

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOÃO MATHEUS OLIVEIRA AGUIRRE BARBOZA
MILENA LOPES DE ALMEIDA

**A SÍNDROME DO QT LONGO RELACIONADO AO USO DO
CITALOPRAM**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOÃO MATHEUS OLIVEIRA AGUIRRE BARBOZA

MILENA LOPES DE ALMEIDA

**A SÍNDROME DO QT LONGO RELACIONADO AO
USO DO CITALOPRAM**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Bruno Eduardo Moraes Nunes

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

JOÃO MATHEUS OLIVEIRA AGUIRRE BARBOZA

MILENA LOPES DE ALMEIDA

**A SÍNDROME DO QT LONGO RELACIONADO AO USO DO
CITALOPRAM**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho de conclusão de curso a nossa família
por formarem a base que nos sustenta todos os dias.
E a todos nossos professores que contribuíram como referência a nossa formação.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar, pois sem Ele nada seria possível.

À nossa amada família, que nos apoia incondicionalmente em todas as decisões que tomamos e nos orienta, sempre que possível, a tomar decisões mais sábias.

Ao nosso querido professor orientador, por nos ajudar não apenas neste trabalho, mas em toda nossa caminhada, sendo um exemplo de médico a ser seguido.

E por fim, ao inesquecível grupo de amigos, membros do G4, por todo companheirismo, amizade e cumplicidade em todos os momentos de nossa formação acadêmica como médicos.

EPÍGRAFE

“Não é o crítico que importa; nem aquele que aponta onde foi que o homem tropeçou ou como o autor das façanhas poderia ter feito melhor. O crédito pertence ao homem que está por inteiro na arena da vida, cujo rosto está manchado de poeira, suor e sangue; que luta bravamente; que erra, que decepciona, porque não há esforço sem erros e decepções; mas que, na verdade, se empenha em seus feitos; que conhece o entusiasmo, as grandes paixões; que se entrega a uma causa digna; que, na melhor das hipóteses, conhece no final o triunfo da grande conquista e que, na pior, se fracassar, ao menos fracassa ousando grandemente.”

Trecho do discurso “Cidadania em uma República” (ou “O Homem na Arena”), proferido na Sorbonne por Theodore Roosevelt, em 23 de abril de 1910.

Retirado do prólogo do livro “A coragem de ser imperfeito” primeiro lugar na lista do The New York Times autoria de Brené Brown.

RESUMO

Introdução: O citalopram é amplamente prescrito pela sua seletividade ao receptor serotoninérgico e consequentemente possui menos efeitos adversos, No entanto, está sendo relacionado a resultados estatisticamente significativos de alargamento do intervalo QT e por consequência possui maior risco de desenvolver uma arritmia maligna. **Objetivos:** Identificar o risco relacionado ao uso do citalopram e possíveis repercussões que possam ter como consequência a morte súbita. **Métodos:** O estudo proposto é uma revisão não sistemática da literatura. Após seleção dos artigos, 73 no total, foi realizada uma leitura inicial dos textos para selecionar os mais pertinentes ao tema idealizado, totalizando em 25 artigos. **Resultados:** Os resultados são expressos por meio de tabela. O critério utilizado para avaliação dos artigos foram a concordância e a discordância em relação ao uso do citalopram e ao aumento do intervalo QT e o potencial risco de desenvolver arritmia maligna, conhecida como *torsades de pointes*. Foram encontrados nove artigos a favor e dois contra a tese abordada. **Conclusões:** Há relação do uso do citalopram com aumento do intervalo QT, porém não é evidenciado as repercussões clínicas que caracterizam a Síndrome do QT longo. O monitoramento eletrocardiográfico e de eletrólitos é recomendado para pacientes que apresentem risco prévio de aumento do intervalo QT. Deve ser elaborado um Projeto Terapêutico Singular para reavaliação do paciente e promover a mudança de abordagem farmacológica para apenas psicoterápica.

Palavras-chave: antidepressivos, citalopram, síndrome QT longo, intervalo QT.

ABSTRACT

Background: Citalopram is widely prescribed for its selectivity to the serotonergic receptor and consequently has fewer adverse effects. However, it is being related to statistically significant results of QT interval extension and consequently has a higher risk of developing a malignant arrhythmia. **Objective:** To identify the risk related to the use of citalopram and possible repercussions that may result in sudden death. **Method:** The proposed study is a non-systematic literature review. After selecting the articles, 73 in total, an initial reading of the texts was carried out to select the most relevant to the ideal theme, totaling 25 articles. **Results:** Results are expressed using a table. The criteria used to evaluate the articles were agreement and disagreement regarding the use of citalopram and the increase in the QT interval and the potential risk of developing malignant arrhythmia, known as torsades de pointes. Nine articles were found in favor and two against the thesis addressed. **Conclusions:** There is a relationship between the use of citalopram and an increase in the QT interval, but the clinical repercussions that characterize the long QT syndrome are not evidenced. Electrocardiographic and electrolyte monitoring is recommended for patients who are at prior risk of QT interval increase. A Singular Therapeutic Project should be designed to re-evaluate the patient and promote a change from a pharmacological approach to a psychotherapeutic approach only.

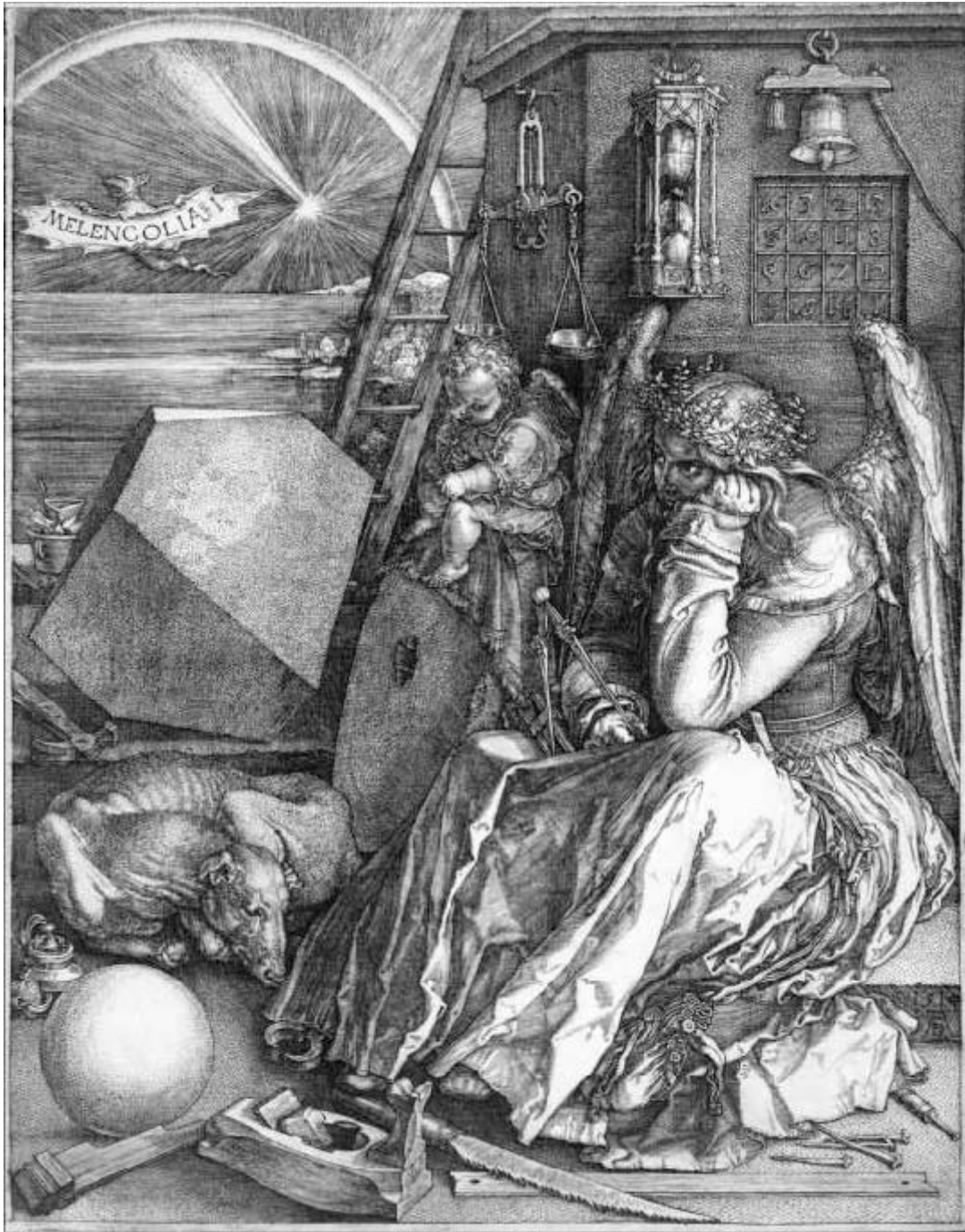
Keywords: antidepressants, citalopram, long QT syndrome, QT interval.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CID	Classificação internacional de doenças
ECG	Eletrocardiograma
FDA	Food and Drug Administration
ISRS	Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTS	Projeto Terapêutico Singular
QTc	QT corrigido
TdP	Torsades de Pointes

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	15
3 – OBJETIVOS	17
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	18
5 – RESULTADOS	19
6 – DISCUSSÃO	21
7 – CONCLUSÃO.....	24
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
9 – ANEXOS.....	30
9.1 ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	30



Melancolia I de Abrecht Dürer, no ano de 1514.

1 – INTRODUÇÃO

Segundo a OMS, a depressão é um transtorno mental frequente em todo o mundo, afetando mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades. É considerada a principal causa de incapacidade funcional e contribui de forma importante para a carga global de doenças. Podendo resultar como consequência de maior gravidade o suicídio, estimado em 800 mil casos por ano, sendo a segunda principal causa de morte entre pessoas com idade entre 15 e 29 anos.¹

Antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são comumente usados como primeira linha para o tratamento do transtorno depressivo maior devido à sua eficácia, tolerabilidade e segurança. À vista disso, os ISRS são frequentemente recomendados para tratar pacientes com doenças cardíacas. As evidências sugerem, no entanto, que os ISRS podem ser associados à Síndrome do QT longo e arritmias ventriculares malignas. A escolha dos antidepressivos é determinada pelo perfil de efeito adverso menos prejudicial à condição física, mental e estilo de vida de um determinado paciente.² Os antidepressivos mais utilizados atualmente são fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram. O citalopram é uma das medicações mais prescritas dentre os ISRS, classe mais usada para o tratamento da depressão em mais de 30 milhões de pessoas ao redor do mundo.³ Destaca-se como o ISRS com maior efeito sobre os intervalos QT e é conhecido como indutor de QT longo dose-induzida.

Todo medicamento tem potencial para causar efeitos adversos. Ocasionalmente, efeitos adversos graves não são identificados em estudos pré-clínicos e se tornam aparentes apenas quando um medicamento está em uso clínico generalizado. Um exemplo de relevância para médicos e agências regulatórias é o prolongamento do intervalo QT induzido por drogas. Durante os últimos anos, muitos medicamentos foram retirados do mercado ou obrigados a incluir avisos em seus rótulos devido ao seu potencial de alargamento do intervalo QT. A lista de medicamentos causadores é alarmante, e o número e a variedade de interações envolvendo esses medicamentos são consideravelmente preocupantes e merecem mais atenção da comunidade científica. Embora muitos medicamentos venham sendo associados ao alargamento do intervalo

QT, alguns são particularmente importantes porque são utilizados em ampla escala ou por medicações que quando associadas potencializam seus efeitos adversos comuns, aumentando o risco de *torsades de pointes*.⁴

A Síndrome do QT Longo é uma desordem da condução elétrica do miocárdio (repolarização ventricular) que aumenta a vulnerabilidade para a formação de taquiarritmias ventriculares do tipo *torsades de pointes* e morte súbita. A Síndrome do QT longo pode ser adquirida, quando secundária ao uso de medicações. As principais medicações que podem aumentar o intervalo QT são: antidepressivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, anti-histmínicos, antimicrobianos, opiáceos e procinéticos.⁵

De acordo com uma coorte norte-americana, cinco milhões de pacientes estão expostos a medicações que prolongam o intervalo QT, entre eles os ISRS e, notadamente, os antipsicóticos.^{6,7} Algumas variantes individuais aumentam as chances de alargamento do intervalo QT como idade, cardiopatias preexistentes, insuficiência renal e uso associado de drogas que possuem reações adversas similares. Devendo ser avaliado o risco benefício antes de qualquer intervenção farmacológica para evitar repercussões indesejáveis. As reações adversas a medicamentos são uma das principais causas de mortalidade e internações hospitalares, sendo a maioria delas evitáveis.⁸

A motivação para a realização do presente trabalho se deu pela referência ao que estamos vivenciando nos dias atuais. A pandemia do Covid-19 trouxe um enfoque ao uso de medicações como hidroxicloroquina, loratadina e azitromicina capazes de causar o alargamento do intervalo QT, elevando assim o risco de desdobramentos cardíacos fatais, principalmente no contexto de serem usadas em um mesmo esquema terapêutico. Tal fato ganha importância devido ao desconhecimento da classe médica quanto a reações adversas na prescrição isolada de medicamentos ou em associações comumente feitas na prática clínica.

Arelado a isso estamos imersos em outra pandemia, essa há mais tempo, a depressão. Segundo levantamentos mais recentes, o transtorno depressivo maior tem a prevalência mais alta ao longo da vida (quase 17%) de todos os transtornos psiquiátricos.⁹ Afetando cada vez mais pessoas em todo o mundo, no decorrer dos anos, atingindo números alarmantes de casos de suicídio por ano, e estima-se que esse

número dobre ao final desse ano, visto que historicamente o aumento de casos de depressão e suicídio são diretamente ligados à momentos de crise, como as econômicas de 1929 e 2008.^{10,11} A teoria durkheimiana aponta uma relação positiva entre o aumento da idade e a taxa de suicídio. Para o autor, a velhice se caracteriza por ter o índice mais elevado de suicídio pois, é nesse período que se vivem situações altamente desvitalizantes como: isolamento social, desemprego, aflições econômicas e perda de entes queridos.¹²

A psiquiatria e a cardiologia são uma das áreas que mais corroboram para a polifarmácia, pois são feitas diversas associações medicamentosas, principalmente na população acima dos 60 anos, com a finalidade de tratar patologias refratárias como a depressão e cardiopatias. Sendo necessário um maior conhecimento prévio sobre as possíveis interações medicamentosas prescritas para obter um manejo terapêutico mais seguro e benéfico ao paciente.

O citalopram é amplamente utilizado na prática clínica devido ao seu perfil de segurança e maiores margens de níveis não tóxicos se comparados a outras classes de antidepressivos.² Recentes preocupações foram levantadas sobre o risco de efeitos adversos cardíacos do citalopram, especificamente relacionados ao prolongamento do intervalo QT.¹³

Tal efeito e gravidade fizeram com que, em 2011, Food and Drug Administration (FDA) divulgasse um alerta sobre o aumento do risco cardiovascular para doses de citalopram maiores de 40 mg/dia e sendo recomendado a não utilização que exceda essa dosagem por causar anormalidades potencialmente perigosas na atividade elétrica do coração.¹⁴

Portanto, faz-se relevante abordar e discutir a relação da Síndrome do QT longo e o uso do citalopram já que é uma temática muito prevalente em discussões científicas associando uma medicação de uso disseminado no mundo com potencial risco de repercussão fatal.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

Pela Classificação Internacional das Doenças (CID X), os transtornos depressivos são caracterizados pelo humor depressivo ou perda de prazer acompanhado de outros sintomas cognitivos ou comportamentais que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo.¹⁵

Em *Ilíada* (século VIII a.C.), de Homero, está situada um dos primeiros relatos de um transtorno depressivo, a qual descreve o sofrimento do herói Belerofonte, que condenado pelo ódio dos deuses, vivia solitário com grave melancolia. Este mesmo escritor também é um dos primeiros a mencionar o “pharmakon”, uma espécie de remédio produzido pelos homens, para aliviar o sofrimento. Assim, Homero fornece uma imagem de um quadro de depressão, à época definida pelo termo melancolia, na qual a dificuldade na vida do homem é resultado de sua desgraça diante dos deuses, e propõe o exemplo de uma resolução farmacêutica da tristeza.^{16, 17}

Apenas a partir da década de 1950, com evolução da psicofarmacologia, passaram a surgir fármacos cada vez mais seletivos e seguros para tratamento da depressão. No entanto, apesar da relativa segurança da maioria dos antidepressivos disponíveis para a população na atualidade, seu uso requer compreensão clara de mecanismos de ação, interações medicamentosas e efeitos adversos.^{2,18}

O desenvolvimento de fármacos antidepressivos transitou por diversas fases da história. A fluoxetina foi sintetizada em 1972, no ano de 1987, foi o primeiro da classe dos ISRS a ser aprovado pela FDA dos Estados Unidos para o tratamento da depressão maior. Seguida em 1991 pela sertralina, em 1993 pela paroxetina, em 1998 pelo citalopram e em 2002 pelo escitalopram. O citalopram foi um dos primeiros ISRS a serem introduzidos no mercado e desde então devido ao seu perfil segurança e menores efeitos adversos é preferível o seu uso em pacientes cardiopatas se comparado a outras classes de antidepressivos. Todavia, estudos tem demonstrado seu uso relacionado a um aumento do intervalo QT e potencial risco de desenvolver arritmia maligna.^{19, 20, 21}

O intervalo QT é um parâmetro eletrocardiográfico que representa a repolarização ventricular, sendo calculado como a medida do início do complexo QRS até o término da onda T, corresponde a duração total da atividade elétrica do ventrículo. Esse intervalo é variável de acordo com a frequência cardíaca, logo deve-se utilizar o intervalo QT corrigido (QTc) pela fórmula de Bazett: ($QTc = QT \sqrt{RR}$). Consideramos normais valores de QTc até 450 ms em homens, 470 ms em mulheres e 460 ms em crianças. O aumento do intervalo QT é uma alteração que pode ter um desdobramento clínico predispondo a *torsade de pointes* (TdP), uma taquicardia ventricular polimórfica, e a consequente morte súbita de origem cardíaca.^{5, 22}

A FDA estabeleceu definições de alterações clinicamente relevantes no intervalo QT. A sua diretriz sugere que um aumento médio menor que 5 ms não está relacionado a TdP, já a média de aumento de 5 a 20 ms possui uma relação de magnitude ainda pouco precisa com TdP. Fármacos capazes de aumentar o intervalo QT mais de 20 ms demonstraram risco elevado para o desenvolvimento de TdP. E valores acima de 30 a 60 ms apresentam relevância clínica diante de alterações do intervalo QT.²²

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

Identificar o risco relacionado ao uso do citalopram e possíveis repercussões que possam ter como consequência a morte súbita.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1. Coletar dados que correlacionem o uso do citalopram com a Síndrome do QT longo.

3.2.2. Destacar a importância do monitoramento eletrocardiográfico no acompanhamento de pacientes em uso do citalopram.

3.2.3. Alertar quanto à necessidade de conhecer as interações medicamentosas a fim de propor uma terapêutica mais segura.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

O estudo proposto é uma revisão não sistemática da literatura. As bibliografias utilizadas foram livros que são referências nas áreas de Cardiologia e Psiquiatria, como o “Manual de Eletrocardiografia *Cardiopapers*”, “Manual de Psicofarmacologia Clínica” e “Compêndio de Psiquiatria” para conceitos básicos. E livros específicos para maior aprofundamento do tema como “As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman”, “Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais” e “A tinta da melancolia”. Além disso, foram utilizadas bibliotecas virtuais online como o PubMed® (*Public/Publisher MEDLINE*), UptoDate®, The New England Journal of Medicine e instituições internacionalmente reconhecidas pela confiabilidade dos seus dados como a Organização Mundial da Saúde (OMS), *Food And Drug Administration (FDA)*, Statista. Os descritores utilizados na pesquisa foram *QT syndrome*, *Antidepressants QT syndrome*, *Citalopram cardiac toxicity*, *Citalopram QT síndrome*, *antidepressivo QT*, *síndrome QT*, *depressão síndrome QT*, *depressão suicídio crise econômica*, filtro para período (2000 a 2020), língua (inglês e português), tipos de estudos (relato de caso, metanálise, revisão sistemática, revisão não sistemática). Após seleção dos artigos, 57 no total, foi realizada uma leitura inicial dos textos para selecionar os mais pertinentes ao tema idealizado, totalizando em 25 artigos.

5 – RESULTADOS

Autor	Título	Ano	(A favor / Contra)	Conclusão	Referências
W. Victor R. Vieweg	Citalopram, QTc Interval Prolongation, and Torsade de Pointes. How Should We Apply the Recent FDA Ruling?	2012	Contra	Não há evidências que o citalopram, em doses, > 40 mg / dia, apresente risco de aumento do intervalo QTc.	43
Scott R. Beach	QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications	2013	A favor	Em pacientes de risco há relação de aumento do intervalo QT dose dependente.	110
Rajesh R. Tampi	Citalopram, QTc Prolongation and Torsades de Pointes	2013	A favor	Há associação do uso do citalopram ao aumento de intervalo QT, porém sem relação dose dependente.	41
Kylee A. Funk	A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs	2014	A favor	Há aumento do intervalo QT, porém existe limitações em relação a variáveis do prolongamento de QT	62
Scott R Beach	Meta-análise do prolongamento do QTc associado ao inibidor seletivo da recaptação da serotonina	2014	A favor	Há relação de aumento de intervalo QT. O citalopram, dentre os ISRS, é o que causa maior aumento.	82
Nevena M. Maljuric	Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study	2015	A favor	Há relação de aumento de intervalo QT mesmo com a restrição posológica recomendada pela FDA.	44

André F. Carvalho	The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature	2016	A favor	Há relação de aumento de intervalo QT e foi associado a casos de torsades de pointes	249
Lauren M. J. Hutton	Should We be Worried About QTc Prolongation Using Citalopram? A Review	2017	Contra	Na ausência de fatores de risco, não há aumento de intervalo QT.	31
Ana Ojero-Senard	A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors	2017	A favor	Há aumento de intervalo QT. Não é visto como efeito de classe.	25
Scott R. Beach	QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A Five-Year Update	2018	A favor	Há aumento de intervalo QT. Não recomenda o uso em pacientes com fatores de risco.	123
Wilbert S. Aronow	Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders	2020	A favor	Há aumento do intervalo QT, porém existe limitações em relação a variáveis do prolongamento de QT	149

Contra: o estudo não relaciona o uso do citalopram ao aumento do intervalo QT.

A favor: o estudo relaciona o uso do citalopram ao aumento do intervalo QT.

6 – DISCUSSÃO

O citalopram é amplamente prescrito pela sua seletividade ao receptor serotoninérgico e consequentemente possui menos efeitos adversos, incluindo os cardiovasculares, quando comparados a outras classes de antidepressivos. Todavia, o citalopram está sendo relacionado a resultados estatisticamente significativos de alargamento do intervalo QT e por consequência possui maior risco de desenvolver uma arritmia maligna. Em 2011, o FDA emitiu uma Comunicação de Segurança de Medicamentos evidenciando que o citalopram não deve mais ser usado em doses superiores a 40 mg por dia por poder causar anormalidades potencialmente graves à atividade elétrica cardíaca. Além disso, é recomendada que a dose do citalopram não ultrapasse 20 mg por dia para pacientes com mais de 60 anos de idade.²³

Todos os antidepressivos da classe dos ISRS são associados ao prolongamento do intervalo QT, mas aparentemente são improváveis de causar arritmia maligna quando usados nas doses usuais recomendadas e em pacientes sem outros fatores de risco. Uma meta-análise do ano de 2014 confirmou que, entre os ISRS, o citalopram foi associado a um prolongamento QTc significativamente maior do que a maioria dos outros antidepressivos da classe. Há relatos na literatura que sugerem associação do uso da fluoxetina e da sertralina ao aumento do intervalo QTc em indivíduos com fatores de risco preexistentes, já a paroxetina é considerada o menos provável de causar prolongamento do QTc. O FDA não emitiu advertências sobre o uso do escitalopram apesar da maioria dos estudos consultados por esta revisão não sistemática encontrar relação dose-dependente para o aumento do intervalo QTc mesmo que em menor magnitude se comparado ao citalopram.^{23, 24}

O citalopram e o escitalopram são amplamente prescritos principalmente para adultos e idosos devido a sua tolerabilidade e perfil de segurança e eficácia. Doses a partir de 30 a 60 mg de citalopram e 20 mg de escitalopram podem ser essenciais para atingir a completa resposta terapêutica em quadros depressivos e ansiosos. Logo, até que ponto cumprir o limite da dosagem máxima recomendada pelas agências de regulação em saúde valem o risco de alterar doses terapêuticas dos antidepressivos em pacientes previamente controlados. Pois, há um consenso na literatura de que o

citalopram e o escitalopram prolonguem o intervalo QT, mas ainda é pouco esclarecido e evidenciado as repercussões clínicas.^{25, 26}

O monitoramento eletrocardiográfico (ECG) é recomendado pela FDA e por informativos emitidos pela indústria farmacêutica em pacientes que possuam fatores de risco para aumento o intervalo QT e aqueles em que não há recomendação do uso do citalopram, mas que utilizam a medicação. Segundo a FDA, deve haver suspensão da medicação em paciente que evoluam em valores persistente de intervalo QT corrigido superior a 500ms e além de não ser recomendado o uso do citalopram em pacientes que já fazem uso de outra medicação que prolongue o intervalo QT e que possuam fatores de risco como com síndrome do QT longo congênita, bradicardia, hipocalemia ou hipomagnesemia, infarto agudo do miocárdio recente ou insuficiência cardíaca descompensada. O monitoramento de eletrólitos também deve ser realizado em pacientes que apresentam risco de distúrbios eletrolíticos significativos, estes devem ter dosagem sérica de potássio e magnésio basal. A hipocalemia e/ou hipomagnesemia aumentam o risco de alargamento do intervalo QTc e desenvolvimento de arritmias, desse modo devem ser corrigidos tais distúrbios antes do início do uso da medicação.^{23,}

27

A interação medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro. Vários medicamentos receberam alertas de segurança das agências reguladoras (citalopram, ondansetrona, azitromicina) ou foram retirados de circulação (grepafloxacin, terfenadina, sertindol e cisaprida,) por causa do risco de aumento do intervalo do QT e potencial para desenvolver TdP. O uso concomitante de dois ou mais medicamentos que prolongam o QT conferem risco adicional para esse aumento e evolução para TdP devido a interações farmacocinéticas capazes de aumentar o nível plasmático do medicamento que induz aumento do intervalo do QT ou farmacodinâmicas capazes de potencializar o efeito do fármaco. Estudos observacionais farmacoepidemiológicos mostraram que a interação medicamentosa é um importante fator de risco para eventos adversos com medicamentos capazes de modificar o intervalo QT.²²

Em geral, a população idosa apresenta diversas patologias o que pressupõe uma maior utilização de medicamentos. Para garantir a segurança da terapia medicamentosa

principalmente da população acima dos 60 anos de idade e diminuir a probabilidade de efeitos adversos graves é imprescindível que os profissionais de saúde que estão relacionados diretamente com a farmacoterapia desses pacientes sejam capazes de identificar os fármacos que induzem aumento do intervalo QT, reconhecer as condições clínicas e as interações medicamentosas que implicam esse aumento.²²

Nas últimas décadas, a preocupação com a identificação de fármacos que induzem aumento do intervalo QT é crescente, em diferentes fases de desenvolvimento de uma nova medicação investigações com essa finalidade estão sendo feitas. As pesquisas também englobam medicamentos que já foram aprovados para uso terapêutico. Uma ferramenta acessível para busca de fármacos que produzem esse efeito adverso e para auxílio no manejo dos pacientes é o CredibleMeds®, um acervo de dados online com editorial e atualização periódica, que disponibiliza dados a respeito de fármacos que possuam risco de aumento do intervalo QT. O CredibleMeds®, reconhecido pela comunidade acadêmica para aplicabilidade em investigações científicas, é sistematizado pelo Centro Arizona de Educação e Pesquisa em Terapêutica e disponibiliza relações de medicamentos conforme a sua capacidade de aumentar o intervalo QT e o potencial risco de desenvolver TdP.^{21, 22}

É necessário que haja novas pesquisas a fim de comparar a segurança a longo prazo de fármacos antidepressivos em pacientes de várias idades, diversas comorbidades, uso concomitante de medicações e aqueles que já apresentam risco cardiovascular prévio. Deve ser desenvolvido um algoritmo de estratificação de risco que possam incluir fatores que influenciam a farmacocinética (idade, insuficiência renal, insuficiência hepática) e a farmacodinâmica (nível de potássio e magnésio, insuficiência cardíaca, uso concomitante de pró-arrítmicos e mutações gênicas).²⁸

Deve ser elaborado um Projeto Terapêutico Singular (PTS) que identifique o momento mais oportuno para reavaliação do paciente e promover a mudança de abordagem farmacológica associada a uma não farmacológica para apenas psicoterápica assim que a gravidade clínica do paciente permitir. Dessa forma, os efeitos adversos decorrentes do psicofármaco previamente utilizados possam ser suspensos. O PTS é uma estratégia de cuidado integral baseado em um conjunto de condutas terapêuticas levando em conta o indivíduo como todo em sua singularidade.^{29, 30}

7 – CONCLUSÃO

A maioria dos artigos relacionam o citalopram ao aumento do intervalo QT, porém não é evidenciado as repercussões clínicas que caracterizam a Síndrome do QT longo.

O citalopram é o ISRS que tem a maior capacidade de causar aumento do intervalo QT se comparado a outras da mesma classe.

O monitoramento eletrocardiográfico e de eletrólitos é recomendado para pacientes que apresentem risco prévio de aumento do intervalo QT.

Os profissionais de saúde devem buscar ferramentas que auxiliem no manejo dos pacientes que apresentem risco para aumento do intervalo QT como o CredibleMeds®.

Deve ser elaborado um Projeto Terapêutico Singular para reavaliação do paciente e promover a mudança de abordagem farmacológica para apenas psicoterápica.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde, OMS lança a campanha “Vamos conversar” [Internet]. Paho.org. 2017 [cited 2020 Sep 12]. Available from:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:com-depressao-no-topo-da-lista-de-causas-de-problemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamos-conversar&Itemid=839

2 Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacologia clínica. 8th ed. Rio Grande do Sul. Artmed. 2017.

3 Citalopram prescriptions number U.S. 2004-2017 [Internet]. Statista.com. [cited 2020 Sep 12]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/781811/citalopram-prescriptions-number-in-the-us/>

4 Liu BA, Juurlink DN. Drugs and the QT interval - caveat doctor. N Engl J Med. 2004 [cited 2020 Sep 12]; 351(11):1053–6. DOI: 10.1056/NEJMp048192

5 Santos ECL, Figuinha FCR, Mastrocola F. Manual de Eletrocardiografia – Cardiopapers. 1st ed. São Paulo. Atheneu. 2017

6 Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. Am J Med. 2003 [cited 2020 Sep 12] ;114(2):135–41. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01455-9

7 Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med. 2004; [cited 2020 Sep 12] ;350(10):1013–22. DOI: 10.1056/NEJMr032426

8 Chastang A, Renet S, Corny J, Beaussier H, Petre A, Lillo-Lelouet A, et al. Impact of hospital pharmacist interventions on the combination of citalopram or escitalopram with

other QT-prolonging drugs. *Int J Clin Pharm*. 2019 [cited 2020 Sep 12]; 41(1):42–8. DOI: 10.1007/s11096-018-0724-7

9 Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de psiquiatria*. 11th ed. Rio Grande do Sul. Artmed. 2017.

10 Junior AF. O comportamento suicida no Brasil e no mundo. *Rev. Bras. Psicol*. 2015 [cited 2020 Sep 12] ;3(1): 15-28.

11 Gunnell D, Platt S, Hawton K. The economic crisis and suicide. *BMJ*. 2009 [cited 2020 Sep 12] ;338:b1891. DOI: 10.1136/bmj.b1891

12 Gonçalves LRC, Gonçalves E, Oliveira Júnior LB de. Determinantes espaciais e socioeconômicos do suicídio no Brasil: uma abordagem regional. *Nova Econ*. 2011 [cited 2020 Sep 12]; 21(2):281–316. DOI: 10.1590/S0103-63512011000200005

13 Cooke MJ, Waring WS. Citalopram and cardiac toxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 [cited 2020 Sep 12]; 69(4):755–60. DOI: 10.1007/s00228-012-1408-1

14 Center for Drug Evaluation, Research. Revised recommendations for Celexa [Internet]. *Fda.gov*. 2019 [cited 2020 Sep 12]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>

15 Organização Mundial da Saúde. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. São Paulo. Artmed Editora. 2011.

16 Starobinski J. *A tinta da melancolia: uma história cultural da tristeza*. 1st ed. São Paulo. Companhia das letras. 2016.

17 Dalgalarondo P. *Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais*. 3rd ed. Porto Alegre. Artmed. 2019.

18 Hilal-Dandan R, Brunton LL. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. 12th ed. Porto Alegre. AMGH editora. 2012.

- 19 Beach SR, Celano CM, Huffman JC, Januzzi JL, Noseworthy PA. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013. [cited 2020 Dec 8]; 54(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.psym.2012.11.001
- 20 Barbui, C. Cipriani, A, Furukawa, TA, Imperadore, G, Purgato, M, Signoretti, A, Trespidi, C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 [cited 2020 Dec 10]; 51(7). DOI: 10.1002/14651858.CD006534.pub2
- 21 Hirsch M, Roy-Byrne P, Solomon D. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. *UpToDate*. 2014. [cited 2021 Jan 15]
- 22 Costa SC, Figueiredo TP de, Martins JM, Reis AMM. Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em domicílio. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2015 [cited 2021 Jan 10]; 36(2):297-305.
- 23 FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses [Internet]. *Fda.gov*. 2017 [cited 2020 Nov 08]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>
- 24 Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, Huffman JC. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014. [cited 2021 Feb 05]; 75(5):441-9. DOI: 10.4088/JCP.13r08672.
- 25 Crépeau-Gendron G, Brown HK, Shorey C, Madan R, Szabuniewicz C, Koh S, Mah L. Association between citalopram, escitalopram and QTc prolongation in a real-world geriatric setting. *Journal of affective disorders*. 2019. [cited 2021 Jan 15]; 250, 341-345. DOI: 10.1016/j.jad.2019.02.060.

- 26 Hutton LM, Cave AJ, St-Jean R, Banh HL. Should we be worried about QTc prolongation using citalopram? A review. *Journal of pharmacy practice*. 2017. [cited 2021 Feb 20]; 30(3), 353-358. DOI: 10.1177/0897190015624862.
- 27 Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Huffman JC. QT prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications: a 5-year update. *Psychosomatics*. 2018. [cited 2020 Jan 7]; 59(2), 105-122. DOI: 10.1016/j.psych.2017.10.009
- 28 Aronow WS, Shamliyan TA. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *Archives of Medical Science*. 2020. [cited 2020 Nov 08]; 16(4), 727-741. DOI: 10.5114/aoms.2019.86928
- 29 Costa JRUS, Garcia CA, Júnior EML. Relato de experiência: utilização do projeto terapêutico singular como estratégia de produção de um cuidado integral. *Revista Interdisciplinar em saúde*. 2020. [cited 2021 Feb 05]; 7(1), 354-364. DOI: 10.35621/23587490.v7n1.p354-364
- 30 Vieweg WVR, Hasnain M, Howland RH, Hettema JM, Kogut C, Wood MA, Pandurangi AK. Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes. How should we apply the recent FDA ruling?. *The American journal of medicine*. 2012. [cited 2020 Nov 20]; 125(9), 859-868. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.002
- 31 Tampi RR, Balderas M, Carter KV, Tampi DJ, Moca M, Knudsen A, May J. Citalopram, QTc prolongation, and torsades de pointes. *Psychosomatics*, 2013. [cited 2021 Feb 25]; 56(1), 36-43. DOI: 10.1016/j.psych.2014.09.002
- 32 Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013. [cited 2020 Nov 08]; 47(10), 1330-1341. DOI: 10.1177/1060028013501994

33 Maljuric NM, Noordam R, Aarts N, Niemeijer MN, van den Berg ME, Hofman A, Visser, L. E. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. *British journal of clinical pharmacology*. 2015. [cited 2021 Jan 08]; 80(4), 698-705. DOI: 10.1111/bcp.12681

34 Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2016. [cited 2020 Dec 15]; 85(5), 270-288. DOI: 10.1159/000447034

35 Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araujo M, Montastruc JL. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology*, 2017. [cited 2020 Jan 08]; 234(20), 3075-3081. DOI: 10.1007/s00213-017-4685-7

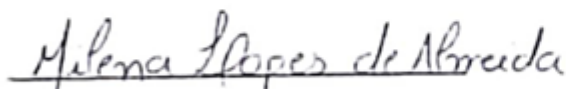
**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO ELETRÔNICA
NO SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS UNIGRANRIO
(SIBI) – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO MEDICINA**

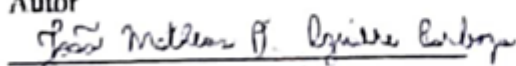
Eu, Milena Lopes de Almeida, portador da carteira de identidade número 29552659-4, emitida por DETRAN-RJ, inscrito no CPF sob número 155.520.787-13, residente e domiciliado na Rua: Visconde de Pirajá 111, apto 822 – Ipanema telefone: (22) 999934669, endereço eletrônico: milenalopes@unigranrio.br

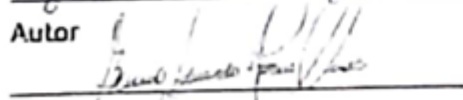
Eu, João Matheus Oliveira Aguirre Barboza, portador da carteira de identidade número 29824069-8, emitida por DETRAN-RJ, inscrito no CPF sob número 128.480.537-98, residente e domiciliado na Rua: Avenida Nilo Peçanha, Nº 1431 - Parque Lafaiete, telefone (21) 991226088, endereço eletrônico: joaomatheusaguirre@gmail.com

Na qualidade de titular dos direitos de autor da publicação intitulada: A Síndrome do QT longo relacionado ao uso do citalopram apresentada em Junho de 2021 para a Universidade do Grande Rio Prof. José de Souza Herdy, como requisito para obtenção do grau de médico, autorizo a instituição supracitada a disponibilizar através de seu site ou portal ou delegar esta atividade, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o texto integral da obra citada, conforme permissões assinaladas, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir da data da defesa desta obra.

Duque de Caxias, 19 de Março de 2021.


Autor


Autor


Autor