

**RECOMENDAÇÕES PARA A MEDIDA DO INTERVALO DO QT DURANTE O USO DE
MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR COVID-19**

Atualizável de acordo com a disponibilidade de novas evidências

SOCIEDADE LITINO-AMERICANA DO RITMO CARDÍACO (LAHRS)

EM COLABORAÇÃO COM:

COLÉGIO COLOMBIANO DE ELETROFISIOLOGIA

SOCIEDAD ARGENTINA DE ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA (SADEC)

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ARRITMIAS CARDÍACAS (SOBRAC)

SOCIEDAD MEXICANA DE ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA (SOMECC)

Enrique Asensio¹, Rafael Acunzo², William Uribe³, Eduardo B. Saad⁴, Luis C. Sáenz⁵

¹MD, Cardiologista, Eletrofisiologista, Chefe Honorário da Divisão de Medicina Interna
Hospital H, Querétaro, México

²MD, Cardiologista, Ex-Chefe da Divisão de Cardiologia
Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

³MD, MBA, FHRS, Cardiologista, Eletrofisiologista
CES Cardiología, Medellín, Colombia

⁴MD, PhD, FHRS, FESC, Cardiologista-Eletrofisiologista, Diretor do Serviço de Arritmias
Hospital Pró-Cardiaco, Rio de Janeiro, Brasil

⁵MD, Cardiologista, Eletrofisiologista, Diretor do Centro Internacional de Arritmias
Fundación CardiInfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

Este documento foi revisado e aprovado por representantes das seguintes Sociedades:

LAHRS: Alejandro Cuesta, Márcio Figueiredo*, Néstor López Cabanillas, Manlio Márquez, José Moltedo, Heliodoro Rodríguez.

Colegio Colombiano de Electrofisiología: Antonio Miranda, Presidente

SADEC: Ricardo Speranza, Presidente

SOBRAC: Ricardo Alkmim Teixeira, Presidente

SOMECC: Ulises Rojel, Presidente

** Agradecimento especial a Márcio Figueiredo por sua tradução para o português.*

Correspondência

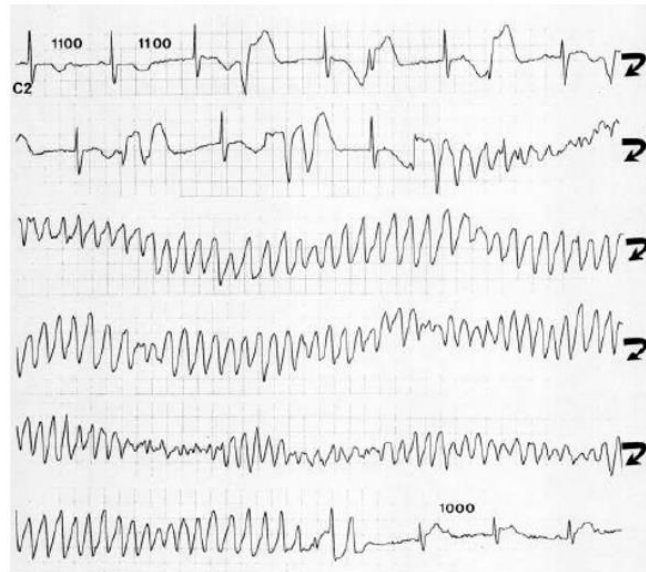
lcsaenz@cardioinfantil.org

A infecção por COVID-19 mostrou rápido crescimento em todo o mundo e diferentes terapias foram propostas para o seu tratamento, especialmente em pacientes com alto risco de apresentar ou piorar os sintomas agudos de comprometimento respiratório. Uma dessas estratégias terapêuticas sugere o uso de drogas moduladoras da resposta imune, como a cloroquina e a hidroxicloroquina (antimaláricos) isoladamente ou em combinação com a azitromicina (antibiótico macrolídeo) e também o uso de antivirais como ritonavir e lopinavir. Embora a evidência clínica que sustenta seu uso seja escassa e principalmente limitada a estudos *in vitro*, o uso "off-label" desses medicamentos como terapia de primeira linha e até como profilaxia se espalhou muito rapidamente devido ao avanço da epidemia e a alta taxa de mortalidade em populações suscetíveis. No entanto, é muito importante ter em mente que esses medicamentos podem prolongar patologicamente o intervalo QT em pacientes de alto risco devido à predisposição genética (com síndrome do QT longo congênito ou em pacientes com polimorfismo, mas sem expressão fenotípica) ou naqueles com predisposição adquirido. Esse risco pode ser aumentado ainda mais pela ampla interação desses medicamentos com inúmeros medicamentos, como antibióticos, antiarrítmicos, anestésicos e relaxantes musculares, entre outros (<http://www.covid19-druginteractions.org/>). Por esses motivos, é esperado um aumento no aparecimento de arritmias malignas, como "*torsades de pointes*" ou fibrilação ventricular, com o uso indiscriminado desses medicamentos, se medidas preventivas não forem estabelecidas (Figura 1).

A LAHRS, em colaboração com as Sociedades Argentina, Brasileira e Mexicana de Eletrofisiologia Cardíaca (SOBRAC, SADEC, SOMEEC) e com o Colégio Colombiano de Eletrofisiologia, quis contribuir para reduzir o risco de aparecimento desse tipo de arritmia ao preparar este documento. Prático sobre como medir o QT, quais são seus intervalos normais e em que os fatores de risco associados ao prolongamento do QT estão listados para ajudar a identificar não apenas pacientes com QT longo, mas também aqueles em risco de fazer Prolongamentos patológicos em resposta ao início da terapia para COVID-19 (Tabela 1). Além disso, o algoritmo recentemente proposto pela Mayo Clinic para tomada de decisão durante o uso de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com COVID-19 foi adaptado em relação ao QTc. Foram adicionados links de interesse, onde você encontrará informações sobre as interações desses medicamentos, bem como fórmulas automatizadas para correção de QT. Esperamos que este material prático contribua adicionalmente para a minimização da consulta presencial, a fim de reduzir o risco de contágio de pacientes, funcionários do hospital e suas famílias, bem como priorizar o uso de elementos de proteção individual para a primeira linha de cuidados. desses pacientes.

Figura 1: Torsades de Pointes

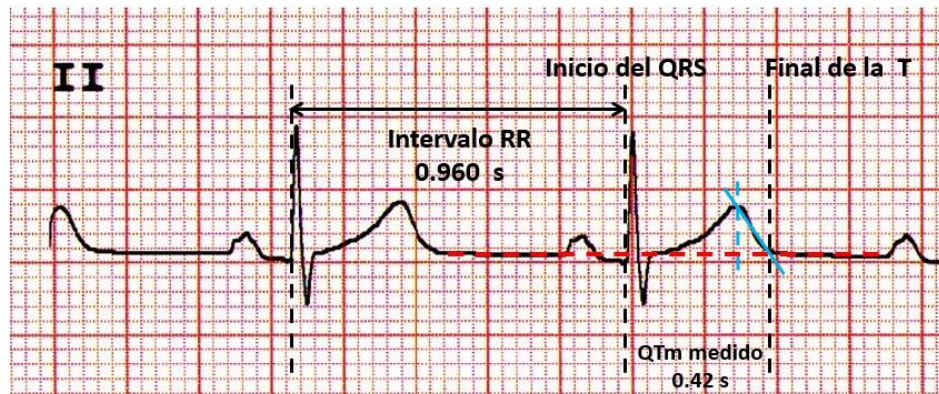
“Torsades de pointes” (torção das pontas) no Holter de um paciente em tratamento com quinidina que apresentava síncope e bloqueio átrio-ventricular de alto grau. Nota-se que a amplitude, a polaridade e a morfologia dos complexos QRS variam contiguamente e geram uma imagem sinusoidal em torno da linha isoeletrica. Ainda que a “torsades de pointes” costuma se apresentar na forma de paroxismos autolimitados, também podem passar a fibrilação ventricular.



Medida, correção e valores normais do intervalo QT.

A medição do intervalo QT (QTm) e QT corrigido (QTc) deve ser rotineira na avaliação eletrocardiográfica. O intervalo QT é definido como o período de tempo entre o início da ativação do miocárdio ventricular representado como o início do complexo QRS e o final de sua repolarização representado como o fim da onda T (Figura 2) O fim da onda T, por sua vez, é determinado como o ponto de retorno da onda para a linha isoeletrica traçada entre as ondas T e P (Figura 2).

Figura 2: Medida do QT e fórmula para a sua correção.



- O intervalo QT é medido desde o início do QRS até o final da T (QTm).
- Para determinar o final da onda T é traçada uma linha desde o seu vértice (linha azul tracejada) seguindo a pendente da sua inscrição descendente (linha azul cheia) até onde se cruza com a linha de base (linha tracejada vermelha).
- De maneira ideal, deve-se medir o QT em derivações com onda Q ou DII e V5.

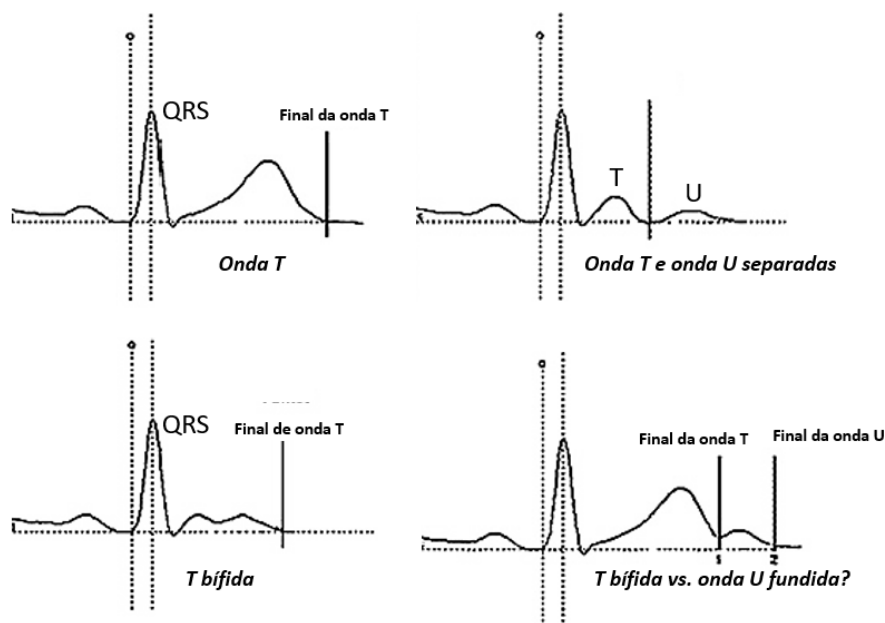
Correção do QT com a Fórmula de Bazett:

$$\frac{QTm}{\sqrt{RR}} = \frac{0.42}{\sqrt{0.96}} \Rightarrow \frac{0.42}{0.9797} = 0.428$$

Como padrão, recomenda-se fazer a medição do QT em um ECG de 12 derivações, registrado com velocidade do papel de 25 mm/s e amplitude de 10 mm/mV, em 3 a 5 ciclos cardíacos para obter a média, e medindo nas derivações II e V5 ou V6 de cujas medições o valor mais longo é obtido.

Às vezes, a onda U pode ser observada após a onda T (Figura 3). Se a onda U estiver suficientemente separada do final da onda T, o intervalo QT poderá ser medido sem dificuldade da maneira descrita (excluindo a onda U). Ao contrário, quando a onda U é inscrita no final da onda T, é difícil diferenciá-la das ondas T bífidas, afetando a precisão da medição do QT. A onda T bífida é reconhecida pela presença de duas ondas de mesma amplitude que são fundidas sem retorno à linha de base entre elas (Figura 3). Nesses casos, a medição do QT deve ser feita até o ponto em que a inscrição descendente da segunda onda cruza a linha de base (Figura 3). Nos casos em que a onda T tem dois componentes, mas o segundo é muito menor em amplitude que o primeiro, é mais difícil diferenciar se é uma onda T bífida ou uma onda U inscrita no final da onda T. Nesse caso, sugere-se medir o intervalo QT desde o início do QRS no nadir entre os dois componentes (onde eles se fundem) e também reportar o intervalo QTU medido até o ponto em que o segundo componente cruza a linha média (Figura 3).

Figura 3: Medida do QT em presença de onda U



Modificado de Golderberg I, Moss A, Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". J Cardiovasc Electrophysiol, 17: 333-336, 2006.

O QT deve ser corrigido pela frequência cardíaca, e existem várias fórmulas para fazê-lo. A mais usada é a de Bazett, que inclui os valores de QT medidos (QTm em segundos) e o intervalo entre o QRS anterior e o QRS no qual o QT (intervalo R-R em segundos) é medido (Figura 2). Algumas calculadoras permitem correção automática se a frequência cardíaca média estiver incluída (<https://reference.medscape.com/calculator/qt-interval-correction-ekg>, <https://www.crediblemeds.org/>).

Tabela 1. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis para prolongamento induzido pelo QT e risco de "Torsades de pointes" / Fibrilação Ventricular

<p>Fatores modificáveis</p> <ul style="list-style-type: none">• Distúrbios eletrolíticos: Hipocalcemia (<4,65 mg / dL) Hipocalemia (<3,4 mmol / L) Hipomagnesemia (<1,7 mg / dL)• Medicamentos que prolongam o QT Uso simultâneo de ≥ 1 medicamento
--

<p>Fatores não modificáveis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comorbidades comuns <p>Evento coronário agudo Bradiarritmia com FC <45 bpm Insuficiência cardíaca descompensada (VE FE <40 %) Síndrome do QT longo congênito Insuficiência renal em diálise Diabetes Mellitus I-II Cardiomiopatia hipertrófica Hipoglicemia Feocromocitoma Status de parada cardíaca (dentro de 24 horas) Estado pós-síncope ou convulsivo (dentro de 24 horas) ECV, hemorragia subaracnóidea, TCE (dentro de 7 dias)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes pessoais ou familiares relacionados: De prolongamento prévio do QT ou morte súbita inexplicada
<ul style="list-style-type: none"> • Fatores demográficos Idade > 65 anos Gênero feminino

ECV: evento cerebrovascular TCE: traumatismo crânio-encefálico

Modificado de: Giudicessi, Noseworthy, Friedman, Ackerman. Mayo Clinic Proceedings 2020 (published online 03/25/2020)

Os valores do QTc considerados normais (que não excedem o valor do percentil 99 para indivíduos saudáveis) variam de acordo com o sexo e a idade (Tabela 2). Como referência geral, pacientes com QTc em repouso com duração ≥ 500 ms, independentemente de sua causa (congenita x adquirida), são considerados um marcador de alto risco para “*torsades de pointes*” ou fibrilação ventricular.

Tabela 2: Valores normais do QT corrigidos por faixa etária e sexo

Valores do intervalo QTc por faixa etária e sexo (em segundos)			
	Menores de 15 anos	Adultos	
	Ambos os gêneros	Mulheres	Homens
Normal	0.35 – 0.44	0.35 – 0.45	0.35 – 0.43
“Limítrofe”	0.44 – 0.46	0.45 – 0.47	0.43 – 0.45
Prolongado	>0.47	>0.48	>0.46

Em pacientes com complexo QRS alargado secundário a bloqueios de ramo, estimulação por marcapasso, pré-estimulação por uma via acessória, uso de antiarrítmicos classe 1c ou cardiopatias avançadas, a duração do QT pode ser prolongada aumentando em decorrência do

maior tempo de ativação do miocárdio e não o prolongamento da repolarização. Nesses casos, o QTc deve ser ajustado à duração do QRS usando a seguinte fórmula: [QTc ajustado para QRS largo = QTc - (QRS - 100 ms)]. Por exemplo, se o QRS é de 180 ms, $180 - 100 = 80$ ms é subtraído e esses 80 ms são subtraídos do valor QTc medido convencionalmente, que para o exemplo seria 520 ms. Dessa forma, o valor final do QTc ajustado à duração do QRS seria $520 - 80 \text{ ms} = 440 \text{ ms}$ e em referência ao qual a decisão terapêutica deve ser tomada.

Algoritmo de decisão para uso de hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes com infecção por COVID-19 em relação ao QTc (adaptado do proposto pela Mayo Clinic) (Figura 4):

Adaptamos para este documento o algoritmo proposto pela Mayo Clinic, a fim de servir como um guia prático para o uso de hidroxicloroquina e azitromicina na infecção por COVID-19 em relação ao comportamento do QT e à presença de fatores de risco para o seu aumento. Cabe ressaltar que a indicação para o uso desses medicamentos deve ser definida em função dos protocolos formulados pelas entidades reguladoras internacionais e locais, bem como por cada instituição. Dependendo da mudança nas indicações para seu uso, bem como da experiência adquirida em relação ao seu perfil de segurança durante a pandemia, os algoritmos propostos podem ser modificados. Deve-se fazer um acompanhamento especial das mudanças relacionadas ao início ambulatorial vs. intra-hospitalar desses medicamentos e o tipo de monitorização eletrocardiográfica com o qual o QT deve ser seguido antes e durante sua administração (ECG de 12 derivações, telemetria contínua hospitalar, dispositivos para monitoramento remoto ou sem indicação de acompanhamento).

1. Uma vez que se decide que o paciente tem indicação para o uso desses medicamentos, sugere-se realizar uma lista de verificação antes do início do tratamento, que inclui:

- a. Medida do QTc.
- b. Dosagem de eletrólitos séricos basais.
- c. Interrupção de outros medicamentos desnecessários com a capacidade de prolongar o QT.
- d. Identificação de fatores de risco associados ao prolongamento do intervalo QT (Tabela 1)

2. A medida do intervalo QTc pode ser feita no ECG de 12 derivações, conforme descrito nos parágrafos anteriores. No entanto, fazer o ECG de rotina pode aumentar o risco de contágio, por

contato com pacientes, de profissionais de saúde e suas famílias. Por esse motivo, e de acordo com os regulamentos locais, a medida do QTc pode ser feita em registros eletrocardiográficos de um ou mais eletrodos obtidos por sistemas de telemetria para pacientes hospitalizados ou por sistemas móveis, como telefones celulares com essa capacidade.

3. Caso o QTc basal esteja abaixo do percentil 99 para sexo e idade (marcados em verde no algoritmo), o medicamento para o COVID-19 pode ser iniciado.

a. De forma rápida, se o intervalo QT medido no eletrocardiograma de 12 derivações ou em uma derivação de telemetria ou dispositivo móvel for menos da metade do intervalo RR anterior, o QTc calculado será sempre <460 ms e, portanto, seguro para iniciar a medicação para COVID-19.

4. Em pacientes com $QTc \geq 500$ ms (marcados em vermelho no algoritmo), a decisão de iniciar esses medicamentos deve ser tomada de acordo com o equilíbrio entre o benefício esperado (redução do risco de aparecimento / progressão da insuficiência respiratória aguda) e o risco de desenvolvimento de arritmias ventriculares malignas associadas ao prolongamento do intervalo QT (depende do valor do QTc, além da presença de fatores de risco).

a. Além dos pontos sugeridos na lista de verificação inicial, a monitorização contínua do ritmo do paciente em uma unidade com capacidade de desfibrilação imediata é sugerida devido ao aumento do risco de aparecimento de arritmias malignas.

b. Nesses pacientes com QTc basal ≥ 500 ms, sugere-se o uso de hidroxicloroquina, evitando o uso concomitante de azitromicina.

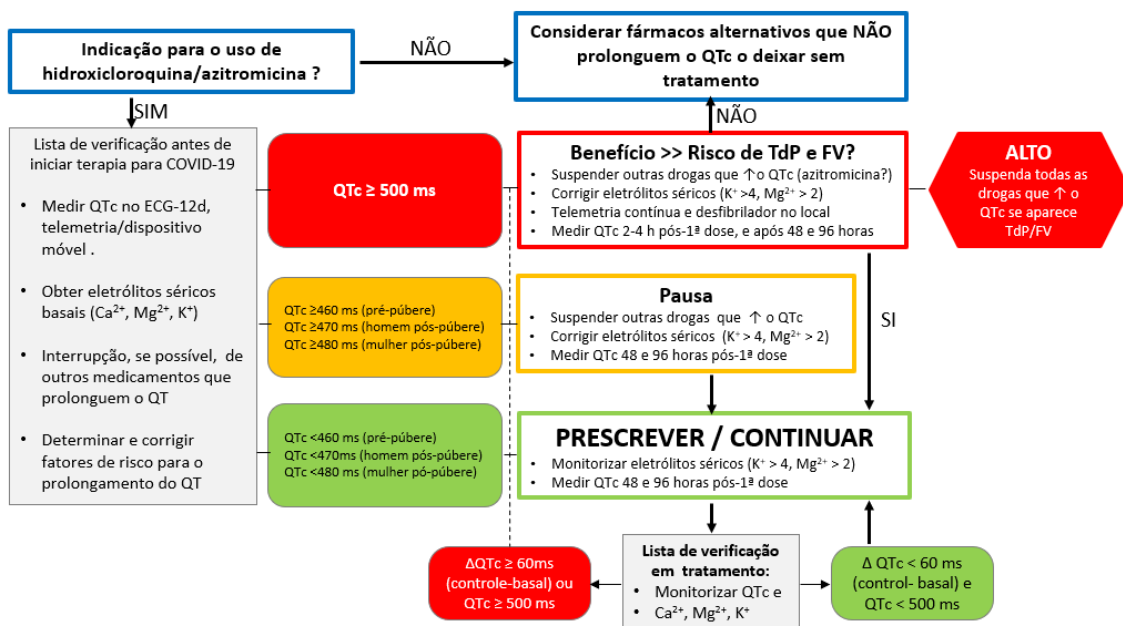
c. Na presença de “*torsades de pointes*” ou fibrilação ventricular, todos os medicamentos associados ao prolongamento do intervalo QT devem ser descontinuados.

5. Em pacientes com QT basal <500 ms, mas aumentando para ≥ 500 ms ou nos quais o delta de QTc (QTc controle menos QTc basal) é ≥ 60 ms após o uso combinado de hidroxicloroquina e azitromicina, sugere-se a suspensão deste último fármaco.

6. A frequência com que o QTc deve ser medido dependerá da farmacocinética desses medicamentos, do QTc basal e do risco associado de “*torsades de pointes*” ou fibrilação ventricular, bem como do método usado para o registro eletrocardiográfico e o risco consequente de contágio por contato (Figura 3).

Figura 4:

Algoritmos de decisões para o uso de hidroxicloroquina com/sem uso concomitante de azitromicina em infecção por COVID-19



Modificado de: Giudicessi, Noseworthy, Friedman, Ackerman. *Mayo Clinic Proceedings* 2020 (published online 03/25/2020)

Referências:

- 1.- Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi G. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers and health system during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* March 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
- 2.- Johnson J, Ackerman M. QTc: How long is too long? *Br J Sports Med* 2009;43(9):657-662.
- 3.- Hocht C, Opezzo J, Taira C. Intervalo QT prolongado inducido por fármacos desde el punto de vista de un farmacólogo. *Rev Arg Cardiol* 2004;72(6):474-80.
- 4.- Woosley R. Cardiac complications of chloroquine based therapy. *Cardiology* 2020. <https://www.practiceupdate.com/content/cardiac-complications-of-chloroquine-based-therapy/98054>
- 5.- CDC Therapeutic options for patients with COVID 19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
- 6.- Choi Y, Hong L, Chung D, Choi J, Yoon D. Risk evaluation of azithromycin- induced QT prolongation in real-world practice. *Biomed Res Int* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
- 7.- Giudicessi J, Noseworthy P, Friedman P, Ackerman M. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020(95).

