

Hiponatremia associada a antidepressivos: uma revisão

Hyponatremia associated with antidepressants: a review

Margarete Costa¹, Nivaldo Marins²

RESUMO

Objetivo: Rever a literatura mais recente sobre a associação entre a hiponatremia e o uso de antidepressivos. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e SciELO, com os descritores “antidepressive agents” e “hyponatremia”, incluindo artigos de janeiro de 2006 a maio de 2016. **Resultados:** Foram incluídos 45 artigos. A idade, o sexo feminino e a polimedicação são os fatores de risco mais relevantes, e os sintomas dependem da gravidade da hiponatremia. A hiponatremia pode ter várias causas, sendo a mais comum a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético. Entre os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, o citalopram e o escitalopram apresentam risco superior, à semelhança da venlafaxina. O risco de hiponatremia parece ser inferior com as classes restantes, à exceção dos inibidores da monoaminoxidase. Recomenda-se um ionograma prévio ao tratamento em doentes com mais de 60 anos e, sempre, um ionograma um mês após o seu início. O primeiro passo do tratamento é a suspensão do fármaco, revertendo a maioria dos casos leves. No entanto, o tratamento deve ser individualizado, considerando os riscos da hiponatremia e da correção. **Conclusões:** A hiponatremia é um efeito colateral a considerar nos doentes que tomam antidepressivos. Quando a manutenção do tratamento é necessária, deve ser evitado o mesmo antidepressivo ou outro da mesma classe, sendo opções a trazodona, abupropiona, a agomelatina, a mirtazapina e a reboxetina, porque existem poucos relatos de hiponatremia com esses fármacos.

Palavras-chave

Antidepressivos,
hiponatremia.

ABSTRACT

Objective: Review the most recent literature about the association between hyponatremia and antidepressives' intake. **Methods:** Bibliographic search in PubMed and SciELO databases, with the MeSH terms “antidepressive agents” and “hyponatremia”, including articles between January 2006 and May 2016. **Results:** A total of 45 articles have been included. Age, female sex and polymedication are the main risk factors and symptoms depend on hyponatremia severity. Hyponatremia may have several causes, being the most common the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Between the selective serotonin reuptake inhibitors, citalopram and escitalopram presented a bigger risk, similarly to venlafaxine. Risk of hyponatremia seems smaller with the other antidepressives' classes, with exception to

1 Unidade de Saúde Familiar Fiães, Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS), Entre Douro e Vouga I, Santa Maria da Feira, Portugal.
2 Centro Hospitalar Conde de Ferreira, Porto, Portugal.

Recebido em
6/7/2017
Aprovado em
26/11/2017

DOI: 10.1590/0047-2085000000184



Endereço para correspondência: Margarete Amaral Costa
Rua Capitão Salgueiro Maia, 298, 7º Esq. Trás
4430-518 – Vilar de Andorinho, Portugal
Telefone: (+351) 91651-4212
E-mail: margareteamaralcosta@gmail.com

monoamine oxidase inhibitors. An ionogram previously to the treatment, for patients older than 60 years, and an ionogram, always, one month after the beginning of the treatment. The first step for the treatment is the discontinuance of the drug, reverting most of the mild cases. However, treatment must be individualized, considering hyponatremia's risks and correction's risks. **Conclusions:** Hyponatremia is a side effect to consider in patients taking antidepressants. When maintaining the treatment is needed, the same antidepressive or other of the same class, must be avoided. Options are trazodone, bupropiom, agomelatine, mirtazapine and reboxetine, because there's only a few cases of hyponatremia with these drugs.

Keywords

Antidepressive agents, hyponatremia.

INTRODUÇÃO

Os antidepressivos (ADs) têm sido associados com diversos efeitos colaterais, que se observam mesmo com os ADs mais recentes, ainda que sejam mais seguros que os mais antigos antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoaminooxidase (IMAO)¹. Entre os efeitos colaterais mais comuns e potencialmente graves está a hiponatremia, efeito que tem sido associado, principalmente, a doentes idosos e polimedicados (ou seja: diuréticos, antidiabéticos, anti-inflamatórios não esteroides)^{1,2}. A relação provável entre os ADs e a hiponatremia foi descrita pela primeira vez em 1974 com a amitriptilina e tem sido cada vez mais debatida desde a introdução dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)³. Na escolha de um antidepressivo, as *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendam que se tenha em conta o risco de hiponatremia na decisão de uma opção terapêutica⁴. Com os crescentes relatos de casos de hiponatremia associada a ADs e ao envelhecimento da população, torna-se necessário rever o conhecimento existente de modo a conhecer melhor a prevalência, mecanismos, classes mais frequentemente associadas e métodos de prevenção. O objetivo da revisão é resumir a literatura mais recente sobre a associação entre a hiponatremia e o uso de ADs.

MÉTODOS

A revisão foi realizada utilizando-se as bases de dados do PubMed e SciELO, com o seguinte cruzamento de palavras-chave: "antidepressive agents" e "hyponatremia". Os termos inserem-se no sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão foram artigos em inglês ou português, realizados em humanos e publicados entre janeiro de 2006 e maio de 2016. Foram excluídos os artigos que não cumprissem os critérios de inclusão ou que não se relacionassem com o objetivo do estudo.

Um total de 100 artigos foi encontrado, dos quais foram selecionados 45 artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

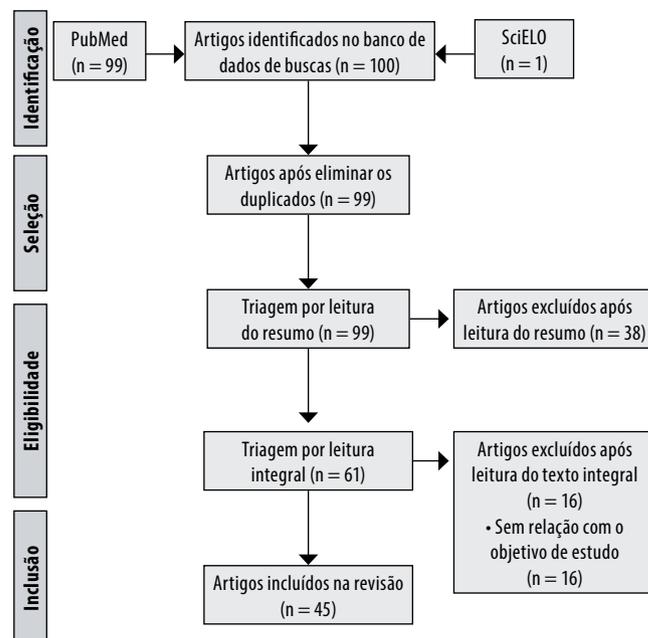


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos por tipo de artigo

Tipo de artigo	Número de artigos
Artigo de investigação	7
Caso clínico	30
Artigo de revisão	7
Guideline	1

RESULTADOS

Hiponatremia: definição, prevalência, sintomas e fatores de risco

A hiponatremia é definida como uma concentração de sódio (Na⁺) sérico abaixo de 135 mEq/L⁵, sendo a alteração hidroeletrólítica mais frequentemente encontrada em hospitalização ou em ambulatório⁵⁻⁷. Um estudo de 2013 encontrou prevalência de hiponatremia em doentes psiquiátricos internados de 4,9% e de 16% no subgrupo de doentes com 60 anos ou mais. Nos casos com hiponatremia, prevaleciam

os doentes com perturbação do humor⁶. A prevalência encontrada de hiponatremia associada ao uso de ISRS parece situar-se entre 0,5% e 32%^{1,8}. Relativamente à prevalência com o uso de outros ADs, um estudo de 2013 encontrou prevalência de hiponatremia possível ou provavelmente relacionada com a utilização de ADs de 9,3%, sendo de 11,5% para os ADTs, de 10,2% para os ISRS, de 8,6% para a venlafaxina e de 5,6% para a mirtazapina⁸.

Os sintomas raramente surgem antes do Na⁺ sérico descer para valores inferiores a 130 mEq/L e dependem da gravidade da hiponatremia (Tabela 2).

Tabela 2. Sintomas de hiponatremia^{1,5,10,11}

Gravidade da hiponatremia	Sintomas habituais
Leve – [Na ⁺] 125 a 130 mEq/L	Sintomas gastrointestinais (náusea, diminuição do apetite), cefaleias, mialgias, mal-estar, confusão, fadiga e irritabilidade
Moderada – [Na ⁺] 115 a 124 mEq/L	Letargia, desorientação, agitação, depressão ou psicose
Severa – [Na ⁺] < 115 mEq/L	Emergência médica: pode evoluir para edema cerebral caso não seja tratada, manifestando-se com convulsões, coma e parada cardiorrespiratória

A hiponatremia normalmente ocorre nas primeiras 10 semanas de tratamento e 79% dos casos nas primeiras três semanas⁹. Entre os fatores de risco de hiponatremia, encontram-se idade, sexo feminino, utilização de medicação concomitante que provoque hiponatremia (antidiabéticos, anti-inflamatórios não esteroides, anticonvulsivantes e, principalmente, os diuréticos tiazídicos e inibidores da enzima conversora de angiotensina – IECA), história de pneumonia recente e perturbação do humor, estando os três primeiros associados também a hiponatremia mais severa^{1,6,10}. Na população idosa, provaram ser fatores de risco independentes a história de hiponatremia, o peso inferior a 60 kg e os sintomas psicóticos⁸. A carga genética parece ter também papel importante, uma vez que se tem provado que, entre os utilizadores de ADs, os metabolizadores lentos da CYP2D6 têm concentração de sódio sérico média inferior, em comparação aos metabolizadores extensos, colocando os primeiros em risco acrescido de desenvolver sintomas de hiponatremia⁷.

Mecanismo da hiponatremia

O Na⁺ sérico é mantido dentro do limite por um sistema homeostático que envolve osmorreceptores hipotalâmicos e barorreceptores periféricos que regulam a absorção de água e o débito urinário por meio de mudanças na sede e na secreção do hormônio antidiurético (ADH)⁶. Esse hormônio é segregado pela hipófise posterior e atua nos túbulos coletores do rim para promover a reabsorção de água¹. A hiponatremia pode ter várias causas, sendo as mais comuns

a ingestão excessiva de água, a hipovolemia, a insuficiência renal e a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), cujo mecanismo exato ainda não está totalmente esclarecido^{3,6,11}. A SIADH ocorre como efeito colateral de um grande número de fármacos psicotrópicos ou outros, sendo os fármacos não psicotrópicos mais associados os diuréticos tiazídicos e aos IECA⁶. A dieta com restrição de sódio concomitante também pode potenciar o desenvolvimento de hiponatremia¹². Pensa-se que os ADs podem provocar a estimulação direta ou indireta da libertação de ADH, possivelmente mediante a estimulação da serotonina com atividade aumentada, ou que modulam a ação da ADH no rim causando retenção de água e hiponatremia^{7,9,11,13}. Os critérios de diagnóstico de SIADH podem ser encontrados na Tabela 3.

Tabela 3. Critérios de diagnóstico de síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)^{1,3,8}

Critérios de diagnóstico de SIADH
Concentração de sódio sérico < 135 mEq/L
Osmolaridade sérica baixa (< 280 mOsmol/kg H ₂ O)
Osmolaridade da urina alta em relação à sérica (> 150 mOsmol/kg H ₂ O)
Sódio urinário > 40 mEq/L
Função renal normal

Uma vez que níveis de ADH dentro da normalidade não excluem a SIADH, a análise da ADH sérica tem pouca utilidade na prática clínica³.

Classes de antidepressivos e hiponatremia

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

Por serem relativamente seguros e terem poucos efeitos colaterais, incluindo menor risco de efeitos anticolinérgicos e cardiovasculares, os ISRS estão entre os ADs mais prescritos e muitas vezes são o tratamento de primeira linha^{1,10,14}. Existem relatos de hiponatremia com todos os ISRS, entre os quais se incluem o citalopram¹⁵⁻¹⁹, o escitalopram^{14,20-23}, a fluoxetina²⁴⁻²⁶, a paroxetina^{12,13,27,28} e a sertralina²⁹⁻³³. A hiponatremia pode surgir em 0,5% a 32% dos utilizadores de ISRS^{10,34}. Um estudo de coorte de 2011, com 60.746 doentes de idade superior a 65 anos, mostrou que os ISRS estão associados a risco aumentado de hiponatremia e a risco superior em relação aos ADTs. O citalopram, o escitalopram e a fluoxetina foram associados a risco significativamente superior, ao contrário da sertralina e da paroxetina³⁵. Num estudo retrospectivo na população idosa, os ISRS e os inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina (ISRN) parecem diminuir mais rapidamente os níveis de sódio do que outros ADs, e a sertralina e o escitalopram parecem ser os ISRS com maior risco de causar hiponatremia⁹. O citalopram e o escitalopram têm a hiponatremia como um dos efeitos colaterais mais frequentes³⁴.

No entanto, a maior parte dos estudos tem amostras pequenas, não sendo possível estabelecer diferenças individuais entre os ISRS, existindo pouca homogeneidade entre os resultados deles³. A hiponatremia secundária a ISRS tende a aparecer entre 2 e 120 dias após o início do tratamento, em média no 13º dia de tratamento, podendo mesmo surgir até 16 meses após, não sendo o efeito dose-dependente, e a normalização ocorre entre 2 e 28 dias após a suspensão do fármaco^{13,16,18,22,29,31}. No entanto, ainda que não pareça existir um efeito dose-dependente, há alguns relatos de hiponatremia após o aumento de dose do fármaco²⁷. A maioria dos casos relatados são casos leves, havendo poucos casos relatados de hiponatremia grave devida a ISRS¹⁴.

Inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN)

Os ISRSN também têm sido relacionados com o desenvolvimento de hiponatremia, assim como os ISRS, com maior frequência do que outros tipos de ADs⁹. Por inibirem a recaptção tanto de serotonina como de noradrenalina, essa hiponatremia tende a aparecer mais precocemente do que com os ISRS³⁶. Foram encontrados relatos de casos de hiponatremia associada a vários ISRSN: duloxetina^{36,37}, desvenlafaxina^{38,39} e venlafaxina^{16,18,40}. Um estudo retrospectivo encontrou incidência de hiponatremia de 4,2% na quarta semana de tratamento com venlafaxina¹¹, enquanto um estudo prospectivo conseguiu encontrar incidência de 17,2% em doentes com idade superior a 65 anos, sendo todos os casos detectados em cinco dias após o início do tratamento com venlafaxina⁴¹. Quando comparada a venlafaxina aos ISRS, a incidência de hiponatremia tem sido igual ou superior com a venlafaxina³⁶. Os restantes ISRSN têm sido estudados com menos frequência. Relativamente à duloxetina, um estudo prospectivo encontrou incidência de 11%, no entanto a amostra era pequena para haver significância nos resultados³.

Antidepressivos tricíclicos

Apesar de os primeiros relatos de hiponatremia relacionada com ADs serem relacionados com ADTs, existem poucos estudos que comparem esses ADs a outros mais recentes³. Um estudo transversal com colheita de dados prospectiva encontrou prevalência de 11,5% de hiponatremia associada a um ADT em comparação a 10,2% com os ISRS⁸. Um estudo retrospectivo encontrou prevalência de 4,5%, sem diferença estatisticamente significativa para outros fármacos⁶. Geralmente, o risco de hiponatremia tem sido considerado menor com os ADTs do que com os ISRS³.

Inibidores da monoaminoxidase

Existe pouca evidência, mesmo sob a forma de relatos de caso, sobre a indução de hiponatremia pelos IMAO mais antigos³. Durante esta pesquisa não foram encontrados relatos

de caso ou estudos que relacionassem os IMAO ao desenvolvimento de hiponatremia.

Antidepressivos atípicos

A mirtazapina atua como antagonista dos receptores adrenérgicos alfa-2. Têm sido relatados alguns casos de hiponatremia relacionada com mirtazapina^{19,42,43}; um deles numa doente de 46 anos. Existem poucos estudos que comparem a prevalência de hiponatremia associada a mirtazapina a outros ISRS, no entanto um estudo retrospectivo encontrou taxa de 4,8% de hiponatremia associada a mirtazapina, semelhante a outros ADs⁶, e um estudo transversal encontrou prevalência de 5,6%⁸. Já um estudo retrospectivo de 2010 não encontrou qualquer caso de hiponatremia no grupo tratado com mirtazapina¹¹. A mirtazapina parece ser uma possível alternativa aos ISRS para idosos com fatores de risco de hiponatremia³³.

A reboxetina é um ISRN e foi a primeira molécula dessa classe. Existem relatos de casos de hiponatremia associada à reboxetina⁴⁴. Todos os casos relatados foram descritos em idosos³. Não existem estudos que comparem a reboxetina com outros ADs separadamente³.

Durante esta pesquisa foi possível encontrar apenas um relato de caso de hiponatremia induzida pela bupropiona⁴⁵, um inibidor seletivo de recaptção de noradrenalina e dopamina (ISRND). Não existem estudos que comparem a bupropiona com outros ADs quanto à indução de hiponatremia. Existem relatos da utilização de bupropiona como alternativa após hiponatremia associada a ISRS, com tolerabilidade³.

A trazodona é um inibidor de recaptção da serotonina e antagonista alfa-2 (IRSA). Apenas num estudo retrospectivo a trazodona foi avaliada quanto à indução de hiponatremia, tendo sido encontrada uma taxa de hiponatremia consideravelmente alta, de 20,1%, no entanto o número de doentes nesse grupo era relativamente baixo, o que não permite tirar conclusões desse resultado⁶.

A agomelatina é um agonista da melatonina e um antagonista seletivo da serotonina (MASSA) e o primeiro da sua classe. Não foram encontrados estudos que comparem a prevalência de hiponatremia com a agomelatina com outros ADs. Esse AD tem sido considerado seguro devido à ausência de relatos de hiponatremia associada à agomelatina e aos relatos da sua utilização como alternativa após hiponatremia associada a outros ADs¹⁶.

Prevenção e vigilância

Doentes com mais de 60 anos devem ser submetidos à avaliação do ionograma basal antes de iniciar a terapia com ADs e devem ser monitorizados durante todo o tratamento^{19,21,43}. Todos os doentes que iniciam um AD devem realizar uma análise do Na⁺ sérico um mês após o início da terapêutica

(força de recomendação C)⁴⁶. No caso dos doentes com fatores de risco para hiponatremia, é recomendado que realizem uma monitorização semanal ou quinzenal ou sempre que se desenvolvam novos sintomas^{21,26}.

A reintrodução de um AD que induziu hiponatremia anteriormente, ou outro da mesma classe, deve ser feita com precaução, devido ao risco de recorrência, devendo ser considerada a introdução de um AD de outra classe^{2,32,38}. Os ADs trazodona, bupropiona, agomelatina, mirtazapina e reboxetina parecem ser opções terapêuticas a serem consideradas, pelos poucos relatos de hiponatremia associada a eles publicados na literatura^{1,16,17}.

Se existirem razões clínicas para manter uma terapêutica que se sabe que causou hiponatremia, o risco de recorrência deve ser reduzido evitando medicação concomitante que esteja associada à hiponatremia (ou seja, diuréticos), restringindo a ingestão de fluidos a longo prazo, apesar da adesão ser normalmente difícil, e adicionando demeclociclina ou fludrocortisona para tratar a SIADH, quando essa é a causa provável^{1,2}.

Tratamento

Quando existe a suspeita de que a hiponatremia está associada ao uso de um AD, o primeiro passo a considerar deve ser a suspensão do fármaco, sempre que clinicamente apropriado, após a qual a maioria dos casos leves reverte totalmente^{10,21,32,38,43}. No entanto, em casos leves de hiponatremia assintomática, pode haver uma normalização espontânea do Na⁺ sérico com a continuação da terapêutica, podendo ser suficiente uma restrição de fluidos com monitorização mais apertada. Caso os valores retornem à normalidade, a ingestão de fluidos pode, muitas vezes, deixar de ser restrita^{39,41}.

O tratamento da hiponatremia deve ser individualizado, avaliando-se os riscos das complicações de hiponatremia e os riscos da correção. É importante levar em conta a rapidez da instalação da hiponatremia, o seu grau, duração e sintomatologia e a presença ou ausência de fatores de risco para complicações neurológicas. A hiponatremia pode ser sintomática, aguda ou crônica, ou assintomática⁵.

A hiponatremia sintomática aguda desenvolve-se em menos de 48 horas e, quando o Na⁺ sérico é mais baixo que 125 mEq/L, predominam os sintomas neurológicos, devido ao desenvolvimento de edema cerebral. Quando a hiponatremia se desenvolve rapidamente, o risco das complicações de edema cerebral é superior ao risco de desmielinização osmótica associada à correção demasiado rápida do Na⁺ sérico, e o tratamento deve começar de imediato, com o objetivo de elevar o Na⁺ sérico em 1,5 a 2 mEq/L/hora até a melhoria dos sintomas ou até o Na⁺ sérico atingir um nível seguro (superior a 118 a 120 mEq/L)^{5,24}. O nível de sódio não deve aumentar mais que 12 mEq/L nas primeiras 24 horas e mais do que 18 mEq/L nas primeiras 48 horas, para evitar a desmie-

linização osmótica. É utilizada normalmente uma infusão de solução salina hipertônica (3%) a uma taxa de 1 a 2 mL/kg/hora e um diurético de alça até o doente estar assintomático ou o Na⁺ sérico ser superior a 118 mEq/L, altura em que se deve diminuir a taxa para no máximo 8 mEq/L em 24 horas para atingir o objetivo de alcançar os 125 mEq/L^{5,24}.

A hiponatremia sintomática crônica ocorre quando a duração da hiponatremia é desconhecida ou superior a 48 horas e, neste caso, a correção deve ser mais cuidadosa, devido à adaptação osmótica do cérebro à hiponatremia prolongada. Quando os sintomas são graves, o tratamento deve ser semelhante ao da hiponatremia sintomática aguda, sendo necessária monitorização pelo risco de desmielinização osmótica irreversível. Nas primeiras 24 horas, a correção não deve ser superior a 10 a 12 mEq/L nem inferior a 6 mEq/L/dia a partir do segundo dia. Em doentes com sintomas leves a moderados, é necessária correção mais lenta, normalmente de 0,5 mEq/L/hora. Assim que se atinge a correção desejada, o tratamento deve continuar na forma de restrição de fluidos⁵.

Na hiponatremia assintomática crônica, o objetivo do tratamento dos doentes assintomáticos é prevenir o agravamento do Na⁺ sérico. São utilizadas medidas mais conservadoras para tratar a hiponatremia, como a restrição de fluidos, a solução salina isotônica e os diuréticos de alça^{5,21}.

CONCLUSÃO

A hiponatremia é um efeito colateral relativamente comum dos ADs, mas são a idade, o sexo feminino e a polimedicação os fatores de risco mais relevantes para o seu aparecimento. Ainda que não estejam totalmente esclarecidas as causas que levam ao seu desenvolvimento, a SIADH parece ser o principal mecanismo causador de hiponatremia nesses doentes. Parece ser a classe dos ISRS aquela que tem maior risco de causar hiponatremia em comparação com outros ADs, sendo esse risco mais aparente com o citalopram e o escitalopram. No caso de ser diagnosticada hiponatremia e o uso de antidepressivo de primeira linha for uma causa provável, deve ser considerada a suspensão do fármaco e o seu tratamento deve ter em conta a rapidez e a gravidade da hiponatremia, evitando o tratamento demasiado rápido. É aconselhada a realização de um ionograma um mês após o início do tratamento com AD e, se existirem fatores de risco, deve ser ponderada uma monitorização semanal ou quinzenal nas primeiras semanas de tratamento. Sempre que seja necessária a manutenção do tratamento com AD, deve ser evitada a reintrodução do mesmo antidepressivo ou de outro da mesma classe, sendo possíveis opções a trazodona, a bupropiona, a agomelatina, a mirtazapina e a reboxetina, por existirem poucos relatos de hiponatremia com esses fármacos.

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Margarete Costa – Contribuiu na concepção do estudo, coleta dos dados, redação do manuscrito, análise e interpretação dos dados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Nivaldo Marins – Contribuiu na concepção do estudo, revisão e aprovação final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse no presente estudo.

REFERÊNCIAS

- Mago R, Mahajan R, Thase ME. Medically serious adverse effects of newer antidepressants. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(3):249-57.
- Howland RH. Unusual & serious adverse effects of SSRIs: recognition & management. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2007;45(3):15-8.
- De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536-47.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management. 2009. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg91>. Acesso em: 2 mar. 2017.
- Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve Clin J Med*. 2006;73 Suppl 3:S4-12.
- Lange-Asschenfeldt C, Kojda G, Cordes J, Hellen F, Gillmann A, Grohmann R, et al. Epidemiology, symptoms, and treatment characteristics of hyponatremic psychiatric inpatients. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(6):799-805.
- Kwadijk-de Gijssel S, Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Vulto AG, et al. Variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower serum sodium concentration in patients on antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(2):221-5.
- Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2013;76(4):357-63.
- Giorlando F, Teister J, Dodd S, Udina M, Berk M. Hyponatremia: an audit of aged psychiatric patients taking SSRIs and SNRIs. *Curr Drug Saf*. 2013;8(3):175-80.
- Smith JM. Clinical implications of treating depressed older adults with SSRIs: possible risk of hyponatremia. *J Gerontol Nurs*. 2010;36(4):22-7.
- Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(7):437-43.
- Koide T, Wakabayashi T, Matsuda T, Horiike S, Watanabe K. Hyponatremia associated with paroxetine induced by sodium-restricted diet and hypotonic saline. *Pharm World Sci*. 2010;32(1):19-21.
- Suwa A, Wakeno M, Tajika A, Kato M, Sugimoto T, Nishida K, et al. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone in an elderly depressive patient receiving paroxetine: a case report. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(4):433-4.
- Soysal P, Isik AT. Severe hyponatremia due to escitalopram treatment in an elderly adult with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2462-3.
- Damali Amiri N, Wijenaik N. Citalopram-induced hyponatremia and parkinsonism: potentially fatal side-effects not to be missed. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
- Martínez-Cortés M, Ogando-Portilla N, Pecino-Esquerdo B, Pérez-Maciá V. Antidepressant induced recurrent hyponatremia: A case report. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013;41(6):361-4.
- Jagsch C, Marksteiner J, Seiringer E, Windhager E. Successful mirtazapine treatment of an 81-year-old patient with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(3):129-31.
- Romero S, Pintor L, Serra M, Plana T, Navarro V, Gastó C, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram and venlafaxine. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(1):81-4.
- Bavbek N, Kargili A, Akcay A, Kaya A. Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):e61-2.
- Pae CU, Park GY, Im S, Ko SB, Lee SJ. Low-dose escitalopram-associated hyponatremia. *Asia Pac Psychiatry*. 2013;5(2):E90.
- Tsai PH, Chen HC, Liao SC, Tseng MC, Lee MB. Recurrent escitalopram-induced hyponatremia in an elderly woman with dementia with Lewy bodies. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(1):101.e5-7.
- Grover S, Biswas P, Bhatija G, Kulhara P. Escitalopram-associated hyponatremia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(1):132-3.
- Covyeou JA, Jackson CW. Hyponatremia associated with escitalopram. *N Engl J Med*. 2007;356(1):94-5.
- Twardowsky CA, Bertolucci CB, Gracia Cde M. Pontine and extrapontine osmotic myelinolysis after the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(3B):858-64.
- Kaya T, Yücel M, Eraslan Ö, Cinemre H, Tamer A. Severe hyponatremia, epistaxis, and fluoxetine. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(1):204-5.
- Twardowsky CA, Bertolucci CB, Gracia Cde M, Brandão MA. Severe hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(1):142-5.
- Chuang YF, Chiu YL, Hwang TJ, Chu TS. Delirium and multiple electrolyte abnormalities associated with high dose paroxetine exposure. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(5):642-3.
- Kubota T, Miyata A. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with paroxetine. *J Anesth*. 2006;20(2):126-8.
- Shubrata KS, Narayanaswamy JC, Viswanath B, Rudhran V, Chandrasekhar CR, Math SB. Sertraline-induced hyponatremia and seizures in old age. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):E47.
- Agrawal NK, Agrawal NK, Rastogi A, Goyal R, Singh SK. Sertraline-induced hyponatremia in the elderly. *CJEM*. 2007;9(6):415.
- Cury LH, Kitadai FT, Helou CM. Antidepressant-induced hyponatremia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(6):579-80.
- Papelbaum M, Aguiar MC. Sertraline-induced hyponatremia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(3):256.
- Holland J, Bhogle M. Sertraline and mirtazapine as geriatric antidepressants. *Psychiatr Danub*. 2013;25 Suppl 2:S286-90.
- Richter T, Paluch Z, Alusik S. The non-antidepressant effects of citalopram: a clinician's perspective. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(1):7-12.
- Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4551.
- Mori M, Koide T, Imanishi Y, Matsui Y, Matsuda T. Duloxetine-induced hyponatremia in an elderly patient treated with thiazide diuretics. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(6):657-9.
- Li RM, Wang C, Liu ZW, Zhao B. A case of severe hyponatremia induced by duloxetine and ziprasidone. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(20):3750-1.
- Liew ED, Alderman CP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with desvenlafaxine. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):253-5.
- Lee Gt, Leung JI. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to desvenlafaxine. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(5):574.e1-3.
- Grover S, Somaiya M, Ghormode D. Venlafaxine-associated hyponatremia presenting with catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(2):E11-2.
- Roxanas M, Hibbert E, Field M. Venlafaxine hyponatremia: incidence, mechanism and management. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007;41(5):411-8.
- Ghosh A, Hegde A, Grover S. Mirtazapine-associated hyponatremia presenting as delirium. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(4):448-9.
- Cheah CY, Ladhams B, Fegan PG. Mirtazapine associated with profound hyponatremia: two case reports. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6(2):91-5.

44. Koelkebeck K, Domschke K, Zwanzger P, Hetzel G, Lang D, Arolt V. A case of non-SIADH-induced hyponatremia in depression after treatment with reboxetine. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):609-11.
45. Kate N, Grover S, Kumar S, Modi M. Bupropion-induced hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(6):681.e11-2.
46. Frank C. Pharmacologic treatment of depression in the elderly. *Can Fam Physician*. 2014;60(2):121-6.