

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: FISILOGIA

Sertralina reduz a captação de glutamato em plaquetas humanas

DÉBORA OLMEDO RODRIGUES

Porto Alegre

2015

Débora Olmedo Rodrigues

Sertralina reduz a captação de glutamato em plaquetas humanas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Emílio Frizzo

Porto Alegre

2015

RODRIGUES, D. O. **Sertralina reduz a captação de glutamato em plaquetas humanas**. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Fisiologia.

Aprovada em: _____

Banca Examinadora:

Alex Sander da Rosa Araújo
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Paulo Ivo Homem de Bittencourt Jr
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Fábio Klamt
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Aos meus filhos, Sophia e Érico,
que desde cedo entenderam que cada um tem o seu trabalho.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional.

Ao meu marido, Marco Alexandre, pela cobrança carinhosa.

AGRADECIMENTOS

Ao PPG Fisiologia, pela confiança.

Ao professor Marcos Frizzo, pela acolhida.

Aos colegas do NeBiCel, pelos conhecimentos passados, pela paciência e pelo companheirismo.

À Maria da Glória, pelos sábados e domingos que aqui não constam.

E à inigualável Ivi Juliana Bristot, pelas noites de trabalho.

Ao Banco de Sangue do HCPA, pela parceria.

Aos anônimos doadores dispostos a contribuir para o avanço da Ciência.

E, em especial, ao professor Marcelo de Lacerda Grillo, sem o qual essa jornada jamais teria se iniciado.

Muito obrigada!

RESUMO

RODRIGUES, D. O. Sertralina reduz a captação de glutamato em plaquetas humanas. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Fisiologia.

Danos mitocondriais e diminuição nos níveis de ATP têm sido recentemente atribuídos à sertralina. Nós investigamos o efeito da sertralina em plaquetas humanas, já que estas células demonstram várias similaridades funcionais com neurônios e astrócitos. Os efeitos da sertralina em diferentes parâmetros foram investigados em plaquetas lavadas de 18 voluntários saudáveis do sexo masculino, depois de 24h de exposição ao fármaco. A toxicidade da sertralina foi observada apenas nas concentrações mais altas, 30 e 100 μ M, nas quais a viabilidade das plaquetas foi significativamente reduzida a $76 \pm 3\%$ e $20 \pm 2\%$, respectivamente. As mesmas concentrações reduziram o ATP a $73 \pm 3\%$ e $13 \pm 2\%$, respectivamente. Os valores basais de glicogênio não foram afetados significativamente pelo tratamento com sertralina. A captação de glutamato foi reduzida de forma significativa após o tratamento com 3, 30 e 100 μ M, em $28 \pm 6\%$, $32 \pm 5\%$ e $54 \pm 4\%$, respectivamente. Nosso estudo demonstra que a sertralina em concentrações terapêuticas não compromete a viabilidade plaquetária, porém seu uso não pode ser considerado isento de risco, pois em um cenário no qual os níveis de glutamato extracelular estão potencialmente aumentados, a sertralina poderia agravar uma condição excitotóxica.

Palavras-chave: ISRS, excitotoxicidade, convulsões, lítio

ABSTRACT

RODRIGUES, D. O. Sertraline reduces glutamate uptake in human platelets. Dissertation presented to the "Postgraduate Program in Biological Sciences: Physiology Department" of the Federal University of Rio Grande do Sul as part of the Masters in Physiology Degree.

Mitochondrial damage and fall in ATP levels have been recently attributed to sertraline. We investigated the effect of sertraline on human platelets, since these cells display several functional similarities with neurons and astrocytes. The effects of sertraline on different parameters were investigated in washed platelets from 18 healthy male volunteers, after 24 h of drug exposure. Sertraline toxicity was observed only at the highest concentrations, 30 and 100 μM , which significantly reduced platelet viability to $76 \pm 3\%$ and $20 \pm 2\%$, respectively. The same concentrations significantly decreased total ATP to $73 \pm 3\%$ and $13 \pm 2\%$, respectively. Basal values of glycogen were not significantly affected by sertraline treatment. The glutamate uptake was significantly reduced after treatment with 3, 30 and 100 μM , by $28 \pm 6\%$, $32 \pm 5\%$ and $54 \pm 4\%$, respectively. Our study showed that sertraline at therapeutic concentrations does not compromise platelet viability, but its use may not be without risk, since in a scenario where extracellular glutamate levels are potentially increased, sertraline might aggravate an excitotoxic condition.

Keywords: SSRI, excitotoxicity, seizures, lithium