simpático ainda é complexo, havendo diferenças em efeitos agudos e crônicos ainda não bem estabelecidos.<sup>6</sup>

Já o aumento de prolactina em mulheres, em níveis que possam ser interpretados como patológicos, é justificado pelos autores como estímulo realizado na hipófise anterior pelo aumento da concentração de serotonina influenciada pelo uso do antidepressivo. Este foi mais evidente em mulheres até 40 anos, quando comparado ao grupo controle, e decaiu no grupo de mulheres pesquisadas na menopausa em decorrência dos níveis de estrogênio, podem estimular também a proliferação de lactotrofos presentes na hipófise e, conseqüentemente, a liberação da prolactina.<sup>7</sup>

A utilização de fluoxetina com suplementação de ácido fólico, comparado ao uso de fluoxetina mais placebo, resultou na identificação de diminuições significantes da serotonina em linfócitos em seis semanas ( $p = 0,03$  e  $p = 0,01$  respectivamente), nos dois grupos pesquisados. Embora ocorra aumento da disponibilidade sináptica de serotonina, essa alteração pode ser ocasionada pelo efeito de bloqueio do seu transportador, ou seja, esta diminuição pode afetar diretamente as funções dos linfócitos por interferir diretamente nos efeitos autócrinos sobre os receptores de serotonina. Níveis de folatos, vitamina B12, homocisteína e do metabólico ácido 5 – hidroxindolacético no grupo placebo não apresentaram alterações significativas. A suplementação com ácido fólico somente obteve resultados expressivos quanto aos níveis de homocisteína, que quando comparados ao controle, resultaram em diminuições significantes. Sabe-se que o ácido fólico é mediador de reações metabólicas na formação de metil-homocisteína, e sua deficiência resulta em falhas na metilação da metionina. Alguns autores relacionam esta deficiência à princípios de quadros depressivos. Também, quanto aos níveis do metabólico da serotonina, tendo este diminuído quando comparado ao grupo controle, resultando em maior tempo de ação homocisteína com proteção do seu metabolismo.<sup>8</sup>

Alterações na densidade dos receptores serotoninérgicos induzida pelo aumento de serotonina extracelular também pode resultar em um efeito modulador sobre o sistema de resposta inflamatória e da imunidade mediada tanto por linfócitos, macrófagos e outras células que possam produzir citocinas. Em um estudo

conduzido por Kubera e colaboradores foi verificado que concentrações baixas de fluoxetina já aumentavam significativamente a produção de interleucina-6 (IL-6). Houve também diminuição da produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), mas este não obteve significância estatística. Concentrações maiores de venlafaxina e imipramina também resultaram em aumento de IL-6. Já o 5-hidroxitriptofano em doses baixas, assim como a fluoxetina, estimulava a produção de IL-6. A produção desta citocina está sendo relacionada ao efeito terapêutico dos antidepressivos, pela capacidade dela em ativar o eixo hipotálamo/pituitária/adrenal, aumentando os níveis de triptofano e assim o metabolismo de serotonina.<sup>9</sup>

Outra influência observada no sistema imunológico foi o aumento da capacidade de fagocitose e proliferação de polimorfonucleares, com o uso de fluoxetina ( $p \leq 0,05$ ), citalopram e sertralina em vinte indivíduos saudáveis, através de testes *in vitro*. Também foi avaliada a capacidade de morte intracelular, mas esta não teve significância estatística. Esta capacidade de ação dos antidepressivos ainda necessita ser melhor avaliada e sua relevância, esclarecida.<sup>10</sup>

Receptores serotoninérgicos e transportadores estão presentes também em plaquetas. No estudo conduzido por Muck-Seler e colaboradores ocorreu uma diminuição significativas no teor de serotonina em plaquetas de pacientes que utilizaram terapia antidepressiva com paroxetina durante 4 semanas ( $p \leq 0,01$ ). Outros parâmetros biológicos foram avaliados, porém não houve diferença significativa entre o grupo controle e os que estavam em tratamento.<sup>11</sup>

Também foi observada por Hergovich e colaboradores uma diminuição da concentração de serotonina plaquetária de 83% ( $p \leq 0,01$ ) provocada pelo uso de paroxetina, e ao analisar sua função, constatou-se inibição da formação do tampão plaquetário com prolongamento do tempo de sangramento de 31% diminuindo a tensão de cisalhamento. Além disso, ocorreu redução da ativação das plaquetas em resposta ao estímulo do receptor de trombina, o qual foi identificado através da diminuição da expressão de ativação do marcador CD63 nelas. Outros fatores da ativação plaquetária foram avaliados (Fator de Von Willebrand; Protrombina e P-

selectina), e se mostraram inalterados, indicando que o uso do antidepressivo não resulta em ativação da agregação plaquetária ou mesmo de células endoteliais.<sup>12</sup> A diminuição do teor de serotonina em plaquetas também foi detectada mesmo com a utilização de doses subterapêuticas de paroxetina, tendo inibição completa do transportador, sendo observada por Javors e colaboradores ao avaliarem pacientes deprimidos tratados com paroxetina e desipramina.<sup>13</sup> A utilização de sertralina também diminuiu a ativação de plaquetas induzidas por colágeno *in vitro*, no estudo realizado por Markovitz e colaboradores (2000).<sup>14</sup>

A atividade plaquetária foi medida por Musselman e colaboradores em pacientes deprimidos, antes e após terapêutica medicamentosa com paroxetina. Foram dosadas as concentrações plasmáticas de proteínas específicas, como fator ativador de plaquetas 4 (FP4) e glicoproteína (GP) IIb / IIIa, a qual após sofrer estímulo pró-agregatório, expressa novos epítomos que podem ser dosados utilizando anticorpos monoclonais anti-LIBS. Também pode ser avaliada a atividade P-selectina de maneira indireta, que ao expressar o CD62 na superfície das plaquetas pode ser avaliada pelo GA6. Foi observada uma diminuição significativa na reatividade plaquetária, com decréscimos significativos de 48% anti-LIBS ( $p=0,0007$ ), 17% GA6 ( $p=0,02$ ) e 54% nas concentrações plasmáticas de fator ativador de plaquetas-4 ( $p=0,02$ ) quando comparado aos que estavam deprimidos.<sup>15</sup>

Sertralina também foi avaliada quanto à capacidade de promover alterações endoteliais e plaquetárias. Sebruan e colaboradores ao dosarem os marcadores fator de ativação plaquetário-4 (FP4),  $\beta$ -tromboglobulina, P-selectina; E-selectina, molécula de adesão celular endotelial plaquetária (PECAM-1), molécula de adesão celular vascular (VCAM-1), tromboxano B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) e prostaciclina, encontrou decréscimo em todos os marcadores, quando comparados ao placebo.<sup>16</sup>

Em síntese, ao sofrer estímulos de fatores pro-agregatórios, a serotonina é liberada pelas plaquetas, influenciando a potencialização da agregação plaquetária. A diminuição do teor de serotonina das plaquetas em decorrência do bloqueio do seu receptor ou alterações no transportador resulta em uma inabilidade em agregar

e aderir, ou seja, uma perda da sua função, podendo resultar em hematomas, hemorragias e alterações da homeostase.<sup>17</sup>

## **CONCLUSÃO**

Na atualidade, o uso de fármacos se tornou uma ferramenta importante no controle de doenças. Entretanto, muitos efeitos destes ainda são desconhecidos. Além disso, muitos pacientes apresentam comorbidades e utilizam mais de um medicamento ao mesmo tempo. Isso tem acarretado em muitas soluções, mas trouxe muitos problemas também. Vários fármacos interferem nos sistemas orgânicos de maneira desconhecida, podendo ocasionar alterações previsíveis e imprevisíveis. Uma doença que vem ganhando destaque nos dias de hoje é a depressão, e com ela, vem aumentando a utilização de antidepressivos. Entretanto, a maioria das investigações sobre os efeitos dos antidepressivos em exames bioquímicos se concentra quanto a alterações plaquetárias, entretanto é notório que outros sistemas também são afetados por estes medicamentos. Além disso, o uso intermitente de antidepressivos ainda não está bem estabelecido quando aos seus efeitos em outros sítios de ação ou mesmo interferências fisiológicas detectáveis em exames da rotina laboratorial. Desta forma, acreditamos que ainda são necessários mais estudos quanto a estes aspectos, já que estas interferências podem ocasionar resultados que podem levar à falsos diagnósticos ou mascaramento de doenças.

## **REFERÊNCIAS**

1. Costa VG, Moreli ML. Principais parâmetros biológicos avaliados em erros na fase pré-analítica de laboratórios clínicos: revisão sistemática. J. Bras. Patol. Med. Lab. junho 2012;48(3):163-168.
2. Ferreira BC, Karina LS, Rudolph SC, Alcanfor JDX, Cunha LC. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. REF 2009; ISSN 1808-0804 Vol. VI (1),33-43.

3. Fleck; MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, et. al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. Ver Bras Psiquiatr. 2009;31(Supl I):S7-17.
4. Garcias CMM, Pinheiro RT, Garcias GL, Horta BL, Brum CB. Prevalência e fatores associados ao uso de antidepressivos em adultos de área urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, em 2006. Cad. Saúde Pública, Julho, 2008;24(7):1565-1571.
5. Santos JRB, Aguilar TM. Investigação do consumo de antidepressivos aviados em farmácias com manipulação na cidade de Valinhos-SP. Infarma, 2010, v.22, nº 9/10.
6. Ashraf AH, Calvird M, Gordon RD, Taylor PJ, Ward G, Young R, et. al. Effects of Two selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, sertraline and escitalopram, on aldosterone/renin ratio in normotensive depressed male patients. J Clin Endocrinol Metab, April 2011;96(4):1039-1045.
7. Leite CE, Lunardelli A, Lhullier FR, Martins MR, Pires JR, Melissa GS, et. al. Influência do uso continuado de fluoxetina nas dosagens séricas de prolactina em mulheres. Rev Bras Anal Clin, 2007;39(4):283-285.
8. Resler G, Lavie R, Campos J, Mata S, Urbina M, Garcia A, et. al. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B 12, and Serotonin Levels in Lymphocytes. Neuroimmunomodulation, august 2008;15:145-152.
9. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Kajta M, Basta-Kaim A, Scharpe S, et. al. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. International Immunopharmacolog. March 2004;4(2):185-192.
10. Tuna E, Rayaman P, Cevikbas A, Rayaman E, Gurer US, et. al. In vitro effects of antidepressant drugs on polymorphonuclear leukocyte functions of healthy volunteers. Turk J. Pharm. Sci. 2009; 6(3):187-194.
11. Muck-Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, et. al. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. Jun 2002;26 (7-8):1235–1243.
12. Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, Entlicher J, Drucker C, Jilma B, et. al. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. Clin. Pharmacol. Ther. October 2000;68(4):435-442.
13. Javors MA, Houston JP, Tekell JI, Brannan SK, Frazer A, et. al. Reduction of platelet serotonin content in depressed patients treated with either paroxetine or desipramine. Int. J. Neuropsychopharmacol. May 2000;3:229-235.

14. Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, May RS, Tolbert LC. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. *Am J Psychiatry*. June 2000; 157:1006-1008.

15. Musselman DL, Marzec UM, Manatunga A, Penna S, Reemsnyder A, Knight BT, *et. al.* Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine. *Arch. Gen. Psychiatry*. Sep 2000; 57(9):75-82.

16. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Zyl LTV, *et. al.* Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. *Circulation*. August 2003;108:939 –944.

17. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):47-59.