



Redução de efeitos cardiovasculares com o uso de antidepressivos: uma revisão da literatura.

Mariam Walid Hamdan¹, Daiane Breda¹, Cristiane de Bortoli Rota¹, Manuela Stracke², Nathana Massucatto Lima³, Camila Hoffmann Fritzen⁴, Gabriela Carreiro Bento⁵, Larissa Gonçalves Silva⁶, Letícia Fernandes Silva⁷, Igor Fernando de Melo Cavalcante⁸

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Nos últimos anos vários estudos sobre doenças cardiovasculares (DCVs) têm chamado a atenção no âmbito da medicina por se tratarem de doenças de importante incidência mundial. Consideradas um grande problema de saúde pública, as DCVs impulsionaram o desenvolvimento de estudos que buscaram elucidar os efeitos que certos desequilíbrios na saúde mental poderiam causar no coração humano. O tema desse projeto abordou o uso de alguns antidepressivos no âmbito da redução de desfechos cardiovasculares, demonstrando os efeitos do tratamento medicamentoso dos transtornos psiquiátricos sobre o sistema cardiovascular. Ao final do estudo, denotou-se a importância da escolha correta da classe de antidepressivo para cada perfil de paciente. Os tricíclicos mostraram-se em sua maioria prejudiciais, principalmente em pacientes com cardiopatias preexistentes. Já a classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e a maioria dos medicamentos da classe dos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) mostraram-se mais seguros quanto a prevenção de desfechos cardiovasculares.

Palavras-chave: Antidepressivos, Saúde mental, Doença cardiovascular.

Reduction of cardiovascular effects with the use of antidepressants: a review of the literature.

ABSTRACT

In recent years, several studies on cardiovascular diseases (CVDs) have drawn attention in the medical field because they are diseases of important incidence worldwide. Considered a major public health problem, CVDs have driven the development of studies that sought to elucidate the effects that certain imbalances in mental health could cause in the human heart. The theme of this project addressed the use of some antidepressants in the context of reducing cardiovascular outcomes, demonstrating the effects of drug treatment of psychiatric disorders on the cardiovascular system. At the end of the study, the importance of the correct choice of antidepressant class for each patient profile was highlighted. Tricyclics were mostly harmful, especially in patients with pre-existing heart disease. On the other hand, the class of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and most drugs in the class of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) were safer in terms of preventing cardiovascular outcomes.

Keywords: Antidepressants, Mental health, Cardiovascular disease.

Instituição afiliada – ¹Médica formada na Faculdade Assis Gurgacz. ²Médica formada na Faculdade Assis Gurgacz. ³Médica formada na Universidade Nove de Julho ⁴ Acadêmica de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. ⁵ Médica formada na Universidade Nove de Julho. ⁶ Médica formada na Universidade Nove de Julho. ⁷ Médica formada na Universidade Nove de Julho. ⁸ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Alagoas.

Dados da publicação: Artigo recebido em 07 de Junho, aceito para publicação em 30 de Junho e publicado em 01 de Agosto de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p147-163>

Autor correspondente: Camila Hoffmann Fritzen camilafritzen99@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho foi demonstrar, através de dados epidemiológicos e estudos sobre a fisiologia do funcionamento do corpo e da mente humana, a importância do cuidado com doenças psiquiátricas que muitas vezes são subdiagnosticadas. O presente estudo analisou a eficácia dos antidepressivos e a importância da escolha correta da classe medicamentosa para cada perfil de paciente.

De forma objetiva e direta, esta revisão buscou validar a importante relação das drogas psiquiátricas na redução, prevenção ou aumento do risco de eventos cardiovasculares a curto e a longo prazo. Foram demonstrados os mecanismos fisiológicos das possíveis causas que fazem a relação entre transtornos de humor e doenças cardiovasculares, e como cada medicamento pode contribuir para o surgimento ou piora do prognóstico de doenças como o infarto agudo do miocárdio (IAM), doença arterial coronariana (DAC) e hipertensão arterial sistêmica (HAS).

1.1 Fisiopatologia dos principais transtornos de humor:

Alguns desfechos negativos podem causar grande tristeza na vida de alguém, fato considerado completamente normal, embora exista um certo limite para essa angústia. Quando a flutuação de humor passa a ultrapassar certas barreiras de tempo e intensidade, ou, ainda, quando passa a gerar prejuízos significativos no dia a dia, o normal passa a ser considerado patológico, dando espaço para o desenvolvimento de doenças como o transtorno depressivo (ANDRADE et al., 2003). Kaplan, em seu capítulo sobre Transtornos de Humor, define humor como uma emoção ou um tom de sentimento difuso e persistente que influencia o comportamento de uma pessoa e colore sua percepção de ser no mundo (KAPLAN et al., 2007).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais e o CID-10 em sua atualização de 1980, são várias as modalidades de transtornos depressivos, sendo o elo comum entre eles o sentimento de tristeza, vazio ou irritabilidade, associados a mudanças somáticas e cognitivas que causam um impacto importante nas atividades corriqueiras e vida normal do indivíduo (American Psychiatric Association, 2014).

A depressão tem ganhado cada vez mais espaço no mundo e tem sido constantemente associada a doenças cardíacas. Estima-se que a doença costuma atingir de duas a três vezes mais pacientes portadores de DAC, com prevalência de 15 a 30%, quando comparados a população geral (VACCARINO et al., 2018).

De acordo com ANDRADE et al. (2003) e STAHL et al. (2014), a explicação mais aceita sobre a fisiopatologia da depressão, ansiedade e transtornos de humor no geral baseia-se na irregularidade dos neurotransmissores responsáveis por produzir e liberar hormônios que possuem um papel fundamental na sensação de bem-estar, como a serotonina e a endorfina. A falta desses hormônios reflete, no ser humano, o quadro clínico característico do transtorno depressivo: anedonia, tristeza profunda e perda de interesse em atividades da vida diária. O tratamento medicamentoso para essa patologia é feito, na maioria das vezes, com antidepressivos que funcionam inibindo a recaptação de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina.

Stahl, em um dos seus fundamentos sobre psicofarmacologia, explica que um paciente deprimido apresenta em seu neurônio serotoninérgico (5HT) uma considerável deficiência de serotonina. Além disso, o número de receptores de 5HT está supra regulado, incluindo os receptores pré e pós-sinápticos. Ainda, o autor elucida que, ao se administrar um ISRS, há um bloqueio instantâneo da bomba que faz a recaptação dos hormônios serotoninérgicos, elevando os níveis de serotonina na fenda pré-sináptica e, com o passar do tempo, na pós-sináptica (STAHL et al., 2014). A explicação de Stahl anda em conformidade com uma outra teoria que explica a fisiologia dos transtornos de humor: a hipótese da dessensibilização dos receptores de monoaminas. Essa teoria difere da anterior, pois não leva em consideração o número de neurotransmissores como causa do quadro patológico, mas a alteração de sensibilidade dos receptores responsáveis pela sinapse nervosa desses hormônios. Tal hipótese surgiu através do questionamento do tempo que os antidepressivos necessitavam para atingir seu efeito terapêutico, acreditando-se que os receptores beta-adrenérgicos aumentavam significativamente sua sensibilidade (LAFER et al., 1999).

1.2 Fisiopatologia do estresse:

Sabe-se hoje que o estresse possui grande influência no aparecimento de

doenças simples, como infecções por vírus, e de doenças de pior prognóstico ou tratamento, como úlceras gástricas e tumores malignos. Quando o corpo entra em estado de estresse, a participação do sistema cardiovascular para o equilíbrio do corpo é fundamental, e é por esse motivo que, em um contexto de estresse exacerbado, o coração sofre grandes prejuízos (GACIONG *et al.*, 2015).

Alguns componentes do sistema nervoso central, como os núcleos noradrenérgicos, eixo hipotálamo-hipófise e núcleo paraventricular, em conjunto com o sistema nervoso autônomo, são responsáveis por garantir a homeostase do organismo humano tanto no estresse como em situações de repouso. Isso acontece através do controle de funções imprescindíveis para a vida, como a respiração e o tônus cardiovascular, funções essas altamente responsivas ao estresse e suas oscilações (LOURES *et al.*, 2002).

Eventos estressantes podem afetar diretamente mecanismos de importante participação na trombogênese e na homeostase do corpo. Um estudo feito com ratos analisou tecidos sob efeito de estresse agudo intenso e percebeu um aumento no tempo de lise do coágulo e do inibidor do plasminogênio do tecido em questão. Conclui-se, dessa maneira, que estados de estresse mental podem culminar no aumento de ativação de plaquetas, aumento da viscosidade sanguínea e redução de seu volume no plasma (LOURES *et al.*, 2002).

1.3 Transtornos de humor e sua relação com doenças cardiovasculares:

Transtornos psiquiátricos como o Transtorno de Humor e o Transtorno Ansioso possuem uma importante associação com o desenvolvimento de DCVs, como a DAC (KIM *et al.*, 2018). Não se sabe ao certo quais são os mecanismos envolvidos na relação desses transtornos com o aumento do risco cardiovascular. Sabe-se que o estilo de vida e o tabagismo são fortes contribuintes para tal associação, mas ainda assim, não estão inteiramente elucidados (VACCARINO *et al.*, 2019).

Acredita-se que a fisiopatologia da depressão possui uma intervenção negativa sobre o prognóstico de pacientes cardiopatas e que o tratamento medicamentoso das doenças psíquicas com o uso de antidepressivos, como os ISRS, IRSN e outras classes de antidepressivos, amenizem alguns sintomas adversos das DCVs (KIM *et al.*, 2018).

Além disso, sabe-se que os pacientes portadores de doenças psiquiátricas possuem até o triplo da taxa de mortalidade quando comparada a população geral. Isso pode ser explicado, em partes, pela alta prevalência dos transtornos de ansiedade e de depressão em pacientes portadores de DCV, especialmente na DAC, que acaba sendo o maior responsável pela alta mortalidade desse perfil de indivíduos (KIM et al., 2018). Apesar de sua elevada frequência em pacientes com DCV, muitas vezes os transtornos psiquiátricos são subdiagnosticados. A depressão, por exemplo, possui um quadro clínico que diverge entre pacientes cardiopatas e não cardiopatas e, nos idosos, a sintomatologia costuma ser atípica, dificultando ainda mais o seu diagnóstico (NASSER et al., 2016).

Segundo VACCARINO et al. (2019), acredita-se que pacientes deprimidos sofram mudanças em sua neurobiologia e que isso acarrete alterações na função e na estrutura do sistema cardiovascular, concomitante a fatores estressantes que contribuem para as duas patologias em indivíduos predispostos.

Na publicação de KIM et al., (2018), o autor demonstra que a depressão e as doenças cardiovasculares não necessariamente são causadoras umas das outras, mas contribuem para seu desenvolvimento. Foram descritos seis principais mecanismos pelo qual essa relação ocorre:

1) Hiper cortisolismo: o estresse presente em muitos pacientes portadores de transtornos psiquiátricos como depressão maior e transtorno de ansiedade pode ser causa direta do aumento da corticotropina (CRF) no sangue. Nesse cenário, o eixo-hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) é estimulado e, em resposta ao stress, os neurônios do hipotálamo contendo CRF estimulam a liberação de corticotrofina (ACTH) na adeno-hipófise. Existem evidências de que um número considerável de pacientes portadores de depressão maior apresenta uma hiperatividade do HHA que se manifesta pelo aumento de CRF no líquido cefalorraquidiano (LCR), hiper cortisolismo e não resposta ao uso de dexametasona para reduzir os níveis de cortisol. Esses pontos são extremamente relevantes, uma vez que níveis altos de cortisol contribuem com o desenvolvimento de aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica (KIM et al., 2018).

2) Hiperatividade simpática: não se sabe ao certo a explicação pelo aumento da atividade simpática em pacientes com depressão e ansiedade. Acredita-se que uma

desregulação autonômica possa levar a hiperatividade do nervo simpático e, conseqüentemente, causar perturbações no ventrículo esquerdo. Além disso, o mecanismo supracitado, quando aliado a elevados níveis de cortisol, contribui significativamente para o desenvolvimento de aterosclerose (KIM et al., 2018).

3) Anormalidades plaquetárias: a disfunção plaquetária é um dos mecanismos que podem mensurar a proporção dos efeitos negativos do transtorno depressivo em doenças cardiovasculares. Algumas descobertas revelaram que a depressão está interligada com o aumento dos receptores IIb e IIIa de glicoproteínas, além da hiperatividade de receptores responsáveis pela transdução do sinal da serotonina. Sendo assim, fica evidente a relevância desse mecanismo, considerando que a serotonina possui papel fundamental na fisiopatologia da depressão (KIM et al., 2018).

4) Ativação do sistema imunológico: o desenvolvimento de doenças cardíacas pode ocorrer por mudanças do sistema imunológico em resposta ao transtorno depressivo. Pacientes portadores dessa doença, geralmente possuem altos níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, fibrinogênio, CRP43 e interleucinas 1 e 6 (IL1-1 e IL6) (KIM et al., 2018). Algumas pesquisas como de MILLER et al., (2003) e COPELAND et al., (2012) mostram que a depressão pode gerar um processo inflamatório importante, e outras mostram o caminho inverso, ou seja, que a própria inflamação pode causar sintomas depressivos, como demonstrado por KHANDER et al., (2014) e ZALLI et al., (2016).

5) Fatores genéticos: a partir do estudo publicado por McCaffery et al. em uma análise genética com irmãos gêmeos, percebeu-se uma variação genética simultânea da DAC com sintomas depressivos. As duas patologias foram analisadas em conjunto e a sua correlação foi de 0,42, ou seja, cerca de 20% da oscilação sintomática da depressão e da DAC fazem parte dos mesmos elementos genéticos (KIM et al., 2018).

6) Fatores comportamentais: a importância dos fatores comportamentais pode ser compreendida através de mudanças nos hábitos de vida que um paciente depressivo tende a se submeter. Os sintomas de anedonia, apatia e tristeza profunda contribuem para o sedentarismo e aumentam a tendência para o uso de drogas como o álcool e o tabaco. Esses hábitos acabam por contribuir diretamente com o desenvolvimento de DACs e IAM (KIM et al., 2018).

2. METODOLOGIA

O referente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica mediante a análise dos principais artigos que descrevem ou comprovam a relação da fisiopatologia cardíaca com os antidepressivos usados para transtornos de humor e transtornos ansiosos. O estudo foi realizado com base em literaturas publicadas através do sistema de dados online que incluem o Pubmed, Medline, Cinahal, Lilacs e Scielo. Foram utilizadas as expressões booleanas “and” e “or”, em letra maiúscula, combinando os termos em inglês e português, para aumentar a especificidade e a sensibilidade do assunto referido.

Os artigos foram selecionados de forma aleatória, sem filtrar um período específico de publicação. Foram avaliados, em cada artigo, dados comparativos referentes ao sexo, idade e comorbidade cardíaca. Os critérios de inclusão envolvem adultos e idosos de ambos os sexos, com ou sem cardiopatias prévias e que fizeram uso de antidepressivos por um período suficiente para gerar repercussões clínicas. O estudo exclui crianças, adolescentes e pacientes com comorbidades que pudessem causar ambiguidade nos resultados.

Por se tratar de um estudo que utilizou exclusivamente textos científicos para revisão da literatura científica, sem expor nenhum dado que possa revelar os sujeitos participantes da pesquisa, não houve necessidade de submeter o referido trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa.

3. RESULTADOS

Foram identificados 14 artigos, que descreveram efeitos dos antidepressivos versus doenças cardiovasculares, conforme descrito na tabela 1.

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	OBJETIVO	RESULTADOS
Thase et al. 2013	Ensaio clínico	3.298 em uso de Escitalopram.	Avaliar a segurança do Escitalopram no cenário de desfechos cardiovasculares.	Não foram observadas grandes diferenças na pressão arterial (PA) e eletrocardiograma (ECG) dos pacientes envolvidos, mas uma

				redução mínima de suas frequências cardíacas.
Roose et al. 1998	Ensaio clínico	81 pacientes cardiopatas com diagnóstico de Transtorno de Humor.	Comparar o uso de Nortriptilina e Paroxetina em pacientes com DCV.	A Nortriptilina mostrou-se pouco segura causando alterações cardíacas importantes como o aumento do segmento QT e QRS. Em contrapartida, os ISRS mostraram-se muito mais seguros.
Glassman et al. 2002	Ensaio Clínico	369 pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo.	Avaliar os efeitos da Sertralina no tratamento de pacientes com IAM recente ou angina instável.	A Sertralina mostrou-se segura no tratamento de pacientes com IAM recente ou angina instável.
Hanasha et al. 2012	Ensaio clínico	240 pacientes com DCV.	Analisar a segurança do uso do Escitalopram.	O Escitalopram mostrou-se seguro no tratamento de pacientes com síndrome coronariana aguda recente
Ho et al. 2014	Estudo coorte	48.876 pacientes em uso de Venlafaxina.	Observar os desfechos cardiovasculares com uso da Venlafaxina a longo prazo.	Venlafaxina mostrou não prejudicar o coração e possuir caráter cardioprotetor quando comparado a Sertralina.
Xue et al. 2012	Estudo coorte	17.386 pacientes depressivos em uso de Duloxetina.	Analisar os efeitos cardiovasculares com uso de Duloxetina.	O estudo não identificou diferenças na taxa de eventos cardiovasculares entre pacientes que usaram Duloxetina e pacientes que não se trataram.
Sheen et al. 2010	Estudo coorte	10.742 indivíduos obesos em uso de sibutramina por um período de 6 semanas a 5 anos.	Avaliar desfechos cardiovasculares com uso da Sibutramina por um período de curto e longo prazo.	A Sibutramina mostrou-se segura nas 6 primeiras semanas com doses de 10mg/dia. Porém, a longo prazo, indivíduos com DCV preexistente ficaram expostos a maiores riscos de IAM e AVC.
Magioni et al. 2008	Estudo coorte	10.744 indivíduos com sobrepeso, diabéticos, cardiopatas ou ambos.	Avaliar desfechos cardiovasculares com uso da Sibutramina por um período de 3 anos e 4 meses.	Observou-se que a Sibutramina aumenta o risco de IAM e AVC.
Santangelo et al. 2009	Estudo coorte	110 pacientes com mais de 80 anos com diagnóstico de depressão.	Observar desfechos cardiovasculares com o uso de Citalopram e Sertralina por 1 ano.	Redução de riscos cardiovasculares em ambos os medicamentos.
Bar et al. 2010	Ensaio clínico	52 pacientes com depressão.	Avaliar o efeito cardiovascular com uso de Nortriptilina.	Efeitos negativos no sistema cardiorrespiratório e alterações significativas no ECG.
Giardina et al. 1985	Ensaio clínico	16 pacientes cardiopatas sem diagnóstico de transtorno de humor.	Avaliar efeitos causados com o tratamento de tricíclicos como a Imipramina e Nortriptilina.	O estudo revelou segurança dessa classe de medicamento com uma boa resposta antiarrítmica na maioria dos pacientes sem repercussões clínicas importantes.
Harrison et al. 2010	Estudo coorte	15.686 pacientes com sobrepeso.	Avaliar desfechos cardiovasculares com uso de sibutramina.	O uso de sibutramina aumentou o risco de eventos cardiovasculares em pacientes obesos.
Hamer et al. 2011	Estudo coorte	15.000 pacientes em uso de antidepressivos.	Avaliar desfechos cardiovasculares com uso de	O uso de amitriptilina aumentou em até 35% o risco de desfechos cardiovasculares e os ISRS

Gaciong et al. 2005	Estudo coorte	2. 225 pacientes obesos em uso de sibutramina.	antidepressivos. Determinar a eficácia e tolerabilidade da sibutramina em pacientes obesos com fatores de risco cardiovascular.	demonstraram um caráter cardioprotetor. O tratamento resultou com uma perda de peso clinicamente importante e uma boa tolerabilidade a sibutramina.
---------------------	---------------	--	--	--

Tabela 1. Estudos, amostra, objetivos e resultados.

Os antidepressivos do grupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são os protagonistas nos estudos sobre medicamentos psiquiátricos que trouxeram benefícios para pacientes com histórico de cardiopatia. São considerados hoje a primeira linha de tratamento para depressão em pacientes portadores de doença coronariana devido aos seus diferentes mecanismos de ação, que raramente resultam em efeitos anticolinérgicos ou maléficos ao coração (VACCARINO et al., 2019).

Um estudo feito por THASE et al., (2013) com objetivo de avaliar desfechos cardiovasculares causados pelo Escitalopram contou com a participação de 3.298 pacientes com sintomas depressivos que usaram esse medicamento em doses que variam de 5 a 20mg por dia, em um curto período de tempo (2 a 3 meses) e, em outro grupo, um período mais longo (2 anos). Ao fim do estudo, não foram observadas grandes diferenças na pressão arterial (PA) e eletrocardiograma (ECG) dos pacientes envolvidos, mas uma redução mínima de suas frequências cardíacas.

O estudo DEPART publicado em 2012 por THASE et al., contou com a participação de 240 pacientes em uso de Escitalopram na dose de 10mg por dia em uma parcela de pessoas, e placebo na outra, por um período de 1 ano. O tratamento com o Escitalopram mostrou-se seguro e eficaz em pacientes com SCA, sem grandes repercussões nos padrões de ECG, ecocardiografia ou surgimento de arritmias em ambos os grupos.

No âmbito da geriatria, SANTANGELO et al., (2009) analisou pacientes idosos acima de 80 anos e buscou elucidar os efeitos do Citalopram na dose 20-40mg/dia e da Sertralina 50-100mg/dia no período de um ano. O estudo contou com a participação de 110 pacientes, todos com diagnóstico de depressão pelo DSM IV e observou uma redução de eventos cardiovasculares em 83% e 60% em um período de 6 e 12 meses, respectivamente.

Os efeitos da Sertralina foram analisados também por GLASSMAN et al., (1998) em pacientes com SCA e IAM. O estudo observou os efeitos da Sertralina na dose de 50

a 200mg por dia e efeitos do placebo em uma população escolhida aleatoriamente por um período de 6 meses. Na conclusão, não foram observados diferenças na função do ventrículo esquerdo, padrões de ECG, arritmias e eventos cardiovasculares adversos. Em contrapartida, VACCARINO et al., (2019) sugere que pacientes em uso de dupla antiagregação plaquetária ou anticoagulação possuem um risco aumentado de sangramento com o uso de ISRS.

Em 1998, Roose et al. avaliou 27 pacientes deprimidos e suas reações cardiológicas aos efeitos das primeiras gerações de ISRS. Os participantes usaram doses de até 60mg/dia de Fluoxetina, por um período de aproximadamente 2 meses. Observou-se uma ligeira diminuição na frequência cardíaca e um pequeno acréscimo na pressão arterial sistólica e fração de ejeção, mas sem nenhuma alteração sobre a condução ou arritmias cardíacas, elegendo esse medicamento como tolerável ao uso (GACIONG et al., 2005).

Quanto aos IRSN, os estudos sobre seus efeitos cardiovasculares mostram-se ser bastante limitados. Em um estudo prospectivo, XUE et al., (2012) avaliou 17.386 com sintomas depressivos que receberam tratamento com Duloxetina. O estudo não identificou diferenças na taxa de eventos cardiovasculares entre pacientes que usaram a Duloxetina e pacientes que não se trataram, reiterando a associação desses sintomas com o distúrbio de humor em si, e não por decorrência do uso do medicamento.

Em um estudo retrospectivo, HO et al., (2014) analisou 48.876 registros de pacientes idosos que foram tratados com Venlafaxina e concluiu que esse medicamento em doses baixas a moderadas, além de não prejudicar o coração, quando comparado a drogas como a Sertralina, possui potencial de reduzir o risco de insuficiência cardíaca.

Quando se fala em ISRNs, torna-se relevante citar a Sibutramina. MAGGIONI et al., (2008) analisou 10.744 indivíduos com sobrepeso diabéticos, cardiopatas ou ambos, em uso de Sibutramina por um período de aproximadamente 3 anos e meio. Observou-se que as taxas de IAM e AVC foram de 4,1% e 2,6% no grupo de Sibutramina e 3,2% e 1,9% no grupo placebo, respectivamente. Em concordância, um outro estudo observado por Scheen avaliou o uso de Sibutramina em pacientes com sobrepeso na dose de 10mg/dia por um período de 6 semanas. Os autores reprovaram esse medicamento por sua baixíssima segurança em relação a eventos cardiovasculares, uma vez que aumenta o risco de IAM e de AVC (SCHEEN et al., 2010).

O Estudo SCOUT, realizado na Nova Zelândia e publicado por HARRISON et al. (2010) contou com a participação de 15.686 pacientes e reiterou o aspecto negativo do uso da Sibutramina a longo prazo, com aumento do risco de desfechos cardiovasculares. Em contrapartida, o estudo de Gacion et al. demonstrou um caráter benéfico do uso da Sibutramina quando usada por um curto período de tempo. Foram observados 2.225 pacientes obesos por um período de 12 semanas. Os resultados sugeriram uma boa tolerância ao medicamento e uma significativa perda de peso (GRACIONG et al., 2005).

Dentre todos os medicamentos antidepressivos utilizados em cardiopatas, os tricíclicos destacam-se quando fala-se sobre efeitos cardiovasculares adversos. Estudos e análises feitas mostraram uma alteração significativa no ECG, alteração no funcionamento normal do ventrículo direito e alterações na condução elétrica do coração.

Uma pesquisa realizada por HAMER et al., (2010) na Escócia e publicada pelo jornal da Sociedade Europeia de Cardiologia avaliou cerca de 15.000 pessoas em uso de antidepressivos e concluiu que a classe dos tricíclicos aumentava o risco de DCV em até 35%. O mesmo não foi observado em usuários de ISRS. Glassman et al. evidenciou o caráter negativo do uso crônico de tricíclicos em pacientes com insuficiência cardíaca. Além de potencializar as taxas de hiperestesia ortostática, essa classe de medicamento está associada a complicações de doenças de condução preexistentes. Nesses casos, o atraso da condução elétrica em pacientes cardiopatas pode causar desfechos severos (GLASSMAN et al., 1998).

A Nortriptilina foi estudada em um ensaio clínico de ROOSE et al., (1998) que mostrou uma elevação sustentada da frequência cardíaca, bem como uma limitação de sua frequência. A dose usada nesse ensaio variou de 50 a 150 mg/ml por um período de 6 semanas. Esse mesmo medicamento, quando analisado por Bar et al., em pacientes deprimidos, revelou uma redução da variabilidade da frequência cardíaca, além de alterações da atividade cardiorespiratória. (BAR et al, 2010).

No artigo publicado por Hamer et al., os tricíclicos demonstraram eventos cardíacos adversos importantes como o prolongamento importante do segmento QRS e QTc. Fora isso, o uso de Amitriptilina revelou uma relação importante com alterações do ritmo cardíaco associadas ao exercício físico (HAMER et al, 2011).

Em contrapartida, um ensaio clínico conduzido por Giardina et al., (1986)

analisou 16 pacientes cardiopatas, mas sem sintomas depressivos, que foram tratados por despolarização ventricular precoce. Uma parcela recebeu 1mg/kg/dia de Imipramina, e outra 0,5mg/kg/dia de Nortriptilina. Cerca de 80% dos pacientes tiveram uma resposta antiarrítmica e cerca de 70% dos pacientes apresentaram uma melhora significativa da doença. Os resultados revelaram que não houve alterações importantes na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sugerindo a segurança desses medicamentos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo preconizou demonstrar uma análise dos principais efeitos cardiológicos causados pelo uso crônico de antidepressivos. Para tal fim, foram observadas diferentes classes de medicamentos e sua relação com alterações fisiológicas, elétricas e anatômicas do coração, tornando-se relevante para vários fins, como o tratamento de escolha para pacientes cardiopatas ou redução de desfechos cardiovasculares de acordo com a medicação a ser considerada.

Considerando os pontos analisados nessa revisão, conclui-se que é fundamental ter um conhecimento sobre os efeitos adversos dos antidepressivos em pacientes com comorbidades cardíacas. Dentre as medicações analisadas, os ISRS mostraram-se ser os mais seguros para esse grupo de pessoas, com destaque para a Sertralina que, além de não causar efeitos cardiovasculares maléficos, demonstrou possuir um caráter cardioprotetor e reduzir desfechos cardiovasculares. Já os medicamentos da classe dos IRSN comportaram-se com neutralidade na maioria dos estudos, com exceção da Sibutramina que parece aumentar o risco de IAM e AVC.

Dentre todos os medicamentos, a classe dos tricíclicos mostrou-se a mais temida para pacientes cardiopatas. A grande maioria dos estudos demonstrou importantes desfechos cardiovasculares com o seu uso, como arritmias cardíacas, prolongamento de intervalos e segmentos no eletrocardiograma além de alterações na fração de ejeção cardíaca. Por tanto, sugerimos que medicamentos como a Amitriptilina e a Nortriptilina sejam evitados em pacientes com problemas cardíacos, dando preferência a medicações mais seguras como os ISRS.

REFERÊNCIAS

ASSOCIATION, American Psychiatric; FIRST, Michael B. **DSM-5. Manual de Diagnóstico Diferencial**. [S. l.]: Editorial Médica Panamericana S.A., 2020. 340 p. ISBN 9788491107637.

BÄR, Karl-Jürgen *et al.* Reduced cardio-respiratory coupling after treatment with nortriptyline in contrast to S-citalopram. **Journal of Affective Disorders**, v. 127, n. 1-3, p. 266-273, dez. 2010.

CID-10: CLASSIFICAÇÃO Estatística Internacional de Doenças - Vol. 3. 6. ed. [S. l.]: EDUSP, 2002. ISBN 9788531403859.

COPELAND, William E. *et al.* Cumulative Depression Episodes Predict Later C-Reactive Protein Levels: A Prospective Analysis. **Biological Psychiatry**, v. 71, n. 1, p. 15-21, jan. 2012.

DINIZ, Julia Pickina; NEVES, Solange Aparecida de Oliveira; VIEIRA, Milene Leivas. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 24, n. 4, p. 437-443, 2 dez. 2020.

GACIONG, Z.; PLACHA, G. Efficacy and safety of sibutramine in 2225 subjects with cardiovascular risk factors: short-term, open-label, observational study. **Journal of Human Hypertension**, v. 19, n. 9, p. 737-743, 19 maio 2005.

GIARDINA, Elsa-Grace V. *et al.* The antiarrhythmic effect of nortriptyline in cardiac patients with ventricular premature depolarizations. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 7, n. 6, p. 1363-1369, jun. 1986.

Glassman AH, Rodriguez AI, Shapiro PA. The use of antidepressant drugs in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 10:16-21.

HAMER, Mark *et al.* Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. **European Heart Journal**, v. 32, n. 4, p. 437-442, 30 nov. 2010.

HANASH, Jamal A. *et al.* Cardiovascular Safety of One-Year Escitalopram Therapy in Clinically Nondepressed Patients With Acute Coronary Syndrome. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 60, n. 4, p. 397-405, out. 2012.

HARRISON-WOOLRYCH, Mira; ASHTON, Janelle; HERBISON, Peter. Fatal and Non-Fatal Cardiovascular Events in a General Population Prescribed Sibutramine in New Zealand. **Drug Safety**, v. 33, n. 7, p. 605-613, jul. 2010.



HO, Joanne M. *et al.* Adverse Cardiac Events in Older Patients Receiving Venlafaxine. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 75, n. 06, p. e552-e558, 15 jun. 2014.

KIM, Jae-Min *et al.* Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. **JAMA**, v. 320, n. 4, p. 350, 24 jul. 2018.

KHANDAKER, G. M. *et al.* A population-based longitudinal study of childhood neurodevelopmental disorders, IQ and subsequent risk of psychotic experiences in adolescence. **Psychological Medicine**, v. 44, n. 15, p. 3229-3238, 25 abr. 2014.

LAFER, Beny; VALLADA FILHO, Homero Pinto. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, suppl 1, p. 12-17, maio 1999.

LOURES, Débora Lopes *et al.* Estresse Mental e Sistema Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 78, n. 5, maio 2002.

MAGGIONI, Aldo P. *et al.* Tolerability of Sibutramine During a 6-week Treatment Period in High-Risk Patients With Cardiovascular Disease and/or Diabetes: A Preliminary Analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 52, n. 5, p. 393-402, nov. 2008.

NASSER, Fernando José *et al.* Psychiatric Disorders and Cardiovascular System: Heart-Brain Interaction. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 29, n. 1, 2016.

ROOSE, Steven P. Comparison of Paroxetine and Nortriptyline in Depressed Patients With Ischemic Heart Disease. **JAMA**, v. 279, n. 4, p. 287, 28 jan. 1998.

SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A. **Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry**. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 1472 p. ISBN 9780781773270.

SANTANGELO, Antonino *et al.* Use of specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (Sertraline or Citalopram) in the treatment of depression reduces the cardiovascular risk in the elderly: Evidence from a Sicilian population >80 years recovered in the assisted sanitary residences (RSA). **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 48, n. 3, p. 350-352, maio 2009.

STAHL, Stephen M.; STAHL, Stephen M. **Psychopharmacology of Antipsychotics**. 2. ed. [S. l.]: Dunitz Martin Ltd, 2003. ISBN 9781841842806.

SCHEEN, A. J. Cardiovascular Risk-Benefit Profile of Sibutramine. **American Journal Cardiovascular Drugs**, v. 10, n. 5, p. 321-334, out. 2010.

THASE, Michael E. *et al.* The cardiovascular safety profile of escitalopram. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 11, p. 1391-1400, nov. 2013.



VACCARINO, Viola *et al.* Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. **European Heart Journal**, v. 41, n. 17, p. 1687-1696, 28 jan. 2019.

XUE, Fei *et al.* Treatment With Duloxetine in Adults and the Incidence of Cardiovascular Events. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 32, n. 1, p. 23-30, fev. 2012.

ZALLI, A. *et al.* Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. **Psychopharmacology**, v. 233, n. 9, p. 1669-1678, 16 abr. 2015.