



Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em domicílio

Josiane de Macêdo Martins¹; Tácia Pires de Figueiredo²; Soraya Coelho Costa³; Adriano Max Moreira Reis^{2,*}

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, (UFMG), Hospital das Clínicas, Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, (UFMG), Faculdade de Farmácia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Universidade Federal de Minas Gerais, (UFMG), Hospital das Clínicas, Instituto Jenny de Andrade Faria de atenção à Saúde do Idoso, Belo Horizonte, MG, Brasil.

RESUMO

O intervalo QT (iQT), parâmetro eletrocardiográfico, é um biomarcador não invasivo da repolarização ventricular. O aumento do iQT é uma alteração que pode ser de considerável importância clínica, pois predispõe a *torsade de pointes* e morte cardíaca súbita. O objetivo do presente trabalho é identificar os medicamentos utilizados em domicílio por idosos, que podem induzir o prolongamento do iQT. Trata-se de um estudo quantitativo descritivo exploratório e retrospectivo, realizado em um hospital público de ensino. Foram incluídos 190 idosos com informação sobre uso domiciliar de medicamentos registrada em prontuário. A mediana da idade foi de 69,5 anos, sendo 99 (52,1%) mulheres. O número de medicamentos utilizados por paciente em domicílio apresentou mediana de 4,0. Foram identificados 159 fármacos, sendo que 23 (14,5%) apresentavam capacidade de induzir prolongamento do iQT. Entre os idosos, 39 (20,5%) usavam estes fármacos, sendo os mais prevalentes a amiodarona, amitriptilina, nortriptilina, citalopram e fluoxetina. A hipertensão arterial foi o fator de risco mais frequente dentre aqueles que dispõem a prolongamento do iQT. As utilizações de medicamentos que induzem prolongamento do iQT e a presença de fatores de risco predisponentes mostram que os idosos estão expostos ao risco de desenvolvimento de *torsade de pointes*. A identificação dos fármacos que induzem prolongamento do iQT, das interações medicamentosas e das condições clínicas que dispõem a esse prolongamento são importantes para garantia da segurança da farmacoterapia de idosos e para evitar eventos adversos graves.

Palavras-chave: Prolongamento do intervalo QT. Medicamentos. Idosos. *Torsades de pointes*.

INTRODUÇÃO

O intervalo QT (iQT), parâmetro eletrocardiográfico, é um biomarcador não invasivo da repolarização ventricular, definido como a medida do início do complexo QRS até o final da onda T, representando a duração total da atividade elétrica ventricular (Oliveira Jr. et al., 2004; Iribarren et al., 2013). O aumento do iQT é uma alteração que pode ser de considerável importância clínica, pois predispõe a *torsade de pointes* (TdP), uma taquicardia ventricular polimórfica, e a morte cardíaca súbita (Kallergis et al., 2012; Almeida, 2009).

A Food and Drug Administration (FDA) estabeleceu definições de alterações clinicamente relevantes no iQT. A diretriz da FDA preconiza que um aumento médio menor que 5 ms não está associado com TdP, enquanto a média de aumento de 5 a 20 ms apresenta uma associação de magnitude pouco definida com TdP. Medicamentos que prolongam o iQT por mais de 20 ms mostram um risco aumentado para TdP. O documento indica que alteração individual clinicamente relevante do iQT é aquela maior que 30 a 60 ms (FDA, 2005).

Diversos medicamentos receberam alertas de segurança das agências reguladoras de medicamentos (citalopram, azitromicina, ondansetrona) ou foram retirados do mercado (cisaprida, terfenadina, grepafloxacina e sertindol) devido ao risco de prolongamento do iQT e desenvolvimento de TdP (Jardin et al., 2014; FDA, 2013; FDA, 2012; Nachimuthu et al., 2012; Digby et al., 2011). A administração concomitante de dois ou mais fármacos que prolongam o iQT pode conferir risco aditivo para esse prolongamento e progressão para TdP devido a interações farmacocinéticas que aumentem o nível plasmático do fármaco que induz alteração do iQT ou de natureza farmacodinâmica que potencialize o efeito (Tay et al., 2013; Lin et al., 2011; Lin & Kung, 2009). Estudos farmacoepidemiológicos observacionais demonstraram que interação medicamentosa é um fator de risco importante para eventos adversos com fármacos que alteram o iQT (Jardin et al., 2014; Tay et al., 2013; Armahizer et al., 2013; Lin & Kung, 2009).

É importante destacar que, além do uso de medicamentos, vários fatores estão associados ao prolongamento do iQT, como distúrbios eletrolíticos, principalmente hipocalcemia e hipomagnesemia, insuficiência cardíaca, bradicardia, sexo feminino, terapia com digitálicos, disfunção hepática ou renal, polimorfismo do canal iônico e síndrome do QT longo congênita oculta (Digby et al., 2011; Nachimuthu et al., 2012).

Os idosos, geralmente, apresentam polipatologias, o que implica em uma maior utilização de medicamentos. As alterações intrínsecas ao processo de envelhecimento frequentemente determinam um aumento da dispersão do iQT, além disso, tais alterações estão relacionadas a distúrbios endócrino metabólicos. Dessa forma os idosos são mais susceptíveis ao prolongamento do iQT e, conseqüentemente, à sua manifestação clínica (Almeida, 2009). Portanto, uma adequada avaliação e reconhecimento desses medicamentos são essenciais para segurança da farmacoterapia nessa população.

Nas últimas décadas, é crescente a preocupação com a identificação da capacidade de um fármaco induzir alteração do iQT, investigações com essa finalidade ocorrem durante as diferentes fases do desenvolvimento de um novo medicamento. As pesquisas abrangem também os fármacos já aprovados para uso na terapêutica (Ritter, 2008; Woosley & Romero, 2013). Ampliar essas investigações é essencial, assim como garantir a incorporação do conhecimento produzido na prática assistencial.

Na prática clínica, a prevenção de eventos adversos associados ao prolongamento do iQT induzido por medicamentos é desafiadora devido ao grande número de fármacos que estão envolvidos com essa alteração (Allen et al., 2006). Assim, o presente trabalho tem o objetivo de identificar os medicamentos que podem induzir o prolongamento do iQT utilizados por idosos em domicílio.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo quantitativo descritivo exploratório e retrospectivo recorte de um estudo de utilização de medicamentos realizado em um hospital público geral de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais. Esse recorte aborda os medicamentos que podem induzir prolongamento do iQT utilizados em domicílio pelos idosos internados no hospital investigado. A investigação foi autorizada pela instituição e aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número ETIC 0631.0203.000-10.

A população foi composta de prontuários de pacientes internados de janeiro a dezembro de 2010. Os pacientes selecionados para a investigação foram provenientes de uma unidade de internação não cirúrgica com predomínio de leitos de clínica médica e disponibilidade das seguintes especialidades: endocrinologia, geriatria, hematologia, nefrologia e oncologia. A amostragem foi não probabilística, envolvendo todos os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão: idade > 60 anos, informação sobre

utilização de medicamentos no domicílio com registro em prontuário, disponibilidade do prontuário no serviço de arquivo médico estatístico. A ausência de informação sobre a utilização de medicamentos em domicílio registrada no prontuário foi adotada como critério de exclusão. A relação dos pacientes internados foi conseguida em relatório gerado pelo sistema informatizado de gerenciamento de leitos do hospital.

Dados clínicos, demográficos e relativos à utilização de medicamentos em domicílio foram coletados nas notas de admissão, registros de evolução clínica e prescrições constantes dos prontuários dos pacientes. Os dados foram registrados em um instrumento de coleta desenvolvido para fins da investigação.

A caracterização clínica dos pacientes foi realizada com base nos diagnósticos de admissão e comorbidades relatadas no prontuário. Os diagnósticos de admissão e de comorbidades foram identificados e classificados segundo o Código Internacional de Doenças da décima edição (CID 10) (OMS, 2008). As comorbidades foram empregadas no cálculo do índice de comorbidade de Charlson, um score empregado para avaliar prognóstico do paciente baseado na idade e em condições de comorbidades, validado para emprego em hospitais e na comunidade. O índice abrange 19 condições clínicas registradas como diagnósticos secundários. Para cada uma dessas condições, é atribuída uma pontuação, representada por um peso que varia entre um e seis. Para gerar um score único, a idade do paciente também tem um peso: a partir dos 50 anos, cada período de dez anos corresponde a um ponto adicional no índice (Charlson et al., 1994). O índice de Charlson é empregado para analisar o efeito das comorbidades nos resultados em saúde (Huntley et al., 2012).

Os fármacos dos medicamentos foram identificados utilizando o dicionário de especialidades farmacêuticas (DEF) 2011/2012 e o bulário eletrônico da ANVISA (DEF, 2011; Brasil, 2013). Os medicamentos em dose fixa combinada foram incluídos na análise considerando os fármacos isolados, assim como as especialidades farmacêuticas em diferentes sistemas de liberação.

Os fármacos dos medicamentos utilizados pelos pacientes em domicílio foram classificados em relação à capacidade de induzir prolongamento do iQT e desenvolver TdP utilizando o CredibleMeds, uma base de dados on line com atualização periódica e corpo editorial, que disponibiliza informação sobre medicamentos que apresentam risco de prolongamento do iQT (Azcert, 2013). O CredibleMeds é coordenado pelo Centro Arizona de Educação e Pesquisa em Terapêutica e disponibiliza relações de fármacos segundo a capacidade de prolongar o iQT e o risco de induzir TdP, incluindo também uma relação de fármacos que devem ser evitados por pacientes com síndrome do QT longo congênito (Woosley & Romero, 2013). O CredibleMeds apresenta reconhecimento da comunidade acadêmica para emprego em investigações científicas (Azcert, 2013).

O CredibleMed categoriza o fármaco em relação

ao risco de TdP, considerando que essa é a manifestação clínica, portanto a reação adversa ao medicamento e que o prolongamento do intervalo é um parâmetro clínico que prediz o desenvolvimento da reação. Essa abordagem está em consonância com as novas diretrizes para avaliação de segurança de medicamentos e as evidências de associação entre prolongamento do iQT e desenvolvimento de TdP (Isbister & Page, 2013; Irribaren et al., 2013; Aronson, 2013). No Quadro 1 são apresentadas as categorias de risco de induzir TdP adotadas pelo CredibleMeds e empregadas nesta investigação.

Quadro 1 - Classificação do CredibleMeds dos fármacos segundo risco de induzir Torsades de pointes (TdP) (AZCERT, 2013).

Fármacos com risco conhecido de TdP - apresentam evidências de prolongar o iQT e risco de desenvolver TdP quando utilizados conforme indicado nas recomendações.
Fármacos com risco possível de TdP - apresentam evidências que podem prolongar o iQT, mas não há provas suficientes de que os medicamentos, quando usados conforme as recomendações, têm um risco de causar TdP.
Fármacos com risco condicional de TdP - aqueles que prolongam o iQT e têm um risco de desenvolver TdP apenas sob certas condições conhecidas, como por exemplo, pacientes com síndrome do QT longo congênita, doses excessivas, ou em função de uma interação medicamentosa.

As variáveis categóricas do estudo são sexo, utilização de medicamentos que podem induzir o prolongamento do iQT, polifarmácia, uso de diuréticos, uso de digoxina, comorbidades (doença hepática, doença renal crônica, fibrilação atrial, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca). A definição de polifarmácia adotado no estudo foi o uso concomitante de 5 ou mais medicamentos (Jyrkka et al., 2009). As variáveis quantitativas são número de medicamentos utilizados no domicílio, índice de comorbidade de Charlson e idade.

Os dados obtidos foram digitados em um banco de dados criado no Epidata 3.1 e a análise estatística descritiva foi realizada utilizando o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0. A análise descritiva dos dados foi executada determinando as frequências das variáveis categóricas e medida de tendência central (mediana) e medida de dispersão (amplitude, intervalo interquartil) para as quantitativas.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 190 idosos internados na enfermaria de clínica médica do hospital investigado e com informação sobre uso domiciliar de medicamentos. A mediana da idade dos pacientes foi de 69,5 anos, Intervalo Interquartil (IQR) de 12,0, sendo 99 (52,1%) mulheres. Quanto ao índice de comorbidade de Charlson, encontrou-

se resultados entre 2,0 e 12,0, mediana de 5 (IQR3,0).

O número de medicamentos utilizados por paciente no domicílio apresentou mediana de 4,0 (IQR 3,0). No total, foram encontrados 158 medicamentos em diferentes apresentações farmacêuticas e em associações em doses fixas contendo de 2 a 4 fármacos. Após identificação dos fármacos isolados e exclusão dos repetidos, o número final foi de 159 fármacos, sendo que 23 (14,5%) deles apresentavam capacidade de induzir prolongamento do iQT, 6 com risco conhecido, 6 com risco possível e 11 com risco condicional.

Identificou-se que 39 (20,5%) idosos utilizaram no domicílio pelo menos um fármaco associado ao prolongamento do iQT. Evidenciou-se também que 19 (10,0%) utilizaram pelo menos um fármaco com risco conhecido de TdP, ainda segundo a categorização de risco, 8 (4,2%) utilizaram fármacos com risco possível de TdP e 18 (9,4%) utilizaram fármacos com risco condicional de TdP.

Na Tabela 1 é apresentada a frequência absoluta dos fármacos com capacidade de induzir TdP, utilizados pelos 39 idosos e classificados segundo a categoria de risco da CredibleMeds. Evidencia-se uma maior utilização de fármacos com risco conhecido e condicional. Entre os fármacos com maior frequência de utilização destacam-se amiodarona, amitriptilina, nortriptilina, citalopram e fluoxetina.

A prevalência dos fatores de risco para o prolongamento do iQT no idoso, descritos na literatura são mostrados na Tabela 2, sendo que os fatores hipertensão arterial sistêmica, uso de diuréticos e sexo feminino foram os mais prevalentes.

Dos 190 idosos estudados, 47,9% faziam uso domiciliar de polifarmácia. Entre estes, 10 (5,3%) pacientes utilizaram 2 ou 3 medicamentos concomitantes contendo fármacos com risco potencial de prolongamento do iQT e de induzir TdP. As combinações de fármacos com risco de prolongamento do iQT e de induzir TdP foram as seguintes: amiodarona + amantadina, citalopram + amiodarona, risperidona + nortriptilina, nortriptilina + tioridazina + trazodona, haloperidol + nortriptilina + sertralina, amiodarona + indapamida, clomipramina + paroxetina, amitriptilina + fluconazol, nortriptilina + tioridazina, trimetoprima + fluconazol.

DISCUSSÃO

Uma das reações adversas a medicamentos (RAM) mais estudadas atualmente é a TdP induzida por medicamentos (Woosley & Romero, 2013). Cerca de 20,0% dos idosos do estudo utilizaram pelo menos um medicamento capaz de induzir o prolongamento do iQT, o que os tornam susceptíveis a essa manifestação clínica.

Amiodarona foi o medicamento mais utilizado em domicílio com risco conhecido de prolongar o iQT e um dos agentes mais frequentemente usados em combinação com outros fármacos que prolongam o iQT. Entretanto,

Tabela 1 - Distribuição da frequência absoluta de fármacos utilizados pelos idosos que podem induzir Torsades pointes (TdP) segundo CredibleMeds (AZCERT, 2013). Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010.

Classe Terapêutica	Risco de induzir Torsades de pointes (TdP)					
	Conhecido		Possível		Condicional	
	Fármaco*	N	Fármaco*	N	Fármaco*	N
Antiarrítmicos classe III	Amiodarona	9	-	-	-	-
Antidepressivos tricíclicos	-	-	-	-	Amitriptilina	5
	-	-	-	-	Nortriptilina	5
	-	-	-	-	Imipramina	1
	-	-	-	-	Clomipramina	1
Antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina	Citalopram	5	-	-	Fluoxetina	3
	-	-	-	-	Paroxetina	1
	-	-	-	-	Sertralina	1
Antidepressivos diversos	-	-	Venlafaxina	1	Trazodona	1
	-	-	Mirtazapina	1	-	-
Antipsicóticos	Tioridazina	2	Risperidona	1	-	-
	Haloperidol	2	-	-	-	-
Agentes usados associados com sulfonamidas	-	-	-	-	Trimetoprima	2
Antifúngicos triazólicos	-	-	-	-	Fluconazol	2
Quinolonas	-	-	Norfloxacina	1	-	-
Antiparkinsonianos	-	-	-	-	Amantadina	1
Antimaláricos	Cloroquina	1	-	-	-	-
Antirretrovirais	-	-	Atazanavir	1	-	-
Diuréticos	-	-	Indapamida	1	-	-
Macrolídeos	Eritromicina	1	-	-	-	-
	Total	20	Total	6	Total	23

*Idosos utilizaram mais de um medicamento com classificação de risco diferente.

Tabela 2 - Distribuição dos fatores que aumentam o risco de prolongamento do iQT identificados nos 190 idosos. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010.

Fator de risco para o prolongamento do iQT	Uso de fármacos que induzem prolongamento do iQT					
	Sim (n=39)		Não (n=151)		Total (n=190)	
	n	%	n	%	n	%
Hipertensão arterial	29	74,3	96	63,5	125	65,8
Uso de 1 medicamento que pode prolongar o iQT	29	74,3	-	-	29	15,3
Sexo feminino	19	48,7	80	52,3	99	52,1
Uso de diuréticos	18	46,1	89	58,9	107	56,3
Insuficiência cardíaca	13	33,3	54	35,7	67	35,3
Doença renal crônica	9	23,1	41	27,1	50	26,3
Uso de 2 medicamentos que podem prolongar o iQT	8	20,5	-	-	8	4,2
Doença hepática	4	10,2	12	7,9	16	8,4
Uso de digoxina	3	7,7	17	11,3	20	10,5
Uso de 3 medicamentos que podem prolongar o iQT	2	5,1	-	-	2	1,1

apesar do significativo aumento do iQT, a incidência de TdP nas doses usuais com amiodarona é menor que 1% (Gupta et al., 2007). Os critérios de Beers 2012 alertam para esse risco e para as demais RAM com amiodarona de relevância clínica em idosos (American Geriatrics Society, 2012). Nesse sentido a relação risco/benefício da prescrição de amiodarona em idosos deve ser avaliada, sendo fundamental a monitorização periódica desses pacientes pela equipe multiprofissional de geriatria.

Os idosos são particularmente susceptíveis a infecções, principalmente infecções respiratórias, urinárias e de pele (Góis & Veras, 2010). Muitos antimicrobianos entre estes macrolídeos, fluoroquinolonas e antifúngicos têm sido associados ao prolongamento do iQT e TdP. Neste estudo, a utilização de antimicrobianos relacionados ao prolongamento do iQT foi relativamente baixa, sendo identificado apenas fluconazol, trimetoprima, eritromicina e norfloxacino. No entanto pressupõe-se que o baixo relato de uso de antimicrobianos está relacionado ao fato de não serem medicamentos de uso contínuo, o que pode gerar a ausência de relato nos prontuários.

É importante considerar que os macrolídeos exibem efeitos eletrofisiológicos semelhantes aos antiarrítmicos de classe III. A eritromicina identificada neste estudo é também um inibidor de CYP3A4, o que pode precipitar interações farmacocinéticas com inúmeros fármacos, se o fármaco objeto da inibição estiver associado ao prolongamento do iQT, essa interação pode ser clinicamente relevante (Thompson, 2007). Claritromicina e azitromicina são macrolídeos que não foram utilizados por idosos do estudo, mas apresentam alta probabilidade de ser usado pelos idosos em virtude das infecções respiratórias. Azitromicina e claritromicina podem aumentar o risco de arritmias ventriculares graves e estão associados ao risco elevado de morte cardíaca súbita. Apesar de azitromicina ser considerada segura por alguns autores, é importante mencionar os efeitos pró-arrítmicos relacionados ao uso deste fármaco (Ray et al., 2012). Em uma coorte em que se avaliou 1.697.710 indivíduos em uso de azitromicina, foi verificado um aumento significativo do risco de morte por causas cardiovasculares quando comparou a utilização de azitromicina, a não utilização de antibióticos, como também ao uso de fenoximetilpenicilina (Svanström et al., 2013). Além disso, em março de 2013, a FDA emitiu um alerta recomendando a restrição do uso de azitromicina em pacientes que apresente algum fator de risco subjacente para o prolongamento do iQT (FDA, 2013).

A tendência de aumento da utilização de antidepressivos por idosos brasileiros foi descrita em um estudo farmacoepidemiológico desenvolvido no sul do país (Garcias et al., 2008). Na casuística investigada os antidepressivos tricíclicos foram frequentes, sendo importante destacar que essa classe terapêutica tem a propriedade de bloquear os canais de potássio e está associada com risco de prolongamento do iQT (Iribarren et al., 2013). Amitriptilina é o fármaco dessa classe mais associado com relatos de TdP (Iribarren et al.,

2013; Vieweg & Wood, 2004). Há evidências que os antidepressivos tricíclicos apresentam maior risco de induzir prolongamento do iQT que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

O ISRS com maior frequência de utilização entre os idosos do estudo foi o citalopram e apresenta risco conhecido para TdP segundo a classificação CredibleMed. O FDA publicou em 2012 um alerta informando sobre o risco deste fármaco induzir prolongamento do iQT e recomendando a dose diária máxima de 20 mg em pacientes idosos, evitar uso concomitante com fármacos inibidores do CYP2C19 ou que interferem no iQT. O alerta do FDA também recomenda redução de dose em pacientes com insuficiência hepática e preconiza a monitorização do eletrocardiograma (ECG) e/ou eletrólitos em pacientes com fatores de risco para TdP (FDA, 2012). A fluoxetina apresenta risco condicional e os estudos clínicos demonstram que o aumento do iQT não é estatisticamente significativo, além disso os relatos de TdP são raros o que permite inferir que o risco é pequeno (Funk & Bostwick, 2013).

Vale destacar também os riscos associados ao uso concomitante de dois antidepressivos ou de antidepressivo com outro psicofármaco, tendo em vista que muitos desses fármacos são metabolizados pelas isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4 (Zemrak & Kenna, 2008). Detectou-se nessa investigação cinco pacientes em uso de amitriptilina e cinco em uso de nortriptilina, além de dois pacientes em uso concomitante de nortriptilina e tioridazina.

Assim como os antidepressivos, os fármacos antipsicóticos são usados em geriatria para tratar os sintomas comportamentais e psicológicos da demência, tanto os antipsicóticos típicos como atípicos são empregados no tratamento dos sintomas de natureza psicótica e também a agitação psicomotora (Moraes & Lanna, 2010). Idosos portadores de esquizofrenia e outras doenças psiquiátricas fazem uso de antipsicóticos. Antipsicóticos típicos e atípicos estão associados a alto risco de distúrbios de formação e/ou condução do estímulo cardíaco. O prolongamento do iQT é o principal mecanismo de arritmias potencialmente fatais com esses fármacos que abrange: TdP, fibrilação ventricular e morte súbita. Entre os antipsicóticos o risco mais alto é com a tioridazina (Beach et al., 2013), que foi utilizada por apenas dois idosos do estudo.

O haloperidol, apresenta risco conhecido de TdP, sendo capaz de prolongar o iQT em torno de 15 a 30 ms, esse efeito pode ser exacerbado na presença de fatores de risco (Nachimuthu et al., 2012). Em uma revisão de relatos de casos realizada com pacientes idosos em uso de antipsicóticos e antidepressivos, foram identificados casos de TdP, fibrilação ventricular e morte cardíaca súbita, demonstrando os riscos pró-arrítmicos do haloperidol endovenoso. Entretanto não foi encontrada associação na literatura com o uso oral do haloperidol e prolongamento do iQT, entre os idosos investigados a frequência de utilização de haloperidol foi pequena e somente por via oral. Cabe ressaltar que a administração intravenosa de haloperidol em idosos hospitalizados requer monitorização rigorosa

devido ao risco aumentado de prolongar o iQT (Vieweg et al., 2009; Beach et al., 2013).

Diversos trabalhos mostraram que em virtude do aumento da expectativa de vida, cresce também a incidência de HIV/AIDS em idosos, assim como houve um envelhecimento de indivíduos infectados pelo HIV, em função da efetividade da terapia antirretroviral (Lasta et al., 2011; Kirk & Goetz, 2009). Foi observado neste estudo um único idoso em uso de atazanavir, um inibidor de protease, capaz de induzir o prolongamento do iQT de forma dependente de dose (Avihingsanon et al., 2013). Todavia, a AIDS hoje é uma realidade preocupante nessa população, sendo essencial compreender a situação na qual o idoso se encontra com essa patologia (Lasta et al., 2011), principalmente no contexto da segurança do uso dos antirretrovirais. É importante destacar que pacientes com HIV/AIDS fazem frequentemente uso de antimicrobianos para profilaxia ou tratamento das infecções oportunistas, e empregam, por exemplo, o sulfametoxazol + trimetoprima para infecções por *Pneumocystis jirovecii*. O trimetoprima e o antirretroviral atazanavir prolongam iQT e quando utilizados concomitantemente aumentam o risco dessa alteração, embora essa associação não tenha sido observado dentre os pacientes estudados.

Observou-se um elevado consumo de diuréticos, tal fato merece atenção considerando que o uso de diuréticos é conhecido por produzir alterações eletrolíticas, ou seja, pode precipitar a hipocalcemia e hipomagnesemia e assim, indiretamente, contribuir para o prolongamento do iQT. A terapia com digitálicos utilizada por 20 idosos denota a presença de mais um fator de risco para o prolongamento do iQT. Nesse aspecto ressalta-se a gravidade da hipocalcemia desencadeada por diuréticos, que é dose-dependente, sendo acentuada com a combinação com outros medicamentos, como os digitálicos. A hipocalcemia pode agravar arritmias induzidas pelos digitálicos (Digby et al., 2011).

Além dos fatores de riscos farmacoterápicos, é importante também destacar os relativos ao indivíduo e as suas patologias. O sexo feminino é um fator predisponente para TdP, as mulheres apresentam uma diferença de aproximadamente 20 ms do iQT quando comparadas aos homens (Isbister & Page, 2013). A feminização do envelhecimento no Brasil é um fator descrito nos estudos de transição demográfica, tendência observada entre os idosos incluídos no estudo (Lima & Bueno, 2009). As mulheres idosas merecem especial atenção em relação à utilização de medicamentos que interferem no iQT.

A doença renal progressiva está associada a um aumento do risco de morte cardiovascular, especificamente, a morte súbita (Patané, 2011). Cerca de um quarto dos idosos no estudo apresentavam doença renal crônica, considerando que as alterações fisiológicas e patológicas relacionadas ao envelhecimento implicam em um comprometimento na depuração de fármacos, especialmente os excretados pelos rins podendo levar ao acúmulo dos medicamentos associados ao prolongamento do iQT e consequente aumento da toxicidade.

Os idosos devido ao processo de senilidade e senescência são marcados por polipatologias, evidenciada neste estudo pela medida do índice de Charlson, em especial doenças cardíacas, e muitas vezes utilizam diuréticos, os tornando ainda mais susceptíveis a manifestação clínica do prolongamento do iQT (Almeida, 2009). Vale ressaltar também que as alterações características do processo de envelhecimento se configuram em intervenções farmacológicas e consequente uso de polifarmácia. Os resultados demonstram a grande prevalência de polifarmácia em idosos o que representa um maior potencial para interações medicamentosas e um preditor para o prolongamento do iQT (Digby et al., 2010).

No seguimento farmacoterapêutico de idosos, o farmacêutico deve identificar os medicamentos com risco de induzir prolongamento do iQT e TdP empregando a base de dados CredibleMeds. O ECG é o parâmetro mais empregado para a monitorização da segurança da utilização desses fármacos, recomenda-se sua realização antes de iniciar o medicamento e durante o tratamento. Nos idosos em uso de fármacos de risco conhecido e possível o ECG deve ser realizado com intervalos menores. É essencial também identificar as interações medicamentosas que contribuem para a elevação do iQT e sugerir alternativas terapêuticas. Se necessário manter o fármaco que interage, a frequência de realização de ECG deve ser intensificada. A verificação da adequação da dose deve ser realizada considerando a função renal e as interações medicamentosas. Os parâmetros laboratoriais relativos a fatores de risco como distúrbios eletrolíticos e hepáticos também devem ser monitorados. A relação risco benefício da utilização de medicamentos que prolongam o iQT deve sempre ser analisada pelos profissionais de saúde, especialmente em pacientes idosos (Isbister & Page, 2013).

A identificação de fármacos que induzem o prolongamento do iQT presentes na farmacoterapia de idosos empregando uma base de dados de reconhecido valor científico, bem como a discussão direcionada a significância clínica para o paciente geriátrico são aspectos que demonstram a contribuição da investigação para a melhoria da qualidade e segurança do cuidado em geriatria. Todavia, este estudo apresenta como limitações o delineamento retrospectivo, que pode gerar viés em relação ao perfil de medicamentos bem como a forma de coleta de dados, que foram obtidos a partir de registros realizados por profissionais na assistência a saúde, e, portanto, podem estar sujeitos a variações na sistemática de registro e abordagem sobre os medicamentos domiciliares. Além disso, fitoterápicos, medicamentos utilizados para condições agudas e por automedicação não foram incluídos na análise. Outra limitação da investigação é o fato de não ter sido coletado dados de ECG. O estudo é descritivo e não permite estabelecer relações causais. O tamanho amostral é outra limitação do estudo, restringindo a generalização dos resultados. Portanto, são necessárias novas investigações para conhecer melhor a magnitude do problema entre os idosos brasileiros.

Em síntese, a utilização de medicamentos que induzem prolongamento do iQT e a presença de fatores de risco predisponentes mostram que os idosos do estudo estão expostos ao risco de desenvolvimento de TdP. Os antidepressivos e a amiodarona foram os fármacos que apresentam essa propriedade com maior frequência de utilização pelos idosos investigados. Para garantir a segurança da farmacoterapia dos idosos e reduzir a possibilidade de eventos adversos graves é importante que os profissionais de saúde diretamente envolvidos na farmacoterapia dos idosos sejam capazes de identificar os fármacos que induzem prolongamento do iQT, avaliar a influência das interações medicamentosas e de condições clínicas que predisõem a esse prolongamento.

ABSTRACT

Medications that can induced QT prolongation used by elderly at home

The QT interval (QT_i), an electrocardiographic parameter, is a noninvasive biomarker of ventricular repolarization. Increased QT_i is a change that may have clinical importance because predisposes to *torsade de pointes* and sudden cardiac death. The objective of this study was to identify drugs used by elderly at home which may induce QT_i prolongation. This is a quantitative, retrospective, descriptive, exploratory study conducted in a teaching hospital. A total of 190 elderly with information on the use of medications at home available in medical records were included in the study. The median age was 69.5 years, and 99 (52.1 %) were female. The median number of medications used per patient at home was 4.0. A variety of 159 drugs were identified including 23(14.5%) that may induce QT_i prolongation. Among the 39 elderly (20.5%) using drugs that may induce QT_i prolongation, the most frequent were: amiodarone, amitriptyline, nortriptyline, citalopram and fluoxetine. Hypertension was the most frequent risk factor for QT_i prolongation. The use of these drugs and the presence of risk factors place the elderly at increased risk for developing *torsade de pointes*. The identification of drugs that may induce QT_i prolongation, drug-drug interactions and clinical conditions that may lead to this adverse effect reinforces the need for actions to ensure the drug safety in the elderly population and to avoid serious adverse events.
Keywords: QT interval prolongation. Drugs. Elderly. Torsades de pointes.

REFERÊNCIAS

Allen NMAL, Curtis LH, Chan A, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, Raebel MA, Platt R. Frequency of high-risk use of QT-prolonging medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(6):361-8.

Almeida GLG. Eletrocardiograma nos pacientes idosos. In: Goldwasser GP. Eletrocardiograma orientado para o clínico. 3.ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2009. p.381-95.

American Geriatrics Society. Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers criteria update expert panel. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616-31.

Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care.* 2013;28(3):243-9.

Aronson JK. Distinguishing hazards and harms, adverse drug effects and adverse drug reactions: implications for drug development, clinical trials, pharmacovigilance, biomarkers, and monitoring. *Drug Saf.* 2013;36(3):147-53.

Avihingsanon A, Kerr SJ, Punyawudho B, Lugt JVD, Gorowara M, Ananworanich J, Lange JMA, Cooper DA, Phanuphak P, Burger DM, Ruxrungtham K. Short communication: aging not gender is associated with high atazanavir plasma concentrations in asian hiv-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29(12):1541-6.

AZCERT. CredibleMeds.org. [internet] 2013. [citado 2013 Nov 20]. Disponível em: <http://www.crediblemeds.org> .

Beach SR, Celano CM., Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatic.* 2013; 54(1):1-13.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico.[internet] 2007. [citado 2013 Nov 20]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp.

Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245-51.

DEF 2011/2012: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 40ª. ed. São Paulo: EPUC. 2011. 924p.

Digby G, Machaalany J, Malik P, Methot M, Simpson CS, Redferarn D, Baranchuk A. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J.* 2010;17(2):184-8.

Digby GC, Riera ARP, Barros RB, Simpson CS, Redfearn DP, Methot M, Femenia F, Baranchuk A. Acquired long QT interval: a case series of multifactorial QT prolongation. *Clin Cardiol.* 2011;34(9):577-82.

Food Drug Administration. Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. [internet] 2005. [citado 2013 Dez 20]. Disponível em: [http://www.fda.gov/downloads/Regulatory Information/Guidances/ucm129357.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Regulatory%20Information/Guidances/ucm129357.pdf).

Food And Drug Administration. FDA Drug safety communication: abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). [internet].

2012. [citado 2013 Out 20]. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm269086.htm>.
- Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. Drug safety communications. [internet] 2013. [citado 2013 Dez 20]. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>.
- Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SRIs. *Ann Pharmacother*. 2013;47(10):1330-41.
- Garcias CMM, Pinheiro RT, Garcias GL, Horta BL, Brum CB. Prevalência e fatores associados ao uso de antidepressivos em adultos de área urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, em 2006. *Cad. Saúde Pública*. 2008;24(7):1565-71.
- Góis ALB, Veras RP. Informações sobre a morbidade hospitalar em idosos nas internações do Sistema Único de Saúde do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15(6):2859-69.
- Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and *torsade de pointes*. *Am Heart J*. 2007;153(6):891-9.
- Huntley AL, Johnson R, Purdy S, Valderas JM, Salisbury C. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):134-41.
- Iribarren C, Round AD, Peng JA, Zaroff JG, Holve TJ. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(11):1222-32.
- Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(1):48-57.
- Jardin CG, Putney D, Michaud S. Assessment of drug-induced *torsade de pointes* risk for hospitalized high-risk patients receiving QT-prolonging agents. *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):196-202.
- Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*. 2009;26(6):493-503.
- Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EM, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanism, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Sci World J*. 2012;2012:212178. doi: 10.1100/2012/212178.
- Kirk JB, Goetz MB. Human immunodeficiency virus in an aging population, a complication of success. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(11):2129-38.
- Lasta LD, Bordignon JS, Araújo CP, Ferreira EM, Farão EMF, Heck T. W. A incidência do HIV em pacientes idosos. *Rev Contexto & Saúde*. 2011;10(20):599-602.
- Lima LCV, Bueno CMLB. Envelhecimento e gênero: a vulnerabilidade de idosos no Brasil. *Rev. Saúde Pesquisa*. 2009;2(2):273-80.
- Lin YL, Hsian CL, Wu YC, Kung MF. Electrophysiologic, Pharmacokinetic, and pharmacodynamic values indicating a higher risk of torsades de pointes. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(6):819-29.
- Lin YL, Kung MF. Magnitude of QT prolongation associated with a higher risk of torsades de pointes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(3):235-9.
- Moraes EM, Lanna FM. Incapacidade cognitiva: abordagem diagnóstica e terapêutica das demências no idoso. 2ª. ed. Belo Horizonte: Folium, 2010. 117 p.
- Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(5):241-53.
- Oliveira NA Jr., Andréa EM, Maciel WA, de Siqueira LR, Atié J, Cosenza R. O eletrocardiograma e a síndrome do QT longo. *Rev SOCERJ*. 2004;17(3):177-82.
- Organização Mundial da Saúde-OMS. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10 Décima revisão. [internet]. 2008. [citado em 2013 Out 10]; Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>.
- Patané S. *Torsade de pointes*, QT interval prolongation and renal disease. *Int J Cardiol*. 2011;149(2):241-242.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-90.
- Ritter JM. Drug-induced long QT syndrome and drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(3):341-4.
- Statistical Package for the Social Sciences 17.0. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.; 2008.
- Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1704-12.
- Tay KY, Ewald MB, Bourgeois FT. Use of QT-prolonging medications in US emergency departments. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;1995-2009.
- Thompson JL. Drug-induced QT prolongation. [internet]. 2007.[citado 2013 Out 11]. Disponível em: http://www.uspharmacist.com/content/d/featured_articles/c/10396/.
- Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and *torsade de pointes*. *Psychosomatics*. 2004;45(5):371-7.

Vieweg WVR, Wood MA, Fernandez A, Brooks MB, Hasnain M, Pandurangi AK. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs. implications in the elderly. *Drugs Aging*.2009;26(12):997-1012.

Woosley RL, Romero K. Assessing cardiovascular drug safety for clinical decision-making. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:330-7.

Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm*. 2008, 65(11),1029-38.

Recebido em 15 de janeiro de 2014

Aceito em 15 de abril de 2014

