

# Cardiotoxicidade dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina: revisão sistemática e metanálise

*Cardiotoxicity of selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review and meta-analysis*

Luana AMARAL PEDROSO<sup>1</sup>, Nancy Scardua BINDA<sup>2</sup>, Flávia Sílvia Corrêa TOMAZ<sup>3</sup>, Elza Conceição de Oliveira SEBASTIÃO<sup>2</sup>, Andrea GRABE-GUIMARÃES<sup>1,2</sup>.

**Recebido:** 22/03/2023

**Revisado:** 28/04/2023

**Aceito:** 28/04/2023

**Editor de Seção:**

Dr. José Gustavo Padrão  
Tavares

**Afiliação do Editor:**

Faculdade Pitágoras Unidade  
Teixeira de Freitas.

(1) Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) - Ouro Preto -MG, Brasil.

(2) Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto -MG, Brasil.

(3) Departamento de Ciências Administrativas, Instituto Ciências Sociais Aplicadas, Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto -MG, Brasil.

**Autor correspondente:**

Luana Amaral Pedroso (luanapedroso@ufop.edu.br).

Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).

Campus Morro do Cruzeiro, s/n.

CEP 35400-000. Ouro Preto-MG, Brasil

**Conflitos de interesses:** Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeiro, pessoal, político, acadêmico ou comercial.

**Agradecimentos:** Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma), UFOP.

## Resumo

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são fármacos de primeira escolha no tratamento do transtorno depressivo maior. No entanto, têm sido associados à redução na variabilidade da frequência cardíaca (VFC), prolongamento dos intervalos QT e QTc do eletrocardiograma (ECG), sendo estes biomarcadores de cardiotoxicidade, que predis põem a Torsades de Pointes (TdP). O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência dos ISRS sobre a VFC e os intervalos do ECG em humanos. Foi realizada revisão sistemática da literatura, nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane, Scopus e LILACS (BVS), seguida de metanálise dos dados encontrados. Para isso, foram utilizadas as diretrizes metodológicas internacionais, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número CRD42022151097. Foram selecionados 11 estudos para a revisão sistemática, e oito desses foram submetidos à análise quantitativa. Foi evidenciado que os ISRS estão associados ao aumento do intervalo QTc (IC = 2,67 e 8,0), sem efeitos sobre a VFC. Os intervalos QRS (IC = 0,00) e PR (IC = -0,01 – 0,01) não foram alterados, bem como a FC (IC = -5,93 – 2,7). Considerando o intervalo QTc como preditor de arritmias cardíacas e as informações encontradas na revisão, concluímos que entre os fármacos analisados, o prolongamento do intervalo QTc ocorre com a fluoxetina e o citalopram. Não foi demonstrada alteração da VFC e nem dos intervalos PR ou QRS do ECG para nenhum dos fármacos analisados.

**Palavras-chave:** ISRS; antidepressivos; intervalo QTc; variabilidade da frequência cardíaca; eletrocardiograma

## Abstract

*Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) antidepressants are first-choice drugs to treat major depressive disorder. However, SSRIs have been associated with a heart rate variability (HRV) reduction, electrocardiogram (ECG) QT interval and QTc (QT corrected by heart rate) prolongation, and Torsades de Pointes (TdP), biomarkers of cardiotoxicity. To evaluate the influence of SSRIs on HRV and ECG intervals in humans. A systematic literature review was carried out in the MEDLINE (PubMed), Cochrane, Scopus and LILACS (BVS) databases, followed by a meta-analysis of the data of selected studies. The international methodological guidelines, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA. PROSPERO registration number is CRD42022151097. Eleven studies were selected for the systematic review, and eight of these underwent quantitative analysis. It was evidenced that SSRIs are associated with increase of QTc interval (CI = 2.67 and 8.0), with no effects on HRV. QRS (CI = 0.00) and PR (CI = -0.01 – 0.01) intervals, and heart rate (CI = -5.93 – 2.7) were not altered. Considering the QTc interval as a predictor of cardiac arrhythmias and the results reviewed here, we concluded that QTc interval prolongation occurs Fluoxetine and Citalopram. No change of HRV or PR or QRS intervals was demonstrated.*

**Keywords:** SSRI; antidepressants; QTc interval; heart rate variability; electrocardiogram

## 1 Introdução

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são fármacos de primeira escolha no tratamento do transtorno depressivo maior (CARVALHO et al., 2016; OJERO-SENARD et al., 2017). Essa classe de medicamentos se destaca devido ao perfil favorável de efetividade, segurança e tolerabilidade, com menor risco de reações adversas a medicamentos quando comparados a outras classes de antidepressivos, como os tricíclicos (ADT) (CARVALHO et al., 2016).

Relatórios de pós-comercialização relataram a associação do uso de ISRS à redução na variabilidade da frequência cardíaca (VFC), prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma (ECG) e ocorrência de Torsades de Pointes (TdP) (OJERO-SENARD et al., 2017). Em 2011, o *Food and Drug Administration* (FDA) apresentou um alerta de segurança contra o uso de doses superiores a 40mg por dia de citalopram, devido às evidências do prolongamento do intervalo QT (FDA, 2011). Em 2012, o comunicado revisado alertava contra a utilização de doses superiores a 20mg por dia de citalopram para indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos (FDA, 2012).

A *American Heart Association* (AHA) relacionou antidepressivos, como o citalopram e a venlafaxina, como causa ou exacerbação de arritmias ventriculares, citalopram e o escitalopram à ocorrência de TdP e a fluoxetina às arritmias supraventriculares e bradiarritmias (TISDALE et al., 2020). Já a paroxetina, assim como outros ISRS, não demonstraram a associação com o prolongamento do intervalo QT (Castro et al., 2023).

O intervalo QT do ECG compreende o início do complexo QRS, que representa a despolarização ventricular, até o final da onda T, que representa a repolarização ventricular, e por ser influenciado pela frequência cardíaca (FC), requer que seja corrigido fornecendo o parâmetro QTc (ICH, 2020). Fármacos que prolongam o intervalo QT por tempo maior que 20 ms estão relacionados ao risco aumentado de TdP, uma arritmia ventricular polimórfica que pode culminar em fibrilação ventricular, causando morte súbita (ICH, 2020). A avaliação dos parâmetros da VFC permite detectar alterações da atividade do sistema nervoso autônomo sobre a atividade cardíaca; sendo também indicadores de morbi-mortalidade potencial por doenças cardiovasculares (LOPES et al., 2023).

Baseado na preocupação com a segurança cardíaca dos medicamentos, o comitê diretor do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) criou grupos de trabalho para o estabelecimento de diretrizes e recomendações sobre os fármacos com propriedade de retardar a repolarização cardíaca. Como resultado, foram lançadas a diretriz ICH S7B, que trata de estratégias pré-clínicas e a ICH E14, com recomendações clínicas, ambas em relação ao potencial de retardo da repolarização cardíaca de fármacos e adotadas no ano de 2005 (STOCKBRIDGE et al., 2013). A ICH S7B sugere avaliação de risco baseada nas classes química e farmacológica, juntamente com os resultados de testes toxicológicos, farmacodinâmicos, farmacocinéticos, de distribuição e acúmulo nos tecidos. A ICH E14 viabiliza as recomendações sobre desenho, condução, análise e interpretação de ensaios clínicos para avaliar o potencial de um medicamento para retardar a repolarização cardíaca (ICH, 2020).

A recomendação atual é que fármacos que prolongam o intervalo QT em mais de 10ms são liberados para comercialização com a premissa de que há necessidade de monitorização periódica do ECG de seus usuários. Essa estratégia visa minimizar a ocorrência de arritmias em usuários dos medicamentos (DARPO, 2010; STONER, 2017).

Considerando o potencial dos ISRS serem causadores de reações adversas cardíacas e o risco relacionado, a presente revisão sistemática e metanálise teve como objetivo ampliar esclarecimentos sobre a influência dos ISRS sobre a VFC e os intervalos QT e QTc do ECG em humanos. Dessa forma espera-se contribuir com os prescritores fornecendo evidências para na tomada de decisões e contribuindo para a segurança terapêutica de pacientes em uso destes medicamentos.

## 2 Materiais e métodos

### 2.1 Estratégia de busca

A revisão sistemática da literatura, seguida de metanálise, foi conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas internacionais, denominadas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA (SHAMSEER et al., 2015) e cadastrada na Plataforma internacional para registro prospectivo de revisões

sistemáticas e metanálise (PROSPERO) sob o número CRD42022151097.

Foram selecionados estudos nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Cochrane, Scopus e LILACS (BVS). Foram utilizados a combinação de termos livres e de indexação, em estratégia de busca desenvolvida primeiramente para o MEDLINE e posteriormente adaptada para as demais bases. A estratégia de busca utilizada para o MEDLINE foi: ("*Serotonin Uptake Inhibitors*"[Mesh] OR *serotonin reuptake inhibitors*) AND ("*electrocardiography*" [Mesh] OR *electrocardiogram* OR QT interval).

Além da busca padronizada, foi realizada pesquisa manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados com o objetivo de abarcar estudos elegíveis, mas que não foram recuperados pela estratégia de busca.

## 2.2 Elegibilidade

Os critérios de inclusão utilizados foram: 1) artigos completos; 2) estudos nos idiomas português, inglês e espanhol e; 3) estudos envolvendo indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram: 1) estudos secundários que utilizaram banco de dados de eletrocardiogramas; 2) resumos e carta ao editor; 3) relatos/estudos de casos; 4) estudos experimentais; 5) revisões de literatura; 6) estudos envolvendo doses tóxicas/overdose de medicamentos; 7) estudos relacionados a interações dos ISRS com outros fármacos.

## 2.3 Seleção

A seleção dos estudos aconteceu em três etapas. Primeiramente os estudos foram selecionados pela leitura do título, seguido da leitura dos resumos. A leitura do texto completo foi realizada para os artigos dos resumos selecionados. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes e após a comparação dos resultados, os casos de discrepância foram resolvidos por um terceiro revisor.

## 2.4 Avaliação da qualidade

Os estudos observacionais selecionados tiveram a qualidade avaliada por meio da Escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa (NOS) (WELLS et al., 2013). A qualidade dos ensaios clínicos foi avaliada pela Escala de Jadad (JADAD et al., 1996). Os estudos transversais tiveram sua qualidade avaliada pela escala de Loney (LONEY et al., 1998).

## 2.5 Análise dos resultados

A análise dos resultados foi realizada em duas etapas. A análise descritiva englobou ano, autoria, local do estudo, delineamento do estudo, população alvo, medicamentos utilizados e dose média; relacionados qualitativamente aos dados dos intervalos QTc, QRS, PR, e da FC e VFC.

A análise quantitativa dos dados dos intervalos QTc, QRS, PR, e da FC e VFC foi realizada por meio do método Mantel-Haenszel, apresentando riscos relativos (RR) e IC95%, assumindo como significativo o valor de  $p < 0,05$ . Os resultados foram agrupados em gráficos Forest-Plot. O software utilizado para realização da metanálise foi o Review Manager, versão 5.4.1.

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando-se o teste Q de Cochran e  $I^2$  e em seguida avaliada pelos valores  $I^2$ . Valores de  $I^2$  abaixo de 30% foram definidos como heterogeneidade baixa; abaixo de 60% foram considerados como de heterogeneidade moderada; acima de 60% foram considerados como de heterogeneidade alta (Higgins; Thompson et al., 2002).

## 3 Resultados

### 3.1 Seleção dos estudos

No processo de busca foram identificados 716 estudos. Na etapa subsequente da seleção foram identificados 40 estudos para leitura do texto completo. Destes, 11 foram selecionados e incluídos na revisão sistemática, e destes oito foram utilizados para a metanálise (Figura 1).

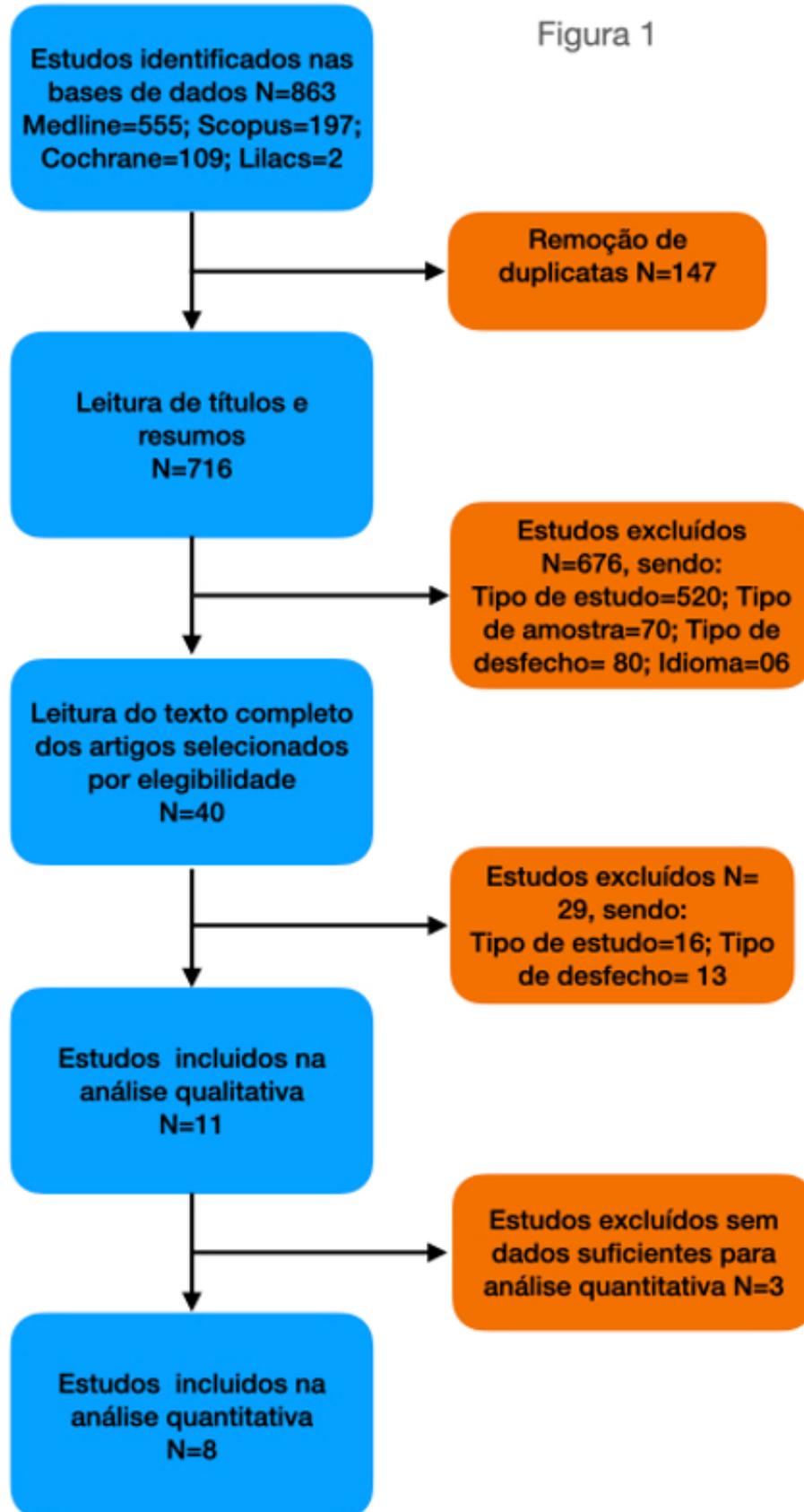


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

### 3.2 Análise de qualidade e características dos estudos

Dos 11 estudos selecionados para análise qualitativa, sete foram ensaios clínicos e passaram pela avaliação de qualidade, utilizando a escala de Jadad (JADAD et al., 1996), e 3 artigos foram estudos observacionais para os quais a escala de NOS foi utilizada (WELLS et al., 2013). Dentre os ensaios clínicos, 57,1% (UPWARD et al., 1988; STRIK et al., 1998; POHL et al., 2003; DRYE et al., 2014) possuem alta qualidade.

Os estudos observacionais selecionados (YERAGANI et al., 1999; RODRIGUEZ DE LA TORRE et al., 2001; HU et al., 2018) apresentaram alta qualidade metodológica de acordo com a escala NOS. O único estudo transversal selecionado (CARCELLER-SINDREU et al., 2017), de acordo com a escala de Loney (LONEY et al., 1998), possui qualidade moderada.

Em relação à data de publicação, a maioria (81,8%) dos estudos selecionados foram publicados há mais de 5 anos.

Apenas dois (STRIK et al., 1998; DRYE et al., 2014) dos 11 estudos (18,2%) não garantiram que os pacientes selecionados não apresentavam doenças cardiovasculares prévias ou não faziam uso de fármacos antiarrítmicos.

### 3.3 Análise qualitativa

Os estudos que avaliaram o intervalo QTc, intervalo QT do ECG corrigido pela FC, contemplaram os fármacos fluoxetina (UPWARD et al., 1988; POHL et al., 2003), paroxetina (EDWARDS, GOLDIE, 1989; KUHS, RUDOLF, 1990), citalopram (DRYE et al., 2014), fluvoxamina (HEWER et al., 1995) e dois estudos (RODRIGUEZ et al., 2001; HU et al., 2018) analisaram diferentes medicamentos apresentando resultados no formato geral como classe dos ISRS. A fluoxetina e o citalopram foram relacionados a um discreto aumento do intervalo QTc (Tabela 2).

**Tabela 2.** Intervalo QTc mensurado com e sem o tratamento com ISRS.

Estudo	Medicamento	Comprimento QTc (SD)*ms	
		Sem tratamento com ISRS	Com tratamento com ISRS
Hu et al., 2018	Classe dos ISRS	411,41 (26,15)	412,26 (26,99)
Drye et al., 2014	Citalopram	419 (17,0)	432 (24,0)
Pohl et al., 2003	Fluoxetina	419 (16,0)	424 (9,0)
Rodriguez de la Torre et al, 2001	Classe dos ISRS	Não apresentou	416 (23,0)
Hewer et al, 1995	Fluvoxamina	378 (20,0)	380 (17,0)
Kuhs, Rudolf, 1990	Paroxetina	418 (24,0)	414 (19,0)
Edwards et al., 1989	Paroxetina	407 (16,0)	404 (19,0)
Upward et al., 1988	Fluoxetina	401 (5,0)	411 (4,0)

\*SD – desvio padrão / Fonte: dados da pesquisa. Elaborado pelo autor.

O estudo de Rodriguez de la Torre et al (2001) observou prolongamento do intervalo QTc em 18,5% dos pacientes após 14 dias de tratamento com fármacos da classe dos ISRS. Os ISRS incluídos no estudo foram fluvoxamina e paroxetina. Além disso, os autores chamam atenção para a possível ocorrência de atraso na condução intraventricular, caracterizado pelo intervalo QRS de pelo menos 120 ms (RODRIGUEZ DE LA TORRE et al., 2001). Ainda sobre a paroxetina, os ensaios clínicos de Edwards et al. (1989) e Kuhs e Rudolf (1990), concluíram que em doses terapêuticas não apresentava efeitos cardíacos. Hewer et al (1995) demonstraram que os efeitos da fluvoxamina sobre o sistema cardiovascular não apresentaram relevância clínica (Tabela 3).

Em um ensaio clínico multicêntrico duplo cego, Drye et al (2014) avaliaram 24 pacientes em uso de citalopram e observaram alteração do intervalo QT superior a 30 ms em 32% dos pacientes, sendo a alteração média de 14,9 ms (DP= 19).

O estudo de Carceller-Sindreu et al. (2017), que utilizou o delineamento transversal, observou a utilização de escitalopram em pacientes ambulatoriais durante 6 meses. O valor médio do intervalo QTc observado foi de 424,15 ms (DP= 37,43) sendo que 16,5% dos pacientes apresentaram QTc maior que 450 ms (para homens) ou 470 ms (para

mulheres). No entanto, o estudo não mostra relação significativa entre os níveis plasmáticos do escitalopram e a duração do intervalo QTc.

Apesar de observar pequenas alterações no intervalo QTc de pacientes ambulatoriais em uso de fluoxetina, o estudo de Pohl et al (2003) afirma que este fármaco não altera significativamente a VFC.

Ainda sobre a VFC, o estudo de Yeragani et al (1999) avaliou 16 pacientes com transtorno do pânico em uso de paroxetina e os resultados também não sugerem alteração significativa da VFC (Tabela 4).

Dos três estudos que comparam ISRS e ADT (UPWARD, GOLDIE, 1989; KUHS, RUDOLF, 1990; HEWER et al., 1995), todos atestam a maior segurança dos ISRS. Os artigos selecionados aqui demonstraram a segurança cardíaca relacionada aos ISRS. Não houve alteração significativa do intervalo QTc com nenhum dos medicamentos avaliados (UPWARD et al., 1988; EDWARDS, GOLDIE, 1989; KUHS, RUDOLF, 1990; HEWER et al., 1995; RODRIGUEZ DE LA TORRE et al., 2001; POHL et al., 2003; HU et al., 2018), bem como não houve alterações significativas dos parâmetros de análise da VFC (YERAGANI et al., 1999; POHL et al., 2003).

**Tabela 3.** Efeitos cardiovasculares da paroxetina e fluvoxamina.

Estudos	Medicamento	Largura QRS (dp)		Intervalo PR (dp)		Frequência cardíaca (dp)	
		Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
Hewer et al, 1995	Fluvoxamina	0,076 (0,009)	0,074 (0,010)	0,141 (0,019)	0,135 (0,015)	81,5 (13,3)	77,3 (10,0)
Kuhs, Rudolf, 1990	Paroxetina	0,090 (0,010)	0,093 (0,007)	0,143 (0,023)	0,153 (0,026)	78,9 (12,0)	76,9 (11,0)
Edwards et al., 1989	Paroxetina	0,085 (0,006)	0,081 (0,016)	0,129 (0,016)	0,136 (0,026)	67,14 (5,64)	68,5 (11,6)

### 3.4 Análise quantitativa por Metanálise

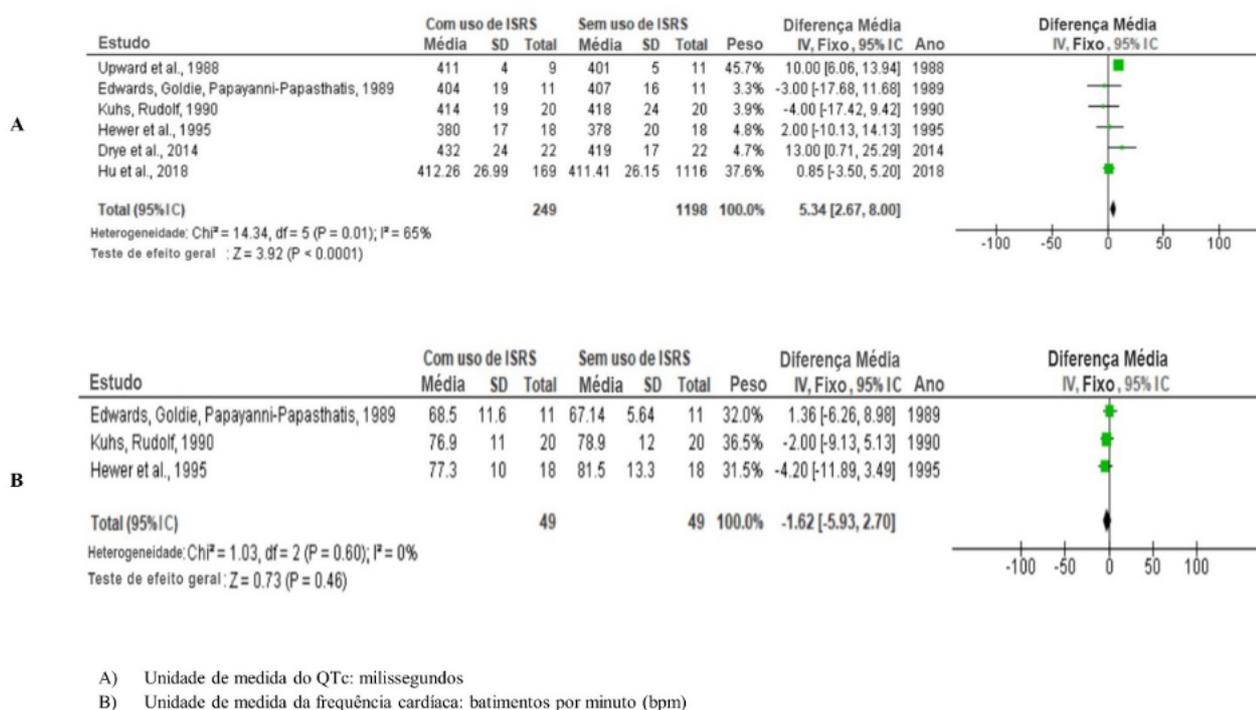
Um total de oito (UPWARD et al., 1988; EDWARDS, GOLDIE, 1989; KUHS, RUDOLF, 1990; HEWER et al., 1995; YERAGANI et al., 1999; POHL et al., 2003; DRYE et al., 2014; HU et al., 2018) dos 11 estudos incluídos na revisão sistemática forneceram dados suficientes para análise quantitativa por metanálise. O modelo de efeito fixo pelo método do inverso da variância foi o escolhido devido ao pequeno número de estudos incluídos nas metanálises e tamanho reduzido das amostras.

A avaliação do intervalo QTc de pacientes com ou sem o uso de ISRS demonstrou que apenas os estudos de Upward et al 1988 e Drye et al 2014 apresentaram intervalos de confiança significativos. Apesar disso, a diferença média entre os estudos é positiva, com intervalo de confiança entre 2,67 e 8,0 demonstrando que há um aumento do intervalo QTc em pacientes em uso de ISRS em relação ao não uso. Já

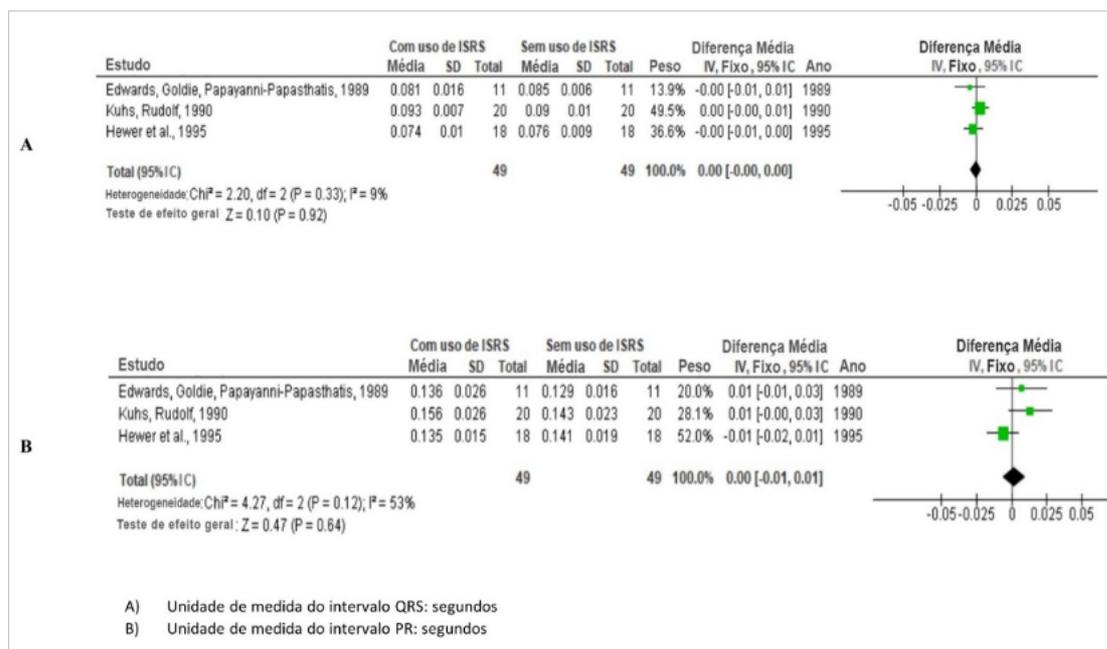
a análise da FC não demonstrou diferença entre pacientes com e sem o uso de ISRS (IC = -5,93 - 2,70) (Figura 2).

Quanto à medida dos intervalos QRS e PR não houve diferença significativa entre pacientes com e sem o uso de ISRS. O intervalo de confiança da análise, assim como o de cada estudo individual, não demonstrou diferença entre o uso e não uso de ISRS, o que é evidenciado pela permanência do diamante da metanálise em cima da linha de não efeito (Figura 3).

Assim como evidenciado pela análise qualitativa dos estudos selecionados, as metanálises confirmam que os ISRS não possuem efeitos significativos sobre nenhuma das bandas de VFC de pacientes com ou sem o uso desses medicamentos. Todas as diferenças médias entre os estudos foram negativas e os intervalos de confiança sem diferença significativa (Figura 4).



**Figura 2.** Gráfico de floresta da análise do intervalo QTc (A) e da frequência cardíaca (B) com e sem o uso de ISRS.



**Figura 3.** Gráfico de floresta da análise dos intervalos QRS (A) e PR (B) com e sem o uso de ISRS(B) com e sem o uso de ISRS.

A avaliação da heterogeneidade dos estudos selecionados foi realizada através da estatística  $I^2$ . Os resultados da estatística  $I^2$  podem ser visualizados nos gráficos de floresta (Figuras 2 a 4). Toda as análises de VFC, assim como da FC, apresentaram ausência de heterogeneidade ( $I^2=0\%$ ). A análise do intervalo QRS apresentou heterogeneidade baixa (9%), enquanto as dos intervalos QTc e PR apresentaram heterogeneidade moderada (65% e 53%, respectivamente).

#### 4 Discussão

O presente trabalho revisou sistematicamente a influência do uso de ISRS sobre parâmetros do ECG em pacientes. Os parâmetros avaliados são considerados relevantes como descritores de cardiotoxicidade potencial (ICH, 2020) ou para a determinação da segurança terapêutica pela ausência de alterações cardíacas, incluindo aquelas devido ao uso de fármacos não cardiovasculares, como os do presente estudo. Os únicos fármacos associados significativamente ao prolongamento do intervalo QT do ECG foram o citalopram e a fluoxetina (DRYE et al., 2014; CARCELLER-SINDREU et al., 2017).

O crediblemeds.org, instituição que analisa registros oficiais e publica listas de medicamentos em categorias de acordo com o risco de causar TdP e prolongamento do intervalo QT do ECG, classifica o citalopram, assim como seu

enantiômero escitalopram, como medicamentos claramente associados ao risco de TdP, mesmo em doses terapêuticas (THE CREDIBLEMEDS, 2022). Este risco foi evidenciado, na presente revisão, pelo trabalho de Drye et al (2014) que observou alteração média de 14,9 ms no intervalo QT de pacientes em uso da dose 30 mg/dia, com importante aumento superior a 30 ms em 32% da amostra. Considerando a dose média de 30 mg/dia, observa-se a relevância da recomendação do FDA contra o uso de citalopram em doses superiores a 20 mg/dia em indivíduos com idade superior a 60 anos (FDA, 2012).

O estudo de Carceller-Sindreu et al (2017) demonstrou que 16,5% dos pacientes apresentaram intervalo QTc maior que o limite máximo estabelecido para homens e mulheres (450 ms e 470 ms, respectivamente), mas não houve relação significativa entre os níveis plasmáticos do escitalopram e a duração do intervalo QTc, indicando sua relativa segurança cardíaca, o que vai de encontro à classificação do crediblemeds.org (2022). A dose média do escitalopram utilizada foi de 20mg/dia, variando de 5 a 60mg/dia.

Uma metanálise de ensaios clínicos demonstrou menor risco cardiovascular do escitalopram quando comparado à sertralina e fluoxetina em pacientes geriátricos com depressão senil (GUO et al., 2019). Segundo este estudo, a classificação dos fármacos de acordo com a segurança

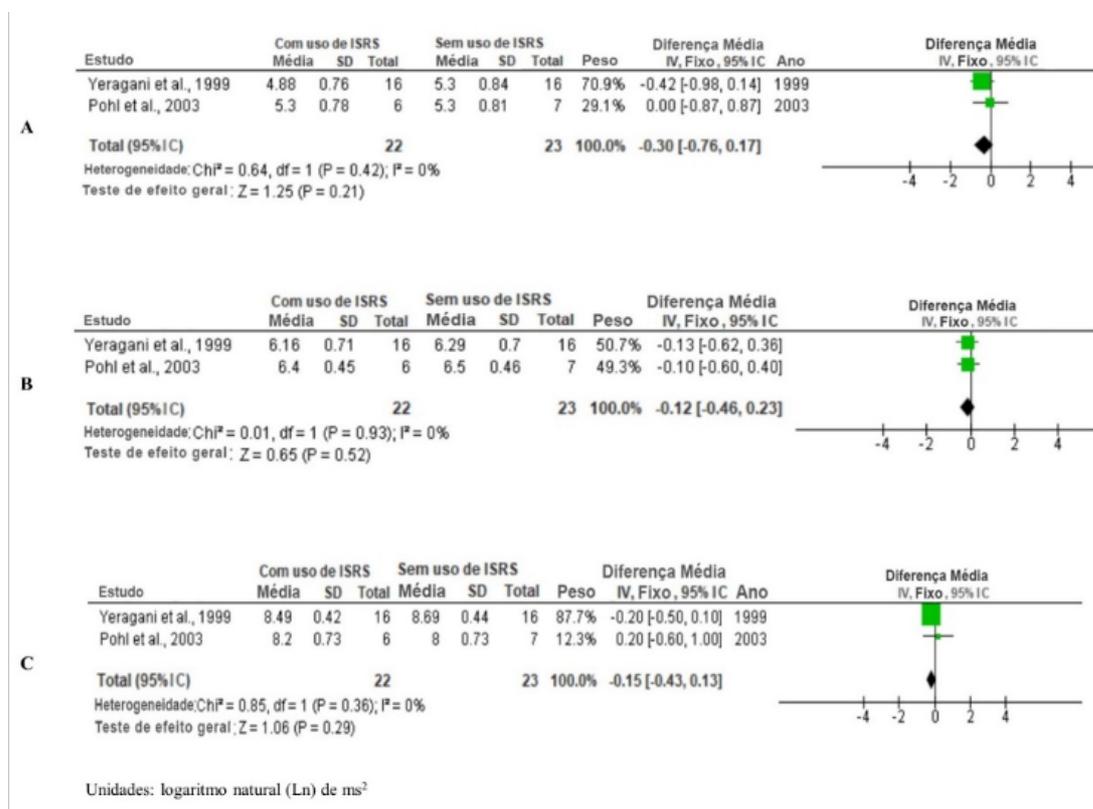
cardiovascular, do mais para o menos seguro, foi: 1) Escitalopram, 2) Sertralina; 3) Citalopram, 4) Paroxetina e 5) Fluoxetina. Embora este estudo não tenha especificado quais foram as reações adversas cardiovasculares observadas, não tenha excluído estudos com pacientes com doença cardiovascular prévia e tenha incluído apenas estudos publicados no idioma chinês (GUO et al., 2019), corrobora os achados dos riscos do citalopram e da fluoxetina na presente metanálise.

Waring (2012) em revisão sobre o uso clínico de antidepressivos associados ao risco cardiovascular, indicou que a toxicidade cardíaca está diretamente relacionada à presença de doenças pré-existentes ou outros fatores de risco cardiovasculares. Tal achado confirma a necessidade de maior cautela e a realização de ECG para avaliação do risco ou detecção do intervalo QT prolongado (WARING, 2012). A presente revisão avaliou somente artigos de estudos realizados com pacientes sem doença cardiovascular e uso de doses terapêuticas dos ISRS. A maioria dos estudos excluídos tratavam do uso de doses tóxicas relacionadas aos ISRS, sendo também estudos mais recentes do que os selecionados aqui. Além disso, outros foram excluídos pela utilização de

dados secundários, como bancos de dados de ECG ou de farmacovigilância.

Um estudo de banco de dados de farmacovigilância francês avaliou 855 notificações do prolongamento do intervalo QT para seis fármacos ISRS. Foram associadas ao citalopram 35,0% das notificações; 21,8% à fluoxetina; 20,1% ao escitalopram; 11,0% à sertralina; 7,7% à paroxetina; e 4,4% à fluvoxamina (OJERO-SENARD et al., 2017). No entanto, o uso de ISRS em monoterapia ocorreu apenas relacionados ao citalopram e escitalopram, e nos demais casos havia utilização de outros medicamentos potencialmente cardiotoxicos ou psicofármacos (OJERO-SENARD et al., 2017).

No estudo de Ojero-Senard et al (2017) foi demonstrado que a classe dos ISRS mostrou-se mais segura que os ADT, não havendo alterações significativas do QTc (UPWARD et al., 1988; EDWARDS, GOLDIE, 1989; KUHS, RUDOLF, 1990; HEWER et al., 1995; RODRIGUEZ DE LA TORRE et al., 2001; POHL et al., 2003; HU et al., 2018) e nem de parâmetros da VFC (YERAGANI et al., 1999; POHL et al., 2003), corroborando os achados da presente revisão.



**Figura 4.** Gráfico de floresta das bandas de alta (A), baixa (B) e ultrabaixa frequência (C) extraída da análise da VFC de pacientes com e sem o uso de ISRS.

A mensuração da VFC e dos intervalos PR e QRS complementam a análise do intervalo QTc do ECG e auxiliam a avaliação da modulação autonômica sobre o coração. São ferramentas que auxiliam o diagnóstico clínico e direcionam as ações em prol da prevenção e manejo precoce das alterações cardíacas (JADAD et al., 1996; LOPES et al., 2013). Nenhuma alteração de VFC e de intervalos PR ou QRS foram encontrados, o que amplia as evidências de relativa segurança cardíaca dos ISRS avaliados. Assim, apesar desse perfil de segurança cardíaca relacionada aos ISRS, no momento da seleção do medicamento para prescrição, uma avaliação cautelosa do benefício-risco deve ser realizada em pacientes com histórico de doença cardíaca e fatores de risco importantes. Além disso, um monitoramento periódico do ECG nesses pacientes deve ser realizado para acompanhamento da segurança da farmacoterapia (WARING, 2012; OJERO-SENARD et al., 2017).

## 6 Referências

CARCELLER-SINDREU, M. et al. Lack of relationship between plasma levels of escitalopram and QTc-interval length. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 267, p. 815-822, 2017.

CARVALHO, A. F.; SHARMA, M. S.; BRUNONI, A. R.; VIETA, E.; FAVA, G.A. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. **Psychother Psychosom**, v. 85, n. 5, p. 270-288, 2016.

CASTRO, V. M. et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. **BMJ**, v. 346, p. f288, 2013.

DARPO, B. The thorough QT/QTc study 4 years after the implementation of the ICH E14 guidance. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 1, p. 49-57, 2010.

DRYE, L.T; et al. for the CitAD Research Group. Changes in QTc Interval in the Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (CitAD). **Randomized Trial**, v. 9, n. 6, p. e98426, 2014.

EDWARDS, J. G; GOLDIE, A.; PAPAYANNI-PAPASTHATIS, S. Effect of paroxetine on the electrocardiogram. **Psychopharmacology**, v. 97, p. 96-98, 1989.

FDA Drug Safety Communication. **Abnormal Heart Rhythms Associated with High Doses of Celexa**

## 5 Conclusão

Considerando o intervalo QTc como preditor de arritmias cardíacas e as informações encontradas na revisão, concluímos que a alteração do intervalo QTc não acontece para todos os fármacos da classe dos ISRS, sendo demonstrado o prolongamento relacionado ao uso da fluoxetina e do citalopram. Além disso, não foi demonstrada alteração da VFC e nem dos intervalos PR ou QRS do ECG. Os ISRS demonstraram ser mais seguros que os ADT. No entanto, uma avaliação criteriosa do medicamento utilizado e dos fatores de risco do paciente, principalmente daqueles com histórico de doença cardíaca, é recomendada para avaliação do risco de desenvolvimento de arritmias, sua prevenção e, caso ocorram, o tratamento precoce e a suspensão do uso do medicamento.

**(Citalopram Hydrobromide)**. 2011 (online). Disponível em [www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm269086.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm269086.htm) Acesso em: agosto, 2021.

FDA Drug Safety Communication. **Revised Recommendations for Celexa (Citalopram Hydrobromide) Related to a Potential Risk of Abnormal Heart Rhythms with High Doses**. 2012 (online). Disponível em: [www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm297391.htm) Acesso em: agosto, 2021.

GUO, S.; CHEN, L.; CHENG, S.; XU, H. Comparative cardiovascular safety of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) among Chinese senile depression patients - A network meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 22, p. e15786, 2019.

HEWER, W.; ROST, W., GATTAZ, W. F. Cardiovascular effects of fluvoxamine and maprotiline in depressed patients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 246, n. 1, p. 1-6, 1995.

HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statist Med**, v. 21, n. 11, p. 1539-58, 2002.

HU, M. X.; LAMERS, F.; PENNING, B. W. J. H.; GEUS, E. J. C. Association between depression, anxiety and antidepressant use with T-wave amplitude and QT-interval. **Front Neurosci**, v. 12, p. 375, 2018.

- ICH E14/S7B Implementation Working Group. **Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential**. Questions and Answers (R3), 2020. Disponível em: [https://database.ich.org/sites/default/files/E14\\_Q%26As\\_R3\\_Q%26As.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Q%26As_R3_Q%26As.pdf) Acesso em fevereiro, 2022.
- JADAD A. R., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.
- KUHS, H.; RUDOLF, G. A. E. Cardiovascular effects of paroxetine. **Psychopharmacology**, v. 102, p. 379-382, 1990.
- LONEY, P. L., CHAMBERS, L. W., BENNETT, K. J., ROBERTS, J. G., STRATFORD, P. W. Critical appraisal of the health research literature: Prevalence or incidence of a health problem. **Chronic Diseases in Canada**, v. 19, n. 4, p. 170-176, 1998.
- LOPES, P. F. F. et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. **Rev Neurocienc**, v. 21, n. 4, p. 600-60, 2013.
- OJERO-SENARD, A. et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 234, n. 20, p. 3075-3081, 2017.
- POHL, R.; BALON, R.; JAYARAMAN, A.; DOLL, R.G.; YERAGANI, V. Effect of fluoxetine, pemoline and placebo on heart period and QT variability in normal humans. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 55, n. 3, p. 247-251, 2003.
- RODRIGUEZ DE LA TORRE, B. et al. Serum Levels and Cardiovascular Effects of Tricyclic Antidepressants and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Depressed Patients. **Therapeutic Drug Monitoring**, 2001; v.23, n. 4, p. 435-40.
- SHAMSEER L, et al. the PRISMA-P Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v. 349, p. g7647, 2015.
- STOCKBRIDGE, N.; MORGANROTH, J.; SHAH, R. R.; GARNETT, C. Dealing with Global Safety Issues - Was the Response to QT-Liability of Non-Cardiac Drugs Well Coordinated? **Drug Saf**, v. 36, p. 167-182, 2013.
- STONER, S.C. Management of serious cardiac adverse effects of antipsychotic medications. **Ment Health Clin**, v. 7, n. 6, p. 246-54, 2017.
- STRIK, J. J. M. H.; HONIG, A.; LOUSBERG, R.; CHERIEX, E. C.; VAN PRAAG, H. M. Cardiac side-effects of two selective serotonin reuptake inhibitors in middle-age and elderly depressed patients. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 13, p. 263-267, 1998.
- THE CREDBLEMEDS. **QTDrugs list**. Disponível em: <<https://crediblemeds.org/index.php/login/dlcheck>> Acesso em: janeiro/2022.
- TISDALE J. E. et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 142, n. 15 p. e214-e233, 2020.
- UPWARD, J. W.; EDWARDS, J. G.; GOLDIE, A.; WALLER, D. G. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 26, p. 399-402, 1988.
- WARING, W. S. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v. 4, p. 93-101, 2012.
- WELLS, G.A. et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses** (2013). Acesso em: 29/06/2020. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- YERAGANI, V.K.; JAMPALA, V.C.; SOBELEWSKI, E.; KAY, J.; IGEL, G. Effects of Paroxetine on Heart Period Variability in Patients with Panic Disorder: A Study of Holter ECG Records. **Neuropsychobiology**, v. 40, p. 124-128, 1999.