

# Controle de Intervalo QTc para prevenção de arritmias cardíacas por síndrome de QT longo adquirido em paciente tratados por protocolo para tratamento de COVID-19 com cloroquina / hidroxicloroquina com ou sem azitromicina

Núcleo de Arritmia – InCor – HCFMUSP - Versão 1 – 02/04/2020

## 1) Introdução

A terapia farmacológica com cloroquina/hidroxicloroquina e/ou azitromicina tem sido considerada na atual pandemia por COVID-19. Embora estas medicações tenham adequado perfil de segurança, ambos os fármacos bloqueiam o canal de potássio hERG, podendo prolongar a repolarização ventricular e até causarem *Torsades de pointes* (TdP). O subgrupo da população com maior risco de eventos potencialmente fatais são os pacientes com múltiplas comorbidades ou em cuidados intensivos, justamente os pacientes com maior propensão a má evolução pela infecção por COVID-19, sujeitos a interações medicamentosas (uso conjunto de outras drogas que prolongam o intervalo QT) e/ou distúrbios eletrolíticos, além dos portadores da síndrome do QT longo congênito (1:2000 pessoas). A avaliação do risco antes do tratamento e o monitoramento do intervalo QTc é fundamental para prevenção de eventos arrítmicos.

## 2) Definição

O intervalo QT, é a medida da duração do início do complexo QRS até o final da onda T (Figura 1). O intervalo QT longo pode estar associado a arritmias ventriculares polimórficas/TdP (Figura 2). O intervalo QT deve ser corrigido pela frequência cardíaca (QTc) e, na população adulta, é considerado normal quando  $\leq 440\text{ms}$  em homens e  $\leq 460\text{ms}$  em mulheres.

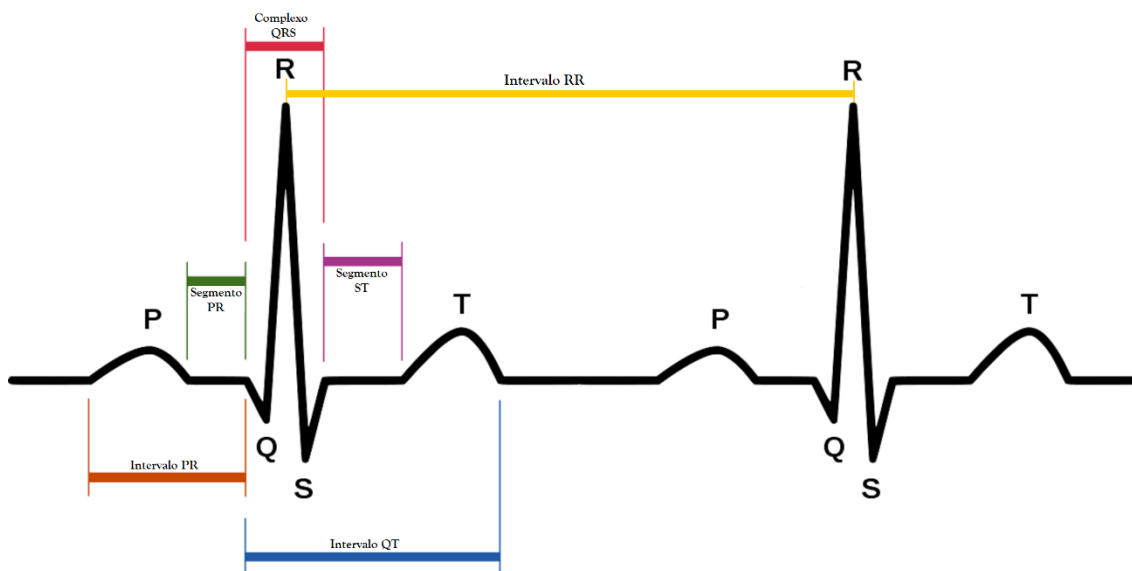


Figura 1 – Intervalo QT (em azul)

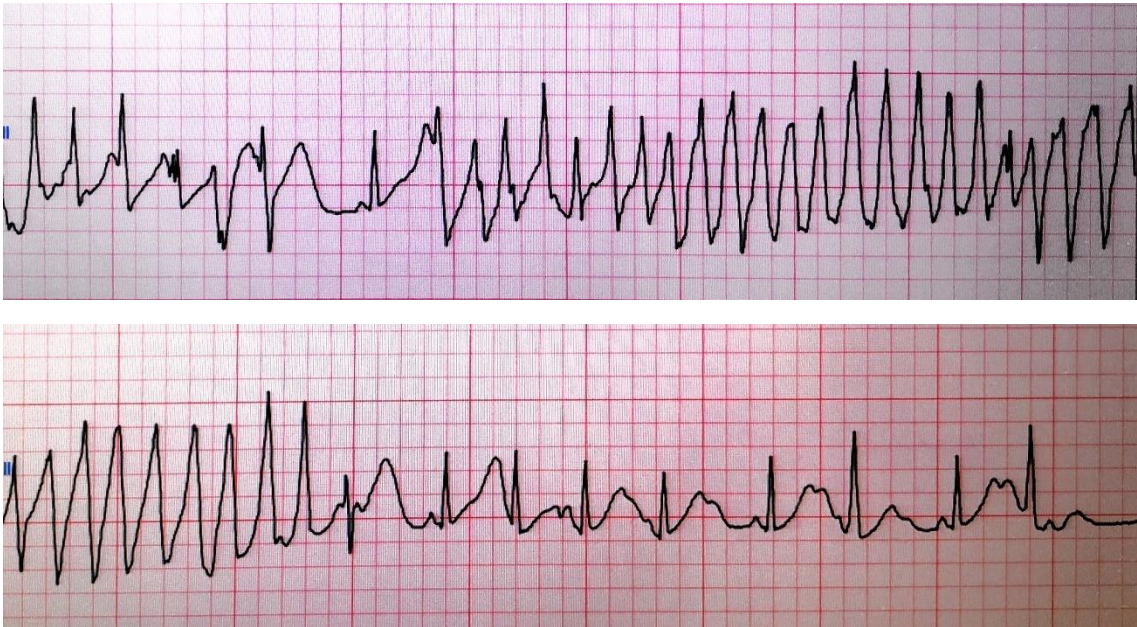


Figura 2 – Intervalo QT longo com arritmia ventricular ou *Torsades de Pointes*

### 3) Como Medir Intervalo QTc

O intervalo QT pode ser medido pelo método de tangente (Figura 3) ou visual (quando o final da onda T for de fácil definição), utilizando intervalo RR precedente, preferencialmente em derivações DII ou V5. Como o intervalo QT é modulado pela frequência cardíaca, a medida deve sempre correlacionado com frequência cardíaca de base. A correção pela frequência cardíaca pode ser feita pela fórmula de Bazett ( $QTc = \text{intervalo QT} / \sqrt{\text{intervalo RR}}$ ), disponível em calculadoras de *sites* (QTc calculadora) ou Apps (por exemplo: EP Mobile ou MedCaIX).

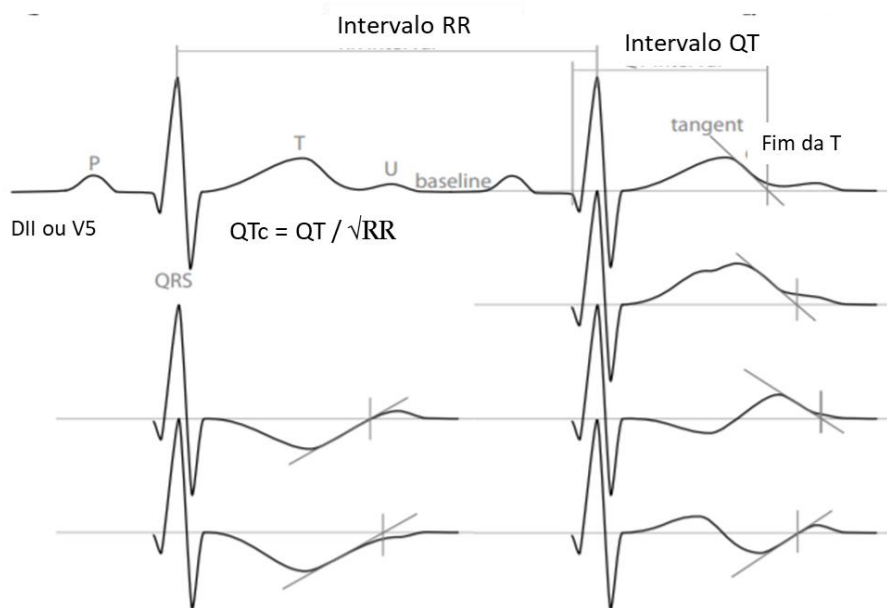


Figura 3. Exemplos de determinação do intervalo QT pelo método de tangente.

#### 4) Monitoramento do intervalo QTc durante o tratamento com Hidroxicloroquina / Azitromicina

Os pacientes podem ser estratificados conforme risco de desenvolver TdP, do menor risco (verde) ao maior risco (vermelho), após avaliação do ECG inicial com medida de intervalo QTc basal. A monitorização após início do tratamento pode ser feita pelo ECG convencional ou ECG apenas com derivações periféricas ou pela telemetria ou dispositivos, para minimizar a exposição de profissionais de saúde e de equipamentos ao vírus. Sugerimos que a frequência de monitorização eletrocardiográfica e o método (ECG ou telemetria ou dispositivos) sejam determinados pelo o risco do paciente, que sempre terá avaliado um QTc inicial (admissional).

- Quanto à avaliação de risco inicial do paciente para o tratamento pela medida do QT:

ECG basal de 12 derivações com medida de intervalo QTc.

- Se  $< 450\text{ms}$  – Liberado para o uso;
- Se  $450\text{ms}-470\text{ms}$  – Cautela no uso, ou somente em regime hospitalar;
- Se  $>470\text{ms} <500\text{ms}$  – Evitar o uso, ou somente em hospitalar com telemetria.
- Se  $> 500\text{ms}$  – Evitar o uso. Considerar risco/benefício.

Em casos de dúvidas ou medidas limítrofes para risco elevado ao longo do tratamento, poderá ser optado o uso isolado de hidroxicloroquina/azitromicina ou uso escalonado hidroxicloroquina / Azitromicina. (Sugerimos decisão compartilhada com a equipe de cardiologia do hospital).

- **Quanto ao controle dos efeitos pró-arrítmicos durante o tratamento hospitalar:**

ECG de controle para medidas de Intervalo QTc

- QTc < 450ms – no 2º dia
- QTc 450ms – 470ms – no 2º dia
- QTc >470 <500ms – no 2º dia e no 4º dia
- QTc > 500ms – Em 4 a 8 horas após a primeira dose e diariamente.

- **Intensificar controle de QT nas seguintes condições:**

- Se houver fatores de risco associados (Tabela 1).
- Na presença de complicações cardiovasculares como miocardite e isquemia miocárdica.

Tabela 1 – Fatores de risco para prolongamento de QT e TdP

- Idade > 65 anos
- Mulheres
- Distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia)
- Uso concomitante de mais medicações que prolongam QT ([crediblemeds.org](http://crediblemeds.org))
- Insuficiência Coronariana Aguda
- ICC ou FEVE < 40%
- Cardiomiopatia Hipertrófica
- Síndrome do QT longo congênito ou outra susceptibilidade genética
- Diabetes Mellitus
- IRC dialítica
- Anorexia ou inanição
- Hipoglicemia
- Feocromocitoma
- Pós parada cardiorrespiratória recente
- Pós hemorragia subaracnóidea, Acidente vascular cerebral ou traumatismo crânio encefálico (1º semana).

➤ **Sinais de alerta** 

Aumento de QTc > 60 ms e/ou mais de 10% em relação ao basal ou ao ECG anterior.

Maior cuidado se QTc acima de 520 ms no seguimento, avaliar suspensão do tratamento, desde que sejam excluídos uso concomitante de fármacos com efeito sinérgico não desejável ou distúrbio eletrolítico.

Necessidade de adicionar medicações que prolongam o intervalo QT, conforme evolução clínica do paciente

Presença de arritmia ventricular e/ou bradicardia associada -> escolher os fármacos que podem ser suspensos conforme o balanço risco X benefícios.

Nessas situações, há necessidade de manter o paciente em telemetria.

**Cuidados adicionais para prevenção de TdP**

➤ **Quanto ao controle de eletrólitos na admissão:**

A dosagem de cálcio, potássio e magnésio, fundamentais na estabilidade da repolarização ventricular, deve ser realizada para todos os pacientes elegíveis para o tratamento com hidroxiclороquina/azitromicina.

- Manter  $K^+ > 4,0$

- Manter  $Mg^{++} > 2,0$

- Evitar hipocalcemia

Obs.: mesmo em paciente com nível de magnésio normal, manter reposição empírica de magnésio via oral, exceto paciente com insuficiência renal (ClCr < 30ml/min).

➤ **Quanto ao controle de eletrólitos na evolução:**

A rotina de monitorização de eletrólitos deve ser realizada a critério clínico, sempre que necessitar de ajustes para manter os níveis ideais ou desejáveis durante o tratamento, principalmente nos pacientes com intervalo QTc >470ms de base.

➤ **Quanto ao uso de medicações concomitantes:**

Supervisione e evite outros medicamentos dispensáveis, que prologuem o intervalo QT. Há muitas medicações utilizadas em pacientes internados que podem bloquear o canal hERG, prolongar o tempo de repolarização e facilitar a ocorrência de TdP. Se

possível, a supervisão de farmacêuticos é também desejável para garantir a segurança do paciente.

Na tabela 2 elencamos as medicações de **risco baixo (verde)**, **risco aceitável (azul)**, **risco possível (laranja)** e **alto risco (vermelho)** de prolongamento do intervalo QT/TdP. Assim, sempre que possível, utilizar medicações adicionais de baixo risco, pois a hidroxicloroquina e azitromicina já são listadas como de alto risco de TdP.

Outros medicamentos podem aumentar o risco de TdP por outros mecanismos ou de maneira indireta, como a hipocalcemia induzida por diuréticos. A lista completa de interações medicamentosa deve ser checada diariamente pelo site [crediblemeds.org](https://crediblemeds.org).

Tabela 2 - Lista de medicações a serem evitadas (em vermelho e laranja)

	Alto risco	Moderado risco	Baixo risco ou NC
Antiarrítmicos	Amiodarona Sotalol	Propafenona	Lidocaína Propranolol Sulfato Mg Isoproterenol
Antipsicóticos	Haloperidol Clorpromazina Levomepromazine	Risperidona Quetiapina Prometazina Olanzapina	Benzodiazepínico
Sedativos	Propofol	Dexmedetomidina	Midazolam Fentanil
Antieméticos e pró-cinéticos	Ondasentrona Domperidona Bromoprida Cisaprida	Cimetidina Granisetrona Metoclopramida	Dimenidrato
Antibióticos	Quinolonas	Piperaciclina-tazobactam Sulfametoxazole-trimetropim	Teicoplanida Vancomicina
Antifúngicos	Fluconazol	Anfotericina Itraconazol Voriconazol	
IBP		Pantoprazol Omeprazol Esomeprazol Lanzoprazol	
Antialérgicos		Prometazina Hidroxizina Difenidramina	Fexofenadina Loratadina
Pandemia	Cloroquina Azitromicina		Oseltamivir
Broncodilatadores		Salbutamol Fenoterol Formoterol Terbutalina	
Anticolinesterásicos	Donepezila	Galantamina	
Antidepressivos	Citalopram Escitalopram	Fluoxetina Paroxetina Mirtazapina Tricíclicos Sertralina Venlafaxina	
Outros	Cilostazol Metadona Tramadol	Loperamida	Fenitoína
Cuidados especiais Diuréticos			Cuidados com espoliação de eletrólitos

NC – Não classificada, ou seja, sem evidência de prolongar o intervalo QT com base nos estudos publicados.

➤ Em caso de arritmia ventricular ou Tdp

- Lidocaína é o antiarrítmico de escolha no tratamento da TV polimórfica/ TdP

Dose de ataque – 1,0 a 1,5mg/kg IV com doses repetidas em bolus de 0,5-0,75mg/kg em bolus até 3mg/kg.

Manutenção – 20 mcg/kg/min IV

- Sulfato de magnésio- 2 a 4 g IV

- Isoprotenerol em TdP bradicardia mediada

Dose de ataque: 1 a 2 mcg IV

Manutenção; 0,15mcg/min e titular até 0,3mcg/min de acordo com a resposta ou necessidade clínica.

- Marcapasso provisório podem ser utilizados em pacientes bradicárdicos, com recorrência de TdP, iniciando com 90 bpm com ajuste de acordo com a resposta clínica



## Lista de checagem pré-tratamento

Data do início: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Identificação – Nome \_\_\_\_\_/ RG \_\_\_\_\_

- Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- Idade – \_\_\_\_ anos (> 65 anos)

- Sexo ( ) Masculino ( ) Feminino

- Peso - \_\_\_\_ Kg

- Uso concomitante de fármacos que prolongue QT ([crediblemeds.org](http://crediblemeds.org))

( ) Não ( ) Sim , Qual(is)? \_\_\_\_\_

### Eletrólitos e Função Renal Inicial

- Creatinina - \_\_\_\_ mg/dL

- Potássio - \_\_\_\_ mEq/L ( ) <3,5 ( ) 3,5-4,0 ( ) > 4,0

- Magnésio - \_\_\_\_ mg/dL ( ) <1,8 ( ) 1,8-2,0 ( ) > 2,0

- Cálcio - \_\_\_\_ mg/dL (risco se <8,9) ou Ca iônico - \_\_\_\_ mMol/L (risco se <1,15)

Intervalo QTc Admissível- \_\_\_\_ ms (em D2) ou \_\_\_\_ ms (em V5) ou \_\_\_\_ ms (outra)

( ) < 450ms ( ) 450 – 470ms ( ) >470ms<500ms ( ) > 500ms

História familiar de morte súbita em menores de 45 anos ou Síndrome do QT longo conhecida?

( ) Não ( ) Sim

### - Comorbidades

( ) Bradicardia ou bradiarritmia – FC < 45 bpm

( ) Insuficiência Cardíaca (FEVE <40% ou descompensação)

( ) Síndrome coronariana aguda

( ) Cardiomiopatia hipertrófica

- ( ) Asma
- ( ) QT longo congênito ou cardiopatia hereditárias
- ( ) Outras cardiopatias . Qual \_\_\_\_\_
- ( ) Diabetes Mellitus
- ( ) Insuficiência Renal CI Cr < 30ml/min ( ) IRC dialítica
- ( ) Anorexia Nervosa ou Caquexia / Inanição
- ( ) Hipoglicemia
- ( ) Feocromocitoma
- ( ) Status pós PCR
- ( ) Status pós Síncope / Convulsão
- ( ) Status pós AVC, Hemorragia subaracnóidea ou TCE

## Lista de checagem – Seguimento

Data do início: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Identificação – Nome \_\_\_\_\_/ RG \_\_\_\_\_

- Adicionou alguma fármacos que prolongue QT? ([www.crediblemeds.com](http://www.crediblemeds.com))

( ) Não ( ) Sim , Qual(is)? \_\_\_\_\_

### Eletrólitos e Função Renal

- Creatinina - \_\_\_mg/dL

- Potássio - \_\_\_ mEq/L ( ) <3,5 ( ) 3,5-4,0 ( ) > 4,0

- Magnésio - \_\_\_ mg/dL ( ) <1,8 ( ) 1,8-2,0 ( ) > 2,0

- Cálcio - \_\_\_mg/dL (risco se <8,9) ou Ca Iônico - \_\_\_ mMol/L (risco se <1,15)

### Intervalo QTc – em D2 (preferível) ou V5 ou na derivação medida no basal

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora \_\_\_:\_\_\_

\_\_\_ms ( ) < 450ms ( ) 450 – 470ms ( ) >470<500ms ( ) > 500ms

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora \_\_\_:\_\_\_

\_\_\_ms ( ) < 450ms ( ) 450 – 470ms ( ) >470<500ms ( ) > 500ms

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora \_\_\_:\_\_\_

\_\_\_ms ( ) < 450ms ( ) 450 – 470ms ( ) >470ms<500 ( ) > 500ms

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora \_\_\_:\_\_\_

\_\_\_ms ( ) < 450ms ( ) 450 – 470ms ( ) > 470ms <500 ( ) > 500ms

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora \_\_\_:\_\_\_

\_\_\_ms ( ) < 450ms ( ) 450 – 470ms ( ) > 470ms<500 ( ) > 500ms

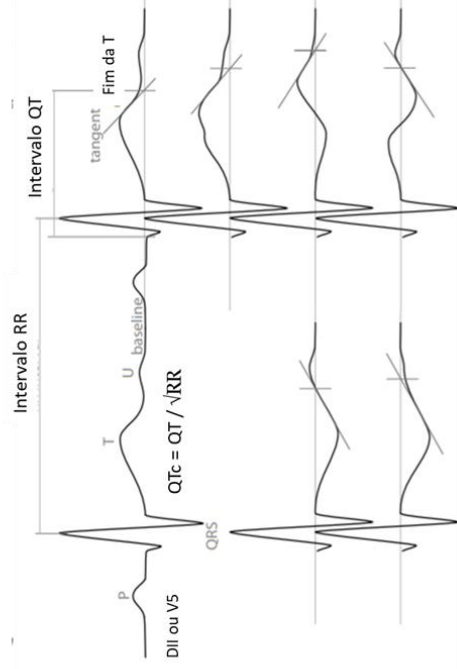
## Como Medir Intervalo QTc

O intervalo QT pode ser medido pelo método de tangente ou visual em derivações DII ou v5.

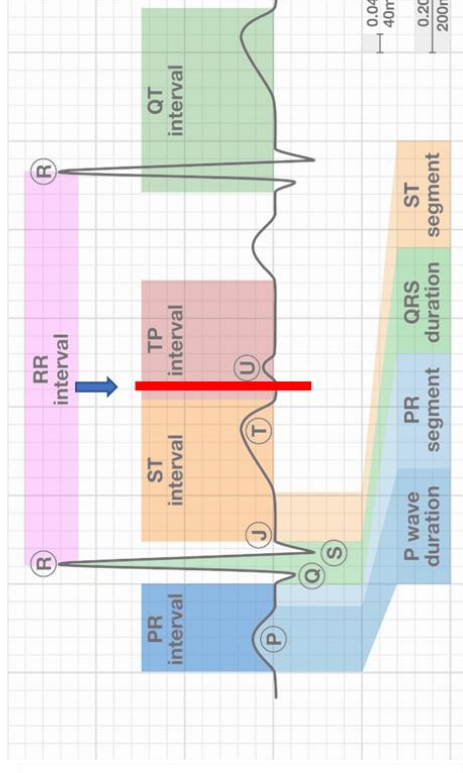
Fórmula de Bazett ( $QTc = \text{intervalo QT} / \sqrt{\text{intervalo RR}}$ )



### Método da tangente



### Fim da onda T – método visual



Apps para cálculo

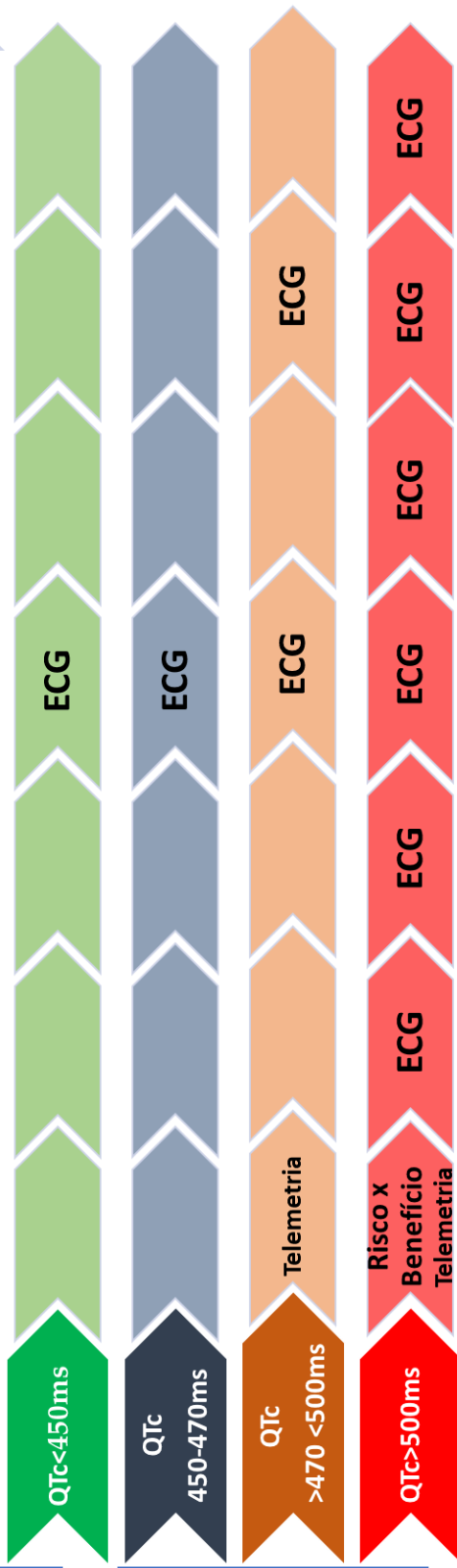
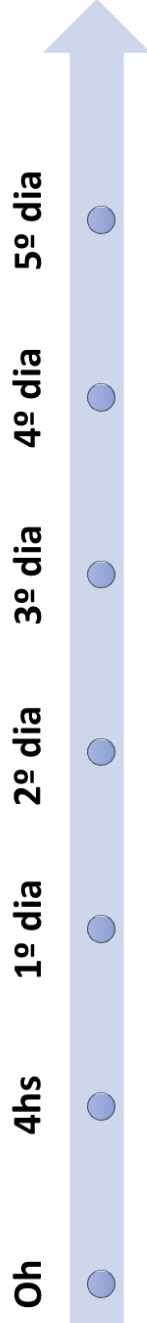
## • **Risco individual de QT prolongado e TdP**

- Idade > 65 anos
- Mulheres
- Distúrbios eletrolíticos (Hipocalcemia, Hipocalemia e Hipomagnesemia)
- Uso concomitante de mais medicações que prolongam QT ([crediblemeds.org](http://crediblemeds.org))
- Insuficiência Coronariana Aguda
- ICC ou FEVE < 40%
- Cardiomiopatia Hipertrófica
- Síndrome do QT longo congênito ou outra susceptibilidade genética
- Diabetes Mellitus
- IRC dialítica
- Anorexia ou inanição
- Hipoglicemia
- Feocromocitoma
- Pós parada cardiorrespiratória recente
- Pós hemorragia subaracnóidea, acidentes vasculares cerebrais ou traumatismo cranioencefálico (1ª semana).

**Avaliação basal**

**⚠**  
**Δ QTc > 60MS ou aumento de 10%**  
**QTc ≥ 500MS**  
**INJÚRIA MIOCÁRDICA**

**ECG 12 derivações**



**Avaliação fatores de risco (check list inicial)**

**Dosagem K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>**

**Dosagem de eletrólitos de acordo com a necessidade clínica**

**Supervisione e evite outros medicamentos dispensáveis, que prologuem o intervalo QT (crediblemeds.org)**

## Contatos

Maurício I Scanavacca – mauricio.scanavacca@gmail.com

Francisco Darrieux – frdarrieux@gmail.com

Denise Hachul – denise.hachul@gmail.com

Tan Chen Wu - tanchen.cardio@gmail.com

Sissy Lara de Melo – sissy.lara@gmail.com

Cristiano Pisani – cristianopisani@gmail.com

Luciana Sacilotto – lu.sacilotto@gmail.com

Savia Bueno – savia\_bueno@hotmail.com

Carina Hardy – hardycarina@gmail.com

Esteban Rivarola – eteban@hotmail.com

Muhieddine Omar Chokr – muhieddinechokr@hotmail.com

## Referências bibliográficas

- 1- Postema PG, Wilde AAM. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Reviews*, 2014. 10:287-294.
- 2- Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. *Mayo Clinic Proceedings* March 25, 2020.
- 3- Nota Informativa Nº5/2020-DAF/SCTIE/MS
- 4- Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:479-487.
- 5- Vandael E, Vandenberg B, vandenbergh J, Willems R, Foulon V. Risk Factors for QTc-prolongation:s systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm*. 2017. 39:16-25
- 6- El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired Long QT Syndrome and Electrophysiology of Torsade de Pointes. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):122–130. doi:10.15420/aer.2019.8.3.