

RISCO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA E EFEITOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS

Camila Vieira Breder¹

Endereço ORCID: 0000-0001-7916-8380

Isabela Souza Cruz²

Endereço ORCID: 0000-0002-3582-1269

Odilon Gariglio Alvarenga de Freitas³

Endereço ORCID: 0000-0002-9332-8261

RESUMO: Introdução: O tratamento da depressão / transtorno depressivo necessita de agentes terapêuticos eficazes, bem tolerados e com baixa taxa de complicações e eventos adversos. Entretanto, alguns antidepressivos (AD) têm sido associados a risco aumentado de morte súbita cardíaca (MSC) e eventos adversos gerais e cardiovasculares, importantes na prática clínica diária.

Objetivo: Levantar os possíveis eventos adversos cardiovasculares e risco de MSC associados ao uso de AD em pacientes adultos. Adicionalmente, investigar os efeitos adversos gerais, os mecanismos de ação e principais interações medicamentosas de risco com os AD e orientações para monitoramento / manejo clínico otimizado dos pacientes. **Metodologia:** Revisão integrativa visando, a partir da literatura científica, coletar informações referentes aos objetivos desta revisão nos principais bancos de dados: PubMed; Lilacs; Google Acadêmico; Ministério da Saúde do Brasil. Os critérios de seleção foram: artigos de meta-análise, revisão sistemática, revisão, diretrizes, consensos e estudos observacionais (estudos de coorte, caso-controle ou estudos transversais) e estudos de controle randomizados, publicados entre os anos de 2010 até abril de 2023. **Resultados:** Foram selecionadas 173 publicações que permitiram verificar que os pacientes com alto risco para o desenvolvimento de eventos adversos cardiovasculares associados ao uso de AD são: idosos; fatores de risco cardiovascular preexistentes; portadores de comorbidades (principalmente doença arterial coronariana aguda e/ou crônica, insuficiência cardíaca e insuficiência renal); metabolizadores pobres / lentos do CYP450; história prévia de arritmias ventriculares ou síncope; portadores de canalopatias; história familiar de síndrome do QT longo, morte súbita, diabetes mellitus e hipertensão arterial; polifarmácia; uso de AD em doses elevadas; anormalidades eletrolíticas (por exemplo: hipocalemia, hipomagnesemia etc.). Estudos demonstraram que os inibidores seletivos de recaptção de serotonina apresentaram risco relativo de MSC de 2,39 (IC95% 1,20-4,80) enquanto os AD tricíclicos, risco variando de 1,69 (IC95% 1,14-2,50) a 4,37 (IC95% 1,23-15,60). Sintetizamos as informações dos riscos em tabelas e quadros com as recomendações dos principais estudos e diretrizes quanto ao manejo clínico, monitoramento e abordagem dos eventos adversos.

Conclusão: Embora a utilização de AD apresente efeitos adversos gerais e cardiovasculares reconhecidos, seus riscos não devem privar os pacientes da terapia apropriada quanto aos distúrbios psiquiátricos, inclusive nos portadores de doenças cardiovasculares. Os dados de literatura disponíveis permitem adotar triagem dos pacientes que necessitam do uso de AD, o monitoramento do tratamento e adoção de medidas preventivas efetivas para redução de risco de possíveis de complicações.

PALAVRAS-CHAVE: Antidepressivo, morte súbita cardíaca, efeitos adversos, depressão, doença cardiovascular

¹ Graduação em Medicina, sexto ano da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte/MG. Email: camilavieirabreder@gmail.com

² Graduação em Medicina, quinto ano da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte/MG. Email: belasouzacruz14@gmail.com

³ Médico, Cardiologista, Doutor em Medicina pelo IEP/Santa Casa, Coordenador do Serviço de Métodos Gráficos do Minascor Centro Médico, Belo Horizonte/MG. Email: odilongfreitas@gmail.com



Risk of Sudden Cardiac Death and Cardiovascular Adverse Effects Associated with Antidepressant Use

ABSTRACT

Introduction: Treatment of depression / depressive disorder requires effective therapeutic agents, well tolerated and with a low rate of complications and adverse events. However, some antidepressants (AD) have been associated with an increased risk of sudden cardiac death (SCD) and general and cardiovascular adverse events, important in daily clinical practice.

Objective: Raise possible adverse cardiovascular events and risk of SCD associated with AD use in adult patients. Additionally, investigate general adverse effects, action mechanisms and main risk drug interactions with AD and guidelines for monitoring / optimized clinical management of patients.

Methodology: integrative review aiming, from scientific literature, to collect information regarding the objectives of this review in the main databases: PubMed; Lilacs; Google Scholar; Brazilian's Health Ministry. Selection criteria were: meta-analysis articles, systematic review, review, guidelines, consensus and observational studies (cohort studies, case-control or cross-sectional studies) and randomized control studies, published between 2010 and April 2023.

Results: 173 publications were selected allowing verify which patients had high risk for developing adverse cardiovascular events associated with the use of AD: elderly; preexisting cardiovascular risk factors; patients with comorbidities (mainly acute and/or chronic coronary artery disease, heart failure and renal failure); CYP450 poor/slow metabolizers; previous history of ventricular arrhythmias or syncope; carriers of channelopathies; family history of long QT syndrome, sudden death, diabetes mellitus and arterial hypertension; polypharmacy; AD use in high doses; electrolyte abnormalities (eg: hypokalemia, hypomagnesaemia, etc.). Studies demonstrated that selective serotonin reuptake inhibitors had a relative risk of SCD of 2.39 (95%CI 1.20-4.80) while tricyclic ADs risk ranging from 1.69 (95%CI 1.14-2.50) at 4.37 (95%CI 1.23-15.60). We summarized the risk information in tables and charts with recommendations from main studies and guidelines regarding the clinical management, monitoring and management of adverse events.

Conclusion: Although the use of ADs has recognized general and cardiovascular adverse effects, their risks shouldn't deprive patients of appropriate therapy for psychiatric disorders, including those with cardiovascular diseases. The available literature data allow adopting screening of patients who need the use of DA, monitoring treatment and adopting effective preventive measures to reduce the risk of possible complications.

KEYWORDS: Antidepressant, sudden cardiac death, adverse effects, depression, cardiovascular disease

1. INTRODUÇÃO

Os antidepressivos (AD) são medicamentos amplamente utilizados na prática psiquiátrica, atuando no aumento da disponibilidade de um ou mais neurotransmissores nas sinapses neurais, visando controlar e tratar transtornos depressivos. São utilizados também no tratamento de: transtornos de ansiedade, transtornos obsessivos-compulsivos, transtornos maníaco-depressivos, enurese na infância, dor neuropática periférica diabética, transtorno de estresse pós-traumático, fibromialgia, distúrbios do sono, disfunção sexual, urticária crônica, hiperidrose, síndrome de Tourette, síndrome de Parkinson, transtorno de compulsão alimentar etc. Levantamento feito pelo Conselho Federal de Farmácia demonstrou que a venda de antidepressivos e estabilizadores de humor vem crescendo no Brasil e atingiu o surpreendente número de 112.797.268 unidades comercializadas em 2022 (CFF – CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2023; SABELLA, 2018; SAMOCHOWIEC et al., 2021).

A depressão / transtorno depressivo é um tipo de transtorno afetivo de humor, de origem multifatorial e que provoca alterações mentais, corporais e comportamentais que podem durar de semanas até por toda a vida de um paciente. A depressão interfere significativamente na vida social, pessoal e profissional dos pacientes, sendo o transtorno psiquiátrico mais comum na população em geral e com prevalência no Brasil de ≈15,5% ao longo da vida (BRITO et al., 2022; SERRANO, 2016).

Na depressão é comum a ocorrência do rebaixamento do humor, perda da capacidade de sentir prazer, alterações no sono (insônia ou hipersonia), fadiga, sentimento de inutilidade, capacidade diminuída de pensar / concentrar-se, gerenciamento inadequado dos estresses cotidianos, hábitos alimentares prejudiciais (com perda ou ganho significativo de peso), tabagismo, sedentarismo e risco aumentado de suicídio (BAUER et al., 2013; QASEEM et al., 2016).

O tratamento adequado visa não só a redução de sintomas (resposta ou remissão parcial), mas a resolução total do quadro, com normalização funcional (remissão completa). Sintomas residuais de depressão representam uma forma ativa e clinicamente importante do transtorno, associando-se à sua recorrência do quadro (em ≈15% dos pacientes) (QASEEM et al., 2016; SAMOCHOWIEC et al., 2021).

É comum a ocorrência simultânea de transtornos de ansiedade, de pânico e obsessivo-compulsivos, causando resposta inadequada à terapêutica medicamentosa, maior latência de resposta ao tratamento, menor controle do quadro clínico e dificuldade na remissão completa. Em virtude destes fatos, a denominada terapia combinada com associação de psicoterapia e tratamento medicamentoso (incluindo a polifarmácia) é frequentemente necessária (“Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Depressão Unipolar: Tratamento.”, 2011; FLECK et al., 2009).

A depressão está intimamente ligada às doenças cardiovasculares (DCVs) podendo precedê-las, ser fator desencadeante e/ou agravante das mesmas, marcador de má evolução dos tratamentos, bem como causa de risco de morbimortalidade. O tratamento da depressão pode acarretar risco cardiovascular (CV) adicional devido aos efeitos colaterais dos AD, suas

interações com outros medicamentos e DCVs subjacentes. Pacientes com DCVs e uso de AD geralmente apresentam risco aumentado de MSC (EROGLU et al., 2022; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018).

É importante destacar que pacientes com DCVs e depressão requerem uma abordagem médica otimizada e específica buscando avaliar seu perfil de risco CV, orientar a escolha de medicamentos efetivos que não agravem e/ou aumentem os riscos de morbimortalidade e permita acompanhar adequadamente as intercorrências e efeitos adversos (FANOE et al., 2014; KAHL, 2018).

O objetivo deste estudo é levantar e revisar as informações atuais sobre possíveis eventos adversos cardiovasculares e risco de MSC associados ao uso de antidepressivos em pacientes adultos com DCVs. Além disso, buscaremos descrever brevemente os mecanismos de ação dos AD, seus efeitos adversos gerais, as principais interações medicamentosas de risco, as orientações gerais no monitoramento do uso concomitante de medicações, bem como uma proposta de manejo clínico otimizado dos pacientes com indicação de uso de antidepressivos.

2. METODOLOGIA

a) Tipo de Estudo

Trata-se de revisão integrativa visando, a partir da literatura científica, coletar informações referentes ao risco de ocorrência de MSC e efeitos adversos cardiovasculares associados ao uso de antidepressivos na população adulta. Também visou levantar dados sobre o papel da depressão nos pacientes com doenças cardiovasculares, os mecanismos envolvidos nos efeitos adversos e possíveis condutas clínicas para redução de riscos e otimização do tratamento.

b) Estratégia de Busca

A busca bibliográfica foi realizada por dois pesquisadores independentes nos principais bancos de dados: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); Lilacs (<https://lilacs.bvsalud.org/>); Google Acadêmico (www.scholargoogle.com.br); Ministério da Saúde do Brasil (<https://www.gov.br/saude/pt-br>).

Foram utilizados termos constantes dos vocabulários de indexação de publicações científicas *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) que atendiam aos objetivos desta revisão, no idioma português e respectivo correspondente em inglês: antidepressivo (antidepressant); morte súbita cardíaca (sudden cardiac death); efeitos adversos (adverse effects); depressão (depression); doença cardiovascular (cardiovascular disease); efeitos colaterais (side effects); efeitos cardiovasculares (cardiovascular effects); mecanismo de ação (mechanism of action).

Realizada pesquisa das associações dos termos: antidepressivo e morte súbita cardíaca; antidepressivo e efeitos adversos; antidepressivos e efeitos colaterais; antidepressivo e doença cardiovascular; depressão e morte súbita cardíaca; depressão e

doença cardiovascular; antidepressivo e efeitos cardiovasculares; antidepressivos e mecanismo de ação.

Também foi feita busca por estudos possivelmente relevantes utilizados como referências bibliográficas dos artigos selecionados.

c) Critérios de Seleção

Foram selecionados artigos de meta-análise, revisão sistemática, revisão, diretrizes, consensos e estudos observacionais (estudos de coorte, caso-controle ou estudos transversais) e estudos de controle randomizados, publicados entre os anos de 2010 até abril de 2023, apresentando as associações de termos necessárias para esta revisão no título, no resumo ou na lista de palavras-chave.

Foram excluídos: as cópias de artigos selecionados em duplicata nos bancos de dados ou pelos pesquisadores; relato e série de casos; artigos incompletos e/ou que não trataram diretamente do assunto desta revisão; publicações em idiomas diferentes do português, espanhol e inglês; artigos / estudos referentes exclusivamente à população pediátrica; artigos sobre antidepressivos fitoterápicos (MARTINS; S, 2018).

d) Análise dos Dados

Os pesquisadores realizaram a leitura dos títulos e resumos dos artigos selecionados, seguida pela leitura completa dos textos e análise das referências bibliográficas utilizadas. As informações e resultados apresentados nos artigos foram analisadas de modo crítico buscando identificar problemas metodológicos, inconsistências nos dados apresentados e informações conflitantes entre os diferentes estudos.

Os estudos de coorte, caso-controle e estudos transversais também foram avaliados segundo as recomendações do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) quanto ao detalhamento e clareza das informações preconizadas para estudos observacionais (VON ELM et al., 2007).

3. REVISÃO E DISCUSSÃO

A partir da busca bibliográfica feita pelos dois pesquisadores nos bancos de dados foram encontrados um total de 1.235 artigos relacionados ao tema e período definido de publicação. Em seguida, foi realizada uma triagem, na qual foram encontrados 216 artigos duplicados e do restante, 740 foram excluídos a partir da análise do título, resumo e critérios de seleção adotados. Então foram identificados 279 artigos que passaram para a etapa de elegibilidade dos quais, 173 foram incluídos efetivamente como referências desta revisão. As informações relevantes foram agrupadas por tópicos, analisadas e resumidas e, quando possível, sintetizadas em tabelas, quadros e figuras.

3.1. Depressão nos Pacientes com Doenças Cardiovasculares

O manejo adequado da depressão, inclusive nos pacientes com DCVs, requer a realização correta e precoce do seu diagnóstico, evitando atrasos no início do tratamento que podem acarretar aumento da gravidade e cronicidade do quadro depressivo, maior morbimortalidade e risco aumentado de ocorrências de efeitos adversos, inclusive pela necessidade da polifarmácia (DOS SANTOS TORQUATO et al., 2018; FLECK et al., 2009; SALGADO; FORTES, 2021).

No Brasil, o diagnóstico de depressão geralmente costuma ser prejudicado pela ocorrência frequente de comorbidades (fator de confusão), pela dificuldade das equipes de saúde em reconhecê-la e acesso limitado aos serviços de atenção à saúde mental. Entre 30% e 60% dos casos de depressão não são detectados durante atendimento clínico na atenção primária da saúde. Apenas 51,6% dos pacientes diagnosticados recebem tratamento específico, entre os quais somente 41,9% recebem tratamento adequado. Esses dados indicam uma grande deficiência no diagnóstico e no tratamento adequado da depressão, apesar da existência de protocolos consolidados para seu rastreamento, diagnóstico e tratamento (DOS SANTOS TORQUATO et al., 2018; FLECK et al., 2009; GONÇALVES et al., 2018; MOLINA et al., 2012).

A coleta da história clínica, a anamnese, exame e classificação da depressão geralmente baseiam-se no Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 5ª Edição (DSM-5) e no capítulo sobre transtornos mentais, comportamentais e do neurodesenvolvimento da Classificação Internacional de Doenças (CID) e de Problemas Relacionados à Saúde da Organização Mundial da Saúde, 11ª Revisão (CID-11). Ressalta-se que o diagnóstico definitivo de um transtorno mental ou comportamental, qualquer que seja ele, só pode ser feito com base em anamnese psiquiátrica cuidadosa (CHAKRABARTI, 2018; STEIN et al., 2020; UHER et al., 2014).

Nenhum sinal ou sintoma psicopatológico isolado é, por si, patognomônico da depressão. Segundo o DSM-5, a depressão é caracterizada como um transtorno afetivo unipolar com presença apenas do polo depressivo. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial e evitar confundir-la com o transtorno afetivo bipolar (com episódios de mania e depressão secundária a outras causas). Segundo o DSM-5, os principais transtornos depressivos são (LAM et al., 2016; LUNDIN; MÖLLER; FORSELL, 2023; SCHRAMM et al., 2020):

- Transtorno disruptivo da desregulação do humor (TDDH): caracterizado por irritabilidade generalizada, intolerância a frustrações, explosões de raiva (03 ou mais vezes /semana), violência verbal e/ou física que são consideradas desproporcionais à situação causal;
- Transtorno depressivo maior (TDM): caracterizado por presença ≥ 5 critérios por pelo menos 2 semanas, sendo obrigatório a presença de humor deprimido ou perda de interesse/prazer. Pode evoluir para forma crônica e/ou recorrente;
- Transtorno depressivo persistente (distímia): caracterizado por humor deprimido durante um período de dois anos (na maioria dos dias), conforme relato ou observação feita por outra pessoa que não o paciente.

Os transtornos depressivos devem ser especificados de acordo com a gravidade, pois o tratamento, os riscos e complicações são diferentes e dependentes da gravidade da doença,

segundo os critérios do CID-10 (“Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Depressão Unipolar: Diagnóstico.”, 2011; NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (GREAT BRITAIN), 2010):

- Leve (de 5 a 6 sintomas depressivos): paciente apresenta poucos sintomas além do necessário para fazer o diagnóstico, com pouco prejuízo social e profissional;
- Moderado: o número de sintomas, sua intensidade e/ou o prejuízo funcional estão entre os classificados como leve e grave;
- Grave (de 7 a 9 sintomas depressivos): paciente apresenta mais sintomas do que é necessário para fazer o diagnóstico, de grande intensidade, com sofrimento grave e não suportável, acarretando acentuado prejuízo social e profissional.

O uso de escalas para rastreamento e avaliação de TDM em adultos pode ser uma estratégia importante para diminuir o subdiagnóstico e sub-reconhecimento. A *American Heart Association* (AHA) recomenda o rastreamento de rotina para depressão em todos os pacientes com DAC, usando método de triagem em 2 etapas: 1ª etapa consistindo na administração do questionário de saúde do paciente de 2 itens (*Patient Health Questionnaire* – PHQ-2); os pacientes com triagem positiva participam da 2ª etapa que consiste na administração do questionário de saúde do paciente de 9 itens (*Patient Health Questionnaire* – PHQ-9) para avaliar melhor os sintomas depressivos. Os pacientes com resultados positivos nas duas etapas devem ser avaliados adicionalmente em consulta psiquiátrica, principalmente quando se suspeitar de TDM (ELDERON et al., 2011; LICHTMAN et al., 2008; SIU et al., 2016).

A prevalência de depressão em pacientes com DCVs é ≈3 vezes maior do que na população em geral. O estado da saúde CV também é um fator de risco para o desenvolvimento da depressão (VAN SLOTEN et al., 2023). O Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) demonstrou em acompanhamento de 3,8 anos que, pacientes com escore de saúde cardiovascular (avaliando tabagismo, hábitos alimentares, índice de massa corporal, pressão arterial, glicose em jejum, colesterol e atividade física) intermediário apresentaram risco relativo (RR) de desenvolver depressão de 2,48 com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 1,06-5,78 e os escore ruim, um RR de 3 (IC95% 1,28-7,03) (BRUNONI et al., 2019).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia e a AHA recomendam que a depressão seja considerada como importante fator de risco para doença arterial coronariana (DAC) por acelerar a aterosclerose, bem como promover o aparecimento e/ou agravamento de diabetes, hipertensão e dislipidemia. Pacientes com depressão têm 80% a mais de risco para desenvolvimento de uma nova DCV ou de agravamento de uma DCV existente, inclusive com risco de MSC (HARSHFIELD et al., 2020; LICHTMAN et al., 2008; PRÉCOMA et al., 2019; SAKAMOTO, 2011).

A forma mais comum de depressão experimentada após eventos coronarianos agudos é um "distúrbio de ajuste com humor deprimido". Embora a prevenção e o controle de qualquer tipo de depressão sejam importantes nos pacientes com DCV, os pacientes com TDM apresentam alto risco recorrência dos eventos e de má evolução (HARE et al., 2014).

Em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM) é fundamental a identificação precoce da depressão, inclusive em níveis mais leves, pois a mesma é preditora significativa de morte (independe da idade do paciente e gravidade do IAM), requerendo intervenção e monitoramento adequados (WORCESTER et al., 2019). Estudo observacional prospectivo demonstrou que pacientes na fase aguda do IAM com depressão apresentaram taxa significativamente maior de complicações intra-hospitalares (~31.5%) incluindo isquemia recorrente, reinfarto, edema pulmonar, choque cardiogênico, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular e óbito hospitalar. (ABURUZ, 2019) Estudo acompanhando pacientes após IAM por 1 ano demonstrou que, a depressão associou-se à RR de reinfarto de 1,14 (IC95% 1,06-1,22) e mortalidade por todas as causas de 1,86 (IC95% 1,36-2,53) (FLYGARE et al., 2023).

A insuficiência cardíaca (IC) está frequentemente associada a sintomas depressivos, ocorrendo em até 43% dos pacientes em classe funcional II / III da *New York Heart Association*. Pacientes com IC e depressão moderada a grave apresentam maior risco de mortalidade e reinternação. Na IC, os ISRS são geralmente bem tolerados, mas não são necessariamente eficazes no alívio dos sintomas de depressão. O uso de TCA e de SNRI está associado a redução das citocinas, mas com propensão para aumentar a pressão arterial e prolongar o intervalo QT, devendo ser utilizados com cautela nos pacientes com IC (ISHAK et al., 2020; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018; RAJESWARAN; PLYMEN; DOHERTY, 2018).

Os dados disponíveis na literatura demonstram que o diagnóstico correto e precoce da depressão pode melhorar tanto o quadro depressivo quanto os desfechos cardiovasculares, além de garantir os cuidados psiquiátricos e cardiovasculares adequados a estes pacientes (ELDERON et al., 2011; HARE et al., 2014; PRÉCOMA et al., 2019).

3.2. Antidepressivos: Mecanismos de Ação, Classificação e Efeitos Colaterais Gerais

Os antidepressivos são uma classe de medicamentos psiquiátricos que ajudam na redução dos sintomas dos transtornos depressivos, principalmente pela correção de possíveis desequilíbrios de neurotransmissores no cérebro. Os neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina ou norepinefrina são liberados pela extremidade axônica de um neurônio e recebidos por outro; este fenômeno é denominado recaptação. Os antidepressivos inibem a recaptação de neurotransmissores através de receptores seletivos, aumentando assim a concentração de neurotransmissores específicos ao redor de determinados neurônios cerebrais (AYALA-LOPEZ; WATTS, 2021; KRAUS et al., 2017; MAHAR et al., 2014).

Os principais mecanismos de atuação dos AD decorrem da inibição da recaptação ou do metabolismo de neurotransmissores monoaminérgicos aumentando a disponibilidade sináptica de serotonina, dopamina e noradrenalina (PLANCHEZ; SURGET; BELZUNG, 2020). Também possuem inúmeras ações no nível celular e molecular no encéfalo / hipocampo, o que pode explicar em parte a complexibilidade dos mecanismos de ações dos mesmos (LINO DE OLIVEIRA et al., 2020; TANTI et al., 2013). Adotamos nesta revisão uma classificação dos AD baseada na evolução dos medicamentos e seus principais mecanismos de ação (Quadro 1) (BAUER et al., 2017; KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2016).

Quadro 1: Classificação dos antidepressivos de acordo com os principais mecanismos de ação.

| Classe | Abreviatura | Mecanismo de Ação | Medicamentos |
|---|-------------|---|---|
| Antidepressivos tricíclicos | ADT | Inibe seletivamente a recaptação de monoaminas, incluindo serotonina, dopamina e norepinefrina. | amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina |
| Inibidores seletivos da recaptação de serotonina | ISRS | Inibe seletivamente a recaptação da serotonina. | citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina |
| Inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina | ISRSN | Inibe a recaptação de serotonina e norepinefrina. | desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina |
| Inibidor seletivo da recaptação de serotonina e agonista parcial do receptor 5-HT _{1A} | ISRSAR | Inibe potente e seletivamente a recaptação de serotonina e atua como um agonista parcial no receptor 5-HT _{1A} . | vilazodona |
| Inibidor da recaptação de norepinefrina-dopamina | ISRN | Inibe a recaptação de norepinefrina e dopamina. | bupropiona |
| Modulador de serotonina | MS | Antagoniza os receptores 5-HT ₂ e inibe a recaptação da serotonina, dopamina e noradrenalina. | nefazodona, trazodona |
| Modulador noradrenérgico e serotoninérgico específico | MNSE | Principalmente antagonizando os receptores α -2 e 5-HT _{2C} , aumentando a neurotransmissão central noradrenérgica e serotoninérgica. | mirtazapina |
| Inibidores da monoamina oxidase | iMAO | Inibe seletivamente as enzimas (MAO-A e MAO-B) envolvidas na quebra de monoaminas, incluindo serotonina, dopamina e norepinefrina. | isocarboxazida, fenilzina, tranilcipromina; selegilina |
| Agonistas dos receptores de melatonina | ARM | Agonista dos receptores de melatonina (MT ₁ e MT ₂) e antagonista dos receptores da serotonina-2C. | agomelatina |

5-HT: 5-hidroxitriptamina; MAO: monoamina oxidase; MT: receptor de melatonina.

Fonte: Adaptado de (BAUER et al., 2017; KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2016).

Apesar de ter sua segurança comprovada e serem aprovados por diversas agências reguladoras de saúde, a maioria dos antidepressivos possui efeitos adversos gerais que devem ser reconhecidos e considerados no processo de escolha da medicação bem como, nas estratégias para combater o abandono do tratamento e a toxicidade induzida por drogas. O Quadro 2 apresenta o perfil dos efeitos colaterais gerais em adultos de modo a permitir uma comparação aproximada entre os medicamentos. Entretanto, existem efeitos colaterais adicionais e detalhes referentes aos medicamentos e suas interações que devem ser consultados nas bulas das próprias medicações, em livros-texto e literatura primária. A maioria dos efeitos adversos gerais está relacionada a depressão do sistema nervoso central com diminuição da atividade psicomotora, prejuízos na memória, a desinibição paradoxal, possibilidade de dependência e de potencialização dos efeitos depressores por interação com medicamentos e substâncias depressoras (principalmente o álcool) (BAUER et al., 2017; FAQUIH et al., 2019; FLECK et al., 2009).

Um dos efeitos adversos gerais mais graves associado ao uso de ADs é a hiponatremia. Esse distúrbio eletrolítico é frequente com incidência variando de 0,06% a 40%. A incidência é menor nos pacientes em uso de ADTs em comparação com ISRSs. Os principais fatores de risco para desenvolvimento de hiponatremia associada aos AD são (DE PICKER et al., 2014a, 2014b; LIAMIS; MILIONIS; ELISAF, 2008):

- Idade avançada e sexo feminino;
- Baixo peso corporal, especialmente quando <60 kg;
- Utilização de medicamentos concomitantes: diuréticos, anticancerígenos, anti-hipertensivos, antidiabéticos, anti-inflamatórios, antiepilépticos e polifarmácia; (KIM, 2022).
- História prévia de hiponatremia;
- Comorbidades: diabetes, HAS, hipotireoidismo, DPOC, IC, traumatismo craniano, AVC, cirrose hepática e tumores;
- Níveis basais de sódio sérico baixos (Na sério <138 mmol/L);
- Fatores ambientais: temporada de verão e período de calor intenso com desidratação;
- Natureza do transtorno psiquiátrico: doenças psiquiátricas de início precoce; maior duração do transtorno psiquiátrico; internação prolongada.

A apresentação clínica da hiponatremia é influenciada pela concentração sérica do sódio sendo considerada leve quando entre 130–134 mmol/l, moderada de 125–129 mmol/l e grave se <125 mmol/l. A hiponatremia pode ser assintomática, principalmente se leve. Quando sintomática as principais queixas são fadiga, cefaleia, confusão, câibras musculares, letargia e/ou agitação. Pacientes com sódio sérico <120 mmol/l podem apresentar convulsões, delírio, torpor, respiração Cheyne-Stokes, reflexos diminuídos e até coma. É importante atentar para o fato de que a manifestação inicial de hiponatremia pode ser inespecífica ou mesmo se sobrepor a sintomas da depressão (por exemplo: fadiga, anorexia, confusão etc.) ou efeitos adversos dos próprios AD (por exemplo: distúrbios da marcha, vômitos, fadiga etc.) (GREENBLATT; GREENBLATT, 2016; SULTANA; SPINA; TRIFIRÒ, 2015).

Quadro 2: Perfil de efeitos colaterais gerais dos principais antidepressivos disponíveis no Brasil e internacionalmente.

| Nome Genérico | Anticolinérgicos * | Náusea / Vômitos | Sedação | Insônia / Agitação | Disfunção Sexual | Ganho de Peso | Letalidade na Overdose |
|-----------------|--------------------|------------------|---------|--------------------|------------------|---------------|------------------------|
| Agomelatina | - | + | - | - | - | - | Baixa |
| Amineptina | - | + | - | ++ | + | + | Baixa |
| Amitriptilina | +++ | - | +++ | - | + | +++ | Alta |
| Amoxapina | +++ | - | + | ++ | + | + | Alta |
| Bupropiona | + | + | - | + | - | - | Baixa |
| Citalopram | - | ++ | - | ++ | ++ | - | Baixa |
| Clomipramina | +++ | + | + | + | ++ | ++ | Moderada |
| Desipramina | + | - | - | ++ | + | + | Alta |
| Dibenzepina | + | - | + | - | + | + | Moderada |
| Dosulepina | ++ | - | ++ | - | + | + | Alta |
| Dotiepina | +++ | - | +++ | - | + | +++ | Alta |
| Doxepina | +++ | - | +++ | - | ++ | ++ | Alta |
| Duloxetina | - | ++ | - | ++ | + | - | Baixa |
| Escitalopram | - | ++ | - | ++ | ++ | - | Baixa |
| Fenelzina | + | + | + | ++ | ++ | + | Alta |
| Fluoxetina | ND | ++ | ND | + | ND | ND | Baixa |
| Fluvoxamina | + | +++ | ND | + | + | ND | Baixa |
| Imipramina | ++ | - | + | ++ | + | ++ | Alta |
| Isocarboxazida | + | + | - | ++ | + | + | Alta |
| Lofepramina | + | - | + | ++ | + | + | Baixa |
| Maprotilina | ++ | - | ++ | - | + | ++ | Alta |
| Mianserina | + | - | ++ | - | - | + | Baixa |
| Milnaciprano | - | ++ | - | ++ | ++ | - | Baixa |
| Mirtazapina | - | - | ++ | - | - | ++ | Baixa |
| Moclobemida | + | + | - | + | - | - | Baixa |
| Nefazodona | + | + | ++ | - | - | + | Baixa |
| Nortriptilina | + | - | + | + | + | + | Alta |
| Paroxetina | + | ++ | - | ++ | ++ | + | Baixa |
| Protriptilina | +++ | - | + | ++ | + | + | Alta |
| Reboxetina | - | + | - | ++ | + | - | Baixa |
| Sertralina | - | ++ | - | ++ | ++ | - | Baixa |
| Setiptilina | + | - | ++ | - | + | + | Moderada |
| Tianeptina | + | + | - | + | - | - | Baixa |
| Tranilcipromina | - | + | - | ++ | + | - | Alta |
| Trazodona | - | + | ++ | - | ++ | + | ND |
| Trimipramina | ++ | - | +++ | - | + | ++ | Baixa |
| Venlafaxina | - | ++ | - | ++ | ++ | - | Alta |
| Viloxazina | - | + | - | ++ | - | - | Baixa |
| Vortioxetina | - | ++ | - | ++ | + | - | Baixa |

Intensidade dos efeitos colaterais: +++ (forte/intensa), ++ (moderada), + (leve/baixa), - (muito baixa/nenhum), ND (informação não disponível).

* Anticolinérgicos: referem-se a sintomas causados pelo bloqueio dos receptores muscarínicos: boca seca, sudorese, visão turva, constipação e retenção urinária.

Fonte: Adaptado de (MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019; REICHENPFADER et al., 2014).

Em revisão sobre hiponatremia induzida por antidepressivos em idosos demonstraram que os ISRSs, inibidores de recaptação de serotonina/norepinefrina e mirtazapina foram os AD mais frequentemente associados à ocorrência de hiponatremia enquanto, a bupropiona, trazodona e ADTs foram os menos associados (VIRAMONTES; TRUONG; LINNEBUR, 2016).

A incidência de hiponatremia induzida por mirtazapina é de $\approx 3,26\%$, sendo a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SSIHAD) a causa subjacente mais provável, sendo o tempo médio para desenvolvimento de sintomas a partir do início da administração de 34 dias (MOSCONA-NISSAN; LÓPEZ-HERNÁNDEZ; GONZÁLEZ-MORALES, 2021).

3.3. Efeitos Adversos Cardiovasculares e Mecanismos

Os potenciais efeitos adversos / colaterais cardiovasculares (EACV), diretos e indiretos, dos AD são significativos e potencialmente danosos aos pacientes, inclusive com risco de MSC. Esses efeitos variam de acordo com a classe dos AD e entre cada AD. A gravidade dos EACV pode ser potencializada por comorbidades existentes, idade do paciente (pior na população geriátrica), gravidade da depressão com necessidade de polifarmácia entre outras (BEHLKE; LENZE; CARNEY, 2020; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019).

Os EACV requerem dos médicos o conhecimento dos riscos inerentes a cada tipo específico de AD e riscos de possíveis associações medicamentosas. Também é fundamental a implementação de avaliações de triagem necessárias para redução de riscos tais como, a realização de eletrocardiograma (ECG), monitoração da pressão arterial, peso corporal e parâmetros eletrolíticos e metabólicos (FANOE et al., 2014; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019).

Os principais EACV associados ao uso de AD (Quadro 3) são: hipotensão ortostática; hipertensão arterial sistêmica (HAS), elevação da pressão arterial (PA) e crises hipertensivas; prolongamento do intervalo QTc/ taquicardia ventricular tipo *Torsade des Pointes* (TdP); bradiarritmias e distúrbios da condução atrioventricular; aumento da frequência cardíaca (FC) e taquicardia; DAC e IAM; alterações no segmento ST e na onda T; síndrome metabólica (SMet); miocardite/cardiomiopatia; IC; malformações cardíacas congênitas. A MSC será tratada em tópico exclusivo nesta revisão devido a sua relevância e necessidade de aprofundamento de informações (AKASHI et al., 2008; BAUER et al., 2017; FLECK et al., 2009; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019; MOSCONA-NISSAN; LÓPEZ-HERNÁNDEZ; GONZÁLEZ-MORALES, 2021).

Quadro 3: Efeitos adversos cardiovasculares associados ao uso de antidepressivos.

| Medicamento | HOrt | HAS | PQTc / TdP | Brad | FC | DAC | Alt ST-T | SMet | Outros Riscos CV |
|---------------------|------|-----|------------|------|-----|-----|----------|------|--------------------------------|
| Tricíclicos: | | | | | | | | | |
| Amitriptilina | ++ | - | +++ | + | - | + | - | +++ | IAM na superdosagem |
| Clomipramina | ++ | - | ++ | - | - | ± | + | +++ | |
| Doxepina | ++ | - | ++ | ± | ++ | + | - | +++ | |
| Imipramina | +++ | - | +++ | + | +++ | ± | + | +++ | distúrbios da condução AV e IV |
| Maprotilina | ++ | - | ++ | + | - | + | - | ++ | |
| Nortriptilina | +++ | - | ++ | + | + | ± | + | +++ | |
| Trimipramina | + | - | ++ | + | - | + | - | ++ | |
| ISRS: | | | | | | | | | |
| Citalopram | + | - | +++ | + | - | - | - | ++ | malformações congênicas graves |
| Escitalopram | ± | - | ++ | + | - | - | - | ++ | |
| Fluoxetina | ± | - | + | ± | - | - | - | +++ | malformações CV no feto |
| Fluvoxamina | + | - | + | - | - | - | - | - | |
| Paroxetina | + | + | + | - | - | - | - | +++ | malformações CV no feto |
| Sertralina | + | - | + | - | - | - | - | ± | malformações CV no feto |
| IRSN: | | | | | | | | | |
| Desvenlafaxina | ++ | + | ± | - | - | ± | - | - | |
| Duloxetina | ++ | - | + | - | - | ± | - | ++ | |
| Levomilnacipran | ++ | + | ± | - | + | ± | - | - | |
| Venlafaxina | +++ | + | + | - | ± | ± | - | +++ | cardiomiopatia de Takotsubo |
| iMAO: | | | | | | | | | |
| Fenelzina | ++ | - | ± | - | - | - | - | +++ | miocardite / cardiomiopatia |
| Selegilina | ++ | - | + | + | - | + | - | ++ | |
| Tranilcipromina | +++ | ++ | + | + | - | + | - | ± | crise hipertensiva |
| Vortioxetina | ++ | - | - | - | - | - | - | + | |
| Outros AD: | | | | | | | | | |
| Bupropiona | ± | - | + | - | - | + | - | - | |
| Mirtazapina | + | - | + | - | - | - | - | +++ | hiponatremia e SSIHA |
| Trazodona | +++ | - | + | + | - | ± | - | ± | |
| Vilazodona | - | - | - | - | - | - | - | + | |

Legenda: +++ = comum; ++ = relativamente comum; + = pode ocorrer; ± = raro; - = ausente / informação não-disponível.

PQTc: prolongamento do intervalo QT corrigido; TdP: taquicardia ventricular tipo *Torsade des Pointes*; Brad: bradiarritmias; DAC: doença arterial coronariana; SMet: síndrome metabólica; HOrt: hipotensão ortostática; HAS: hipertensão arterial sistêmica; FC: aumento da frequência cardíaca / taquicardia; Alt ST-T: alterações no segmento ST e na onda T; CV: cardiovascular; ADT: antidepressivo(s) tricíclico(s); ISRS: inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina; IRSN: inibidor(es) da recaptção de serotonina e norepinefrina; AD: antidepressivos; iMAO: inibidores da monoamina oxidase; IAM: infarto agudo do miocárdio; AV: atrioventricular; IV: intraventricular; SSIHA: síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Fonte: Adaptado de (AKASHI et al., 2008; BAUER et al., 2017; FLECK et al., 2009; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019; MOSCONA-NISSAN; LÓPEZ-HERNÁNDEZ; GONZÁLEZ-MORALES, 2021).

Os pacientes em uso de AD considerados como de alto risco para o desenvolvimento EACV são (MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019):

- Crianças, adolescentes e idosos;
- Presença de fatores de risco cardiovascular preexistentes;
- Comorbidades: DAC, síndrome coronariana aguda (SCA), IAM, IC e insuficiência renal;
- Metabolizadores pobres / lentos do citocromo P450 (CYP450);
- História prévia de arritmias ventriculares ou síncope;
- Portadores de canalopatias: síndrome de Brugada, síndrome do QT longo (SQTL), síndrome do QT curto, displasia arritmogênica de ventrículo direito e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; (FONSECA; VAZ DA SILVA, 2018);
- História familiar: SQTL, morte súbita, diabetes mellitus e HAS;
- Polifarmácia;
- Uso AD em doses elevadas;
- Anormalidades eletrolíticas (por exemplo, hipocalemia, hipomagnesemia).

3.3.1 Hipotensão Ortostática

A hipotensão ortostática (HOrt) é o efeito colateral autonômico adverso mais comum, ocorrendo em até 40% dos idosos. A HOrt é considerada uma das causas significativas de quedas em idosos, fator de risco de morbimortalidade e que requer atenção especial quanto a sua prevenção. Outros mecanismos causais de quedas associados ao uso de AD: sedação/atenção prejudicada, hiponatremia, distúrbios dos movimentos e cardiotoxicidade (CALVI et al., 2021; VAN POELGEEST et al., 2021). A avaliação da hipotensão ortostática inclui o registro adequado da pressão arterial constatando uma queda mínima de 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ou 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) dentro do período de 2 a 5 minutos decorrentes da mudança da posição sentada para de pé (GROVER; SARKAR; AVASTHI, 2022).

Literatura recomendam que, em idosos propensos a queda ou com episódio de HOrt associada a AD, seja utilizada a ferramenta *Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk* (STOPPFalls) de manejo de medicações visando a prevenção de quedas. A STOPPFalls inclui algoritmo prático para avaliação de risco e possível suspensão de ADs (disponível no site www.eugms.org/research-cooperation/special-interest-groups/falls-and-fractures.html) (SEPPALA et al., 2021).

Particularidades da HOrt associada aos AD, seus mecanismos subjacentes e informações auxiliares nas decisões terapêuticas (CALVI et al., 2021; GAXATTE et al., 2017; KAHL, 2018; VAN POELGEEST et al., 2021; WATHRA et al., 2020):

- ADT podem causar HOrt devido à sua atividade bloqueadora do receptor α 1-adrenérgico. Pacientes em uso crônico podem apresentar redução dos níveis pressóricos (sem hipotensão) pela regulação negativa dos receptores β -adrenérgicos pós-sinápticos e sua capacidade de resposta reduzida às catecolaminas. A HOrt é mais frequente com o uso da imipramina (queda \approx 26mmHg na PAS), amitriptilina e clomipramina (queda da PAS entre 5 a 10 mmHg). Nos casos

de overdose de ADT, geralmente ocorre hipotensão arterial grave com diminuição da contratilidade miocárdica e depressão do sistema nervoso central;

- Os iMAOs tranilcipromina e fenelzina podem causar HOrt relacionada à dose, provavelmente devido a efeito de relaxamento da musculatura lisa vascular. Doses mais elevadas de selegilina oral e/ou transdérmica têm sido associadas a aumento da frequência de HOrt;

- A bupropiona, geralmente em altas doses, pode causar HOrt, especialmente em pacientes com DCVs. Nos casos de overdose, hipotensão grave foi relatada em 1 a 2% dos pacientes;

- ISRS (principalmente paroxetina e fluoxetina) podem provocar HOrt em pacientes idosos, parcialmente explicada pelos efeitos anticolinérgicos do AD;

- A venlafaxina pode causar HOrt em ≈30% dos pacientes com mais de 60 anos, provavelmente secundária à sua forte ação noradrenérgica. Com menos frequência, a duloxetina também pode apresentar risco de hipotensão ortostática;

- Mirtazapina e mianserina podem causar HOrt em ≈7% dos pacientes. A queda da PAS com a mianserina pode atingir até 25 mmHg em pacientes hipertensos. A HOrt é menos comum se a dose de mianserina for aumentada gradualmente, em contraste com o aumento rápido;

- A trazodona pode causar HOrt em idosos e/ou pacientes com doença cardíaca preexistente relacionada ao antagonismo α 1-adrenérgico. Hipotensão grave, inclusive não responsiva à reposição de volume, é descrita em casos de superdosagem (acima de 2 g).

3.3.2. Hipertensão Arterial / Crises Hipertensivas

A elevação da pressão arterial e HAS secundárias ao uso de AD geralmente são o segundo efeito colateral CV mais comum. Pacientes que sofrem de transtornos depressivos apresentam maior incidência de HAS em comparação com a população em geral. Os mecanismos envolvidos na elevação dos níveis pressóricos em pacientes com depressão ou associado ao uso de AD ainda não estão completamente esclarecidos (CALVI et al., 2021; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019).

Os transtornos depressivos geralmente cursam com quadro de estresse crônico e elevação dos níveis de cortisol circulante a longo prazo. Essa elevação contribui para a inflamação crônica sistêmica, aumento da sensibilidade contrátil arterial à norepinefrina e supressão da produção de prostaciclina e óxido nítrico nas células endoteliais, resultando em maior resistência vascular sistêmica. Em pacientes com TDM, geralmente observa-se aumento na viscosidade sanguínea que também pode contribuir para a aumento da resistência vascular. Esse aumento nos pacientes com HAS leva a contração do volume intravascular e consequentemente maior produção de renina, alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e elevação adicional da PA. O uso de AD pode influenciar a PA por diferentes efeitos nas vias adrenérgicas e serotoninérgicas, bem como nos sistemas histaminérgicos, dopaminérgicos e colinérgicos (CALVI et al., 2021; HAMAM et al., 2020; HARRISON; COFFMAN; WILCOX, 2021).

Particularidades da HAS e crises hipertensivas associadas aos AD:

- Byrd et al., (2012) demonstraram que a detecção de HAS ocorreu mais precocemente em pacientes com ansiedade e/ou depressão (RR 1,30; IC95% 1,26-1,35) (HO et al., 2015). demonstraram que a maior utilização dos serviços de saúde entre pacientes hipertensos com ansiedade e/ou depressão contribuiu para um controle mais rápido dos níveis pressóricos (RR 1,22; IC95% 1,07-1,39);
- Entre os antidepressivos, os ADTs parecem ter um efeito hipertensivo maior do que os ISRSs, atribuído principalmente aos efeitos anticolinérgicos dos ADTs, mas outros efeitos vasculares também podem estar envolvidos. Calvi et al. (2021) e Licht et al. (2009) em estudo de coorte transversal observaram que pacientes em uso de ADT apresentavam PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) mais elevadas e foram mais propensos a ter HAS estágio 1 (RR 1,90; IC95%: 0,94-3,84) e HAS estágio 2 (RR 3,19; IC95% 1,35-7,59);
- Efeito hipertensivo também foi observado com o uso SNRIs, especialmente venlafaxina, consistente com a maior atividade noradrenérgica decorrente do seu uso. Outros estudos observaram que os SNRIs levaram a um aumento modesto, mas significativo tanto da PAS quanto da PAD (SPINDELEGGER et al., 2015; ZHONG et al., 2017);
- É frequente a ocorrência de crises hipertensivas decorrentes da interação de iMAOs com alimentos ricos em tiramina ou em aminas biogênicas, causando elevação pressórica aguda e severa, cefaleia intensa, palpitações, dor torácica, dilatação das pupilas, taquicardia ou bradicardia e fotossensibilidade (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2015). Em casos extremos pode evoluir com hemorragia intracraniana, inclusive com risco de morte. As crises hipertensivas são menos frequentes em iMAOs com formulação de adesivo cutâneo. Os principais alimentos envolvidos na interação são: carne defumada, queijos (exceto cottage ou cream cheese), fígado, feijão tipo fava, molho de soja, levedo, banana, figo, uva passa, salame, peperoni, salsicha, iogurte, aves, cerveja, vinho, licores e bebidas com cafeína (café, chá preto, chocolate e refrigerantes tipo cola) (BREEDEN et al., 2018).

3.3.3. *Síncope*

Os pacientes psiquiátricos são mais propensos a ocorrência de síncope por uma variedade de causas, incluindo síncope vasovagal, HOrt, bradiarritmias e taquiarritmias. A ocorrência de síncope em idosos com TDM é de ≈4,4% ao ano e sua ocorrência aumenta dependendo da gravidade da depressão. A depressão grave está associada a maior risco de eventos sincopais únicos e múltiplos (RR 2,78 e 2,84 respectivamente, $p < 0,05$). O uso de ADT também está associado a maior risco de episódios múltiplos de síncope (RR 2,95, $p < 0,05$) (BHANGU et al., 2014).

A síncope vasovagal (SVV) caracterizada como uma perda repentina e transitória da consciência seguida de resolução completa, geralmente associada a uma reação autonômica paradoxal que resulta em hipotensão e/ou bradicardia. Os ISRSs (sertralina, fluoxetina e paroxetina) têm sido indicados para o tratamento da SVV refratárias pois acredita-se que a serotonina iniba o fluxo neural simpático e aumente a estimulação simpática adrenal evitando a síncope. Existem três receptores principais de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]): 5-

HT1, 5-HT2 e 5-HT3. A inibição nos receptores 5-HT1 e 5-HT2 estão associados ao controle das síncopes. Entretanto, a inibição dos receptores 5-HT3 está associada à síncope vasovagal secundária a medicamentos (ABUZAINAH et al., 2022; BEHNOUSH et al., 2023; DI GIROLAMO et al., 1999).

O uso concomitante de trazodona e omeprazol tem sido associado a ocorrência de bloqueio atrioventricular e síncope devido a inibição da CYP2C19 e CYP3A4 por metabólitos de omeprazol. Essa associação deve ser evitada devido ao risco aumentado de interação medicamentosa (BAKSHI, 2015; SHIRASAKA et al., 2013).

As síncopes decorrentes de prolongamento do intervalo QTc, de bradi e taquiarritmias, particularmente em pacientes idosos, são tratadas nas sessões específicas deste artigo.

3.3.4. Insuficiência cardíaca

A depressão tem prevalência significativa em pacientes com IC e contribui para a má qualidade de vida, risco de reinternações e morbimortalidade. Vários fatores fisiopatológicos (biomarcadores inflamatórios elevados, hipercortisolismo, fibrinogênio, aterosclerose, anemia etc.) e comportamentais (tabagismo, sedentarismo, obesidade, caquexia, não adesão ao tratamento medicamentos etc.) foram associados a risco de má evolução de pacientes com IC e depressão concomitante. (BASILE et al., 2023; GHOSH et al., 2016; OPIELAK et al., 2022) A depressão está associada a risco aumentado de mortalidade em pacientes com IC (RR 1,34; IC95% 1,08-1,68) entretanto, a associação entre o uso de AD e risco de morte ainda permanece controversa (HEDRICK et al., 2020; O'CONNOR et al., 2008).

He et al. (2020) em meta-análise avaliando o efeito dos AD no risco de morte em pacientes com IC demonstraram que o uso de AD foi associado a risco aumentado de morte por todas as causas (RR 1,27; IC95% 1,21-1,34) e morte cardiovascular (RR 1,14; IC95% 1,08-1,20) independente de apresentar depressão. Os pacientes com IC e depressão tomando AD tiveram riscos aumentados de morte por todas as causas (RR 1,21; IC95% 1,16-1,27) e morte CV (RR 1,21; IC95% 1,13-1,30). Quando analisado por classes de AD o risco de morte por todas as causas foi maior nos pacientes em uso de ISRSs (RR 1,26; IC95% 1,19- 1,32), ADTs (RR 1,30; IC95% 1,16-1,46) e SNRIs (RR 1,17; IC95% 1,08-1,26).

Fosbol et al. (2009) demonstraram que pacientes com IC apresentaram aumento do risco de morte por todas as causas e morte CV associado ao uso de ADTs (RR 1,33; IC95% 1,26-1,40; e RR 1,25; IC95% 1,17-1,32 respectivamente) e com uso de ISRSs (RR 1,37; IC95% 1,34-1,40; e RR 1,34; IC95% 1,30-1,38, respectivamente). A coadministração de ISRSs e betabloqueadores foi associada a um risco ainda maior por todas as causas e morte CV.

Outro ponto importante é o risco de toxicidade por overdose de venlafaxina provocando IC aguda e morte (MURPHY; RASMUSSEN; MURPHY, 2021).

3.3.4. Malformações Cardiovasculares / Hipertensão Pulmonar em Recém-Nascidos

A utilização de determinados ADs no primeiro trimestre de gravidez está associado a risco aumentado de malformações cardíacas com incidência $\approx 90,1$ casos por 10.000 nascimentos. Também, tem-se observado risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) associado ao uso de AD durante / final da gravidez com incidência $\approx 31,5$ por 10.000 nascimentos (HUYBRECHTS et al., 2015).

De Vries et al. (2021) em meta-análise considerando o risco de defeitos cardíacos associados ao uso de AD (avaliados por classes e quanto a medicamentos individuais) durante o primeiro trimestre da gravidez e abrangendo 5.337.223 gestações demonstraram um risco aumentado de 1,28 (IC95% 1,17-1,41). Quando avaliados por classe, os IRSN apresentaram RR de 1,69 (95% CI 1,37-2,10) e os ISRS de 1,25 (95% CI 1,15-1,37). Análises individualizada dos ISRSs demonstrou que a paroxetina apresentou RR de 1,57 (IC95% 1,25-1,97), a fluoxetina de 1,36 (IC95% 1,08-1,72) e a sertralina de 1,29 (IC95% 1,14-1,45).

Huybrechts et al. (2014) em estudo de coorte com 949.504 mulheres grávidas das quais 64.389 (6,8%) usaram AD durante o primeiro trimestre de gravidez demonstraram que as mulheres com depressão e uso ISRSs apresentaram risco aumentado de malformações cardíacas (RR 1,06; IC95% 0,93-1,22) mesmo após análise totalmente ajustada para outros fatores potenciais de confusão.

Huybrechts et al. (2015) avaliando a associação do uso de AD no final da gravidez e risco de HPPRN demonstraram que, após ajustes dos resultados para HPPN primária, risco aumentado de HPPRN associado ao uso de ISRSs (RR 1,28; IC95% 1,01-1,64) e para AD não-ISRSs (RR 1,14; IC95% 0,74-1,74). (NG et al., 2019) em meta-análise recente confirmaram esses achados através da observação de risco significativamente aumentado de HPPRN com o uso materno de ISRS durante a gravidez (RR de 1,516; IC95% 1,035-1,997).

Bérard; Zhao; Sheehy (2017) em coorte prospectiva buscando determinar a associação entre a exposição a ADs no primeiro trimestre e o risco de malformações congênitas graves em mulheres deprimidas/ansiosas demonstrou que o uso de citalopram esteve associado a risco aumentado de malformações congênitas graves (RR 1,36; IC95% 1,08-1,73). Os ADs com efeito de inibição da recaptção da serotonina (ISRS, SNRI, amitriptilina) aumentaram o risco de certos defeitos específicos: a paroxetina aumentou o risco de malformações cardíacas (RR 1,45; IC95% 1,12-1,88) e de ocorrência de defeitos do septo atrial/ventricular (RR 1,39; IC95% 1,00-1,93); o citalopram aumentou o risco de defeitos musculoesqueléticos (RR 1,92; IC95% 1,40-2,62) e de craniossinostose (RR 3,95; IC95% 2,08-7,52); ADT estiveram associados a defeitos de orelha, olhos, face e pescoço (RR 2,45; IC95% 1,05-5,72) e defeitos digestivos (RR 2,55; IC95% 1,40-4,66); venlafaxina associou-se à defeitos do trato respiratório (RR 2,17; IC95% 1,07-4,38).

3.3.5. Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SinMet) é composta por vários fatores de risco estabelecidos para DCVs: obesidade, dislipidemia, hiperglicemia e HAS. Evidências científicas indicam que tanto o TDM quanto a SinMet, embora distintas, frequentemente co-ocorrem e são

possivelmente agravadas pela fisiopatologia e mecanismos causais sobrepostos. Os ADs exercem efeitos variáveis sobre os elementos constituintes da SinMet, devendo ser considerados cuidadosamente antes escolha da medicação e monitorados durante todo o tratamento (MCINTYRE et al., 2010). O uso de ADTs pode eventualmente causar hiperglicemia, enquanto o uso de iMAOs está associado à risco de hipoglicemia (ABOSI et al., 2018; MCINTYRE et al., 2006).

Vancampfort et al. (2014) observaram que 30,5% dos pacientes com TDM apresentavam SinMet, representando um risco de SinMet de 1,54 (IC95% 1,21-1,97). Os pacientes apresentaram também maior risco de hiperglicemia (RR 1,33; IC95% 1,03-1,73) e hipertrigliceridemia (RR 1,17; IC 95% 1,04-1,30).

O ganho de peso associado ao uso de ADs pode ser devido a melhorias nos sintomas depressivos (resolução da diminuição do apetite) ou mesmo efeito colateral de alguns ADs. Foram relatados ganhos substanciais de peso com o uso de amitriptilina, mirtazapina e nortriptilina em período de 4 a 12 semanas de tratamento. Em relação a tratamentos de médio e longo prazo, outros ADs associaram-se a ganho de peso de >1 kg: paroxetina 2,73 kg; mirtazapina 2,59 kg; amitriptilina 2,24 kg; citalopram 1,69 kg; nortriptilina 1,24 kg. A prevalência de ganho de peso autorrelatado em 1 ano de tratamento foi maior com o uso de mirtazapina (29%) seguida por ADTs (22%) e ISRSs (19%) (ABOSI et al., 2018; BET et al., 2013; SERRETTI; MANDELLI, 2010).

O uso de escitalopram, imipramina, fluvoxamina e trazodona não mostraram alterações significativas de peso. Entretanto, o uso de bupropiona associou-se à perda de peso que tende a ser diretamente proporcional ao IMC inicial (reduções mínimas nos pacientes com peso abaixo do normal) (ABOSI et al., 2018; GILL et al., 2020).

Poucos estudos e relatos de casos estão disponíveis sobre os efeitos do uso de ADs na síntese e armazenamento de lipídios. Nicholas et al. (2003) em estudo controlado randomizado observaram que o uso de mirtazapina esteve associado a aumentou significativo do colesterol (+7,6 mg/dL) e do peso corporal (2,5%) ao longo de 4 semanas de tratamento. Raeder et al. (2006) demonstraram que o uso de ISRSs foi associado a hipercolesterolemia (RR 1,36; IC95% 1,07-1,73) e obesidade abdominal (RR 1,40; IC95% 1,08-1,81).

3.3.6. Bradicardia / Distúrbio da Condução Atrioventricular

O TDM tem sido associado a redução do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático. A depressão geralmente cursa com alterações no sistema nervoso autônomo levando a uma redução significativa na FC e na variabilidade da FC. Além disto, interações medicamentosas entre AD e betabloqueadores têm sido associadas a risco aumentado de bradicardia secundária, inclusive com repercussão hemodinâmica (SHIN; HILLS; FINLEY, 2020).

Em revisão sobre a segurança cardiovascular de agentes psiquiátricos levantou-se informações sobre a ocorrência de bradicardia e bloqueio atrioventricular nas quais (MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019):

- Doses terapêuticas de risperidona provocaram bradicardia com parada sinusal e pausas longas (>3s) produzindo síncope;
- Bloqueio atrioventricular total foi relatado em pacientes recebendo tioridazina, flufenazina, ziprasidona e clozapina;
- Overdose de ADTs também estiveram associadas a risco de bloqueio atrioventricular total.

Shin; Hills; Finley (2020) demonstraram que pacientes em uso concomitante de AD (fluoxetina, paroxetina, duloxetina ou bupropiona; inibidoras potentes da CYP2D6) e betabloqueadores apresentaram aumento do risco (RR 1,53; IC95% 1,03-2,81) de eventos hemodinâmicos graves (hipotensão, bradicardia e quedas). As variáveis associadas ao aumento da morbidade incluíram idade avançada, sexo masculino, doses mais altas de betabloqueadores, raça afro-americana ou etnia hispânica.

Bahar et al. (2018b) em revisão sistemática sobre a combinação de metoprolol e paroxetina/fluoxetina observaram que nos estudos experimentais levantados a paroxetina aumentou o tempo de meia-vida do metoprolol em 3 a 5 vezes com diminuição significativa da PAS e bradicardia. Relatos de casos levantados apresentaram ocorrência de bradicardia e bloqueio atrioventricular devido à associação e estudo de coorte indicou que a associação aumentou a incidência de bradicardia sintomática com necessidade de interrupção do tratamento. A maioria dos estudos sugere que essa associação pode levar a efeitos adversos devendo ser evitada, principalmente em idosos. Entretanto, se a associação for inevitável, é necessário ajuste de dose do metoprolol e/ou monitoramento rigoroso de efeitos colaterais (BAHAR et al., 2017b, 2018a).

3.3.7. Prolongamento do Intervalo QTc / Arritmias

Vários ADs foram associados a risco variável de prolongamento do intervalo QTc (PQTc) e efeito pró-arrítmico com risco de desencadeamento de taquicardia ventricular tipo TdP. A TdP é importante causa de MSC. Geralmente o risco de PQTc/TdP aumenta com o aumento das doses da maioria dos ADs e com uso de medicamentos com potencial de aumentar o intervalo QTc. Mais de 100 medicamentos estão associados a risco conhecido ou possível de TdP sendo possível obter informações sobre eles através do site do FDA (www.fda.gov/drugs) ou site canadense (<https://www.crediblemeds.org>). A Tabela 1 apresenta os principais medicamentos psicotrópicos com risco de PQTc (BEACH et al., 2018; SICOURI et al., 2018; TISDALE, 2016; WENZEL-SEIFERT; WITTMANN; HAEN, 2011).

Tabela 1: Risco de prolongamento do intervalo QTc dos principais medicamentos psicotrópicos, incluindo antidepressivos.

| Alto Risco | Risco Moderado | Baixo Risco | Sem Risco |
|------------------|----------------|---------------|------------------|
| tioridazina* | clorpromazina* | haloperidol* | paliperidona** |
| pimozida* | risperidona | flupentixol | aripirazol |
| levomepromazina | clozapina** | amissulpirida | opipramol |
| sertindol** | sulpirida | olanzapina | paroxetina*** |
| quetiapina** | clomipramina | mirtazapina | sertralina*** |
| risperidona** | ziprasidona** | trazadona | fluoxetina |
| amitriptilina*** | fluoxetina | mianserina | reboxetina |
| imipramina*** | | venlafaxina** | duloxetina |
| doxepina*** | | citalopram*** | metilfenidato*** |
| desipramina*** | | escitalopram | atomoxetina*** |
| nortriptilina*** | | bupropiona | carbamazepina |
| maprotilina | | metadona* | valproato |
| lítio** | | levometadona* | lamotrigina |

* Risco aumentado, mas geralmente aceito de TdP; ** Relatos de casos raros de TdP. O risco de TdP é possível, mas ainda não documentado adequadamente; *** Associação fraca com TdP sendo improvável nas doses terapêuticas, entretanto o risco aumentado de TdP na presença de síndrome QT congênita.

Fonte: Adaptado de (WENZEL-SEIFERT; WITTMANN; HAEN, 2011).

A incidência de TdP associada a medicamentos que prolongam o intervalo QTc varia de 2% a 12%, dependendo do medicamento, da dose administrada e da presença de outros fatores de risco. A incidência anual de TdP na população geral da Suécia foi de ≈ 4 em 100.000 pessoas. A incidência de PQTc em pacientes internados em UTI varia de 24% a 28%, dos quais até 18% dos pacientes já apresentavam prolongamento preexistente do intervalo QTc (DARPO, 2001; PICKHAM et al., 2012; TISDALE et al., 2012).

É fundamental reconhecer os pacientes sob maior de risco de desenvolvimento do PQTc/TdP (MLADĚNKA et al., 2018; TISDALE, 2016; WENZEL-SEIFERT; WITTMANN; HAEN, 2011):

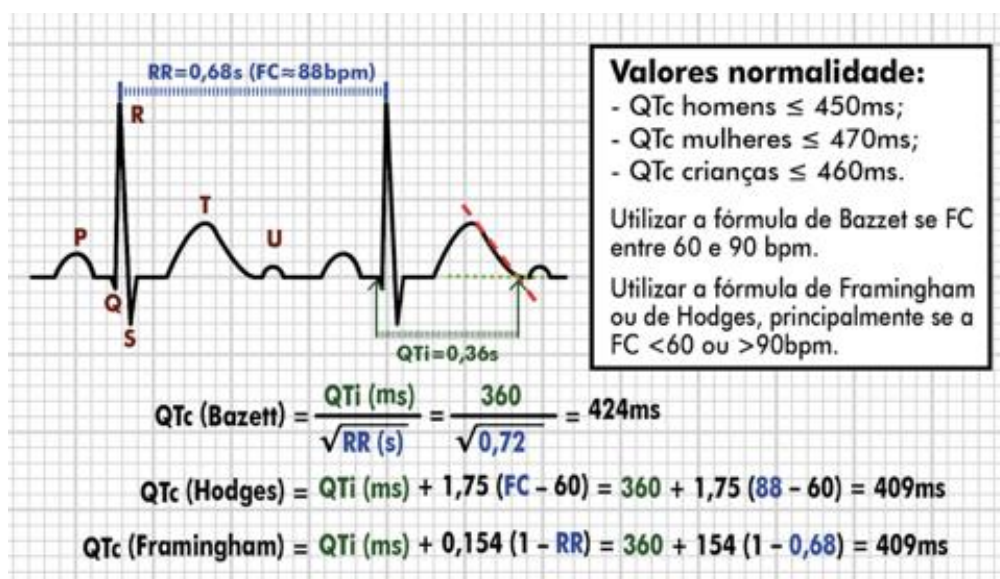
- Idosos;
- Sexo feminino;
- História de convulsões ou síncope;
- História de tonturas, vertigens, palpitações;
- Síndrome do QT longo (idiopático e congênito);
- Predisposição genética;
- Desequilíbrios eletrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia e/ou hipocalcemia);
- Doenças cardíacas subjacentes: hipertrofia miocárdica, bloqueio atrioventricular, bradicardia, DAC, IAM, IC;
- Abuso de substâncias (especialmente álcool e cocaína);
- Polifarmácia (principalmente o uso concomitante de antipsicóticos, ADs, antibióticos e/ou betabloqueadores);

- Interações medicamentosas que aumentem o efeito de medicamento passível de interferir no intervalo QTc.

Deve-se ter cautela na escolha do AD nos pacientes sob maior risco, dando preferência para medicamentos com menor ou nenhuma propensão ao desenvolvimento de PQTc/TdP, evitando associações medicamentosas de risco e avaliando o intervalo QTc antes do início da medicação e no decorrer do tratamento (BEACH et al., 2018; TISDALE, 2016).

É fundamental a realização de medição correta do intervalo QT (QTi) e do intervalo QT corrigido (QTc). O QT_i é a medida do início do QRS ao término da onda T, portanto representa a duração total da atividade elétrica ventricular. Essa atividade elétrica varia com a frequência cardíaca, geralmente necessitando de correção por meio das fórmulas (gerando o QTc). Tanto o QT_i quanto o QTc são mensurados em milissegundos e sua forma de medida/cálculo são exemplificados na Figura 1 (LIBBY et al., 2021; SAMESIMA et al., 2022).

Figura 1. Exemplo da forma correta de medição do intervalo QT e aplicação das fórmulas de cálculo do intervalo QT corrigido.



RR: distância entre a onda R de um complexo QRS até a seguinte; FC: frequência cardíacas; QT_i: intervalo QT; QTc: intervalo QT corrigido; ≈: aproximado; s: segundos; ms: milissegundos; bpm: batimentos por minuto.

Fonte: Imagem elaborada pelos autores. Referências: (LIBBY et al., 2021; SAMESIMA et al., 2022).

O QTc geralmente é calculado através da fórmula de Bazett entretanto essa equação apresenta limitações para FC <60 bpm ou >90 bpm. Nesses casos, deve-se preferir fórmulas lineares como a de Hodges ou a Framingham que não apresentam essas limitações. A literatura sugere registrar os valores de QT_i / QT_c no prontuário do paciente (mesmo que normais) para acompanhamento seriado. Os valores de normalidade do QT_c variam com o sexo, sendo considerados normais até 450ms em homens e 470ms em mulheres. Para crianças, o limite superior do normal é de 460ms, enquanto valores abaixo de 340ms são considerados como QT_i curto. Pacientes com bloqueios intraventriculares (“bloqueio de ramo”) a medida do QT_i deve utilizar a correção proposta por Bogossian onde o QT_{iBR} = QT_i – 0,5 x duração do QRS (ms) (AL-KHATIB et al., 2018; SAMESIMA et al., 2022).

Pacientes em uso de ADs, dependendo da gravidade do prolongamento do QT_c, podem necessitar que o medicamento seja reavaliado / interrompido (se o QT_c for >500 ms ou aumento do QT_c ≥60ms em relação ao valor pré-tratamento) com subsequente monitorização da normalização do ECG. Se o paciente tiver hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipocalcemia associadas, elas devem ser corrigidas para evitar risco de taquiarritmia e MSC. Pacientes com PQTc/TdP sintomáticos ou clinicamente instáveis estão sob risco de morte necessitando tratamento emergencial/imediato, incluindo utilização de medicamentos antiarrítmicos e cardioversão/desfibrilação elétrica (GROVER; SARKAR; AVASTHI, 2022a).

Particularidades do PQTc/TdP associados aos AD:

- os ADTs são os AD mais comumente associados ao PQTc e podendo induzir TdP (SICOURI et al., 2018). Também costumam diminuir a velocidade de condução intraventricular (BEACH et al., 2014);
- entre os ISRSs, o citalopram é o medicamento de maior risco de prolongamento do QTc principalmente com doses >40 mg por dia. Nos pacientes com insuficiência hepática, >60 anos, metabolizadores fracos do CYP2C19 ou uso concomitantemente de inibidor do CYP2C19 a dose máxima deve ser 20 mg por dia. O citalopram não deve ser utilizado em pacientes com SQTl congênito e nem associado a medicamentos que prolongam o QTc (incluindo antibióticos macrólidos e antifúngicos) (BEACH et al., 2018; TAMPI et al., 2015);
- o escitalopram também apresenta riscos de desenvolvimento de PQTc tendo sua dose máxima limitada a 20 mg por dia em adultos e 10mg por dia em pacientes com >65 anos ou com insuficiência hepática (HASNAIN; HOWLAND; VIEWEG, 2013);
- A fluoxetina, fluvoxamina e sertralina apresentam baixo risco de PQTc (FUNK; BOSTWICK, 2013).

3.4. Morte Súbita Cardíaca Associada ao Uso de Antidepressivos

O tratamento com alguns tipos de AD tem sido associado à MSC. A MSC embora rara, é o efeito adverso mais grave tendo como principais fatores causais e de aumento do risco: os próprios mecanismos de ação dos AD; efeito pró-arrítmico (principalmente quanto ao TdP); prolongamento do intervalo QTc; a polifarmácia em idosos; utilização em pacientes com determinadas DCVs. É fundamental a identificação dos pacientes sob risco, visando realizar seleção apropriada dos AD com maior eficácia e menor toxicidade CV bem como, mitigar

outros fatores envolvidos, aumentando a segurança do tratamento (SICOURI et al., 2018; WEEKE et al., 2012).

Estudos recentes levantaram a incidência e o risco de MSC em pacientes em uso de AD, demonstrando que a mesma varia de acordo com a classe dos AD e também entre os medicamentos de mesma classe (Tabela 2) (EROGLU et al., 2022; LEONARD et al., 2011; WEEKE et al., 2012; WU et al., 2017, 2019).

Tabela 2: Incidência e risco de morte súbita cardíaca em pacientes em uso de antidepressivos.

| Medicamento | Morte súbita cardíaca por 1.000 pacientes-ano | Risco relativo de Morte Súbita Cardíaca (IC95%) |
|------------------------|---|--|
| AD | 1,5 ^{*1} a 3,3 ^{*5} | – |
| iMAO | 1,6 ^{*1} | – |
| IRSN | 2,2 ^{*1} | 2,39 (1,20-4,80) ^{*7} |
| ISRS | 3,9 ^{*5} | 1,21 (1,00-1,47) ^{*2} a 2,21 (1,61-3,05) ^{*6} |
| Tricíclicos | 3,1 ^{*5} | 1,69 (1,14-2,50) ^{*2} a 4,37 (1,23-15,60) ^{*1} |
| Polifarmácia AD | – | 1,63 (1,07-2,49) ^{*1} |
| Mirtazapina | 3,2 ^{*1} a 6,5 ^{*5} | 1,59 (1,18-2,14) ^{*3} |
| Citalopram | 3,6 ^{*5} | 1,29 (1,02-1,63) ^{*2} |
| Nortriptilina | 3,8 ^{*5} | 5,14 (2,17-12,2) ^{*2} |
| Escitalopram | – | 1,43 (1,16-1,75) ^{*3} |
| Citalopram + Omeprazol | – | 2,23 (1,79-2,78) ^{*4} |
| Clomipramina | 3,2 ^{*1} | – |
| Fluoxetina | 2,8 ^{*5} | – |
| Doxepina | 3,9 ^{*5} | 1,24 (0,92–1,63) ^{*5} |
| Sertralina | 3,5 ^{*5} | 1,12 (1,01–1,24) ^{*5} |
| Trimipramina | 12,6 ^{*5} | 4,02 (0,10–22,45) ^{*5} |

IC95%: intervalo de confiança de 95%; AD: antidepressivo; ISRS: inibidor(es) seletivo(s) da recaptação de serotonina; IRSN: inibidor(es) da recaptação de serotonina e norepinefrina; iMAO: inibidores da monoamina oxidase.

^{*1} (WU et al., 2017). ^{*2} (WEEKE et al., 2012). ^{*3} (EROGLU et al., 2022). ^{*4} (WU et al., 2019). ^{*5} (LEONARD et al., 2011) Neste estudo o RR foi calculado comparando paciente com uso de Paroxetina. ^{*6} (JOLLY et al., 2009). ^{*7} (JANG et al., 2020)

Fonte: Elaborada pelos autores baseada nas referências fornecidas acima.

Particularidades da MSC secundária aos AD, mecanismos envolvidos e informações auxiliares para as decisões terapêuticas e manejo dos pacientes:

- O mecanismo de ação dos AD com maior risco para MSC é a inibição do componente rápido da corrente de potássio retificadora atrasada (IKr) por possibilitar o aumento do intervalo QTc e desencadear arritmias ventriculares polimórficas potencialmente fatais, inclusive TdP (SICOURI et al., 2018; BEACH et al., 2018);
- Weeke et al. (2012) em estudo avaliando a associação de parada cardiorrespiratória fora de ambiente hospitalar (PCRFH) ao uso de AD demonstraram risco aumentado associado ao uso de ADT (RR 1,69; IC 95% 1,14-2,50) e de ISRS (RR 1,21; IC95% 1,00-1,47). Neste estudo, o uso de citalopram esteve associado a um RR de 1,29 (IC95% 1,02-1,63) e da nortriptilina a RR de 5,14 (IC95% 2,17-12,2);
- Eroglu et al. (2022) em estudo de caso-controle para avaliar a associação de AD individuais dentro de classes de drogas com o risco de PCRFH demonstraram risco aumentado associado ao uso de citalopram em altas doses (>20 mg; RR 1,46; IC95% 1,27-1,69) e escitalopram em altas doses (>10mg; RR 1,43; IC95% 1,16-1,75) e para altas doses de mirtazapina (>30mg; RR 1,59; IC95% 1,18-2,14);
- O risco de MSC em pacientes fazendo uso ADTs é maior entretanto, variou de acordo com a dose do medicamento onde doses mais baixas apresentaram RR de 1,69 (1,14-2,50) em comparação à doses maiores (RR 4,37; IC95% 1,23-15,60) (RAY, 2004; WEEKE et al., 2012; WU et al., 2017);
- A superdosagem (overdose) de AD atinge ≈3,2 por 10.000 pessoas, apresentando taxa de mortalidade de ≈0,32%. A MSC na overdose geralmente associa-se ao prolongamento do intervalo QTc / arritmias induzidas ocorrendo principalmente no uso de: amitriptilina, doxepina, imipramina, nortriptilina, bupropiona, citalopram, escitalopram, trazodona. O RR de morte em tentativa suicídio por overdose de AD é de 3,22 (IC95% 2,95-3,52), ressaltando a necessidade de impedir o acesso desse medicamento aos pacientes com ideação suicida (CAMPLEMAN et al., 2020; MILLER et al., 2020; OKAYASU et al., 2019; PRASITLUMKUM et al., 2021);
- Honkola et al. (2012) em estudo caso-controle demonstraram que pacientes na fase aguda de IAM em uso de drogas psicotrópicas, especialmente o uso combinado de drogas antipsicóticas e AD, apresentaram risco muito aumentado de MSC: antipsicóticos (RR 4,4; IC95% 2,9-6,6); antidepressivos (RR 1,6; IC95% 1,2-2,2); uso combinado de fenotiazinas e qualquer AD (RR 18,3; IC95% 2,5-135,3);
- Jang et al. (2020) em estudo de coorte retrospectiva para avaliar o risco de eventos cardiovasculares em pacientes sem doença CV conhecida demonstraram que o uso de IRSN foi um fator de risco significativo para IAM (RR 3,16; IC95% 1,49-6,69) e MSC (RR 2,39; IC95% 1,20-4,80).

3.5. Efeitos Adversos dos Antidepressivos por Interações Medicamentosas

As interações medicamentosas (IMed) são eventos nos quais as características farmacocinéticas ou farmacodinâmicas de um medicamento são modificadas pela adição de uso de outro medicamento, podendo causar redução dos efeitos terapêuticos de um ou mais medicamentos ou até mesmo reações adversas. A maioria das interações medicamentosas entre AD e medicamentos CVs envolve o sistema enzimático do citocromo P450 (CYP). Nesse sistema existem pelo menos 40 enzimas envolvidas, entre as quais 6 são responsáveis por >90% do metabolismo de medicamentos: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Qualquer medicamento que induza ou iniba a atividade das enzimas CYP carrega o potencial de alterar o metabolismo de outros medicamentos podendo atenuar ou mesmo potencializar seus efeitos. A atividade das enzimas CYP também é influenciada por características genéticas individuais e diferenças interindividuais (incluindo idade, sexo, dieta) (BAHAR et al., 2017a; NIU; STRAUBINGER; MAGER, 2019; OZ; OZDEMIR; SUZEN, 2021; PROTTI et al., 2020).

Outra causa frequente de IMed são os complexos de proteínas de transporte (exemplo glicoproteína-P) que são expressos em hepatócitos, enterócitos e nas células epiteliais dos túbulos renais, da barreira hematoencefálica e da placenta. Esses complexos estão sujeitos a inibição ou indução por vários fármacos que são substratos deles. O Quadro 4 apresenta as interações clinicamente significativas entre os principais AD e medicamentos CVs, seus possíveis mecanismos e sugestões de monitoramento visando atenuar / evitar efeitos adversos (ENGLISH et al., 2012; HOEFT, 2014; PALLERIA et al., 2020; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018; SPINA et al., 2020).

Outro ponto importante no acompanhamento de pacientes em uso de AD é manter atenção constante e monitoramento do risco de eventos adversos por interações com medicamentos de venda livre. Os pacientes (principalmente idosos) frequentemente esquecem de informar sobre o uso destes medicamentos, sendo o risco de ocorrência de eventos adversos pela associação entre ≈4% e 15,1%. Alguns exemplos de interações de AD e medicamentos de venda livre e efeitos adversos (CEBRINO; PORTERO DE LA CRUZ, 2023; QATO et al., 2016; WORÓN et al., 2022):

- Omeprazol: fluoxetina (sintomas extrapiramidais e parestesias); sertralina (vertigem e crise de bocejos); escitalopram (vesiculação oral);
- Ginkgo biloba japonês: citalopram (bradicardia); trazodona (vertigem e alterações do paladar);
- Diclofenaco de sódio: escitalopram (vesiculação oral); fluoxetina (síndrome das pernas inquietas);
- Ibuprofeno: sertralina e omeprazol (prolongamento do intervalo QTc);
- Sildenafil: fluoxetina (edema genital); sertralina (crise anginosa e IAM).

Quadro 4: Interações medicamentosas clinicamente significativas entre antidepressivos e medicamentos cardiovasculares.

| Antidepressivo | Medicamento CV | Interação / Mecanismo | Monitoramento |
|---|---|---|--|
| ISRS * IRSN * Vilazodona Vortioxetina | Antiplaquetários * Anticoagulantes * | - Atividade anticoagulante aumentada e risco aumentado de sangramento; - Inibição da captação de serotonina pelas plaquetas. | Sinais e sintomas de sangramento. |
| Fluoxetina Fluvoxamina | Varfarina | - Atividade anticoagulante aumentada e risco aumentado de sangramento; - Efeito inibitório do metabolismo da varfarina mediado pela CYP2C9. | Sinais e sintomas de sangramento. |
| Fluoxetina Fluvoxamina | Anticoagulantes orais diretos (DOACs): rivaroxabana, apixabana e edoxabana | - Risco aumentado de eventos hemorrágicos; - Efeito inibitório fraco a moderado do CYP3A4. | Evitar essa combinação. Sinais e sintomas de sangramento. |
| Mirtazapina | Varfarina | - Aumento do RNI. | Sinais e sintomas de sangramento. Monitoramento do RNI. |
| Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Duloxetina Bupropiona | Carvedilol Metoprolol Nebivolol Propranolol Timolol | - Aumento dos efeitos do betabloqueador; - Efeito inibitório do metabolismo dos betabloqueadores mediado pela CYP2D6. | Monitoramento do comportamento da frequência cardíaca (através de: ECG, Holter de 24 horas, teste ergométrico etc.). Pode ser necessária a redução da dose do Betabloqueador. |
| ISRS * Tricíclicos * Trazodona | Amiodarona Antiarrítmicos tipo Ia * | - Aumento do risco de cardiotoxicidade; - Prolongamento do intervalo QT. | QTc, arritmias, TdP. |
| Fluvoxamina | Bloqueadores de canais de Cálcio (verapamil, nicardipina, nimodipina) | - Efeito inibidor do metabolismo dos bloqueadores de canais de cálcio mediado pela CYP3A4. | Considerar redução da dose dos Bloqueadores de canais de Cálcio em 50%. |
| Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina | Sinvastatina ** | - Aumento da concentração plasmática de sinvastatina; - Efeito inibitório no metabolismo da sinvastatina mediado pela CYP3A4. | Sinais e sintomas de miopatia e rabdomiólise. |
| Bupropiona | Digoxina | - Diminuição da concentração plasmática de digoxina; - Aumento da excreção renal da digoxina. | Monitoramento da concentração plasmática / nível terapêutico da medicação. |
| Tricíclicos * | Quinidina | - Aumento dos efeitos dos tricíclicos e risco de cardiotoxicidade; - Efeito inibitório do metabolismo dos Tricíclicos mediado por CYP2D6. | Evitar a combinação ou considerar a redução da dose dos tricíclicos. |
| Tricíclicos * | Dinitrato de isossorbida sublingual | - Diminuição da absorção do dinitrato de isossorbida; - Efeito colateral de boca seca causada pelos tricíclicos inibe a absorção oral do dinitrato de isossorbida. | Evitar combinação. |
| ISRS* | Diuréticos tiazídicos | - Potencial hiponatremia grave. | Sinais e sintomas de hiponatremia. Monitoramento das concentrações séricas de sódio. |

*Efeito da classe do medicamento. ** Pravastatina, pitavastatina e rosuvastatina não demonstraram suscetibilidade à inibição por nenhum CYP. ISRS: inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina; IRSN: inibidor(es) da recaptção de serotonina e norepinefrina; DOACs: anticoagulantes orais diretos; CV: cardiovascular; RNI: relação normalizada internacional do tempo de protrombina; CYP: citocromo P450; ECG: eletrocardiograma; QTc: intervalo QT corrigido; TdP: taquicardia ventricular tipo Torsade des Pointes.
Fonte: Adaptado de (ENGLISH et al., 2012; HOEFT, 2014; PALLERIA et al., 2020; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018; SPINA et al., 2020).

As estratégias para reduzir o risco de IMed incluem minimizar o número de medicamentos prescritos, reavaliar a terapia e dosagem regularmente, monitorar sinais e sintomas de toxicidade e/ou eficácia, ajustar as dosagens dos medicamentos quando indicado, e otimizar os horários e intervalos de administração. Os médicos devem monitorar a detecção precoce de reações adversas e estar cientes dos fatores de risco do paciente que aumentam a chance de um resultado indesejável. As diretrizes recomendam não prescrever medicamentos para pacientes que já utilizam ≥ 5 medicamentos sem uma revisão abrangente de todos os medicamentos utilizados incluindo medicamentos de venda livre e suplementos dietéticos (CARPENTER; BERRY; PELLETIER, 2019).

Idealmente, antes da prescrição / alteração de doses de medicamentos AD e cardiovasculares (Quadro 4) deve-se (BRUNTON; KNOLLMANN, 2023; TILSON et al., 2016):

- Verificar as bulas dos medicamentos sobre suas interações e efeitos colaterais / adversos tanto como monoterapia quanto em relação às associações;
- Acessar o portal de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia) onde constam informações atualizadas das reações adversas a medicamentos, eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso abusivo, intoxicações, interações medicamentosas etc. Neste portal também é possível notificar suspeitas de eventos adversos relacionadas a medicamentos e vacinas pela plataforma VigiMed;
- Realizar consulta a outros sites institucionais oficiais que possam contribuir no esclarecimento de dúvidas restantes sobre possíveis riscos, efeitos adversos e interações medicamentosas: Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA (*U.S. Food and Drug Administration* – FDA – www.fda.gov/drugs); Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA – www.ema.europa.eu).

3.6. Manejo Clínico e Monitoramento de Pacientes em Uso de Antidepressivos

Embora exista a possibilidade de efeitos adversos gerais, cardiovasculares e até risco de MSC com o uso de AD, esses medicamentos são geralmente bem tolerados e necessários para o tratamento da depressão e diversas outras doenças. Dessa forma, apresentamos nessa sessão um conjunto de orientações, preocupações e condutas, baseadas em informações de estudos clínicos e diretrizes (de tratamento e manejo clínico), visando a segurança do paciente bem como, a prevenção e o controle de possíveis efeitos adversos (FANOE et al., 2014; KAHL, 2018; KAHL; STAPEL; CORRELL, 2022).

Ao considerar a prescrição de ADs, as publicações levantadas sugerem (Depression in adults: treatment and management, 2022; “Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Depressão Unipolar: Tratamento.”, 2011; GROVER; SARKAR; AVASTHI, 2022a; SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2015):

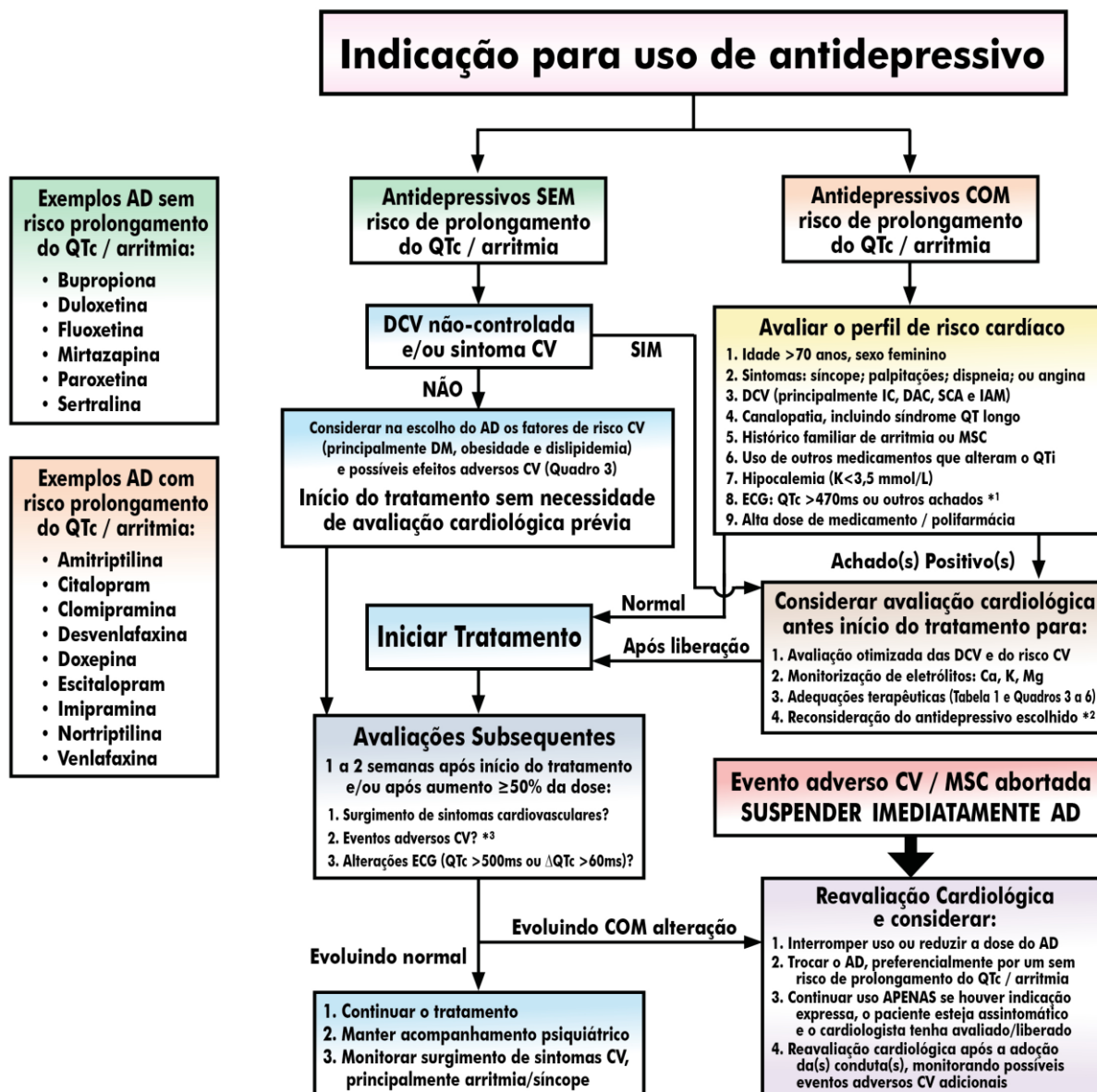
- Avaliação criteriosa da necessidade da medicação;
- Desenvolver um plano de tratamento inclusive iniciando com a menor dose possível, baseado na doença e sua gravidade;

- Considerar todos os problemas de saúde coexistentes (inclusive mental);
- Avaliar fatores que tornariam a pessoa mais propensa a não seguir adequadamente a prescrição (inclusive experiências de tratamentos anteriores);
- Adequar a escolha do medicamento às necessidades e preferências do paciente (exemplo: custos; posologia; efeitos adversos entre outros);
- Orientar o paciente sobre possíveis efeitos colaterais e efeitos de abstinência do medicamento;
- Informar sobre o tempo necessário para o medicamento iniciar o efeito desejado (exemplo: no TDM ocorrerá em ≈ 2 a 4 semanas);
- Orientar sobre a possibilidade de ocorrências de sintomas em caso de interrupção abrupta da medicação: vertigem / tontura, irritabilidade, ansiedade, choro desanimado, ataques de pânico, medos irracionais, confusão ou muito raramente pensamentos suicidas), inquietação / agitação, insônia, sudorese excessiva, náuseas, palpitações, cansaço, dores de cabeça, dores articulares e musculares entre outros;
- Incluir informações sobre possíveis serviços de suporte e atendimento 24 horas e como o paciente poderá contatá-los em caso de efeitos adversos ou intercorrências.

É importante considerar que a decisão de iniciar o tratamento com AD pode incluir várias etapas, incluindo: avaliação da gravidade do quadro psiquiátrico e necessidade de farmacoterapia; seleção da medicação AD apropriada; decisão da melhor dose; pesquisa de comorbidades que interfiram no uso do AD; avaliação do risco cardíaco associado à medicação escolhida. Os pacientes com DCV não controlada, com sintomas CVs, que necessitam de uso de AD passível de risco de PQTc/arritmias ou nos quais a interação do AD com os medicamentos CVs leve ao esse mesmo risco, deverão ser submetidos a uma avaliação cardiológica antes do início do tratamento (FANOE et al., 2014; HARE et al., 2014; SAMOCHOWIEC et al., 2021; WIGGINS et al., 2016).

O PQTc, arritmias malignas e MSC são as complicações mais graves do uso de AD. Uma abordagem racional para reduzir os riscos do paciente considerado para tratamento com um AD é fazer uma avaliação de risco estruturada antes do início do tratamento (Figura 2). Essa avaliação precisa incluir um histórico médico de doenças CVs, sintomas cardíacos atuais e prévios com foco em dor torácica, dispneia, palpitações, pré-síncope, síncope e histórico familiar de MSC. Também deve incluir os oito itens do perfil de risco cardíaco apresentado na Figura 2 (FANOE et al., 2014; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018).

Figura 2. Organograma com proposta de manejo clínico otimizado de pacientes com indicação de uso de antidepressivos.



*1 Outros achados: distúrbio da condução intraventricular (bloqueio de ramo), distúrbio da condução atrioventricular (bloqueio AV), ondas Q, padrão de hipertrofia ou depressão do segmento ST. *2 Avaliar substituição por antidepressivo sem risco de prolongamento do QTc / arritmia. *3 Ocorrência de eventos adversos cardiovasculares a qualquer momento do tratamento.

AD: antidepressivos; QTc: intervalo QT corrigido; Δ QTc: variação do intervalo QTc com o medicamento = QTc com AD - QTc antes do AD; CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular; ECG: eletrocardiograma; MSC: morte súbita cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; SCA: síndrome coronariana aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio; Ca: cálcio sérico; K: potássio sérico; Mg: magnésio sérico; ms: milissegundos.

Fonte: Adaptado de (FANOE et al., 2014; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018).

Em relação à prescrição de AD para tratamento dos TDM, deve-se considerar a necessidade de atingir objetivos agudos, intermediários e de longo prazo. O tratamento geralmente é dividido em três fases, correspondentes aos estágios da depressão: fase aguda, fase de continuação e fase de manutenção. A fase aguda é o período compreendido do início

do tratamento até à remissão, que é o principal objetivo terapêutico. A fase de continuação segue a fase aguda visando preservar e estabilizar os pacientes de modo a evitar o retorno da depressão. A fase de manutenção (profilática) é de longo prazo buscando prevenir a recorrência da depressão e do suicídio bem como, permitir a recuperação funcional completa e duradoura do paciente (GABRIEL et al., 2023; KENNEDY et al., 2016).

Para o tratamento inicial da depressão maior unipolar, as diretrizes e estudos randomizados sugerem a combinação de farmacoterapia e psicoterapia por serem mais eficazes combinadas do que quando adotadas isoladamente. No entanto, os ensaios clínicos não estabeleceram a superioridade de qualquer combinação específica de medicação/psicoterapia. No entanto, as diretrizes do NICE recomendam a psicoterapia para o tratamento inicial de pacientes com depressão leve, com base no julgamento de que a relação risco-benefício da farmacoterapia que não apresentam em sintomas relativamente leves (BARBATO et al., 2022; GARTLEHNER et al., 2012, 2023; NICE, 2022; QASEEM et al., 2016).

O resultado do tratamento da fase inicial é quantificado com base na melhora do grau de depressão através do uso de “escalas de classificação de depressão” (exemplos: escala de Hamilton, escala de Montgomery-Asberg, questionário de saúde do paciente PHQ-9) considerando como (BECH et al., 2014; CARNEIRO; FERNANDES; MORENO, 2015; MALHI et al., 2021):

- Resposta – a melhora $\geq 50\%$ dos sintomas / grau da depressão, mas menor que o limiar para remissão;
- Remissão – resolução da síndrome depressiva, caracterizada por uma pontuação em uma das escalas de classificação da depressão menor ou igual a um corte específico considerado como a faixa normal. Nas escalas de Hamilton e de Montgomery-Asberg corresponderia a pontuação ≤ 7 .

Estudos demonstraram que na fase aguda do tratamento, a resposta (redução dos sintomas basais $\geq 50\%$) foi mais provável com o uso de escitalopram, mirtazapina, sertralina e venlafaxina quando comparadas com o uso de duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina. A descontinuação / suspensão do tratamento por qualquer motivo foi menos provável quando os pacientes estavam em uso de citalopram, escitalopram e sertralina (BAUER et al., 2013, 2017; Depression in adults: treatment and management, 2022; LAM et al., 2016; MALHI et al., 2021).

Devido à falta de clara superioridade na eficácia entre os antidepressivos, a seleção de um medicamento deve ser baseada em outros fatores: segurança; perfil de efeitos colaterais; sintomas depressivos específicos; comorbidades; uso concomitante de medicamentos e possíveis interações medicamentosas; facilidade de uso e frequência de administração; preferência ou expectativas do paciente; custo; resposta do paciente aos ADs em episódios depressivos anteriores; idade (principalmente idosos); entre outros (KELLY; POSTERNAK; JONATHAN, 2008; KOK; REYNOLDS, 2017).

Após o início do uso do AD, a literatura levantada sugere (MALHI; MANN, 2018; MCCARRON et al., 2021):

- Rever a efetividade do tratamento entre 2 e 4 semanas após o início. Depois disso, mantenha acompanhamento regular, por exemplo, em intervalos de 2 a 4 semanas nos primeiros 3 meses e, caso a resposta terapêutica esteja sendo adequada, em intervalos mais longos;
- Avaliar a evolução do tratamento inclusive com utilização de escalas de classificação da depressão;
- Monitorar regularmente possíveis efeitos colaterais e falhas do tratamento (inclusive ganho de peso, sedação e efeitos na função sexual);
- Monitorar ideação suicida, particularmente nas primeiras semanas de tratamento;
- Considerar a possibilidade de monitoramento laboratorial da concentração sanguínea da medicação (principalmente nos casos refratários, idosos e polifarmácia);
- Verificar possíveis interações com outros medicamentos e álcool;
- Nos casos de interrupção programa da medicação prefira realizar redução lenta e gradual das doses (prescrevendo uma proporção de 50% da dose anterior) antes da suspensão para evitar efeitos de abstinência ou retorno de sintomas da depressão. Pacientes em uso de paroxetina e venlafaxina geralmente apresentam maior risco de abstinência, necessitando de atenção especial.

Em determinados pacientes, o tratamento farmacológico TDM pode ser complexo devido a necessidade de combinação de vários AD, tratamentos muito prolongados e/ou uso do AD em associado a outros medicamentos passíveis de interações e reações adversas. Adicionalmente, pacientes idosos ou DCVs apresentam risco aumentado de complicações graves decorrentes de suas comorbidades e estado geral de saúde. Diante deste quadro, recomenda-se a adoção de monitoramento do uso concomitante de medicamentos sintetizados (Quadro 5) (FANOE et al., 2014; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018; TISDALE et al., 2020).

Os pacientes em uso de AD que evoluírem com efeitos adversos agudos, não-fatais, necessitam de avaliação adequada imediata, principalmente idosos e os com comorbidades (principalmente CVs). Várias entidades e sociedades médicas forneceram recomendações para a avaliação destes pacientes cujas principais medidas foram sintetizadas no Quadro 6 (GROVER; SARKAR; AVASTHI, 2022a, 2022b; KENNEDY et al., 2016; SARKAR; BHATIA; DHAWAN, 2023).

Quadro 5. Recomendações gerais no monitoramento do uso concomitante de medicamentos antidepressivos e cardiovasculares.

| |
|---|
| Pacientes com DCV devem ser avaliados por cardiologista antes do início da terapia antidepressiva, principalmente se sintomáticos do ponto de vista CV. Realizar seguimento adequado tanto com o cardiologista quanto psiquiatra. |
| Recomenda-se a realização periódica de ECG no uso de AD que prolonga o QTc. |
| Monitorar cuidadosamente a pressão arterial, especialmente nos idosos. |
| A monitorização de eletrólitos (Ca, K, Mg) é recomendada no uso de AD que prolongam o QTc. |
| Na maioria das DCV, os ISRS apresentam baixa toxicidade e menor risco de eventos adversos cardíacos. |
| Uso de AD após IAM / angina instável deve ser feito com parcimônia devido aos dados divergentes sobre riscos e benefícios. |
| Evitar associação medicamentosa com potencial de hipotensão ortostática pois pode agravar / instabilizar a DAC crônica. |
| Na IC crônica estável, os ISRSs são considerados seguros. |
| Na IC, evitar tricíclicos devido ao risco de hipotensão medicamentosa. |
| Na IC, evitar iMAOs por causa de suas múltiplas interações medicamentosas e episódios hipertensivos. |
| BZDs de ação intermediária / longa podem ser usados como ansiolíticos em pacientes com IC. |
| Os AD tricíclicos devem ser evitados na maioria dos pacientes com DCV devido ao seu potencial pró-arrítmico. |
| Evitar associar AD tricíclicos com nefazodona e trazodona, devido ao risco de prolongamento do QTc. |
| Manter-se atento para possibilidade de cardiotoxicidade induzida por overdose de AD (acidental e/ou intencional). |
| Otimizar o controle dos fatores de risco CV especialmente obesidade, diabetes e dislipidemia. |
| Mudanças nas doses de medicamentos ou prescrição devem ser monitoradas visando confirmar a segurança e eficácia. |
| Sempre que possível, evitar associação de medicamentos com propensão a prolongar o intervalo QT. |
| Atentar para o risco de síndrome serotoninérgica (sintomas de confusão, delírio, tremores, sudorese, alterações na pressão arterial e mioclonia) nos pacientes utilizando combinações de AD serotoninérgicos. |
| Idosos propensos a queda ou com hipotensão ortostática associada ao uso de AD, recomenda-se utilizar a ferramenta STOPPFalls para adequação de medicações visando prevenção de quedas.* |
| Se QTc atingir duração de 500ms ou aumentar 60ms em comparação com o QTc medido antes do início tratamento, o AD deve ser interrompido ou a dose reduzida. |
| Em caso de evento adverso CV agudo e/ou MSC abortada, suspender imediatamente o uso do AD e tratar adequadamente o evento. Recomenda-se avaliação cardiológica e psiquiátrica concomitante. |

* Disponível no site www.eugms.org/research-cooperation/special-interest-groups/falls-and-fractures.html
AD: antidepressivos; CV: cardiovascular; DCV: doença cardiovascular; ECG: eletrocardiograma; QTc: intervalo QT corrigido; Ca: cálcio sérico; K: potássio sérico; Mg: magnésio sérico; ms: milissegundos; MSC: morte súbita cardíaca; BZDs: benzodiazepínicos; IC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; iMAO: inibidores da monoamina oxidase; ISRS: inibidor(es) seletivo(s) da recaptção de serotonina.

Fonte: Adaptado de (FANOE et al., 2014; MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019; PIÑA; DI PALO; VENTURA, 2018; TISDALE et al., 2020).

Estudos recentes têm demonstrado menor número de efeitos adversos (inclusive de MSC) em relação a pesquisas realizadas anteriormente. Esses achados podem refletir o sucesso do emprego de estratégias de triagem dos pacientes no início do tratamento, protocolos de acompanhamento do tratamento e monitoramento otimizados de possíveis efeitos adversos preconizados pelas entidades e sociedades de especialidades. Houve avanços significativos na compreensão da farmacologia, farmacogenética e metabolismo dos AD e quanto às interações medicamentosas, melhorando a capacidade de seleção do AD de acordo com o perfil dos pacientes. Adicionalmente, a evolução nos protocolos de reconhecimento e tratamento dos efeitos adversos reduziram ainda mais os riscos de MSC (EDINOFF et al., 2021; GUTLAPALLI et al., 2022; MORTENSEN; ANDERSEN, 2022).

Quadro 6: Abordagem otimizada de efeito adverso agudo não-fatal do uso de antidepressivos.

| História Clínica | Exame Físico e Complementar | Medidas Gerais para Controle |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Revisar a história psiquiátrica atual e pregressa, incluindo comportamento suicida. • Rever o padrão de ingestão dos AD e outros medicamentos (inclusive de compra livre) em termos de início, mudança recente de doses e superdosagem (acidental ou intencional). • Rever a história de comorbidades físicas e cardiovasculares: diabetes, HAS, IC, DAC, IAM, hipotireoidismo, DPOC, traumatismo craniano, AVC, cirrose hepática, insuficiência renal e câncer. • Revisar história passada de emergências médicas agudas semelhantes e/ou associadas ao uso de AD. • Procurar outros fatores que podem estar contribuindo para os efeitos colaterais. • Avaliar medicamentos concomitantes e possíveis interações medicamentosas. • Anamnese específica quanto aos efeitos adversos incluindo: <ul style="list-style-type: none"> - início dos sintomas, características e progressão; - conformidade do uso do AD em relação à prescrição médica; - momento do uso do AD, de suspensão e/ou aumento de dose em relação ao início e/ou agravamento dos sintomas; - agravamento de sintomas de comorbidades; - outros efeitos colaterais prévios por uso de AD e/ou outros medicamentos; - se polifarmácia, o momento do uso e/ou suspensão de outras drogas - exames prévios de acompanhamento do uso AD; - resposta anterior à suspensão do AD. | <ul style="list-style-type: none"> • Dados vitais: frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, temperatura, saturação de oxigênio (oximetria digital) • Exame físico: ausculta cardiopulmonar, exame do abdome e exame neurológico para procurar sinais específicos associados ao efeito adverso e/ou intoxicação • Avaliar perturbações da atenção e na cognição (consciência, memória, fala etc.) <ul style="list-style-type: none"> • Exames complementares guiados pelo quadro clínico e achados no exame físico: <ul style="list-style-type: none"> - hemograma, contagem de neutrófilos; - coagulograma; - provas de função renal; - provas de função hepática; - perfil glicêmico e perfil lipídico; - eletrólitos séricos; - eletrocardiograma; - raio-x do tórax; - tomografia / ressonância do crânio (encéfalo); - concentrações plasmáticas de medicamentos suspeitos. Quando disponível, é considerado um dos exames complementares mais úteis na investigação. | <ul style="list-style-type: none"> • Decidir sobre o local do tratamento: ambulatorial, internação (psiquiatria, enfermagem médico-cirúrgica ou cardiológica) ou UTI. • Revisar toda a prescrição (dar atenção especial às doenças e medicamentos cardiovasculares). • Interromper o AD considerado como motivador do efeito adverso. • Procurar novamente por outros possíveis fatores contribuintes modificáveis (incluindo álcool, cigarro e drogas ilícitas). • Instituir tratamento necessário para reverter quadros de intoxicação. • Corrigir distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos. • Avaliação multidisciplinar para determinar descontinuação, substituição e/ou alteração de doses de outros medicamentos que possam estar associado a interações. • Reavaliação psiquiátrica, inclusive para prevenção de desestabilização da condição mental. • Vide Quadro 5 para outras possíveis condutas e monitoramento. • Orientação e esclarecimento do paciente e familiares sobre o quadro clínico, riscos, tratamentos e condutas necessárias. |

AD: antidepressivo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AVC: acidente vascular cerebral; UTI: unidade de terapia intensiva.

Fonte: Adaptado de (GROVER; SARKAR; AVASTHI, 2022a, 2022b; KENNEDY et al., 2016; SARKAR; BHATIA; DHAWAN, 2023).

4. CONCLUSÃO

Esta revisão conseguiu levantar na literatura científica atual um conjunto de dados clinicamente relevantes sobre os possíveis eventos adversos gerais / cardiovasculares e risco de MSC, associados ao uso de AD em pacientes adultos. Embora a maioria dos efeitos adversos sejam raros, alguns são relevantes principalmente quando associados a situações clínicas de maior risco (tais como idosos, polifarmácia, IC, IAM, DAC, entre outras).

Os pacientes em uso de AD considerados como de alto risco para o desenvolvimento EACV são: idosos; presença de fatores de risco cardiovascular preexistentes; portadores de comorbidades (DAC, SCA, IAM, IC e insuficiência renal); metabolizadores pobres / lentos do CYP450; história prévia de arritmias ventriculares ou síncope; portadores de canalopatias; história familiar: SQTL, morte súbita, diabetes mellitus e HAS; polifarmácia; uso AD em doses elevadas; anormalidades eletrolíticas (por exemplo, hipocalemia, hipomagnesemia) (MANOLIS; MANOLIS; MANOLIS, 2019).

Entre os efeitos adversos CVs induzidos por AD mais graves temos o prolongamento do intervalo QT, com risco concomitante de arritmias complexas e MSC. A incidência e o risco de MSC em pacientes em uso de AD, varia de acordo com a classe dos AD e entre os medicamentos de mesma classe (vide Tabela 2). Estudos demonstraram que os IRSN apresentaram risco relativo de MSC de 2,39 (IC95% 1,20-4,80) enquanto nos ISRS o risco foi de 1,21 (IC95% 1,00-1,47) a 2,21 (IC95% 1,61-3,05). Paciente em uso de ADT foram os que apresentaram maior risco, variando de 1,69 (IC95% 1,14-2,50) a 4,37 (IC95% 1,23-15,60) (EROGLU et al., 2022; LEONARD et al., 2011; WEEKE et al., 2012; WU et al., 2017, 2019).

Outro dado importante levantado é a ocorrência de MSC devido a superdosagem (overdose) de AD. A incidência levantada é de $\approx 3,2$ por 10.000 pessoas, ocorrendo principalmente com o uso de: amitriptilina, doxepina, imipramina, nortriptilina, bupropiona, citalopram, escitalopram, trazodona. O risco de morte em tentativa suicídio por overdose de AD é de $\approx 3,22$ (IC95% 2,95-3,52) ressaltando a necessidade de impedir o acesso desse medicamento aos pacientes com ideação suicida (CAMPLEMAN et al., 2020; MILLER et al., 2020; OKAYASU et al., 2019; PRASITLUMKUM et al., 2021).

Também foi levantada a questão da hipotensão ortostática secundária aos ADs em idosos, uma causa frequente de quedas (em até 40% dos pacientes) e fator de risco importante de morbimortalidade. A venlafaxina esteve associada a ocorrência de hipotensão ortostática em $\approx 30\%$ dos pacientes com mais de 60 anos, provavelmente secundária à sua forte ação noradrenérgica (CALVI et al., 2021; VAN POELGEEST et al., 2021).

Outro EACV importante é a ocorrência de crises hipertensivas decorrentes da interação de IMAOs com alimentos ricos em tiramina ou em aminas biogênicas, causando elevação pressórica aguda e severa que pode evoluir com hemorragia intracraniana e morte (BREEDEN et al., 2018).

As sociedades de especialidades recomendam que a depressão seja considerada como importante fator de risco pois, os pacientes apresentam até 80% a mais de risco para desenvolvimento de uma nova DCV ou de agravamento de uma DCV existente, inclusive com

risco de MSC. O tratamento da depressão é fundamental após IAM pois, a mesma associou-se à RR de reinfarto de 1,14 (IC95% 1,06-1,22) e mortalidade por todas as causas de 1,86 (IC95% 1,36-2,53) (FLYGARE et al., 2023; HARSHFIELD et al., 2020; LICHTMAN et al., 2008; PRÉCOMA et al., 2019; SAKAMOTO, 2011).

Sintetizamos as informações e recomendações dos principais estudos e diretrizes quanto ao manejo clínico, monitoramento e abordagem dos EACV dos pacientes em uso de antidepressivos nos Quadros 4, 5 e 6. Essas informações são fundamentais para a redução de riscos e controle de possíveis eventos adversos.

Diante de todas as informações apresentadas nesta revisão, concluímos que os possíveis efeitos adversos CVs não devem privar os pacientes psiquiátricos da terapia apropriada com AD, inclusive os portadores de DCVs pois, existe a possibilidade de monitoramento dos pacientes e adoção de medidas preventivas para efetiva redução dos riscos de complicações.

5. REFERÊNCIAS

ABOSI, O. et al. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 36, n. 1, p. 20170065, 25 out. 2018.

ABURUZ, M. E. Patients with ST segment elevation myocardial infarction: moderating effect of perceived control on the relationship between depression and in-hospital complications. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 19, n. 1, p. 143, dez. 2019.

ABUZAINAH, B. et al. Anxiety and Depression as Risk Factors for Vasovagal Syncope and Potential Treatment Targets: A Systematic Review. **Cureus**, 21 dez. 2022. Disponível em: < bit.ly/45TUAWu > Acesso em: 17 de abr. de 2023.

AKASHI, Y. J. et al. Takotsubo Cardiomyopathy: A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. **Circulation**, v. 118, n. 25, p. 2754–2762, 16 dez. 2008.

AL-KHATIB, S. M. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. **Circulation**, v. 138, n. 13, 25 set. 2018.

AYALA-LOPEZ, N.; WATTS, S. W. Physiology and Pharmacology of Neurotransmitter Transporters. Em: TERJUNG, R. (Ed.). **Comprehensive Physiology**. 1. ed. [s.l.] Wiley, 2021. p. 2279–2295.

BAHAR, M. A. et al. Pharmacogenetics of drug–drug interaction and drug–drug–gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. **Pharmacogenomics**, v. 18, n. 7, p. 701–739, maio 2017a.

BAHAR, MUH. A. et al. The burden and management of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)-mediated drug-drug interaction (DDI): co-medication of metoprolol and paroxetine or

fluoxetine in the elderly: Burden & Management OF CYP2D6-Mediated DDI. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 26, n. 7, p. 752–765, jul. 2017b.

BAHAR, MUH. A. et al. Discontinuation and dose adjustment of metoprolol after metoprolol-paroxetine/fluoxetine co-prescription in Dutch elderly. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 27, n. 6, p. 621–629, jun. 2018a.

BAHAR, MUH. A. et al. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine: DDI of metoprolol & paroxetine/fluoxetine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 84, n. 12, p. 2704–2715, dez. 2018b.

BAKSHI, S. Trazodone and Omeprazole Interaction causing Frequent Second-Degree Mobitz Type 1 Atrioventricular (AV) Block (Wenckebach Phenomenon) and Syncope: A Case Report and Literature Review. **American Journal of Case Reports**, v. 16, p. 319–321, 2015.

BARBATO, A. et al. The Italian consensus conference on psychological therapies for anxiety and depressive disorders: findings and recommendations. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 31, p. e89, 2022.

BASILE, C. et al. Depression in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, an Undervalued Comorbidity: An Up-To-Date Review. **Medicina**, v. 59, n. 5, p. 948, 15 maio 2023.

BAUER, M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 14, n. 5, p. 334–385, jul. 2013.

BAUER, M. et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 21, n. 3, p. 166–176, 3 jul. 2017.

BEACH, S. R. et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. **Psychosomatics**, v. 59, n. 2, p. 105–122, mar. 2018.

BECH, P. et al. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery–Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression Study using Rasch analysis. **Psychiatry Research**, v. 217, n. 3, p. 226–232, jul. 2014.

BEHLKE, L. M.; LENZE, E. J.; CARNEY, R. M. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. **CNS Drugs**, v. 34, n. 11, p. 1133–1147, nov. 2020.

BEHNOUSH, A. H. et al. Pharmacologic prevention of recurrent vasovagal syncope: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Heart Rhythm**, v. 20, n. 3, p. 448–460, mar. 2023.

BÉRARD, A.; ZHAO, J.-P.; SHEEHY, O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. **BMJ Open**, v. 7, n. 1, p. e013372, jan. 2017.

BET, P. M. et al. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 11, p. 1443–1451, nov. 2013.

- BHANGU, J. S. et al. The relationship between syncope, depression and anti-depressant use in older adults. **Age and Ageing**, v. 43, n. 4, p. 502–509, jul. 2014.
- BREEDEN, M. et al. Antidepressants and Incident Hypertension in Primary Care Patients. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 31, n. 1, p. 22–28, jan. 2018.
- BRITO, V. C. D. A. et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. spe1, p. e2021384, 2022.
- BRUNONI, A. R. et al. Association between ideal cardiovascular health and depression incidence: a longitudinal analysis of ELSA-Brasil. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 140, n. 6, p. 552–562, dez. 2019.
- BRUNTON, L. L.; KNOLLMANN, B. C. (EDS.). **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. Fourteenth edition ed. New York: McGraw Hill, 2023.
- BYRD, J. B. et al. Detection and recognition of hypertension in anxious and depressed patients. **Journal of Hypertension**, v. 30, n. 12, p. 2293–2298, dez. 2012.
- CALVI, A. et al. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 704281, 3 ago. 2021.
- CAMPLEMAN, S. L. et al. Drug-specific risk of severe QT prolongation following acute drug overdose. **Clinical Toxicology**, v. 58, n. 12, p. 1326–1334, 1 dez. 2020.
- CARNEIRO, A. M.; FERNANDES, F.; MORENO, R. A. Hamilton depression rating scale and montgomery–asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 13, n. 1, p. 42, dez. 2015.
- CARPENTER, M.; BERRY, H.; PELLETIER, A. L. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. **American family physician**, v. 99, n. 9, p. 558–564, 1 maio 2019.
- CEBRINO, J.; PORTERO DE LA CRUZ, S. Polypharmacy and associated factors: a gender perspective in the elderly Spanish population (2011–2020). **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1189644, 21 abr. 2023.
- CFF – CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Vendas de medicamentos psiquiátricos disparam na pandemia. 2023. Disponível em: < bit.ly/3PdR9ea>. Acesso em: 20 abr. 2023.
- CHAKRABARTI, S. Mood disorders in the international classification of Diseases-11: Similarities and differences with the diagnostic and statistical manual of mental Disorders 5 and the international classification of Diseases-10. **Indian Journal of Social Psychiatry**, v. 34, n. 5, p. 17, 2018.
- DARPO, B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. **European Heart Journal Supplements**, v. 3, p. K70–K80, set. 2001.
- DE PICKER, L. et al. Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature. **Psychosomatics**, v. 55, n. 6, p. 536–547, nov. 2014a.
- DE PICKER, L. et al. Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature. **Psychosomatics**, v. 55, n. 6, p. 536–547, nov. 2014b.

DE VRIES, C. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Considering the Risk for Congenital Heart Defects of Antidepressant Classes and Individual Antidepressants. **Drug Safety**, v. 44, n. 3, p. 291–312, mar. 2021.

DI GIROLAMO, E. et al. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 33, n. 5, p. 1227–1230, abr. 1999.

Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Depressão Unipolar: Diagnóstico. Associação Brasileira de Psiquiatria Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, , 31 jan. 2011. Disponível em: < bit.ly/3WYSwiP >. Acesso em: 23 mai. 2023

Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Depressão Unipolar: Tratamento. Associação Brasileira de Psiquiatria Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, , 31 jan. 2011. Disponível em: < bit.ly/43QfjIZ >. Acesso em: 20 mai. 2023

DOS SANTOS TORQUATO, A. C. et al. Avaliação do diagnóstico de depressão realizado por médicos da Atenção Primária à Saúde de Anápolis. **Revista Educação em Saúde**, v. 6, n. 1, p. 70–79, 28 set. 2018.

EDINOFF, A. N. et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. **Neurology International**, v. 13, n. 3, p. 387–401, 5 ago. 2021.

ELDERON, L. et al. Accuracy and Prognostic Value of American Heart Association–Recommended Depression Screening in Patients With Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 4, n. 5, p. 533–540, set. 2011.

ENGLISH, B. A. et al. Clinically Significant Psychotropic Drug-Drug Interactions in the Primary Care Setting. **Current Psychiatry Reports**, v. 14, n. 4, p. 376–390, ago. 2012.

EROGLU, T. E. et al. Risk of out-of-hospital cardiac arrest in antidepressant drug users. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 7, p. 3162–3171, jul. 2022.

FANOE, S. et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. **European Heart Journal**, v. 35, n. 20, p. 1306–1315, 2 maio 2014.

FAQUIH, A. E. et al. A Review of Novel Antidepressants: A Guide for Clinicians. **Cureus**, 6 mar. 2019. Disponível em: bit.ly/3N3Fj3S Acesso em: 17 abril 2023

FLECK, M. P. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. suppl 1, p. S7–S17, maio 2009.

FLYGARE, O. et al. Association of anxiety or depression with risk of recurrent cardiovascular events and death after myocardial infarction: A nationwide registry study. **International Journal of Cardiology**, v. 381, p. 120–127, jun. 2023.

FONSECA, D. J.; VAZ DA SILVA, M. J. Canalopatias cardíacas: o papel das mutações nos canais de sódio. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 37, n. 2, p. 179–199, fev. 2018.

FOSBOL, E. L. et al. Prognosis in Heart Failure and the Value of β -Blockers Are Altered by the Use of Antidepressants and Depend on the Type of Antidepressants Used. **Circulation: Heart Failure**, v. 2, n. 6, p. 582–590, nov. 2009.

FUNK, K. A.; BOSTWICK, J. R. A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 47, n. 10, p. 1330–1341, out. 2013.

GABRIEL, F. C. et al. Factors associated with higher quality of clinical practice guidelines and their recommendations for the pharmacological treatment of depression: a systematic review. **BMJ Open**, v. 13, n. 3, p. e067390, mar. 2023.

GARTLEHNER, G. et al. How Should Primary Care Doctors Select Which Antidepressants to Administer? **Current Psychiatry Reports**, v. 14, n. 4, p. 360–369, ago. 2012.

GARTLEHNER, G. et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis for a Clinical Guideline by the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 176, n. 2, p. 196–211, fev. 2023.

GAXATTE, C. et al. Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers. **Journal of Human Hypertension**, v. 31, n. 4, p. 299–304, abr. 2017.

GHOSH, R. K. et al. Depression in heart failure: Intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies. **International Journal of Cardiology**, v. 224, p. 170–177, dez. 2016.

GILL, H. et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. **Obesity**, v. 28, n. 11, p. 2064–2072, nov. 2020.

GONÇALVES, A. M. C. et al. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 67, n. 2, p. 101–109, jun. 2018.

GREENBLATT, H. K.; GREENBLATT, D. J. Antidepressant-Associated Hyponatremia in the Elderly. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 36, n. 6, p. 545–549, dez. 2016.

GROVER, S.; SARKAR, S.; AVASTHI, A. Management of systemic medical emergencies associated with psychotropic medications. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 64, n. 8, p. 252, 2022a.

GROVER, S.; SARKAR, S.; AVASTHI, A. Clinical practice guidelines for management of medical emergencies associated with psychotropic medications. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 64, n. 8, p. 236, 2022b.

GUTLAPALLI, S. D. et al. The Risk of Fatal Arrhythmias in Post-Myocardial Infarction Depression in Association With Venlafaxine. **Cureus**, 13 set. 2022. Disponível em: <[bit.ly/3P5KJxZ](https://doi.org/10.7755/cureus/3P5KJxZ)> Acesso em: 17 abr. 2023.

HAMAM, M. S. et al. Anxiety, Depression, and Pain: Considerations in the Treatment of Patients with Uncontrolled Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 22, n. 12, p. 106, dez. 2020.

HARE, D. L. et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. **European Heart Journal**, v. 35, n. 21, p. 1365–1372, 1 jun. 2014.

HARRISON, D. G.; COFFMAN, T. M.; WILCOX, C. S. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. **Circulation Research**, v. 128, n. 7, p. 847–863, 2 abr. 2021.

HARSHFIELD, E. L. et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. **JAMA**, v. 324, n. 23, p. 2396, 15 dez. 2020.

- HE, W. et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. **Heart Failure Reviews**, v. 25, n. 6, p. 919–926, nov. 2020.
- HEDRICK, R. et al. The impact of antidepressants on depressive symptom severity, quality of life, morbidity, and mortality in heart failure: a systematic review. **Drugs in context**, v. 9, 2020.
- HO, A. K. et al. Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 11, p. 2215–2222, nov. 2015.
- HOEFT, D. An overview of clinically significant drug interactions between medications used to treat psychiatric and medical conditions. **Mental Health Clinician**, v. 4, n. 3, p. 118–130, 1 maio 2014.
- HONKOLA, J. et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. **European Heart Journal**, v. 33, n. 6, p. 745–751, 2 mar. 2012.
- HUYBRECHTS, K. F. et al. Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Defects. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 25, p. 2397–2407, 19 jun. 2014.
- HUYBRECHTS, K. F. et al. Antidepressant Use Late in Pregnancy and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. **JAMA**, v. 313, n. 21, p. 2142, 2 jun. 2015.
- ISHAK, W. W. et al. Depression in Heart Failure: A Systematic Review. **Innovations in clinical neuroscience**, v. 17, n. 4–6, p. 27–38, 1 abr. 2020.
- JANG, H. Y. et al. Antidepressant Use and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients Without Known Cardiovascular Disease: A Retrospective Cohort Study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 594474, 10 dez. 2020.
- JOLLY, K. et al. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 743–751, nov. 2009.
- KAHL, K. G. Direct and indirect effects of psychopharmacological treatment on the cardiovascular system. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, v. 36, n. 1, p. 20180054, 25 out. 2018.
- KAHL, K. G.; STAPEL, B.; CORRELL, C. U. Psychological and Psychopharmacological Interventions in Psychocardiology. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 831359, 16 mar. 2022.
- KELLY, K.; POSTERNAK, M.; JONATHAN, E. A. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 10, n. 4, p. 409–418, 31 dez. 2008.
- KENNEDY, S. H. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 540–560, set. 2016.
- KIM, G.-H. Pathophysiology of Drug-Induced Hyponatremia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 19, p. 5810, 30 set. 2022.
- KOK, R. M.; REYNOLDS, C. F. Management of Depression in Older Adults: A Review. **JAMA**, v. 317, n. 20, p. 2114, 23 maio 2017.

- KRAUS, C. et al. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 77, p. 317–326, jun. 2017.
- KUPFER, D. J.; FRANK, E.; PHILLIPS, M. L. Major Depressive Disorder: New Clinical, Neurobiological, and Treatment Perspectives. **FOCUS**, v. 14, n. 2, p. 266–276, abr. 2016.
- LAM, R. W. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 510–523, set. 2016.
- LEONARD, C. E. et al. Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: ANTIDEPRESSANTS AND SUDDEN CARDIAC DEATH/VENTRICULAR ARRHYTHMIA. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 20, n. 9, p. 903–913, set. 2011.
- LIAMIS, G.; MILIONIS, H.; ELISAF, M. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 52, n. 1, p. 144–153, jul. 2008.
- LIBBY, P. et al. (EDS.). **Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine**. 12. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- LICHT, C. M. M. et al. Depression Is Associated With Decreased Blood Pressure, but Antidepressant Use Increases the Risk for Hypertension. **Hypertension**, v. 53, n. 4, p. 631–638, abr. 2009.
- LICHTMAN, J. H. et al. Depression and Coronary Heart Disease: Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: *Endorsed by the American Psychiatric Association*. **Circulation**, v. 118, n. 17, p. 1768–1775, 21 out. 2008.
- LINO DE OLIVEIRA, C. et al. Do antidepressants promote neurogenesis in adult hippocampus? A systematic review and meta-analysis on naive rodents. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 210, p. 107515, jun. 2020.
- LUNDIN, A.; MÖLLER, J.; FORSELL, Y. The Major Depression Inventory for diagnosing according to DSM-5 and ICD-11: Psychometric properties and validity in a Swedish general population. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, p. e1966, 12 abr. 2023.
- MAHAR, I. et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 38, p. 173–192, jan. 2014.
- MALHI, G. S. et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 55, n. 1, p. 7–117, jan. 2021.
- MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, nov. 2018.
- MANOLIS, T. A.; MANOLIS, A. A.; MANOLIS, A. S. Cardiovascular Safety of Psychiatric Agents: A Cautionary Tale. **Angiology**, v. 70, n. 2, p. 103–129, fev. 2019.

MARTINS, J.; S, B. Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 104, p. 343–365, ago. 2018.

MCCARRON, R. M. et al. Depression. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 5, p. ITC65–ITC80, maio 2021.

MCINTYRE, R. S. et al. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 5, n. 1, p. 157–168, jan. 2006.

MCINTYRE, R. S. et al. The Association between Conventional Antidepressants and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence and Clinical Implications. **CNS Drugs**, v. 24, n. 9, p. 741–753, set. 2010.

MILLER, T. R. et al. Incidence and Lethality of Suicidal Overdoses by Drug Class. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 3, p. e200607, 23 mar. 2020.

MLADĚNKA, P. et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. **Medicinal Research Reviews**, v. 38, n. 4, p. 1332–1403, jul. 2018.

MOLINA, M. R. A. L. et al. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 39, n. 6, p. 194–197, 2012.

MORTENSEN, J. K.; ANDERSEN, G. Safety considerations for prescribing SSRI antidepressants to patients at increased cardiovascular risk. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 21, n. 4, p. 467–475, 3 abr. 2022.

MOSCONA-NISSAN, A.; LÓPEZ-HERNÁNDEZ, J. C.; GONZÁLEZ-MORALES, A. P. Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review. **Cureus**, 30 dez. 2021. Disponível em: <bit.ly/3MWIGcR> Acesso em: 20 abr. 2023.

MURPHY, L.; RASMUSSEN, J.; MURPHY, N. G. Venlafaxine overdose treated with extracorporeal life support. **Canadian Medical Association Journal**, v. 193, n. 5, p. E167–E170, 1 fev. 2021.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH (GREAT BRITAIN) (ED.).

Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management: National clinical practice guideline 91. London: British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, 2010.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). **Depression in adults: treatment and management.** 222 Ed. London : NICE Guideline, 2022.

NG, Q. X. et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: An Updated Meta-Analysis. **Journal of Women's Health**, v. 28, n. 3, p. 331–338, mar. 2019.

NICHOLAS, L. M. et al. The Effects of Mirtazapine on Plasma Lipid Profiles in Healthy Subjects. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, n. 8, p. 883–889, 15 ago. 2003.

NIU, J.; STRAUBINGER, R. M.; MAGER, D. E. Pharmacodynamic Drug–Drug Interactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 105, n. 6, p. 1395–1406, jun. 2019.

O'CONNOR, C. M. et al. Antidepressant Use, Depression, and Survival in Patients With Heart Failure. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 20, p. 2232, 10 nov. 2008.

OKAYASU, H. et al. Investigation of the Proarrhythmic Effects of Antidepressants according to QT Interval, QT Dispersion and T Wave Peak-to-End Interval in the Clinical Setting. **Psychiatry Investigation**, v. 16, n. 2, p. 159–166, 25 fev. 2019.

OPIELAK, G. et al. Impact of depressive disorders on clinical outcomes in patients with chronic heart failure. **Advances in Interventional Cardiology**, v. 18, n. 1, p. 34–42, 2022.

OZ, M. D.; OZDEMIR, F.; SUZEN, H. S. The Influence of Genetic Variations and Drug Interactions Based on Metabolism of Antidepressants and Anticonvulsants. **Current Drug Metabolism**, v. 22, n. 8, p. 596–627, jul. 2021.

PALLERIA, C. et al. Clinically relevant drug interactions between statins and antidepressants. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 45, n. 2, p. 227–239, abr. 2020.

PICKHAM, D. et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study*. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 2, p. 394–399, fev. 2012.

PIÑA, I. L.; DI PALO, K. E.; VENTURA, H. O. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 20, p. 2346–2359, maio 2018.

PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 50, p. 88–95, fev. 2020.

PRASITLUMKUM, N. et al. Antidepressants and Risk of Sudden Cardiac Death: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. **Medical Sciences**, v. 9, n. 2, p. 26, 23 abr. 2021.

PRÉCOMA, D. B. et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2019. Disponível em: <bit.ly/3X2P4UE> Acesso em: 17 abr. 2023.

PROTTI, M. et al. New-generation, non-SSRI antidepressants: Drug-drug interactions and therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRIs, MASSAs, NDRIs, and others. **Medicinal Research Reviews**, v. 40, n. 5, p. 1794–1832, set. 2020.

QASEEM, A. et al. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 5, p. 350, 1 mar. 2016.

QATO, D. M. et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 4, p. 473, 1 abr. 2016.

RAEDER, M. B. et al. Obesity, Dyslipidemia, and Diabetes With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: The Hordaland Health Study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, n. 12, p. 1974–1982, 15 dez. 2006.

RAJESWARAN, T.; PLYMEN, C. M.; DOHERTY, A. M. The effect of antidepressant medications in the management of heart failure on outcomes: mortality, cardiovascular function and depression – a systematic review. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 22, n. 3, p. 164–169, 3 jul. 2018.

RAY, W. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 75, n. 3, p. 234–241, mar. 2004.

- REICHENPFADER, U. et al. Sexual Dysfunction associated with Second-Generation Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: Results from a Systematic Review with Network Meta-Analysis. **Drug Safety**, v. 37, n. 1, p. 19–31, jan. 2014.
- SABELLA, D. Antidepressant Medications. **AJN, American Journal of Nursing**, v. 118, n. 9, p. 52–59, set. 2018.
- SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. **Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry**. Eleventh edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.
- SAKAMOTO. Association between depression and development of coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications. **Vascular Health and Risk Management**, p. 159, mar. 2011.
- SALGADO, M. A.; FORTES, S. L. C. L. Indicadores de saúde mental na atenção primária à saúde: avaliando a qualidade do acesso através da capacidade de detecção de casos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 9, p. e00178520, 2021.
- SAMESIMA, N. et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre a Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos – 2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 9 set. 2022. Disponível em: < bit.ly/42y37Cu > Acesso em: 20 abr. 2023.
- SAMOCHOWIEC, J. et al. Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder – guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry. **Psychiatria Polska**, v. 55, n. 2, p. 235–259, 12 mar. 2021.
- SARKAR, S.; BHATIA, G.; DHAWAN, A. Clinical practice guidelines for assessment and management of patients with substance intoxication presenting to the emergency department. **Indian Journal of Psychiatry**, v. 65, n. 2, p. 196, 2023.
- SCHRAMM, E. et al. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 9, p. 801–812, set. 2020.
- SEPPALA, L. J. et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. **Age and Ageing**, v. 50, n. 4, p. 1189–1199, 28 jun. 2021.
- SERRANO, A. I. (ED.). **SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Protocolos da Rede de Atenção Psicossocial de Santa Catarina**. 2a. ed. Florianópolis: Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, 2016. Disponível em: < bit.ly/3MV3JMS > Acesso em: 17 abr. 2023.
- SERRETTI, A.; MANDELLI, L. Antidepressants and Body Weight: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 10, p. 1259–1272, 15 out. 2010.
- SHIN, J.; HILLS, N. K.; FINLEY, P. R. Combining Antidepressants with β -Blockers: Evidence of a Clinically Significant CYP2D6 Drug Interaction. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 6, p. 507–516, jun. 2020.
- SHIRASAKA, Y. et al. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by Omeprazole Metabolites and Their Contribution to Drug-Drug Interactions. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 41, n. 7, p. 1414–1424, jul. 2013.
- SICOURI, S. et al. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. **Arrhythmia & Electrophysiology Review**, v. 7, n. 3, p. 199, 2018.

- SIU, A. L. et al. Screening for Depression in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 315, n. 4, p. 380, 26 jan. 2016.
- SPINA, E. et al. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 16, n. 1, p. 31–44, 2 jan. 2020.
- SPINDELEGGER, C. J. et al. Cardiovascular Adverse Reactions During Antidepressant Treatment: A Drug Surveillance Report of German-Speaking Countries Between 1993 and 2010. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 4, p. pyu080–pyu080, 1 fev. 2015.
- STEIN, D. J. et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 21, s12916-020-1495–2, dez. 2020.
- SULTANA, J.; SPINA, E.; TRIFIRÒ, G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 11, n. 6, p. 883–892, 3 jun. 2015.
- TAMPI, R. R. et al. Citalopram, QTc Prolongation, and Torsades de Pointes. **Psychosomatics**, v. 56, n. 1, p. 36–43, jan. 2015.
- TANTI, A. et al. Region-dependent and stage-specific effects of stress, environmental enrichment, and antidepressant treatment on hippocampal neurogenesis: Regional and Stage-Specific Regulation of Neurogenesis. **Hippocampus**, v. 23, n. 9, p. 797–811, set. 2013.
- TILSON, H. et al. Recommendations for selecting drug–drug interactions for clinical decision support. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 73, n. 8, p. 576–585, 15 abr. 2016.
- TISDALE, J. E. et al. Prevalence of QT Interval Prolongation in Patients Admitted to Cardiac Care Units and Frequency of Subsequent Administration of QT Interval-Prolonging Drugs: A Prospective, Observational Study in a Large Urban Academic Medical Center in the US. **Drug Safety**, v. 35, n. 6, p. 459–470, jun. 2012.
- TISDALE, J. E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. **Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada**, v. 149, n. 3, p. 139–152, maio 2016.
- TISDALE, J. E. et al. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 142, n. 15, 13 out. 2020.
- UHER, R. et al. MAJOR DEPRESSIVE DISORDER IN DSM-5: IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH OF CHANGES FROM DSM-IV: Review: Major Depressive Disorder in DSM-5. **Depression and Anxiety**, v. 31, n. 6, p. 459–471, jun. 2014.
- VAN POELGEEST, E. P. et al. Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas—a clinical review. **European Geriatric Medicine**, v. 12, n. 3, p. 585–596, 15 mar. 2021.
- VAN SLOTEN, T. T. et al. Association of Cardiovascular Health With Risk of Clinically Relevant Depressive Symptoms. **JAMA Psychiatry**, v. 80, n. 4, p. 342, 1 abr. 2023.

- VANCAMPFORT, D. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. **Psychological Medicine**, v. 44, n. 10, p. 2017–2028, jul. 2014.
- VIRAMONTES, T. S.; TRUONG, H.; LINNEBUR, S. A. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. **The Consultant Pharmacist**, v. 31, n. 3, p. 139–150, 1 mar. 2016.
- VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. **Epidemiology**, v. 18, n. 6, p. 800–804, nov. 2007.
- WATHRA, R. et al. Hypertension and orthostatic hypotension with venlafaxine treatment in depressed older adults. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 10, p. 1112–1118, out. 2020.
- WEEKE, P. et al. Antidepressant Use and Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Nationwide Case–Time–Control Study. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 92, n. 1, p. 72–79, jul. 2012.
- WENZEL-SEIFERT, K.; WITTMANN, M.; HAEN, E. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. **Deutsches Ärzteblatt international**, 14 out. 2011.
- WIGGINS, B. S. et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 134, n. 21, 22 nov. 2016.
- WORCESTER, M. U. et al. Mild Depression Predicts Long-Term Mortality After Acute Myocardial Infarction: A 25-Year Follow-Up. **Heart, Lung and Circulation**, v. 28, n. 12, p. 1812–1818, dez. 2019.
- WORÓN, J. et al. Unprescribed and unnoticed: Retrospective chart review of adverse events of interactions between antidepressants and over-the-counter drugs. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 965432, 29 ago. 2022.
- WU, C.-S. et al. Comparative Risk of Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Death Across Antidepressants in Patients With Depressive Disorders. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 37, n. 1, p. 32–39, fev. 2017.
- WU, W. et al. Cardiovascular Outcomes Associated With Clinical Use of Citalopram and Omeprazole: A Nationwide Population-Based Cohort Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 20, p. e011607, 15 out. 2019.
- ZHONG, Z. et al. A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. Volume 13, p. 2781–2796, nov. 2017.