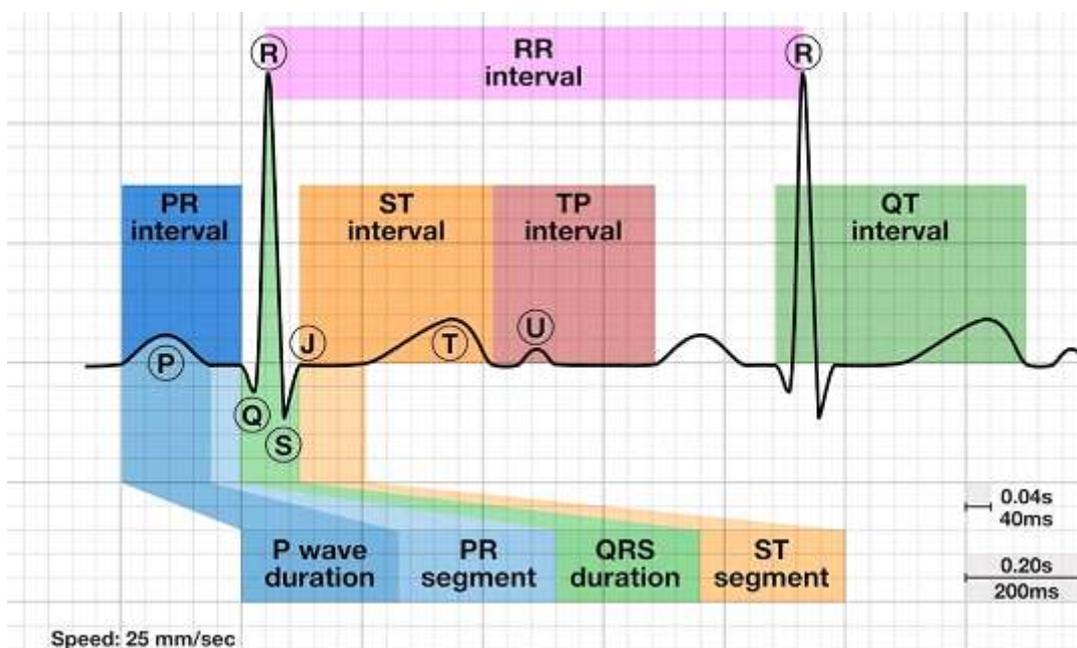


## Prolongamento do intervalo QT induzido por drogas

### Introdução

O intervalo QT no electrocardiograma (ECG) (figura 1) representa o período do início da despolarização até se completar a repolarização do miocárdio ventricular [1]. O intervalo varia muito e é afectado pela idade, sexo, tonicidade simpática e o padrão diurno. O intervalo QT varia também com a frequência cardíaca, aumentando à medida que a frequência cardíaca baixa. Deste modo, existem fórmulas para corrigirem o intervalo QT em função da frequência cardíaca.

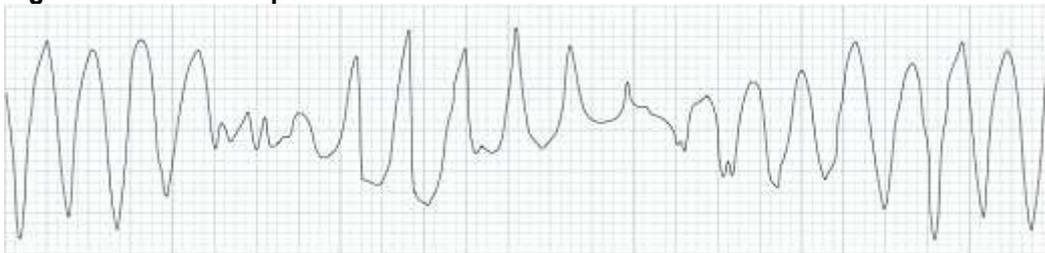
Figura 1. Componentes do ECG



Devido à variabilidade do intervalo QT a sua medição não é simples. O intervalo QT difere também entre as várias derivações. Não há consenso em como medir o intervalo QT em doentes com anormalidades de condução ventricular de complexos largos ou no ritmo ventricular de pacemaker; e a medição na fibrilação auricular requer atenção especial [1]. Dito isto, os intervalos QT corrigidos (QTc) de 450 ms (milissegundos) e de 460 ms são geralmente aceites como os limites superiores do normal para homens e mulheres adultos, respectivamente. Em 1966, François Dessertenne descreveu uma forma específica de taquicardia ventricular polimórfica a que chamou torsade de pointes (TdP) [2]. TdP é uma forma polimórfica incomum

de taquicardia ventricular, caracterizada por uma alteração gradual da amplitude e torsão dos complexos QRS em torno da linha isoeletrica no ECG (figura 2) [3]. A TdP pode resolver espontaneamente ou resultar em fibrilação ventricular e morte.

**Figura 2. Torsade de pointes**



O prolongamento do intervalo QT associa-se a TdP e a morte súbita, mas é um preditor imperfeito [1]. Muitos doentes com QT prolongado nunca têm TdP, enquanto muito que têm TdP tinham um QT normal antes do episódio. Do mesmo modo, fármacos, como a amiodarona, podem alongar significativamente a duração do QT, mas raramente produzem TdP [1]. Um intervalo absoluto > 500 ms associa-se a um risco grande e é considerado como necessitando de intervenção.

Existem síndromes congénitas raras de QT longos, como as síndromes de Romano-Ward e a de Jervell e Lange-Nielsen, que se associam a um alto risco de arritmias e morte súbita prematura. Essas síndromes são causadas por mutações predominantemente em genes que codificam os canais de sódio e de potássio que contribuem para regular a duração do potencial de acção dos cardiomiócitos [1]. Essas mutações contribuem para a repolarização cardíaca retardada e para o aumento do risco de arritmia. As síndromes de QT longos associam-se a história clínica de sintomas de síncope ou pré-síncope, como palpitações, dor torácica, dispneia, e uma história familiar de morte súbita

A TdP é, no entanto, um fenómeno raro, porque as síndromes de QT longos são raras e mesmo o QT longo induzido por drogas raramente resulta em TdP.

## Como é afectado o intervalo QT

A maioria das drogas que prolongam o intervalo QT fazem-no pela inibição da componente rápida do canal retificador de potássio retardado [1]. Em geral, o risco de prolongamento do intervalo QT por drogas está relacionado directamente pela dose e pela concentração plasmática. As interacções farmacológicas e as interacções entre drogas que inibem o metabolismo da droga podem aumentar a concentração plasmática da droga afectada e assim precipitar o prolongamento QT. O intervalo QT pode ocorrer também quando duas drogas têm um efeito aditivo. As diferenças na susceptibilidade individual ao aumento do intervalo QT podem estar relacionadas com factores genéticos [1].

## Como medir o intervalo QT

O intervalo QT mede-se do início do complexo QRS até ao fim da onda T no ECG (figura 1). Não há dados sobre que derivação usar, mas tradicionalmente é a derivação II que tem sido usada. Como foi dito atrás o QT é considerado prolongado quando é > 440 ms nos homens e > 460 ms nas mulheres, embora geralmente a TdP seja mais frequente com valores  $\geq 500$  ms [2].

O intervalo QT é influenciado pela frequência cardíaca. Por esse motivo foram desenvolvidas várias fórmulas para corrigir o QT para o efeito da frequência cardíaca, QTc. A fórmula mais popular é a de Bazett em que o intervalo QT é dividido pela raiz quadrada do intervalo RR (figura 1) –  $QTc = QT/RR^{1/2}$  que é mais precisa entre as frequências cardíacas de 60 a 100/minuto [4]. Outra fórmula frequentemente usada é a de Fridericia que usa a raiz cúbica -  $QTc = QT/RR^{1/3}$  que é mais precisa nos extremos da frequência cardíaca [2]. Há ainda o método de Framingham –  $QTc = QT + 0,154 (1-RR)$  [1].

## Factores de risco para o prolongamento do intervalo QT

Há vários factores de risco para o prolongamento do intervalo QT induzido por drogas. Desde logo, o prolongamento de base do intervalo QT congénito. Este factor não é corrigível, assim como o não são outros factores de risco como o sexo feminino, a idade avançada, bradicardia, a

insuficiência renal e a alteração do metabolismo das drogas por alterações da função hepática [5], a predisposição genética e anormalidades dos canais iónicos [1]. Doenças cardíacas subjacentes são também factores de risco, incluindo insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda e enfarte agudo do miocárdio [1]. A QTc > 500 ms e um aumento do QTc  $\geq$  60 ms, em relação ao valor antes do tratamento, e a cardioversão recente são factores de risco [6].

Há factores que são corrigíveis como alterações hidroelectrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) provocadas por fármacos (ex., diuréticos), por vómitos ou diarreia, e o hipotireoidismo. Há ainda a questão das interações medicamentosas já abordada atrás. Em particular os substratos e inibidores da CYP3A4 e da CYP2D6 que influenciam o metabolismo de muitas drogas (ver também “Opióides”, neste blog).

O risco de desenvolver prolongamento do intervalo QTc pode ser avaliado pela pontuação de Tisdale (tabela 1) [7].

**Tabela 1. Pontuação de risco de Tisdale**

<b>Factor de risco</b>	<b>Pontuação</b>
Idade $\geq$ 68 anos	1
Sexo feminino	1
Diurético de ansa	1
Potássio sérico $\leq$ 3,5 mmol/L	2
QTc $\geq$ 450 ms	2
Enfarte agudo do miocárdio	2
Insuficiência cardíaca com fracção de ejeção reduzida	3
1 droga prolongadora do QTc*	3
$\geq$ 2 drogas prolongadoras de QTc*	3
Sépsis	3
Pontuação máxima	21

Categorias de risco: baixo < 7; moderado 7 a 10; alto >10

\*1 droga são 3 pontos e  $\geq$  2 são mais 3 pontos

## **Drogas que prolongam o intervalo QT**

Há muitas drogas que prolongam o intervalo QT, algumas das quais se podem ver na tabela 2.

Para consultar uma lista completa e constantemente actualizada das drogas que prolongam o intervalo QT pode-se aceder a [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org).

**Tabela 2. Exemplos de drogas que prolongam o intervalo QT**

Antiarrítmicos	Disopirâmida, procaínamida, quinidina, sotalol
Macrólidos	Azitromicina, Claritromicina, eritromicina
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina
Antifúngicos	Fluconazol, cetoconazol, pentamidina, voriconazol
Antipsicóticos	Haloperidol, tioridazina, ziprasidona
Antidepressivos	Citalopram, escitalopram
Antieméticos	Dolasetron, droperidol, granisetron, ondansetron
Opióides	Metadona
Antineoplásicos	Lapatinib, Sorafenib, Fluorouracilo, Doxorubicina
Outros	Cocaína, donepezil

### Minimizar o risco

Os fármacos que prolongam o intervalo QT não devem ser usados em doentes com um intervalo QT longo congénito.

Antes de se iniciar um fármaco que prolongue o intervalo QT, os doentes devem ser avaliados para os factores de risco como indicado acima. Se possível, os factores modificáveis devem ser corrigidos, como as alterações hidroelectrolíticas.

Não há consenso quanto à realização de um ECG antes de iniciar o tratamento com um fármaco que prolongue o intervalo QT. Calcula-se que seria necessário realizar cerca de 16 000 ECG para identificar um único caso de síndrome QT longo assintomática. Sendo assim, quando o risco for alto e o uso de fármacos que não prolonguem o intervalo QT não for viável, deve fazer-se um ECG de base e outro quando se atingir uma dose estável. Se o QTc for de 470-500 ms nos homens ou de 480-500 nas mulheres ou se houver um aumento de  $\geq 60$  ms, deve-se interromper ou reduzir a dose [1]. Se o QTc for  $> 500$  ms o fármaco deve ser suspenso.

### Referências

1. QT interval and drug therapy. BMJ 2016;353:i2732.
2. Yap YG, Camm AJ. Drug induced qt prolongation and torsades de pointes. Heart 2003;89:1363–1372.

3. Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *PT* 2017;42:473-477.
4. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Iliescu C, Lopez-Mattei JC. How to Diagnose and Manage QT Prolongation in Cancer Patients. *JACC CardioOncol.* 2021;3:145-149.
5. Essa H, Wright DJ, Dobson R, Lip GYH. Chemotherapy-Induced Arrhythmia – Underrecognized and Undertreated. *Am J Med.* 2021;134:1224-1231.
6. Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes. *PT* 2017;42:473-477.
7. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention, and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149:139–152.