



A Síndrome do QT Longo Associada ao uso de Citalopram e Escitalopram

The Long QT Syndrome Associated to Citalopram and Escitalopram

Filipe Santos Falani¹
Vinícius Nasser de
Carvalho¹
Túlio Torres Vargas²

1. Acadêmico do 6º ano do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá/MG
2. Médico especialista em cardiologia.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Itajubá

Autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: janeiro de 2016
Aceito em: junho de 2016

Correspondência:

Filipe Santos Falani

Rua: Jaspe, 41, Condomínio Arujá 5, Jd. Perová, Arujá-SP, Brasil

CEP: 07428-085

E-mail: Filipefalani@yahoo.com.br

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura em relação à associação do prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e o uso de citalopram e escitalopram, antidepressivos de segunda geração de largo consumo em escala mundial. **Materiais e Métodos:** Revisão da literatura em bases de dados Scielo e Medline. **Desenvolvimento:** citalopram e escitalopram são antidepressivos conhecidos como indutores de QT Longo dose-induzida, e os riscos-benefícios devem ser avaliados antes de seu uso. O citalopram é o inibidor seletivo da recaptação da serotonina mais prescrito no mundo, enquanto o escitalopram é amplamente usado nas doenças depressivas maiores. O escitalopram é também amplamente prescrito devido seus efeitos colaterais leves e transitórios. A Síndrome do QT Longo ocorre devido uma alteração no sistema elétrico cardíaco. Uma duração do intervalo QT maior que 450ms em homens e 460ms em mulheres deve ser considerada anômala, com etiologia específica. Entretanto, arritmias cardíacas ocorrem mais frequentemente quando o QT é maior que 500ms. O principal mecanismo do QT Longo induzido por drogas é a inibição do canal de potássio hERG, particularmente naqueles pacientes com a variante polimórfica. **Conclusão:** Apesar da pequena prevalência de prolongamento do intervalo QT induzido em usuários de antidepressivos de segunda geração, dado seu amplo uso pela população, é necessária uma maior preocupação em relação à monitorização eletrocardiográfica, principalmente quando estiverem presentes fatores de risco ou sinais de overdose.

Palavras-chave: Associação, Síndrome do QT Longo, Citalopram.

ABSTRACT

Objective: To review the literature regarding the association of QT prolongation on electrocardiogram and the use of citalopram and escitalopram, the second generation of wide consumption worldwide antidepressants. **Materials and Methods:** Literature review in Scielo and Medline databases. **Development:** Citalopram and escitalopram are antidepressants known as Long QT-inducing dose-induced, and the benefit-risk should be evaluated before use. Citalopram is the selective inhibitor of serotonin reuptake most widely prescribed in the world as escitalopram is widely used in major depressive disorder. Escitalopram is also widely prescribed because of its mild and transient side effects. The Long QT syndrome occurs because of a change in the cardiac electrical system. A duration of the QT interval greater than 450ms in men and 460ms in women should be considered anomalous, with specific etiology. However, cardiac arrhythmias occur more frequently when QT is greater than 500ms. The primary mechanism of drug-induced long QT is the inhibition of the hERG potassium channel, particularly in those patients with the polymorphic variant. **Conclusion:** Despite the low prevalence of QT interval prolongation induced in second-generation antidepressant users, given its wide use by the population, a greater concern for electrocardiographic monitoring is required, especially when there are risk factors or signs of overdose.

Keywords: Association, Long QT Syndrome, Citalopram.

INTRODUÇÃO

Nos dias atuais é comum pacientes portadores de cardiopatias, isquêmicas ou não, e que já estão em tratamento de arritmias cardíacas, fazerem uso de antidepressivos. Somado a isto, vê-se o uso indiscriminado na população geral destas drogas, muitas vezes sem indicação médica ou sem adequado acompanhamento dos efeitos colaterais. Um exemplo de efeito colateral dos antidepressivos e antipsicóticos é a Síndrome do QT Longo, que pode levar a arritmias malignas como o Torsades de Pointes, e à morte súbita.^{1,2} Tal efeito colateral e sua gravidade fizeram com que, em 2011, o Sistema de Comunicação de Efeitos Colaterais do *Food And Drug Administration (FAERS)* divulgasse um aumento do risco cardíaco para doses de citalopram maiores de 40mg/dia.³ Algumas drogas, entre elas antipsicóticos, foram retiradas do mercado nos Estados Unidos ou tiveram seu uso altamente restringido em função desta rara forma de cardiotoxicidade.⁴ Uma coorte norte-americana mostrou que cinco milhões de pacientes estão expostos a medicações que prolongam o intervalo QT, entre eles os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e, notadamente, os antipsicóticos.⁵ Algumas variantes específicas de cada paciente aumentam as chances de aumento do intervalo QT, devendo essas condições também serem consideradas antes da prescrição destes medicamentos.⁶ Antes de receitar uma medicação o médico deve avaliar o risco-

benefício para evitar este tipo de reação adversa.⁶ Pelo fato do consumo de antidepressivos de segunda geração atualmente ser feito por mais de 30 milhões de pessoas no mundo faz-se necessário alertar sobre a ocorrência deste importante efeito colateral.

DESENVOLVIMENTO

QT Longo

A Síndrome do QT Longo é uma alteração no sistema elétrico do coração. A atividade elétrica do coração é produzida por um fluxo de íons (sódio, cálcio e potássio) que entram e saem das células do coração. Esse fluxo ocorre através de minúsculos canais que estão localizados na parede dos miócitos e, assim, o intervalo QT representa a soma dos seus potenciais elétricos. No eletrocardiograma o intervalo QT representa o tempo de despolarização e repolarização dos ventrículos que, na atividade cardíaca, corresponde à contração e relaxamento muscular.^{7,8} A medida do intervalo QT vai do início do complexo QRS até o término da onda T, podendo variar dependendo da derivação escolhida, definido pelo ponto de convergência entre a tangente que passa pela porção mais íngreme da fase final da onda T e a reta que passa pela linha de base.^{9,10}

Ao analisar um intervalo QT, deve ser tomada medida de três a cinco batimentos em uma mesma derivação. As derivações mais indicadas para a medida do intervalo QT são as precordiais V3 e V4. As ondas U proeminentes devem ser incluídas

se elas estiverem inseridas dentro da onda T. O intervalo QT é influenciado pela frequência cardíaca. O intervalo RR precedente ao QT deve ser medido para correção do QT pela frequência cardíaca, através da fórmula de Bazett ($QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$).¹¹ A Síndrome do QT Longo ocorre como resultado de um defeito nos canais de íons, causando um atraso no tempo repolarização ventricular após a sístole. Se o intervalo QT tiver duração maior que 450ms em homens e mais que 460ms em mulheres deve-se pensar em uma causa para este aumento. Arritmias cardíacas entretanto ocorrem mais frequentemente quando o QT é maior que

500ms. Este aumento do intervalo QT é preditor de sérios eventos cardiovasculares.⁷

As causas de QT longo podem ser congênicas ou adquiridas (Quadro 1). O principal mecanismo do QT longo induzido por drogas é a inibição do canal de potássio hERG, particularmente naqueles pacientes com a variante polimórfica.^{12,13} Esse canal tem uma participação importante no término do potencial de ação pela sua contribuição na corrente reguladora lenta de potássio.¹³ O prolongamento do intervalo QT também já foi relatado com todos os inibidores seletivos da recaptção da serotonina em concentrações plasmáticas acima das atingidas em tratamentos leves.⁷

Quadro 1. Fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT

Idade > 65 anos
Sexo Feminino
Distúrbio Eletrolítico (principalmente hipocalcemia e hipomagnesemia)
Altos níveis séricos da droga suspeita
Dano cardiovascular pré-existente, como bradicardia
Uso concomitante de outra droga com efeitos cardiovasculares similares
Insuficiência Renal

Fonte: Adaptado de Roden DM⁴ e Washington NB, Brahm NC, Kissack J⁷

Drogas Psicotrópicas e Antipsicóticas

Antidepressivos são usados não somente para o tratamento de desordens depressivas, mas para várias outras condições como ansiedade e Síndrome do Pânico.¹⁵ Apesar de serem utilizados há mais

de 60 anos e terem trazido enorme qualidade de vida, seu uso aumentou dramaticamente na última década.¹⁶

Os antidepressivos tricíclicos facilitam uma nova excitação do coração por diminuição da velocidade de condução e

dispersão temporal do potencial de ação em diferentes fibras cardíacas. Tais medicamentos podem prolongar a duração do potencial de ação do ventrículo e o intervalo QT, geralmente através do bloqueio de correntes do íon potássio.¹⁷

A primeira geração de antidepressivos perdeu espaço para a segunda geração, que hoje são os mais prescritos. Estes parecem possuir um desempenho mais seguro em relação aos efeitos colaterais cardiovasculares. Não há, porém, isenção de riscos e os médicos que prescrevem tais medicamentos devem se atentar para possíveis alterações no segmento QT do eletrocardiograma.^{18,19}

Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)

Antidepressivos deste grupo causam efeitos cardiovasculares predominantemente através do excesso de secreção de serotonina no sistema nervoso central, o que se manifesta por leve hipotensão. Ambos, citalopram e escitalopram são capazes de provocar convulsões generalizadas. Citalopram e escitalopram são conhecidos como indutores de QT longo dose-induzida.^{20,21}

Estudo transversal feito em população idosa durante avaliação ambulatorial pré-anestésica entre 2007 e 2012, em que metade dos pacientes eram usuários de ISRS, concluiu que o uso prévio de antidepressivos não continha relação com aumento do intervalo QT.²²

Em um levantamento feito em 2014, Hasnain e Vieweg avaliaram a relação entre o aumento do intervalo QT e Torsades de Pointes para 11 antipsicóticos de segunda geração e 7 antidepressivos de segunda geração (entre eles o citalopram e escitalopram). As drogas estudadas causavam vários níveis de prolongamento do intervalo QT. Pelo menos um fator de risco adicional bem estabelecido para prolongamento QT estava presente em 92,2% dos relatos de casos. Dos 28 casos de Torsades de Pointes, seis (21,4%) apresentaram intervalo QT <500ms e 21 (75%) ocorreram com doses terapêuticas.²³

Mecanismo do Torsades de Pointes Desencadeado por Antidepressivos

A depressão envolve deficiência de transmissão em três sistemas de neurotransmissores: sistema serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico. Um lento declínio nos neurotransmissores aumenta a estimulação do sistema nervoso simpático, com consequente transtorno deste sistema.²⁴

Os centros do sistema nervoso autônomo são localizados no encéfalo e na medula espinhal, enquanto a integração das atividades tem lugar no hipotálamo, sistema límbico e córtex cerebral. A periferia do sistema nervoso simpático é composta de neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares. Os nervos cardíacos cervicais superior, médio e inferior e nervo torácico-cardíaco originam-se do corno lateral da medula espinhal de T1 a T5.

Os nervos do tronco torácico simpático da região de T1-T4 convergem no gânglio cervical e no gânglio estrelado para formar o gânglio cardíaco. Entre as superfícies das camadas epicárdica e endocárdica do músculo cardíaco há camadas de neurônios de transição e células M, as quais são capazes de regular o prolongamento do potencial de ação pela redução dos canais lentos de potássio ou pelo resultado da intensidade da corrente gerada pelo fluxo de cálcio ou pela corrente tardia de sódio. Este prolongamento desproporcional da duração do potencial de ação é o que promove o alongamento do intervalo QT no ECG de superfície. Situações clínicas que causam a redução dos canais de potássio ou o aumento da corrente dos canais de sódio levam a um prolongamento do potencial de ação das células M.²⁴

A repolarização prolongada pode causar uma despolarização posterior precoce (DPP) devido a ativação de correntes despolarizantes (como canais de cálcio do tipo-L ou correntes de troca de sódio e cálcio), que aparece como oscilações despolarizantes no potencial de membrana durante a fase 2 e 3 do Potencial de Ação. Esta DPP que alcança o limiar de ação pode causar extra-sístole ventricular precedida por um longo intervalo QT no ECG. Repetitivas extra-sístoles e zonas de condução lenta podem levar à reentrada e Torsades de Pointes.⁸

Antidepressivos de Segunda Geração na Arritmia Cardíaca

Citalopram

É a droga mais prescrita dentre os ISRS, classe de medicamentos mais usada para tratar depressão em mais de 30 milhões de pessoas em mais de 70 países.²⁵ Em abril de 2011 o *Food and Drug Administration* (FDA) anunciou a relação do citalopram com o QT longo, reduzindo a dose máxima para 40 mg/dia. Após isso, o FDA restringiu a dose máxima diária para 20mg para alguns subgrupos de pacientes, como os maiores de 60 anos e os que fazem uso de inibidores do citocromo P450 2C19.³ Em algumas circunstâncias específicas, optou-se pelo uso de doses de citalopram acima de 40 mg/dia, apesar das recomendações do FDA (Quadro 2). Nestas situações é recomendada a ocorrência de três fatores: são alcançados ou esperados benefícios adicionais com doses maiores de 40mg/dia, o risco-benefício foi discutido e foram obtidos eletrocardiogramas normais antes e depois do início da terapia com dose plena de Citalopram.²⁵

Os principais metabólitos dimetilcitalopram e disdimetilcitalopram tem efeitos desprezíveis na recaptação de serotonina.²⁶ O citalopram é lipofílico, facilmente absorvido no trato digestivo, possui meia-vida de aproximadamente 36h e sua concentração máxima é atingida dentro de 2h após sua administração oral. Seu metabolismo ocorre principalmente pelo Citocromo P450 e suas enzimas hepáticas CYP 3A4, CYP 2C19.²⁷ Alguns efeitos

colaterais conhecidos incluem cefaléia, boca seca, náusea, sonolência, sudorese, tontura e fadiga.²⁶ Há relatos de interação medicamentosa entre citalopram e inibidores da bomba de prótons, causando um aumento dos níveis séricos e efeitos colaterais do primeiro.²⁵

Uma superdosagem de citalopram pode resultar em intervalo QT longo no ECG. Um intervalo QT pouco aumentado não necessariamente predispõe a arritmia ventricular Torsades de Pointes, podendo ser inclusive um fator de redução de mortalidade. Apesar de pouco frequente, Torsades de Pointes induzido por citalopram é consideravelmente divulgado. Entretanto, em apenas um de cada 13 indivíduos é esperado o alongamento no intervalo QT.²⁸ Para determinar a influência tóxica da droga é fundamental avaliar a relação entre a dose aplicada, a concentração da droga e do aparecimento dos primeiros sintomas (síncope, convulsões ou morte súbita como primeira manifestação). Estes sintomas aparecem mais comumente durante exercícios físicos, excitação emocional, durante o sono ou o acordar súbito. Quando há uma superdosagem de citalopram, geralmente o sistema nervoso central é mais acometido, seguido das arritmias cardíacas.²³

O intervalo QT prolongado aumenta o risco de Torsades de Pointes, que pode ser causa direta de morte súbita. A administração de carvão ativado em uma dose única de 50g produz benefícios na forma de redução do intervalo QT

prolongado, diminuição de 22% da absorção e aumento de 72% na depuração do citalopram. Além disso, o carbono ativado reduz a probabilidade de relação anormal QT-RR que em 60% dos indivíduos também está associada a uma maior prevalência de Torsades de Pointes.²⁹

A monitorização em casos de superdosagem pode ser interrompida se o intervalo QT do paciente mantiver-se normal por 13h após a administração, uma vez o risco da arritmia após esse período é de menos de 1%. Um dos metabólitos do citalopram é o didesmetilcitalopram (DDTC) que possui propriedades cardiotoxícas e é responsável pelo prolongamento do intervalo QT. As maiores concentrações de DDCT são detectadas após 6,6 e 7,7 horas após a ingestão da droga.³⁰

Quando usado em doses terapêuticas, o perfil vantajoso e seguro do citalopram pode ser garantido por bloqueio simultâneo dos canais tipo L de cálcio, o qual pode ser preventivo contra Torsades de Pointes.^{27,31} Ainda assim, é necessária uma boa avaliação clínica individual sobre os riscos e benefícios de cada antidepressivo específico.¹⁹

Em meta-análise que inclui 4.292 pacientes ficou demonstrado que os antidepressivos tricíclicos estão associados a um aumento médio do intervalo QT em 7,05ms (IC 95%; 3,84-10,27) comparado aos ISRS que aumentaram o intervalo QT em 6.10 ms (IC 95%; 3,47-8,73; P<0.001). O citalopram está significativamente associado ao aumento do QT quando

comparado com Sertralina, Paroxetina e Flavoxetina.³²

Escitalopram

É um ISRS altamente seletivo, amplamente usado nas doenças depressivas maiores, com efeitos colaterais leves e transitórios. Um de seus efeitos colaterais é a bradicardia, relatada em aproximadamente 11%. Apesar de ser apontado como um antidepressivo com perfil cardiológico mais favorável, estudos tem demonstrado que podem ocorrer arritmias, aumento do intervalo QT e Torsades de Pointes.³³ Um estudo realizado com 44 mulheres divididas em dois grupos (placebo e escitalopram 20mg em dose única), mostrou que a droga, no curto prazo, reduz o aumento da frequência cardíaca durante o stress cardiovascular.³⁴

De acordo com alguns trabalhos, o prolongamento do intervalo QT é o mais grave efeito colateral do escitalopram. Estudo de Chae et al. sugere que o escitalopran pode bloquear a corrente hERG, o que ocorre em doses supraterapêuticas. Entretanto, o prolongamento do intervalo QT já foi relatado mesmo em doses baixas.³⁵ Este prolongamento do QT, por sua vez, pode levar ao Torsades de Pointes e consequentemente oferecer risco à vida. A dificuldade em determinar a dose exata de escitalopram que pode levar à arritmia é um problema ainda não resolvido. Em um estudo realizado por Gorp et al., em 78 pacientes após uma superdosagem de

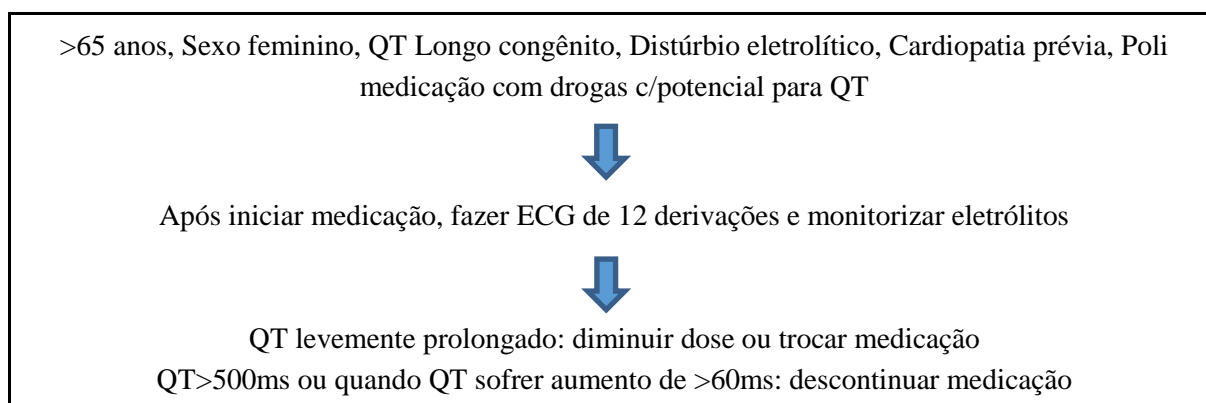
escitalopram, concluiu-se que o risco de QT longo no ECG foi maior quando a dose do medicamento tomada era maior que 200mg. Em casos de superdosagem, administração de uma dose única de carbono ativado (50g) não é recomendada quando a dose do medicamento tomado for de até 300mg. Quando o carvão ativado não foi administrado ou ocorreu dosagem superior a 400mg, aconselha-se a monitorar o paciente durante 12h.³⁶

O escitalopram tem meia vida de 27-32 horas e é duas vezes mais potente que o citalopram em doses correspondentes. O perfil farmacocinético e tóxico, e portanto, os sintomas de superdosagem de ambos são semelhantes. Um estudo realizado com 795 pacientes de um centro de intoxicação, porém, mostrou que o escitalopram parece ter um efeito tóxico menor que o citalopram mesmo em casos considerados como superdosagem.³⁷

Por outro lado, também há relatos de intervalo QT longo ocorrendo após moderada overdose de escitalopram, ou mesmo quando este é administrado em doses terapêuticas.³⁸

Uma possível explicação para isto é que existe um potencial de sobreposição de vários fatores risco para o intervalo QT longo.²⁸ De uma forma geral, o risco de um intervalo QT longo induzido por escitalopram é semelhante ao do Citalopram, entretanto o primeiro é relacionado com menor frequência a danos a saúde, sendo estas situações mais comuns em doses supraterapêuticas.³³

Quadro 2. Diagrama da conduta para iniciar a prescrição de Citalopram ou Escitalopram.



Fonte: baseado em Din e Goren (2013).¹

CONCLUSÃO

Apesar da pequena prevalência de prolongamento do intervalo QT induzida por antidepressivos de segunda geração, dado o aumento dramático de seu uso pela população, uma preocupação em relação a monitorização eletrocardiográfica dos pacientes em uso de escitalopram e citalopram deve estar presente, principalmente quando o paciente já possui fatores de risco.

O FDA orienta para o uso de até 40mg/dia para pessoas saudáveis e 20

mg/dia para pacientes com fatores de risco, como os maiores de 60 anos de idade. No entanto, doses elevadas podem ser usadas em situações especiais.

Atualmente existem evidências que o citalopram não está associado com o aumento da mortalidade cardíaca, apesar de estar relacionado ao prolongamento do QT. O escitalopram tem um perfil cardiológico mais favorável que o citalopram. O risco de arritmia deve ser considerado em todo paciente que for atendido no setor de emergência após overdose dessas drogas.

REFERÊNCIAS

1. Gören JL, Dinh TA. Psychotropics and sudden cardiac death. *R I Med J*. 2013;96(3):38-41.
2. Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(11):1029-38.
3. Food and drug administration drug safety communication. Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses [Internet]. [Acesso em: 2016 Jun 22]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm>
4. Roden DM, Drug induced prolongation of the QT interval. *N Engl Med*. 2004;350(10):1013-22.
5. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million out patients. *Am J Med* 2003;114(2):135-4.
6. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(41):687-93.

7. Washington NB, Brahm NC, Kissack J. Which psychotropics carry the greatest risk of QTc prolongation? *Savvy Psychopharmacol.* 2012;11(10):36-9.
8. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. The mechanism, risk factors and management of acquired Long QT Syndrome: a comprehensive review. *Scientific World J.* 2012;212178.
9. Kautzner J. QT interval measurements. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):273-7.
10. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):362-7.
11. Garson A Jr. How to measure the QT interval-What is normal? *Am J Cardiol.* 1993;26,72(6):14B-16.
12. Mitcheson JS, Chen J, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *PNAS.* 2000;97:12329-33.
13. Kass RS and Cabo C Channel structure and drug-induced cardiac arrhythmias. *PNAS* 2000;07:11683-4.
14. JM Ritter. Drug-induced long qt syndrom and drug development. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66(3):341-4.
15. Gardarsdottir H, Heerdink ER, van Dijk L, Egberts ACG. Indications for antidepressant drug prescribing in general practice in the Netherlands. *J Affect Disord.* 2007;98(1-2):109-15.
16. Coupland N, Wilson S, Nutt D. Antidepressant drugs and the cardiovascular system : a comparison of tricycles and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients cardiovascular problems. *J Psychopharmacol.* 1997;11(1):83-92.
17. Fowler NO, McCall D, Chou TC, Holmes JC, Hanenson IB. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am J Cardiol.* 1976;37(2):223-30.
18. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacological treatment of adult depression. N° 7. Rockville/EUA: AHRQ; 2007. 145p.
19. Rosholm JU, Andersen M, Gram LF. Are there differences in the use of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants? A prescription data base study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;56(12):923-9.
20. Waring WS. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012;4:93-101.
21. Yilmaz Z, Ceschi A, Rauber-Lüthy C, Sauer O, Stedtler U, Prasa D, et al. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48(3):207-12.
22. van Haelst IM, van Klei WA, Doodeman HJ, Warnier MJ, De Bruin ML, Kalkman CJ, et al. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(1):15-21.
23. Hasnain M, Vieweg WV. 22-QTc interval prolongation and torsades de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS_Drugs.* 2014;28(10):887-920.
24. Zdanowicz A, Wierzbinski P. Cardiac complications of antidepressants. *Curr Probl Psychiatry.* 2014;15(1):24-31.
25. Sheeler RD, Ackerman MJ, Richelson E, Nelson TK, Staab JP, Tangalos EG. Considerations on safety concerns about citalopram prescribing. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(11):1042-5.
26. Waring WS, Gray JA, Graham A. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(6):861-5.
27. Tarabar AF, Hoffman RS, Nelson L. Citalopram overdose: late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest. *J Med Toxicol.* 2008;4(2):101-5.
28. Isbister GK, Friberg LE, Stokes B, Buckley NA, Lee C, Gunja N, et al. Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after Citalopram

- overdose, *Ann Emerg Med.* 2007;50(5):593-600.
29. Friberg LE, Isbister GK, Dufful SB. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(2):177-90.
 30. Catalano G, Catalano MC, Epstein MA, Tsambiras PE. QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: a case report and literature review. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(3):158-62.
 31. Deshmukh A, Ulveling K, Alla V, Abuissa H, Airey K. Prolonged QTc interval and torsades de pointes induced by citalopram, *Tex Heart Inst J.* 2012;39(1):68-70.
 32. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Huffman JC, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(5):e441-9.
 33. van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose, *Ann Emerg Med.* 2009;54(3):404-8.
 34. Hanson CS, Outhred T, Brunoni AR, Malhi GS, Kemp AH. The impact of escitalopram on vagally mediated cardiovascular function to stress and the moderating effects of vigorous physical activity: a randomized controlled treatment study in healthy participants. *Front Physiol.* 2013;24;4:259.
 35. Chae YJ, Jeon JH, Lee HJ, Kim I, Choi J, Hanh HN, et al. Escitalopram block of hERG potassium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2014;387:23-32.
 36. Van Gorp F, Duffull S, Hackett LP, Isbister GK. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of escitalopram in overdose and the effect activated charcoal, *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(3):402-10.
 37. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Clark RF, Muller AA, Miloradovich JE. Comparison of toxicity of acute overdoses with Citalopram and escitalopram. *J Emerg Med.* 2010;39:44-8.
 38. Tseng PT, Lee Y, Lin YE, Lin PY. Low-dose escitalopram for 2 days associated with corrected QT interval prolongation in a middle-aged woman: a case report and literature review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012;34(2):210.e13-5.

Correspondência: Filipe Santos Falani. **Rua:** Jaspe ,41, Condomínio Arujá 5, Jd. Perová, Arujá-SP, Brasil
CEP: 07428-085. **E-mail:** Filipefalani@yahoo.com.br