



Arritmias Cardíacas e risco de Morte Súbita relacionados ao uso de Cloroquina

Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas - SOBRAC

Distúrbios da repolarização ventricular induzidos por fármacos, marcadamente o aumento da duração e/ou da dispersão do intervalo QT, são fenômenos conhecidos. Diversos medicamentos podem propiciar tais efeitos adversos, predispondo risco de morte súbita em decorrência de taquicardia ventricular polimórfica (*Torsades de Pointes*).

Há muito tempo especula-se que a **Cloroquina** (agente antimalárico e imunomodulador, amplamente utilizado para o tratamento de doenças reumatológicas) possa aumentar o risco de arritmias cardíacas potencialmente fatais, uma vez que já foi demonstrado que pacientes em uso deste medicamento podem apresentar alterações do intervalo QT.

Não estão determinadas relações precisas de dose ou tempo de exposição à Cloroquina para que ocorram alterações clínicas; da mesma forma, não são bem conhecidas eventuais predisposições individuais ou genéticas necessárias para a ocorrência de arritmias graves. Ademais, não existe correlação linear precisa entre prolongamento do QT e ocorrência de arritmias fatais.

Em estudo de coorte de 317 pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, publicado há 7 anos, adquirimos a experiência do manuseio da Cloroquina administrada por um período médio de 8 anos ($\pm 6,7$ anos). Neste estudo, observamos a ocorrência de alterações do intervalo QT em 14,2% dos pacientes. Importante destacar que o uso de Cloroquina ou o tempo de uso deste fármaco não influenciou a ocorrência de alterações do intervalo QT. A única variável que se associou a aumento do intervalo ou da dispersão do QT foi a idade (pacientes mais velhos apresentaram mais alterações). Em 2 anos de seguimento deste estudo, registrou-se apenas 1 caso de morte súbita.¹

De fato, a adição de outras variáveis com potencial efeito sobre a repolarização ventricular pode aumentar o risco de arritmias em pacientes em tratamento com Cloroquina.² Destacam-se, neste sentido, as seguintes situações:

- Idade avançada;
- Síndrome do QT longo congênito ou QT corrigido (QTc) prolongado antes do início do tratamento;
- Distúrbios eletrolíticos, notadamente de potássio, magnésio e cálcio: hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia;
- Comorbidades como doenças cardíacas, renais, hepáticas e infecciosas;
- Uso concomitante de outros fármacos que também podem prolongar o intervalo e a dispersão do QT, como alguns antidepressivos, antialérgicos, antiarrítmicos, diuréticos e antibióticos.

A **Azitromicina** é um antibiótico do grupo dos macrolídeos que tem sido associada também ao prolongamento do QT. Em um grande estudo coreano, os autores revisaram o eletrocardiograma de 402.607 pacientes e encontraram 62.007 com prolongamento do QT. O uso de Azitromicina esteve mais presente no grupo com alteração do QT em relação aos pacientes com QT normal (0,65% vs. 0,27%). Importante ressaltar que, à semelhança do que se observou em relação ao estudo com a Cloroquina, aqui também os pacientes mais idosos apresentaram mais alterações do QT em relação aos mais jovens.³

A utilização de Cloroquina associada à Azitromicina para o tratamento de pacientes com infecção pelo Covid-19 tem sido baseada em publicação de pequenas séries que apontam resultados promissores desta combinação;⁴ entretanto, faltam evidências científicas robustas (estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado) que comprovem a relação *risco x benefício* desta estratégia. As taxas de morte súbita de pacientes em uso de Cloroquina ou de Azitromicina individualmente parecem ser bastante baixas; no entanto, a mortalidade durante o uso desta associação nunca foi estudada.

Desta forma, protocolos assistenciais que incluem esta associação Cloroquina-Azitromicina *off-label* devem estar atentos aos pacientes de maior risco para a ocorrência de arritmias fatais, em especial idosos, cardiopatas, uso de outros fármacos que prolonguem o QTc e pacientes que apresentam QTc \geq 500ms antes do início do tratamento.

Algoritmos racionais têm sido desenvolvidos à fim de sistematizar a avaliação inicial dos pacientes e para monitorar o comportamento do intervalo e da dispersão do QT

durante o tratamento.⁵ É absolutamente fundamental, entretanto, que o médico assistente saiba medir corretamente o intervalo QT.

À luz dos conhecimentos atuais, pode ser que Cloroquina-Azitromicina salvem vidas; por outro lado, parece óbvio que a sua suspensão ou mesmo a não-prescrição em pacientes de alto risco também pode salvar. É urgente que estudos clínicos de alta qualidade científica respondam a essas dúvidas.



Ricardo Alkmim Teixeira

Presidente da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas – SOBRAC

10/04/2020

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Teixeira RA, Borba EF, Pedrosa A, Nishioka S, Viana VS, Ramires JA, Kalil-Filho R, Bonfá E, Martinelli Filho M. Evidence for cardiac safety and antiarrhythmic potential of chloroquine in systemic lupus erythematosus. *Europace*. 2014 Jun;16(6):887-92.

² Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):479-87.

³ Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 14;2018:1574806.

⁴ Guatret et al. (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J of Antimi Agents*. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

⁵ Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>.