



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CAROLINA ISABEL MARCOS QUEIJO

***SÍNDROME DE QT LONGO ADQUIRIDO: FOCO NO SERVIÇO DE
URGÊNCIA***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA NATÁLIA SOFIA CLÁUDIO ANTÓNIO
DOUTOR GUILHERME DE FREITAS CAMÕES

ABRIL/2021

Síndrome QT Longo Adquirido: Foco no Serviço de Urgência

Carolina Isabel Marcos Queijo¹; Natália Sofia Cláudio António^{1,2}; Guilherme de Freitas
Camões^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Natália Sofia Cláudio António

natalia.antonio@gmail.com

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra - Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

ÍNDICE

ÍNDICE	iii
ABREVIATURAS.....	iv
ÍNDICE DE TABELAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	v
ABSTRACT	vi
INTRODUÇÃO	1
MATERIAIS E MÉTODOS.....	2
RESULTADOS	3
DISCUSSÃO	10
CONCLUSÃO	13
AGRADECIMENTOS	14
BIBLIOGRAFIA	15

ABREVIATURAS

AV- Arritmia Ventricular;

AVC - Acidente Vascular Cerebral;

CDI- Cardioversor-desfibrilhador implantável;

CHUC- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EAM - Enfarte Agudo Miocárdio;

ECG- Eletrocardiograma;

FA- Fibrilhação auricular;

IMC- Índice de massa corporal;

MSC- Morte Súbita Cardíaca;

ms- milissegundos;

P-Cr - Proteína-C reativa;

PCR- Paragem cardiorrespiratória;

QTc- Intervalo QT corrigido;

SAOS - Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono

SQTL- Síndrome de QT longo;

SU- Serviço de Urgência;

TdP- Torsade de Pointes.

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana;

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização geral da amostra e apresentação clínica dos doentes em relação à presença de sintomas QT	4
Tabela 2- Classificação e Distribuição fatores de Risco associados a SQTL em SU.	6
Tabela 3- Incidência e Classificação farmacológica da medicação iatrogénica em SU.	8

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Processo de seleção de casos.	3
Figura 2- Presença e Caracterização Sintomas.....	5
Figura 3- Medicação prolongadora de QTc organizada por grupos.	7

ABSTRACT

Background: Long QT Syndrome (LQTS) is a rare condition that can be congenital or acquired. This is characterized by prolongation of the QT interval on the electrocardiogram (ECG) and is associated with sudden cardiac death (SCD). Given that some of the precipitating factors of acquired long QT can be suspended, it is crucial to identify the causes so that the risk of SCD could be minimized.

Objectives: To determine the prevalence of acquired LQTS and to characterize the factors that lead to this syndrome in patients who have resorted to the emergency department (ED).

Methods: A retrospective observational study was conducted, based on clinical data of adults observed in an emergency context in the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) between January 28 and March 17, 2020. A total of 6280 electrocardiograms (ECGs) were analysed with the corrected QT interval (QTc) by Bazett's formula. We considered the definition of increased QTc interval presented by the *American College of Cardiology* (QTc \geq 470ms in males and \geq 480 ms in females). Patients with congenital LQTS, with atrial fibrillation (AF), pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator (ICD) and those who did not have ECG in the computer system were excluded. The variables under study were gender and age of the patients, QTc interval duration, clinical presentation, risk factors for prolongation of the QT interval and presence of medication that prolongs the QT interval.

Results: In this study sample the prevalence of acquired LQTS was 6.3% (394 ECGs, concerning 387 patients). Female gender had a 16.62 ms longer QTc interval compared to males. It was identified that the most common QT prolonging drugs in an emergent scenario are diuretics (n=184, 46.68%), especially furosemide (n=136, 34.5%). An association was found between the QT interval value and the total number of drugs (p=0.001) and the total number of risk factors (p=0.040) that prolongs QT interval. No significant associations or correlations were found for the remaining variables.

Discussion and Conclusion: This study confirmed that there is a relationship between the QTc interval value and the female gender. It also revealed that the higher the number of risk factors and the number of prolonging QT drugs the longer the QTc interval. Therefore, it is advisable to control these precipitating factors, reinforcing the importance of therapeutic reconciliation.

Keywords: Long QT Syndrome; Drug Interactions; Emergency medical Services; Sudden death.

RESUMO

Introdução: O Síndrome de QT longo (SQTL) é uma condição rara que pode ser congénita ou adquirida. Esta é caracterizada pelo prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG) e está associada a morte súbita cardíaca (MSC). Dado que, alguns dos fatores precipitantes de QT longo adquirido podem ser suspensos, é crucial identificar as causas de modo a que o risco de MSC seja minimizado.

Objetivos: Determinar a prevalência de SQTL adquirido e caracterizar os fatores que levam a este síndrome em doentes que recorreram ao serviço de urgência (SU).

Métodos: Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com base em dados clínicos de adultos observados em contexto de urgência no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) no período compreendido entre 28 de janeiro e 17 de março de 2020. Foram analisados 6280 eletrocardiograma (ECGs) com o intervalo QT corrigido (QTc) pela fórmula de Bazett. Considerou-se a definição de intervalo QTc aumentado apresentada pela *American College of Cardiology* (QTc \geq 470ms no sexo masculino e \geq 480 ms no sexo feminino). Foram excluídos os doentes com SQTL do tipo congénito, com fibrilhação auricular (FA), portadores de pacemaker e cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) e os que não apresentavam ECG no sistema informático. As variáveis em estudo foram género e idade dos doentes, a duração do intervalo QTc, apresentação clínica, fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e presença de medicação prolongadora do intervalo QT.

Resultados: Na amostra estudada, a prevalência de SQTL adquirido foi de 6,3% (394 ECGs que representam 387 doentes). Verificou-se que o género feminino apresentou um intervalo QTc 16,62 ms superior em relação aos do sexo masculino. Identificou-se que os fármacos prolongadores do QT mais comuns num contexto de urgência são os diuréticos (n=184, 46,68%) em especial a furosemida (n=136, 34,5%). Foi encontrada uma associação entre o valor do intervalo QT e o número total de medicamentos que os doentes tomam (p=0,001) e o número total de fatores de risco (p=0,040). Não foram encontradas associações ou correlações significativas para as restantes variáveis.

Discussão e Conclusão: Este estudo confirma que há uma relação entre o valor do intervalo QTc e o sexo feminino, revelou também que quanto maior o número de fatores de risco e maior o número de medicamentos prolongadores do QT maior a duração do intervalo QTc. É assim aconselhável um maior controlo destes fatores precipitantes, reforçando a importância da reconciliação terapêutica.

Palavras-chave: Síndrome QT longo; Interação farmacológica; Serviço de Urgência; Morte súbita

INTRODUÇÃO

O Síndrome QT longo (SQTL) caracteriza-se por um prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) para valores superiores a 470 milissegundos (ms) para o sexo masculino ou superiores a 480 ms para o sexo feminino. Valores superiores a 500ms são considerados muito elevados em ambos os sexos.⁽¹⁾ Esta síndrome está associada ao risco de arritmias ventriculares (AV) potencialmente fatais.⁽²⁾ O risco de morte súbita cardíaca (MSC) associado⁽²⁾ surge como consequência de episódios de AV como Torsade de Pointes (TdP) e fibrilhação ventricular, podendo ser precedidos por fatores excitatórios como hiperativação adrenérgica, como a que surge no contexto de stress emocional ou exercício físico.⁽³⁾

A SQTL é uma síndrome rara e bastante heterogénea quer clínica, quer geneticamente,⁽³⁾ sendo classificada em congénita e adquirida. Esta última é a mais comum⁽⁴⁾. São considerados fatores de risco para SQTL o género, hipocaliémia e outras doenças cardíacas, que predisponham a bradicardia. A idade avançada pode também ser um fator prolongador do intervalo QTc, por conduzir a alterações da despolarização miocárdica.⁽⁵⁾

Existem inúmeras causas de prolongamento do intervalo QT, desde alterações metabólicas, (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocaliemia), doenças cardíacas (enfarte agudo do miocárdio ou miocardite) e também iatrogenia farmacológica.⁽⁶⁻⁸⁾

A causa mais comum de prolongamento do intervalo QT é a iatrogenia farmacológica. Muitas classes de fármacos possuem essa capacidade, nomeadamente, antiarrítmicos de classe IA (quinidina, procainamida e disopiramida),⁽⁹⁾ antiarrítmicos classe III (sotalol, ibutilide, azimilide, dofetilide e amiodarona),⁽⁶⁾ antibióticos, da classe dos macrólidos (eritromicina e claritromicina) ou da classe das fluoroquinolonas (levofloxacina, gatifloxacina), antifúngicos (cetoconazol), antipsicóticos (como haloperidol, luoxetina e fenotiazidas), antagonistas do recetor de histamina 1 (como hidroxizina e difenidramina) ou antagonistas colinérgicos (nomeadamente os organofosforados), entre outros.⁽⁹⁻¹⁵⁾ Os desequilíbrios eletrolíticos assumem-se como a segunda causa mais preponderante. Patologias que levem a distúrbios nutricionais, como anorexia nervosa, ou⁽¹⁶⁾ traumatismos cranianos que cursem com hemorragia subaracnoideia ou hematoma talâmico também conduzem a SQTL.^(17,18)

O tratamento do SQTL adquirido consiste em identificar e suspender medicamentos prolongadores do intervalo QT e na identificação e correção de fatores de risco para prolongamento do intervalo QT passíveis de correção, como os desequilíbrios eletrolíticos. Os bloqueadores-beta podem ser utilizados se os doentes tiverem sido previamente diagnosticados com SQTL.^(2,6)

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência e caracterizar as causas de SQTL adquirido em contexto de urgência, uma vez que este é um distúrbio potencialmente fatal, associado a risco de MSC,⁽¹⁹⁾ e a suspensão do precipitante reduz ou elimina este risco.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com base em dados clínicos de adultos observados em contexto de urgência no CHUC no período compreendido entre 28 de janeiro e 17 de março de 2020. Foram analisados 6280 ECGs, correspondendo a um total de 5056 doentes.

Foram excluídos todos os ECGs que não apresentavam valores do intervalo QT corrigido (QTc) aumentado (≥ 470 ms no sexo masculino e ≥ 480 ms no sexo feminino), doentes com SCTL do tipo congénito, com fibrilhação auricular (FA), portadores de pacemaker e cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) e os que não apresentavam ECG no sistema informático. No total, foram identificados 394 ECGs com critérios de SCTL iatrogénico, constituindo assim a amostra desta investigação.

Os dados foram recolhidos com recurso ao software CardioBase[®] para consulta dos ECGs e ao software Alert[®] para consulta da informação clínica no episódio da urgência. O estudo foi submetido e aprovado pela comissão de ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

Avaliaram-se as variáveis duração do intervalo QTc (validado pela fórmula de Bazett), idade, sexo, apresentação clínica, medicação prolongadora do intervalo QT e fatores de risco para prolongamento do intervalo QT. Considerou-se medicação prolongadora do intervalo QT os medicamentos listados na base de dados do CredibleMeds[®] (<https://www.crediblemeds.org/>). Considerou-se fator de risco para prolongamento do intervalo QT os fatores de risco listados na base de dados CredibleMeds[®] com evidência moderada ou elevada.^(7,8)

A análise dos dados foi efetuada, recorrendo-se ao programa IBM[®]SPSS[®] Statistics versão 26.

Recorreu-se a métodos de estatística descritiva e métodos de análise estatística, entre estes os testes paramétricos de T-student, ANOVA e testes de correlação. Considerou-se o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dos 6280 ECGs analisados, foram removidos numa primeira fase 737 ECGs por serem repetidos do mesmo episódio de urgência. Dos ECGs não repetidos, foram ainda excluídos 74 por serem portadores de pacemaker, 550 por apresentarem FA e 12 por má qualidade técnica. Por último, foram ainda excluídos 4513 ECGs por apresentarem valores normais do intervalo QTc. Assim, após os critérios de exclusão foram identificados 394 ECGs que correspondem a 387 doentes (Figura 1), com critérios de SQTl adquirido (prevalência de 6,3%).

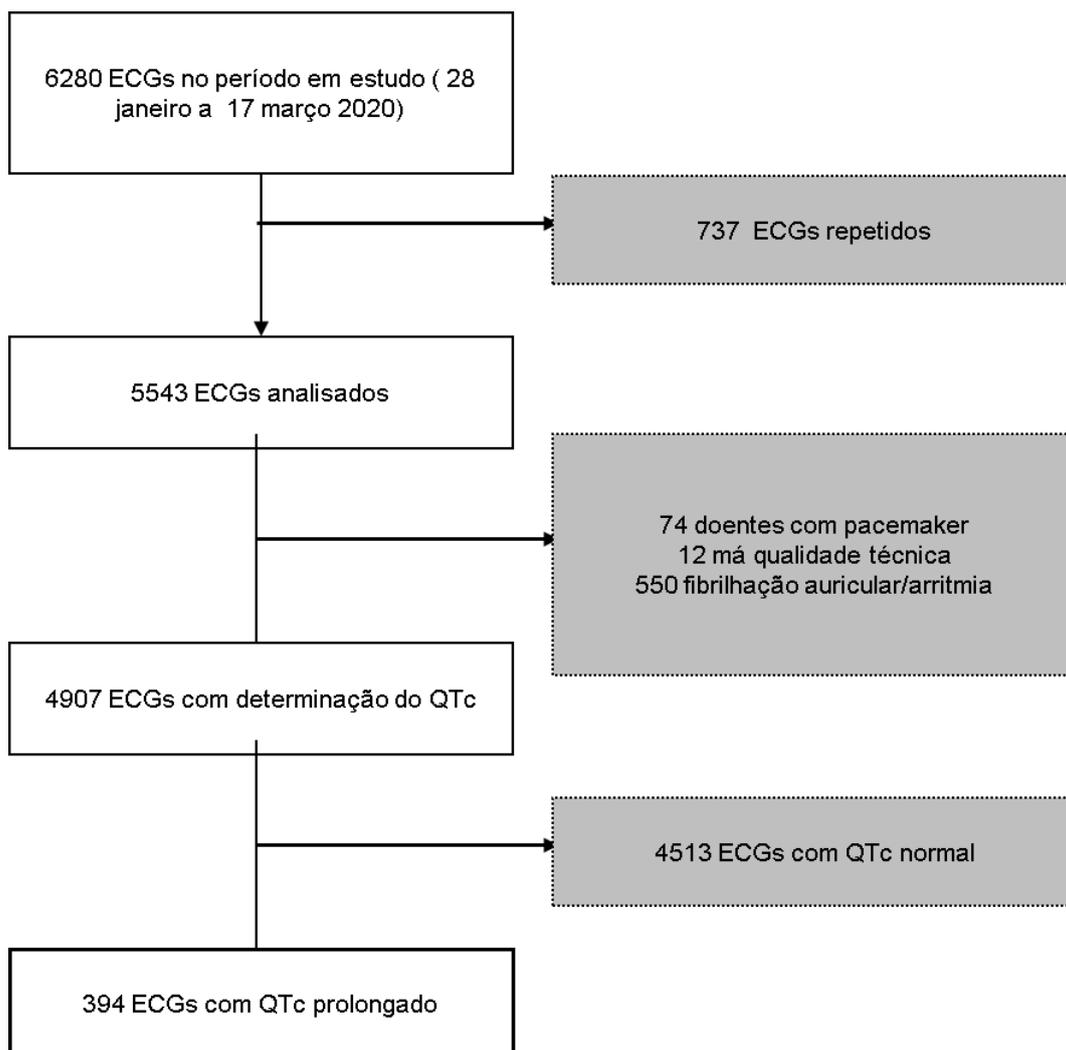


Figura 1- Processo de seleção de casos.

A Tabela 1, resume as características gerais da amostra quanto às variáveis demográficas, intervalo QTc e apresentação clínica.

Tabela 1- Caracterização geral da amostra e apresentação clínica dos doentes em relação à presença de sintomas QT

	Total	Género		valor p	Idade	Apresentação clínica		valor p	
		♀	♂			C/sintomas	S/sintomas		
	n=394	n=183 (46,4%)	n=211 (53,6%)		19-95	0,773	79 (20,1%)	315 (79,9%)	
<i>Média</i>		75,50 ±1,13	71,95 ±0,96	<0,001	73,60 ±14,68				
Intervalo QTc (ms)									
	469-680	479-652	469-680						
<i>Média</i>	504,98 ±32,27	513,88 ±2,50	497,26 ± 1,98	<0,001			505,40 ±32,19	503,29 ±32,72	0,438
≥500 (ms)		100	67						
Sintomas									
Nenhum									
Palpitações							7 (8,0%)		
Pré-síncope							22 (25,0%)		
Síncope							39 (44,3%)		
Convulsões							6 (6,8%)		
PCR							5 (5,7%)		

n - nº de casos; ♀- género feminino; ♂- género masculino; C/sintomas- sintomático; s/sintomas- assintomático; PCR - Paragem cardiorrespiratória

Relativamente à caracterização da amostra, constatou-se que 211 doentes eram do sexo masculino (53,6%) . A idade variou entre os 19 e 95 anos sendo a idade média de 73,60 ± 14,68 anos.

Comparando a idade dos doentes com SRTL adquirido em função do género, verifica-se uma média etária significativamente menor no género masculino (71,95±0,96 anos versus 75,50±1,13 anos no género feminino, p<0,001).

Nesta amostra de doentes com SRTL adquirido, a duração do intervalo QTc foi em média de 504,98 ms, variando entre o valor mínimo de 469 ms e o valor máximo de 680 ms. Os doentes do género feminino apresentavam um intervalo QTc significativamente mais longo que os doentes do género masculino (513,88±2,50 ms versus 497,26±1,98 ms, respetivamente, p<0,001). Verificou-se também a existência de 167 ECGs com intervalo QT >500 ms (42,4%), em que 67 eram de doentes do género masculino e 100 do género feminino.

Relativamente à comparação de doentes com idade inferior a 65 anos ou idade igual ou superior a 65 anos, não se verificou diferença estatisticamente significativa no intervalo QT entre grupos ($p=0,773$, IC 95%: (-6,122) - 8,226).

Quanto à apresentação clínica, verificámos que a maioria dos doentes (N=315, 79,9%) não apresentava sintomas relacionados com SQT. Dos 79 doentes (20,1%) com sintomas potencialmente relacionados com o SQT adquirido, 7 (8,0%) apresentaram-se com palpitações, 22 (25,0%) com pré-síncope, 39 (44,3%) com síncope, 6 (6,8%) com convulsões e 5 (5,7%) em paragem cardiorrespiratória (PCR). (Figura 2) Comparando o valor do intervalo QT entre os doentes sintomáticos e os assintomáticos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos ($505,40 \pm 32,19$ versus $503,29 \pm 32,72$, respetivamente, $p=0.438$).

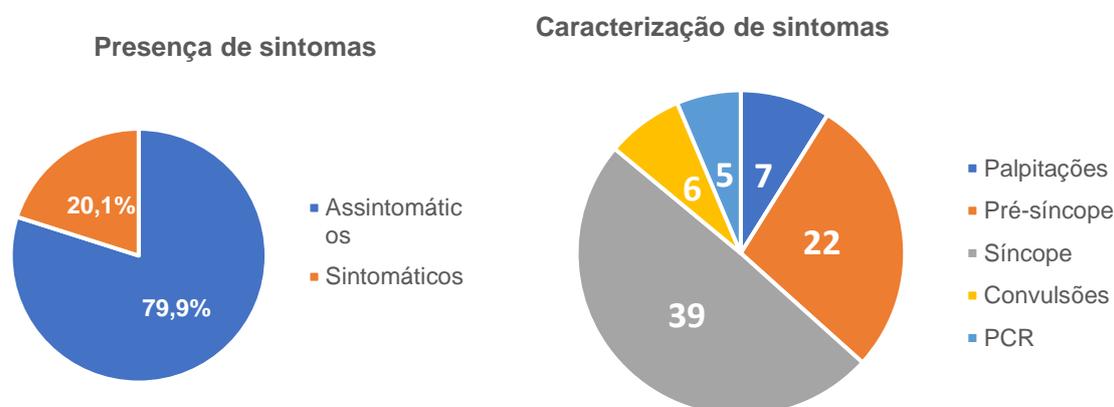


Figura 2- Presença e Caracterização Sintomas

Em 354 (89,8%) casos foram identificados fatores de risco para prolongamento do intervalo QT. Observou-se que doentes com intervalo QTc ≥ 500 ms apresentam mais fatores de risco que doentes com intervalo QTc < 500 ms ($2,10 \pm 1,29$ vs $1,83 \pm 1,26$, respetivamente, $p=0,040$). Na tabela 2 são apresentados os fatores de risco identificados, responsáveis pelo SQT no momento da urgência, ordenados em 8 grupos: Sistema Nervoso Autónomo; doença cardiovascular; distúrbios eletrolíticos; doença endocrinológica; efeitos ambientais; inerente ao doente, doença inflamatória /autoimune e outros/miscelânea.

Verifica-se que a idade ≥ 65 anos e o género feminino assumem maior importância como fator de risco com 242 e 145 ocorrências, respetivamente, sendo, contudo, fatores de risco inerentes aos doentes e não modificáveis. Como fatores de risco modificáveis, identificámos como principais, a elevação da proteína-C reativa e a insuficiência cardíaca com 43 e 36 ocorrências, respetivamente. Outros fatores de risco como obesidade (28 casos detetados) e hipocaliemia (25 casos detetados) assumiram-se também relevantes. Comprovou-se a existência de uma correlação positiva estatisticamente significativa entre o

valor do intervalo QT e o número total de fatores de risco, porém, a força de associação é muito fraca. (p=0,011, r= 0,128)

Tabela 2- Classificação e Distribuição fatores de Risco associados a SQTl em SU.

	Nº de casos	
Sem Fator Risco	40 (10,2%)	
Com Fator Risco	354 (89,8%)	
Grupo		
≥ 65 anos	242	Inerente ao doente
<i>Artrite Reumatóide</i>	5	Doença Autoimune/ Inflamação
<i>AVC</i>	21	Doença Cardiovascular
<i>Bloqueio Auriculoventricular</i>	17	Doença Cardiovascular
<i>Bradycardia</i>	7	Doença Cardiovascular
<i>Cardiomiopatia</i>	23	Doença Cardiovascular
<i>Cirrose</i>	8	Inerente ao Doente
<i>Convulsão</i>	2	Outros/ Miscelânea
<i>Diarreia</i>	2	Distúrbios Eletrolíticos
<i>Doença de Parkinson</i>	10	Sistema Nervoso Autônomo
<i>DPOC</i>	23	Efeitos Ambientais
<i>Doente entubado</i>	2	Sistema Nervoso Autônomo
<i>EAM</i>	17	Doença Cardiovascular
<i>Enxaqueca</i>	1	Sistema Nervoso Autônomo
<i>Epilepsia</i>	10	Outros/ Miscelânea
<i>Estenose aórtica</i>	8	Doença Cardiovascular
<i>Estenose mitral</i>	2	Doença Cardiovascular
<i>Hemodiálise</i>	7	Distúrbios Eletrolíticos
<i>Hiperparatiroidismo</i>	2	Distúrbios Endocrinológicos
<i>Hipocalcemia</i>	9	Distúrbios Eletrolíticos
<i>Hipocaliemia</i>	25	Distúrbios Eletrolíticos
<i>Hipotermia</i>	2	Distúrbios Eletrolíticos
<i>Hipotiroidismo</i>	14	Distúrbios Endocrinológicos
<i>Hipoxia</i>	23	Efeitos ambientais
<i>Infeção por VIH</i>	3	Doença Autoimune/ Inflamação
<i>Insuficiência Cardíaca</i>	36	Doença Cardiovascular
<i>Género feminino</i>	156	Inerente ao Doente
<i>Obesidade</i>	28	Distúrbios Endocrinológicos
<i>Pausas Sinusais</i>	1	Doença Cardiovascular
<i>PCr</i>	43	Doença Autoimune/Inflamação
<i>SAOS</i>	6	Efeitos Ambientais
<i>Síndrome Metabólico</i>	4	Doença Cardiovascular

AVC - Acidente Vascular Cerebral; DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; EAM - Enfarte Agudo Miocárdio; VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana; PCr - Proteína-C reativa; SAOS - Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono.

Quanto à presença de medicação prolongadora do intervalo QT (Tabela 3), verificou-se que a média de fármaco por doente era de 1,56, variando entre 0 e 6 fármacos. Constatou-se que 281 (71,3%) dos doentes utilizavam um ou mais fármacos prolongadores do QT, tendo-se verificado que doentes com intervalo QTc ≥ 500 ms utilizavam significativamente mais fármacos que os doentes com intervalo QT < 500 ms ($1,85 \pm 1,51$ vs $1,34 \pm 1,29$, respetivamente, $p=0,001$). Agruparam-se os fármacos prolongadores do intervalo QT em 14 categorias: antihistamínicos, antibióticos, antiarrítmicos, cardiovasculares, antieméticos, antifúngicos, imunomoduladores, opióides, antipsicóticos, antidepressivos, diuréticos, antienxaquecas, broncodilatadores, hormonas e outros, estando descritos na tabela 3. No entanto, não foram detetados quaisquer fármacos dos grupos dos imunomoduladores, antifúngicos, antienxaquecas, broncodilatadores, hormonas e antihistamínicos (Figura 3).

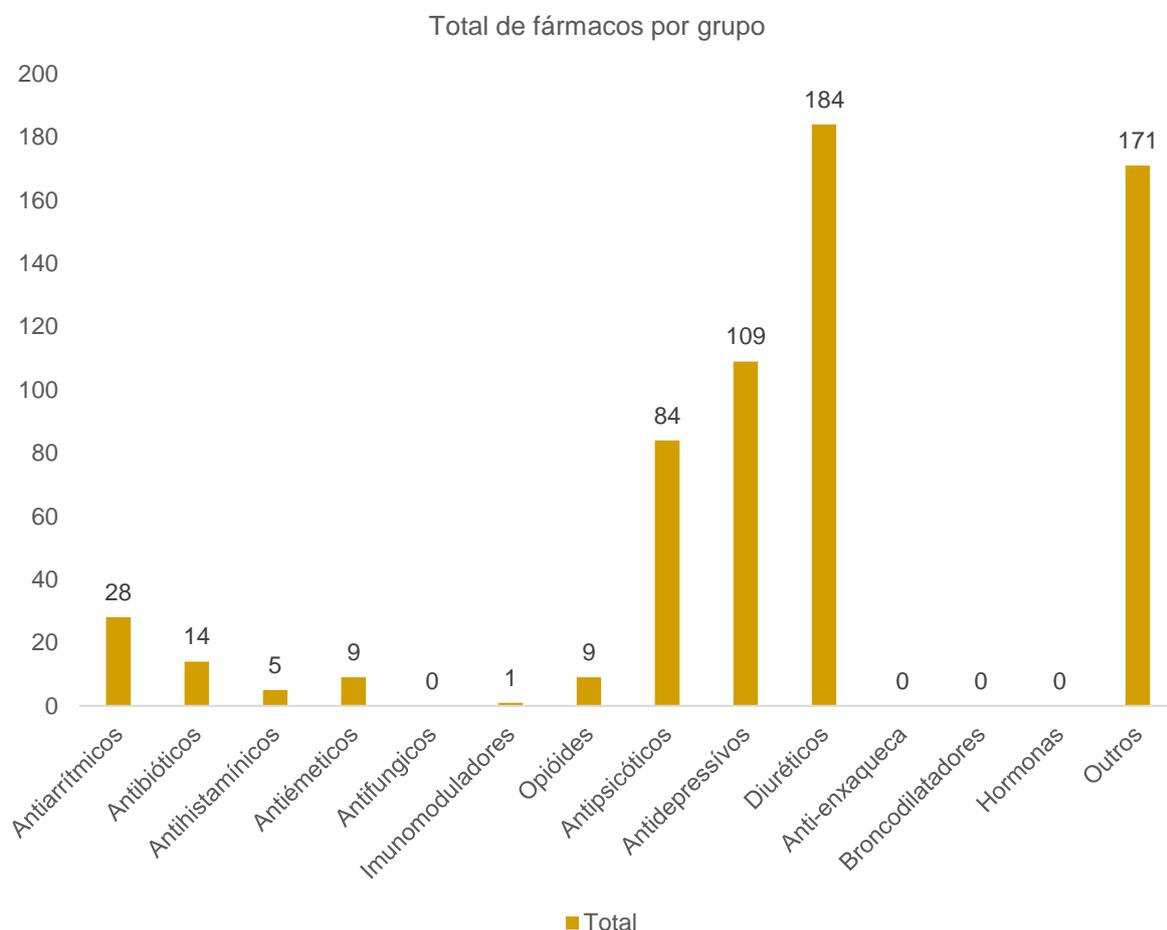


Figura 3- Medicação prolongadora de QTc organizada por grupos.

Verificou-se que o fármaco com maior incidência foi o diurético da ansa, furosemida, com 136 casos, seguido, em incidência, pelos fármacos pantoprazol, do grupo outros, com 77 casos, quetiapina, do grupo dos antidepressivos, representada com 37 casos, hidroclorotiazida, do grupo dos diuréticos, com 26 casos e sertralina com 24 casos.

Quanto à organização por grupos verificou-se que o grupo mais representado foi o dos diuréticos com 184 casos seguido pelo grupo outros com 171 casos e pelo grupo antidepressivos com 109 casos. Os antiarrítmicos foram identificados em associação a 28 casos de SRTL adquirido. Comprovou-se existir uma correlação positiva estatisticamente relevante entre o valor do intervalo QT e o número total de medicamentos prolongadores do QT utilizados ($r= 0,102$, $p=0.043$).

Tabela 3- Incidência e Classificação farmacológica da medicação iatrogénica em SU.

	0-6	INTERVALO QTc	
		<500 ms	≥500 ms
<u>Média de comprimidos</u>	1,56 ±1,421	301	307
	S/ medicação	113 (28,7 %)	
	C/ medicação	281 (71,3%)	
Grupos/ Fármacos			
Antiarrítmicos		14	14
<i>Amiodarona</i>	19		
<i>Ivabradina</i>	6		
<i>Propafenona</i>	2		
<i>Sotalol</i>	2		
Antibióticos		4	10
<i>Azitromicina</i>	3		
<i>Ciprofloxacina</i>	5		
<i>Claritromicina</i>	1		
<i>Levofloxacina</i>	4		
Antieméticos		7	2
<i>Domperidona</i>	4		
<i>Hidroxizina*</i>	5		
<i>Loperamida</i>	1		
<i>Metoclopramida</i>	4		
Antidepressivos		50	59
<i>Amitriptilina</i>	4		
<i>Citalopram</i>	4		
<i>Clomipramina</i>	2		
<i>Escitalopram</i>	18		
<i>Fluoxetina</i>	7		
<i>Lítio</i>	1		
<i>Maprotilina</i>	1		
<i>Mirtazapina</i>	17		
<i>Paroxetina</i>	9		
<i>Quetiapina</i>	37		
<i>Sertralina</i>	24		
Antipsicóticos		37	47
<i>Amisulprida</i>	1		
<i>Aripiprazol</i>	1		
<i>Ciameazina</i>	1		
<i>Haloperidol</i>	6		
<i>Levomepromazina</i>	1		
<i>Melperona</i>	3		
<i>Olanzapina</i>	6		
<i>Risperidona</i>	18		
<i>Tiaprida</i>	7		
<i>Trazodona</i>	19		
<i>Venlafaxina</i>	3		
Diurético		98	86
<i>Furosemida</i>	136		
<i>Hidroclorotiazida</i>	26		
<i>Indapamida</i>	21		
<i>Metolazona</i>	1		

Síndrome de QT Longo Adquirido: Foco no Serviço de Urgência

Tabela 3 (continuação)- Incidência e Classificação farmacológica da medicação iatrogênica em SU.

Opióide		3	6
<i>Metadona</i>	2		
<i>Tramadol</i>	7		
Outros		88	83
<i>Alfuzolína</i>	3		
<i>Amantadina</i>	1		
<i>Brupernofina</i>	1		
<i>Donepezilo</i>	10		
<i>Esomeprazol</i>	17		
<i>Galantamina</i>	2		
<i>Hidroxicloroquina</i>	4		
<i>Isradipina</i>	1		
<i>Lansoprazol</i>	9		
<i>Levetiracetam</i>	6		
<i>Memantina</i>	9		
<i>Mirabegron</i>	2		
<i>Omeprazol</i>	21		
<i>Ondarsetron</i>	1		
<i>Pantoprazol</i>	77		
<i>Propofol</i>	1		
<i>Ranolazina</i>	2		
<i>Tizanidina</i>	1		

* pode também ser agrupada como antihistamínicos.

DISCUSSÃO

O síndrome do QT longo iatrogénico é atualmente uma entidade pouco reconhecida e estudada.

Tanto quanto sabemos, até hoje não tinha sido determinada a prevalência de QT longo iatrogénico em doentes admitidos no serviço de urgência, bem como caracterizados os fatores de risco envolvidos e consequências. Neste trabalho verificámos uma elevada prevalência de SQTl a nível do serviço de urgência e tal como em estudos similares,^(4,20-22) constatou-se um valor do intervalo QTc significativamente maior no género feminino. Estudos prévios revelaram que o género feminino está também associado a maior ocorrência de complicações, como TdP, quando comparado ao género masculino.⁽²³⁾

A idade média desta amostra (73,60 anos) está de acordo com a idade média reportada na literatura.^(4,20) No entanto, não se identifica associação entre o intervalo QT dos doentes com menos de 65 anos e os doentes com mais de 65 anos, ao contrário do esperado.^(5,24) O facto de não ter sido encontrada correlação entre a idade e o intervalo QT poderá dever-se à amostra estar enviesada contendo mais doentes com mais de 65 anos.

De acordo com o esperado,^(3,6,25) verificou-se uma relação positiva estatisticamente relevante entre o valor do intervalo QTc e o número total de medicamentos prolongadores do intervalo QT. Genericamente, um valor mais elevado de intervalo QTc está associado a maior consumo de fármacos. O efeito aditivo dos fármacos sobre o prolongamento do intervalo QT pode explicar a correlação positiva entre a duração do QT e o número de fármacos prescritos. Estes dados salientam a importância de estarmos atentos ao risco de SQTl adquirido particularmente em doentes idosos e polimedicados.

Adicionalmente e contrariamente ao esperado,^(4,20) os principais fármacos responsáveis pelo prolongamento do intervalo QTc foram os diuréticos, fármacos não-arritmogénicos, especialmente a furosemida. Noutros estudos, como causa principal, foram apontados os antiarrítmicos, relegando os diuréticos e outras classes de fármacos para segundo plano.^(3,6,25) Como justificação para estes achados podemos ter o facto, de estudos prévios incidirem principalmente sobre casos de TdP iatrogénica, bem como o contexto urgente de inclusão dos doentes do nosso estudo que pode ter justificado uma maior necessidade de utilização de diuréticos para tratamento de patologias agudas, como a insuficiência cardíaca, presente num número significativo dos doentes da nossa amostra.

Quanto à presença de fatores de risco que prolongam o intervalo QT verificámos que o valor do intervalo QT é proporcional ao número de fatores de risco. Como principal fator de risco neste contexto de urgência, no que aos distúrbios eletrolíticos diz respeito, identificou-se a hipocaliémia. Esta pode ser causada por défices nutricionais, e a uma ingestão deficiente, mas também por diarreias crónicas e por iatrogenia farmacológica.⁽²⁶⁾ Foi também identificado

como fator de risco significativo a elevação de proteína C-reativa, um marcador inflamatório. Estudos recentes referem que a ativação da cascata inflamatória afeta as propriedades eletrofisiológicas dos cardiomiócitos conduzindo a múltiplos efeitos, com particular destaque para o prolongamento do intervalo QTc.⁽²⁷⁾ Outro importante fator de risco para prolongamento do intervalo QTc encontrado nesta amostra foi a obesidade, conhecido fator de risco para doenças cardiovasculares. Um índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² define obesidade e tem sido relacionado não apenas com alterações da morfologia cardíaca, como alargamento da aurícula esquerda e alterações da conformação do ventrículo esquerdo, mas também a alterações da repolarização cardíaca, associadas a risco de SQTl.^(28,29) Por último, foi ainda identificado outro importante fator de risco para SQTl adquirido - a insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca pode associar-se a prolongamento do intervalo QTc por múltiplos mecanismos, nos quais se incluem alterações estruturais e mecanismos de reentrada ventricular por despolarizações heterogêneas, e ainda iatrogenia medicamentosa em doentes frequentemente polimedicados.^(30,31)

A literatura mostra-nos que um intervalo QT \geq 500 ms está associado a um risco acrescido de mortalidade e de complicações, podendo ainda ser agravado se associado a outros fatores de risco como fármacos prolongadores do intervalo QT.^(32,33) Este estudo revelou uma correlação positiva entre o número total de fármacos utilizados e entre o número total de fatores de risco e a duração do intervalo QTc.

Por fim, a correlação entre o prolongamento do QT e sintomatologia ainda não se encontra bem esclarecida, existindo dados conflituosos a favor⁽⁶⁾ e contra.⁽³³⁾ No nosso estudo a sintomatologia clínica não se correlacionou com a gravidade do prolongamento do intervalo QT.

A fisiopatologia do SQTl adquirido suscita alguma discussão. Apesar de na maioria dos casos de SQTl adquirido, ocorrer normalização do intervalo QT após descontinuação dos fármacos prolongadores do QT ou da correção doutros fatores de risco, nalguns casos o intervalo QT permanece prolongado. Estes achados levaram a hipótese do SQTl adquirido partilhar algum fundo genético com o SQTl congénito.^(34,35) Portanto, estudos adicionais são necessários para estabelecer o peso individual de cada fator de risco e de cada fármaco no prolongamento do QT e desencadeamento de fenómenos arritmogénicos.

Por último, dada a elevada prevalência da SQTl adquirido no contexto de urgência verificada no nosso estudo, consideramos ser crucial o desenvolvimento de estratégias que permitam uma monitorização mais rigorosa do QT e uma intervenção atempada de forma a prevenir as graves complicações associadas a esta patologia, incluindo o risco de morte súbita.

Limitações

O carácter retrospectivo do estudo, o facto de ser unicêntrico e a estreita faixa temporal abrangida são as principais limitações deste estudo. Estes fatores poderão ter influenciado as características da nossa população, criando vieses que poderão limitar a força das nossas conclusões.

Neste estudo não foram avaliadas variáveis importantes, como a etnia, a condição económica, a taxa de mortalidade associada ao prolongamento do QT, variáveis que foram já objeto de outros estudos.^(20,36,37)

CONCLUSÃO

O SQTl adquirido apresenta uma elevada prevalência em contexto de urgência. Verifica-se, ainda, que o prolongamento do intervalo QTc é superior no sexo feminino.

O prolongamento do intervalo QTc é significativamente maior nos doentes com mais fatores de risco e a tomar mais medicamentos prolongadores do QT. Em contexto de urgência, os fármacos mais frequentemente associados a SQTl adquirido são os diuréticos e em especial a furosemida.

Esta investigação, além de permitir a caracterização dos doentes em contexto de urgência, tem fortes implicações na prática clínica, salientando a importância da reconciliação terapêutica do doente e a correção doutros fatores de risco, como forma de prevenção das graves complicações associadas ao SQTl adquirido.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor Guilherme Camões, meu coorientador, e ao Doutor Diogo Fernandes pelo apoio, conhecimentos partilhados e paciência demonstrados em todos os momentos.

À Professora Doutora Natália António, pela disponibilidade ao orientar este artigo.

Aos meus pais e irmã por me inculcaram sentido de responsabilidade e pela imensa dedicação e compreensão.

Aos meus amigos e a todos os que escolheram acreditar em mim.

BIBLIOGRAFIA

1. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation Endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society . *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(9):934–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.001>
2. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europea. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-2867l.
3. Aerssens J, Paulussen ADC. Pharmacogenomics and acquired long QT syndrome. *Pharmacogenomics*. 2005 Apr;6(3):259–70.
4. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*. 2014;16(1):101–8.
5. Rabkin SW. Impact of age and sex on QT prolongation in patients receiving psychotropics. *Can J Psychiatry*. 2015;60(5):206–14.
6. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. *Am J Med*. 2002;112(1):58–66.
7. Quality T. Non-Drug Factors Associated With QT Prolongation and TdP.
8. Chloride C, Catalyst E. COMBINED LIST OF DRUGS THAT PROLONG QT AND / OR CAUSE TORSADES DE POINTES (TDP) CredibleMeds ® has reviewed available evidence for the drugs on the following list and place them in one of three designated categories : Known Risk of TdP (KR), Possible.
9. Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis*. 1988;31(2):115–72.
10. Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Mar;58(3):266–72.
11. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: Evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res*. 2003;58(1):32–45.

12. Thompson JL, Crossman RR. Drug-induced QT prolongation. *US Pharm*. 2007;32(2):1–5.
13. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: Mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(5):241–53.
14. long QT syndrome : Implications for patient care. :1088–93.
15. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. Policy Conference on The Potential for QT Prolongation and Proarrhythmia by Non-antiarrhythmic Drugs: Clinical and Regulatory Implications, Sophia Antipolis, France, 24-25 June 1999. *Eur Heart J* [Internet]. 2000 Mar;21(15):1216–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2016.1234623>
16. Cooke RA, Chambers JB, Singh R, Todd GJ, Smeeton NC, Treasure J, et al. QT interval in anorexia nervosa. *Br Heart J*. 1994;72(1):69–73.
17. Andreoli A, Pasquale G Di, Pinelli G, Grazi P, Tognetti F, Testa C. Subarachnoid hemorrhage: Frequency and severity of cardiac arrhythmias a survey of 70 cases studied in the acute phase. *Stroke*. 1987;18(3):558–64.
18. Rotem M, Constantini S, Shir Y, Cotev S. Life-threatening Torsade de Pointes Arrhythmia Associated with Head Injury. *Neurosurgery* [Internet]. 1988 Jul 1;23(1):89–92. Available from: <https://doi.org/10.1227/00006123-198807000-00015>
19. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. *World Heal Organ*. 2011;2–14.
20. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL, McKeigue P. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: Study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3):386–95.
21. Rodríguez-Leal CM, López-Lunar E, Carrascosa-Bernáldez JM, Provencio-Arranz RM. Electrocardiographic surveillance in a psychiatric institution: avoiding iatrogenic cardiovascular death. *Int J Psychiatry Clin Pract* [Internet]. 2017 Mar;21(1):64–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2016.1234623>
22. Tran H, Michael White C, Chow MSS, Kluger J. An evaluation of the impact of gender and age on QT dispersion in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001;6(2):129–33.
23. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female Gender as a Risk Factor for Torsades de Pointes Associated With Cardiovascular Drugs. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993;270(21):2590–7.
24. Rabkin SW, Cheng XBJ, Thompson DJS. Detailed analysis of the impact of age on the QT interval. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(9):740–8.

25. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45(5):415–27.
26. Hwang JC, Wang CT, Chen CA, Chen HC. Hypokalemia is associated with increased mortality rate in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2011;32(4):254–61.
27. Lazzerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med.* 2015;2(May):1–17.
28. Seyfeli E, Duru M, Kuvandik G, Kaya H, Yalcin F. Effect of obesity on P-wave dispersion and QT dispersion in women. *Int J Obes.* 2006;30(6):957–61.
29. Chowdhury S, Chakraborty P *pratim*. Universal health coverage - There is more to it than meets the eye. *J Fam Med Prim Care [Internet].* 2017;6(2):169–70. Available from: <http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=22494863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
30. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: Relation to autonomic nervous system and Holter tape abnormalities. *Br Heart J.* 1994;71(3):268–73.
31. Breidthardt T, Christ M, Matti M, Schrafl D, Laule K, Noveanu M, et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1093–7.
32. Bailey CR. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *Surv Anesthesiol.* 2005;49(2):93.
33. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2013;88(4):315–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.013>
34. Yang T, Roden DM, Tao Y, M. RD. Extracellular Potassium Modulation of Drug Block of IKr . *Circulation [Internet].* 1996 Feb 1;93(3):407–11. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.3.407>
35. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105(16):1943–8.
36. Straus SMJM, Sturkenboom MCJM, Bleumink GS, Dieleman JP, Van Der Lei J, De Graeff PA, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26(19):2007–12.
37. Gibbs C, Thalamus J, Heldal K, Holla ØL, Haugaa KH, Hysing J. Predictors of mortality in high-risk patients with QT prolongation in a community hospital. *Europace.* 2018;20(F11):f99–107.