

Modelos preditivos do prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos e prevenção da morte súbita cardíaca

José António Gregório Joaquim

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Álvarez Pérez

abril de 2021

Dedicatória

Aos meus pais.

Agradecimentos

Agradeço à minha mãe, à família que me tem apoiado, em especial ao meu tio José António, à minha prima Maria do Carmo (Pi) pela disponibilidade e apoio durante todo o curso.

Ao meu orientador Professor Doutor Francisco Álvarez, pela partilha de ideias, orientação e disponibilidade durante a realização desta dissertação. Agradeço também pelo saber que nos transmitiu nas suas aulas, pelo seu profissionalismo, sem nunca esquecer a componente humana na relação médico-doente, tornando um exemplo para nós, alunos.

Às pessoas, que colaboram na FCS-UBI e Hospitais afiliados, que com dedicação e empenho respondem às exigências do ensino da medicina e às necessidades dos alunos, o meu muito obrigado.

À Dra. Teresa Fiúza por todo o apoio dado à minha família, antes e durante o curso, pela amizade, pela que me ensinou e pelas críticas perspicazes e construtivas.

À Dra. Graça M. Graça por tudo o que me tem proporcionado, pela coragem e incentivo que me deu.

À Covilhã por me terem acolhido. Aos meus colegas de curso e amigos que sempre estiveram presentes, companheiros desta viagem que vai deixar saudades. A todas as pessoas, que mesmo sem se aperceberem tornaram-me melhor ser humano e contribuíram para eu me tornar médico.

*Ars longa, vita brevis, occasio praeceps,
experimentum periculosum, iudicium difficile.*

“A vida é curta, a arte é longa, a oportunidade passageira,
a experiência arriscada e o julgamento difícil.”

Aforismos de Hipócrates (460 a.C. – 475 a.C.)

Resumo

Introdução: Em Portugal cerca de 35 mil pessoas morrem anualmente devido a doenças cardiovasculares, estas continuam a ser principal causa de morte (1). A morte súbita cardíaca é responsável por 20% das mortes (2). No ECG pode ser observado o prolongamento do intervalo QT. Este prolongamento pode levar a uma arritmia ventricular com características específicas *Torsade de Points* (TdP), que é uma das causas de morte súbita (3). Existem fármacos pertencentes a diferentes grupos farmacoterapêuticos que induzem um prolongamento do intervalo QT (PIQT) (4). O intervalo QT representa a soma dos potenciais de acção dos miócitos ventriculares. O potencial de acção, reflete o fluxo de correntes de iões através de canais existentes na membrana celular. A disfunção destes canais, pode levar a um aumento da corrente interna, ou a uma corrente externa reduzida, o que aumenta a duração do potencial de acção e, portanto, o PIQT. O bloqueio do canal retificador de potássio (IK_r) também conhecido como hERG é o mecanismo mais comum na síndrome do intervalo QT longo devido a fármacos. O PIQT pode ser devido a mecanismos congénitos ou adquiridos. O PIQT induzido por fármacos é mais frequente do que o congénito e, portanto, a uma causa evitável de QT longo, TdP e morte (5). É recomendado fazer um ECG antes e depois do início da introdução de fármacos que aumentam o intervalo QT, contudo nem sempre é suficiente.

Objetivo: Sistematizar a actuação e monitorização de doentes medicados com fármacos que prolongam o intervalo QT.

Método: Pesquisa bibliográfica na *b-on* (biblioteca do conhecimento online) com as palavras chave abaixo indicadas, seleccionando artigos dos últimos 5 anos nas línguas Inglesa, Portuguesa e Espanhola.

Conclusão: As listas de fármacos que podem PIQT e originar TdP estão em constante actualização. Antes da prescrição de fármacos que PIQT, é possível recorrer a estas listas e a modelos preditivos que identifiquem doentes em alto risco de PIQT. Apesar de pouco específico, o PIQT é o único marcador conhecido de risco para TdP. Existem modelos preditivos de PIQT com boa sensibilidade e especificidade. Dependendo do contexto da unidade de saúde é possível escolher o mais adequado para aumentar a segurança do doente e prevenir a morte súbita cardíaca.

Palavras-chave

Prolongamento do intervalo QT; Síndrome do QT longo; *Torsade de Points*; morte súbita cardíaca.

Abstract

Introduction: In Portugal, about thirty five thousand people past away annually because cardiovascular disease, which continue to be the main cause of death (1). Sudden cardiac death is responsible for 20% of deaths (2). We can see the QT interval prolongation on the EKG. This prolongation can lead to a ventricular arrhythmia with specific characteristics *Torsade de Points*, which is one of the causes of sudden death (3). There are drugs belonging to different pharmacotherapeutic groups that induce QT interval prolongation (4). The QT interval represents the summation of the action potentials of the ventricular myocytes. The action potential reflects the ion flow streams through channels in the cell membranes. When channels dysfunction occurs, it can lead to an increase in the internal current or a reduced external current, which increases the the action potential duration of and therefore, the prolongation of the QT interval. Blockade of the potassium rectifying channel (IKr) also known as hERG is the most common mechanism of long QT syndrome induced by drugs. PIQT may result from either congenital or acquired mechanisms. Drug induced PIQT is more frequent than the congenital and therefore a preventable cause of long QT, TdP and/or sudden death (5). We may recommend an EKG before and after starting drugs that increase the QT interval, however it is not always enough.

Objective: The goal of this review is to systematize the procedure and monitoring of patients under treatment with drugs that prolong QT interval.

Methods: It was made a bibliographic research at *b-on* (online knowledge library), PubMed, Science Direct, and websites in order to complement this review with the below keywords, selecting papers from last 5 years in English, Portuguese and Spanish language.

Conclusion: The lists of drugs that can PIQT and originate TdP are constinously being updated. Before prescribing drugs that PIQT, it is possible to use these lists and predictive models to identify high risk patients at to PIQT. Although PIQT is not specific, it is the only known risk marker for TdP. Predictive models of PIQT has good sensitivity and specificity. Depending on the context of the health unit, it is possible to choose the most appropriate model to increase patient safety and prevent sudden cardiac death.

Keywords

QT interval prolongation; Long QT syndrome; *Torsade de Pointes*; sudden cardiac death.

Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vi
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Acrónimos	xi
1. Introdução	1
1.1 Contexto histórico	2
2. Metodologia	3
3. ECG	4
3.1 Intervalo QT	4
3.2 Cálculo do QTc	5
3.3 Consequências do prolongamento do intervalo QT	5
4. Eletrofisiologia cardíaca	6
4.1. As 5 fases do potencial de ação ventricular	7
5. Síndrome do QT Longo (LQTS)	8
5.1 LQTS congénita	8
5.2 LQTS adquirida (aLQTS)	9
5.2.1. Mecanismo do prolongamento QT induzido por fármacos	9
5.2.2 Bloqueio do canal hERG como principal determinante da síndrome do QT longo induzida por fármacos (diLQTS)	10
5.2.3 LQTS induzida por fármacos (diLQTS)	11
5.3 Avaliação do risco	11
5.4 Recomendações da European Society of Cardiology (ESC) para abordagem da LQTS	12
6. Alterações do ritmo	13
7. Terapêutica das arritmias cardíacas	14
7.1 Terapêutica farmacológica - antiarrítmicos	14

7.2 Terapêutica com dispositivos médicos	16
7.2.1 Cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI)	16
7.2.2 Ablação por cateter.....	16
8. Fármacos que prolongam o intervalo QT.....	17
8.1 Revisão científica de fármacos do AZCERT	17
8.2 Listas do CredibleMeds®	18
8.3 Fatores de risco.....	24
8.4 Recomendações para o uso seguro de fármacos	25
9. Fatores clínicos que contribuem para PIQT.....	26
10. Informática médica.....	28
10.1 Apoio à decisão clínica.....	28
10.2. Dispositivos médicos de ECG remoto aprovados pela FDA	29
11. Morte súbita cardíaca	30
11.1 Epidemiologia	30
11.2 Farmacoterapia das arritmias ventriculares e prevenção da MSC (recomendações da ESC)	31
11.3 Autópsia e testes genéticos <i>postmortem</i>	31
11.3.1 Morte súbita cardíaca e canalopatias	32
12. Modelos preditivos de prolongamento do intervalo QTc e TdP.	33
13. Discussão.....	37
14. Conclusões	41
15. Bibliografia.....	43

Lista de Figuras

Figura 1 - Exemplo de TdP induzida pelo tratamento com quinidina	2
Figura 2 – Representação esquemática de um ECG (10).....	4
Figura 3 - Eletrofisiologia de cardiomiócitos normais (16).....	6
Figura 4 - Potencial de ação de um cardiomiócito com as ondas de ECG correspondentes.	7
Figura 5 - Bloqueio do canal hERG e prolongamento do QT.....	10
Figura 6 - Estados conformacionais possíveis do canal hERG e bloqueio por fármacos....	10
Figura 7 - CredibleMeds® disponível na Apple e Google <i>stores</i>	24
Figura 8 –Tecnologia para monitorização remota do ECG (33, 34, 35).	29

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características farmacológicas de bloqueadores beta disponíveis em Portugal para tratamento da LQTS (26).	15
Tabela 2 - Lista combinada de medicamentos que prolongam o QT e/ou causam TdP do CredibleMeds® (última atualização: 17 de Dezembro de 2020).	18
Tabela 3 - Lista combinada de fármacos a serem evitados em doentes com SQTL (última atualização 17 de dezembro de 2020).	21
Tabela 4 - Sistema nervoso autónomo	26
Tabela 5 – Doenças cardiovasculares.....	26
Tabela 6 – Distúrbios eletrolíticos	26
Tabela 7 - Doenças endocrinológicas	27
Tabela 8– Fatores ambientais	27
Tabela 9– Fatores gerais	27
Tabela 10– Inflamação/ Auto-imunidade.....	27
Tabela 11– Diversos fatores clínicos.....	27
Tabela 12 – Modelos de avaliação do risco de prolongamento do intervalo QT e TdP.....	33
Tabela 13 - Modelo 1) Bindraban <i>et al.</i> - preditor de doentes em risco de prolongamento de QTc	34
Tabela 14 - Modelo 2) Berger <i>et al.</i> - preditor de doentes em risco de prolongamento de QTc	34
Tabela 15 – Modelo 3) Vandael <i>et al.</i> - Componentes do score preliminar RISQ-PATH ...	35
Tabela 16 - Modelo 4) Tisdale <i>et al.</i> - cálculo do score de risco para prolongamento do intervalo QTc	36

Lista de Acrónimos

ADECA	Análise de Causalidade de Evento Adverso de Medicamentos
AHA	<i>American Heart Association</i>
ARVC	Cardiomiopatia Arritmogénica do Ventrículo Direito
AV	Auriculoventricular
AZCERT	<i>Arizona Center for Education ad Research on Therapeutics</i>
BrS	Síndrome de Brugada
C _{av} 1,2/1,3	Subfamília de canais de cálcio
CDI	Cardioversor Desfibrilhador Implantável
CDSS	<i>Clinical Decision Support Systems</i> (sistemas de suporte à decisão clínica)
CERTS	Centro de Educação e Investigação em Terapêutica
cLQTS	Síndrome do intervalo QT longo congénito
CPVT	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
CYP	Citocromo
diLQTS	LQTS induzida por fármacos
ECG/EKG	Eletrocardiograma
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
hERG	<i>human-Ether-a-go-go Gene</i>
I _{Ca-L}	Canais de cálcio tipo-L
IC ₅₀	Concentração para inibição de 50% dos canais
I _{Ca-L}	Corrente lenta de entrada de cálcio
IK _r	Canal de potássio retificador interno rápido
IK _s	Corrente lenta do retificador de potássio retardado
I _{Na}	Corrente rápida de sódio (I=interno)
INFARMED	Autoridade Nacional do medicamento e produtos de saúde
I _{to1}	Corrente de saída transitória devido à abertura dos canais de potássio dependentes da voltagem
IV	Intravenoso
K _v	Canais de potássio dependentes da voltagem

$K_{v11,1}$	Subfamília de canais de potássio dependentes da voltagem
$K_{v7,1}$	Subfamília de canais de potássio dependentes da voltagem
LQTS	Síndrome do intervalo QT longo
ms	milissegundos
MSC	Morte Súbita Cardíaca
$Na_{v1,5}$	Subfamília canais de sódio dependentes da voltagem
PA	Potencial de Ação
PIQT	Prolongamento do Intervalo QT
PIQTc	Prolongamento do Intervalo QT corrigido
PO	<i>Per os</i>
PVT	Taquicardia Ventricular Polimórfica
QT	Intervalo QT do eletrocardiograma
QT _c	Intervalo QT corrigido
QTdrugs	Fármacos que induzem o aumento do intervalo QT
ROC	curva ROC (<i>Receiver Operator characteristic Curve</i>)
SADS	Síndrome de morte arritmica súbita
SNA	Sistema nervoso autónomo
TdP	<i>Torsade de Pointes</i>
TV	Taquicardia ventricular
TVP	Taquicardia ventricular polimórfica
$t_{1/2}$	Tempo de semi-vida

1. Introdução

Em Portugal cerca de 35 mil pessoas morrem anualmente devido a doenças cardiovasculares, estas continuam a ser principal causa de morte (1). A morte súbita cardíaca é responsável por 20% das mortes (2). A presença do prolongamento do intervalo QT (PIQT) no eletrocardiograma (ECG) pode levar a uma arritmia ventricular com características específicas *Torsade de Points* (TdP), que é uma das causas de morte súbita (3). Existem fármacos pertencentes a diferentes grupos farmacoterapêuticos que induzem um PIQT (4). O intervalo QT representa a soma dos potenciais de acção dos miócitos ventriculares. O potencial de acção, reflete o fluxo de iões através de canais existentes na membrana celular. A disfunção destes canais pode levar a um aumento da corrente interna ou a uma corrente externa diminuída, o que aumenta a duração do potencial de acção e, portanto, o prolongamento do intervalo QT. O bloqueio do canal retificador de potássio (IKr) também conhecido como *human-Ether-a-go-go Gene* (hERG) é o mecanismo mais comum na síndrome do intervalo QT longo induzido por fármacos (diLQTS) (5). É recomendado fazer um ECG antes e após à introdução de fármacos que PIQT, contudo nem sempre é suficiente. O intervalo QT varia com o sexo e a idade, sendo maior em mulheres adultas do que em homens adultos. Este facto parece ser justificado pelo encurtamento do intervalo QT nos homens após puberdade (6).

Existem poucos casos na história da medicina em que uma única entidade clínica tem sido tão perturbadora como a diLQTS. A diLQTS está associada a uma forma especial de taquicardia ventricular (TV) chamada TdP, que pode ser temporária e causar síncope reversível, ou agravar e originar fibrilhação ventricular (FV), paragem cardíaca e morte súbita. A constatação de que a insuspeita ligação entre fármacos vulgarmente usados em vários tipos de doenças e mortes súbitas inesperadas causadas por esta arritmia com o nome francês *Torsade des Pointes*, era na verdade, um prolongamento do intervalo QT, abriu um dos capítulos mais intrigantes da medicina (7).

O que inicialmente pareciam histórias trágicas, mas raras acabou por ser uma entidade muito investigada. Depois de avultados investimentos no desenvolvimento, as indústrias farmacêuticas foram forçadas a retirar medicamentos do mercado e terminar a investigação de novas moléculas promissoras em desenvolvimento. As agências reguladoras ficaram perplexas pela forma como pessoas saudáveis sofriam paragem cardíaca ou morte súbita ao serem tratadas de doenças tão benignas como a rinite alérgica. Eventualmente, os médicos

perceberam que um grande número de fármacos poderia precipitar este tipo especial de arritmia (7).

1.1 Contexto histórico

Tudo começou com a síncope provocada pela quinidina, sendo que o primeiro relato remonta há quase 100 anos. A quinidina era o único medicamento eficaz para tratamento da fibrilhação auricular. Isto levou à percepção de que estes dramáticos episódios de síncope tinham 2 características principais: PIQT e TdP. Em 1982, foi colocada a hipótese de que estes eventos poderiam representar uma "forme fruste" da síndrome do QT longo congénito (cLQTS), sugerindo que os doentes com prolongamento limítrofe do QT poderiam ter predisposição para desenvolver TdP quando tratados com fármacos que partilhavam algumas ações farmacológicas com a quinidina (7).

A TdP é uma forma específica de TV descrita pela primeira vez em 1966, pela cardiologista francesa Dessertenne (8), como um padrão eletrocardiográfico ao qual chamou *Torsade de pointes* ("torção dos pontos") associado a um PIQT, (figura 1) (7).

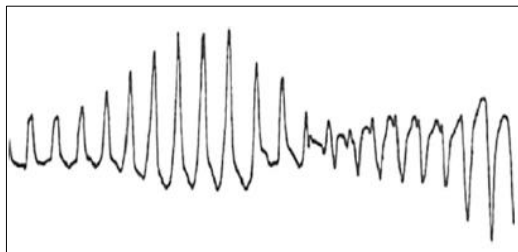


Figura 1 - Exemplo de TdP induzida pelo tratamento com quinidina

Na década de 1990, a FDA e a EMA começaram a exigir testes pré-clínicos e clínicos de rotina para determinar se os fármacos em investigação tinham potencial para causar PIQT (7).

2. Metodologia

Para a realização desta dissertação foi realizada uma revisão bibliográfica, pesquisando na *b-on*, *PubMed*, e *Science Direct*, e *websites* de modo a complementar a revisão, com as seguintes palavras chave: *sudden cardiac death*, *drug induced QT prolongation*, *Long QT syndrome*, *Torsade de Pointes*, selecionando estudos clínicos e artigos dos últimos 5 anos nas línguas Inglesa, Portuguesa e Espanhola.

3. ECG

Em 1902, o médico holandês Einthoven inventou o ECG. A palavra eletrocardiograma (ECG) deriva do alemão *elektro-kardiographie* e representa o traçado elétrico cardíaco, registrado de forma não invasiva (figura 2). William Einthoven foi nomeado o "pai da eletrocardiografia" e recebeu o Prémio Nobel de Medicina em 1924 (9).

As alterações profundas no ECG ajudaram a descobrir mutações nas subunidades de canais iônicos que causam vários tipos de canalopatias cardíacas (6).

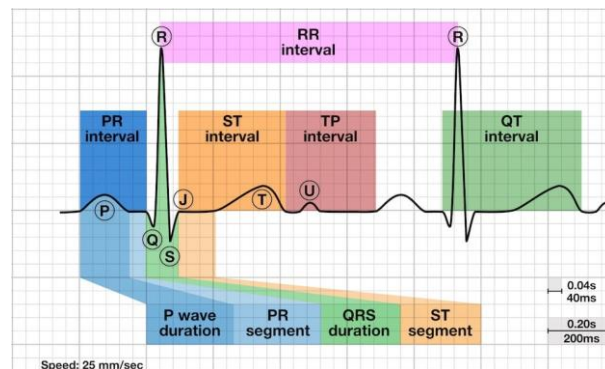


Figura 2 – Representação esquemática de um ECG (10)

A figura 2 mostra um ECG, ou seja, a representação gráfica da atividade elétrica do coração: ondas/deflexões que se dispersam desde o coração até aos elétrodos à superfície corporal: P-QRS-T. A onda P representa a despolarização auricular. O Complexo QRS representa a despolarização ventricular e o complexo ST-T-U representa a repolarização ventricular (10).

3.1 Intervalo QT

O intervalo QT é um parâmetro eletrocardiográfico, que corresponde ao tempo desde o início da onda Q até o final da onda T. Representa o tempo necessário para a despolarização e repolarização ventricular, efetivamente o período de sístole ventricular da contração isovolumétrica ventricular ao relaxamento isovolumétrico (10).

A duração normal do intervalo QT é controversa. Em geral, o intervalo QT normal é inferior a 400 - 440 milissegundos (ms) (9).

3.2. Cálculo do QTc

Devido à sua correlação inversa com a frequência cardíaca (FC), o intervalo QT deve ser corrigido para ser ajustado à FC (11). Assim, o intervalo QT corrigido (QTc) estima o intervalo QT a uma frequência cardíaca padrão de 60 bpm. Existem várias fórmulas usadas para estimar o QTc (12) :

$$\text{Bazett : } QT_c = QT / \sqrt{RR} \quad (1)$$

$$\text{Fridericia : } QT_c = QT / RR^{1/3} \quad (2)$$

$$\text{Framingham: } QT_c = QT + 0.154 (1 - RR) \quad (3)$$

$$\text{Hodges: } QT_c = QT + 1.75 (\text{frequência cardíaca} - 60) \quad (4)$$

Não está claro qual das fórmulas é a mais útil (12,13). Atualmente existem várias aplicações para *smartphone* de cálculo do QTc de forma rápida, fácil e gratuita (exemplo: *MDCalc.com*) (14) .

3.3 Consequências do prolongamento do intervalo QT

O PIQT apresenta um risco iminente de arritmias ventriculares graves, incluindo TdP e fibrilhação ventricular. Existem várias causas para o PIQT: medicamentos, desequilíbrios eletrolíticos como a hipocalcemia, hipomagnesemia e LQTS (9).

O PIQT é um efeito adverso de alguns medicamentos. A possibilidade de arritmias fatais associadas constitui um dos motivos de retirada de medicamentos do mercado como por exemplo: cisaprida, astemizol, terfenadina ou grepafloxacina. Têm também surgido alertas de segurança e restrições para fármacos com risco de PIQT relacionado com a dose (escitalopram, citalopram, domperidona ou ondasetrom) (11).

Num estudo em doentes idosos com demência e suspeita de síncope foi demonstrado uma alta prevalência de PIQTc, associada ao sexo masculino e ao uso de diuréticos. O PIQTc, por si só e com fibrilhação auricular (FA) concomitante, foi associado a um risco de mortalidade duas e quatro vezes maior, respetivamente (15). Grandes estudos populacionais mostraram uma relação entre o prolongamento do QTc e a mortalidade por todas as causas, mortalidade cardíaca e morte cardíaca súbita (13).

4. Eletrofisiologia cardíaca

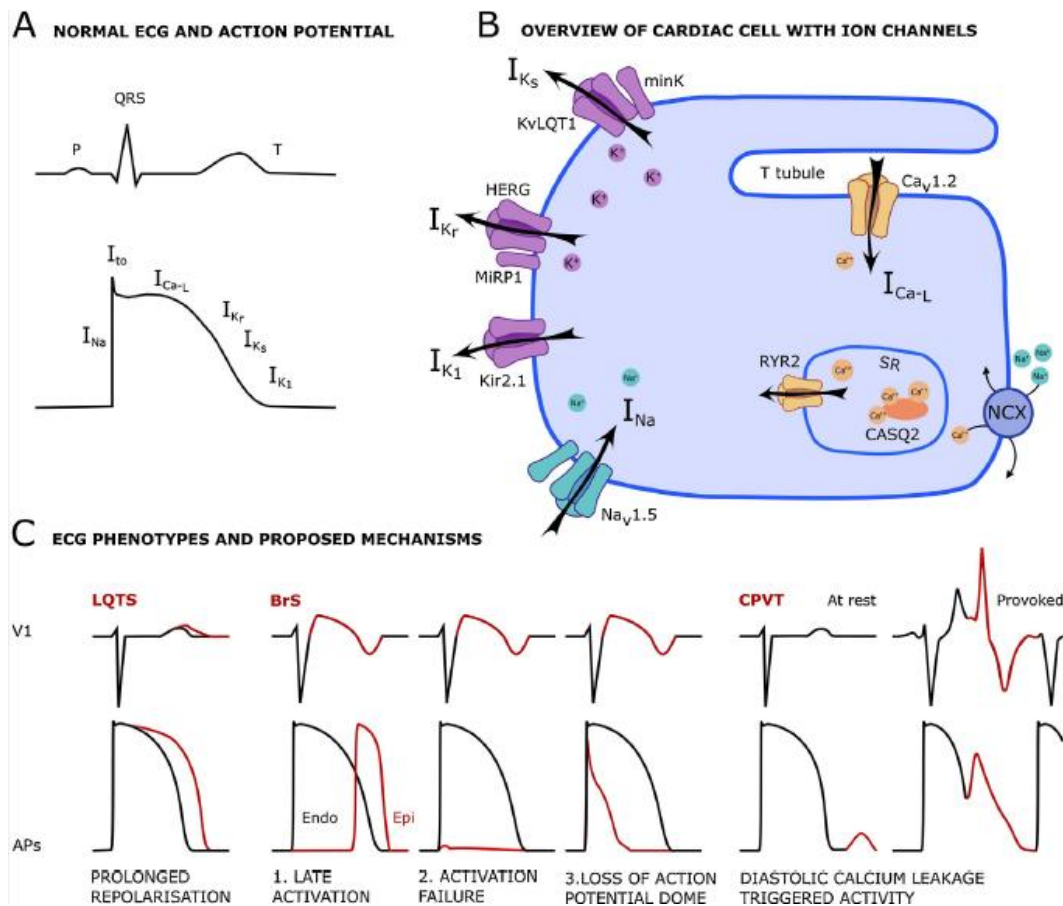


Figura 3 - Eletrofisiologia de cardiomiócitos normais (16)

Na figura 3 temos representado (16):

(A) ECG normal e potencial de ação: as principais correntes despolarizantes (I) nos cardiomiócitos ventriculares são o sódio (I_{Na}) e as correntes de cálcio do tipo L (I_{Ca-L}). As principais correntes de repolarização são as correntes de potássio (corrente de potássio de saída transitória I_{to} , corrente retificadora rápida I_{Kr} e corrente retificadora lenta I_{Ks}) (16).

(B) Cardiomiócitos e canais iônicos: os canais iônicos e proteínas responsáveis pelas correntes de despolarização ($NaV1.5$ e $CaV1.2$) e repolarização ($KvLQT1 / minK$, $HERG / MiRP1$ e $Kir2.1$) são encontradas na membrana celular. O controlo do cálcio durante a contração e relaxamento dos cardiomiócitos é mediado pelo processo de libertação de cálcio induzida pelo cálcio do retículo sarcoplasmático, onde o cálcio é ligado pela calsequestrina ($CASQ2$) e libertado no citosol modulado pelo canal recetor de rianodina ($RYR2$) (16).

(C) Fenótipos com representação no ECG e mecanismos propostos para o LQTS. $V1$ representa a primeira derivação precordial e APs são os potenciais de ação ventricular. As correntes de repolarização reduzidas (I_{Ks} na $LQT1$ e I_{Kr} na $LQT2$) ou

correntes de despolarização aumentadas (I_{Na} na LQT3) resultam na repolarização prolongada e PIQT. A disfunção dos canais de cálcio causa liberação de cálcio na diástole, este aumento de cálcio intracelular causa atraso na pós-despolarização e potenciais de ação extra-sistólica, que podem desencadear uma taquicardia ventricular polimórfica (TVP) (16).

4.1. As 5 fases do potencial de ação ventricular

O ciclo eletrofisiológico do potencial de ação ventricular é dividido em 5 fases (Figura 4) (17).

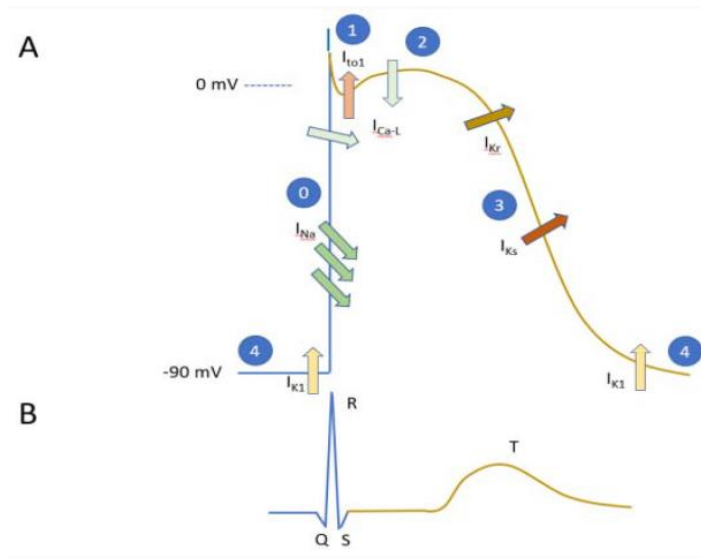


Figura 4 - Potencial de ação de um cardiomiócito com as ondas de ECG correspondentes.

Fase 0: Os canais de cálcio do tipo-L (abertura longa) abrem (Ca_v 1.2 / 1.3) permitindo a entrada de íons de cálcio (corrente lenta de entrada de cálcio; I_{Ca-L}) (17).

Fase 1: É importante observar que os canais de cálcio do tipo-L permanecem abertos durante esta fase, e o cálcio continua a entrar na célula. O cardiomiócito então entra na fase 2 do ciclo (17).

Fase 2: O influxo de cálcio através dos canais do tipo-L leva à liberação adicional de cálcio do retículo sarcoplasmático. Esta liberação extra de cálcio leva ao objetivo final, ou seja, a contração dos ventrículos e a ejeção do sangue para perfundir o organismo (17).

Fase 3: Ocorre com a abertura dos canais de K^+ . O fluxo de íons potássio através dos canais hERG e $Kv7.1$ gera duas importantes correntes de potássio, rápida (I_{Kr}) e lenta (I_{Ks}). (17).

Fase 4: O potencial de membrana é aproximadamente -90 mV. O ciclo começa na fase 4, quando os ventrículos estão em repouso (17).

5. Síndrome do QT Longo (LQTS)

Desde a sua descrição inicial por Jervell e Lange-Nielsen em 1957 a LQTS tem sido a canalopatia iónica cardíaca mais estudada (18). A LQTS pode ser congénita (cLQTS) ou adquirida (aLQTS). A cLQTS é uma patologia hereditária pouco frequente, associada a arritmia ventricular TdP e alto risco de morte súbita (19). A aLQTS é mais frequente que a cLQTS e na maioria das situações está associada ao uso de medicamentos, especialmente se existirem fatores de risco (18). A LQTS é normalmente diagnosticada em crianças e jovens adultos com idade média de apresentação de 14 anos (20).

Perto de 90% da população tem um QTc entre 380 e 440 ms, considerado normal, com valores ligeiramente mais elevados no sexo feminino. Ainda que existam diferenças na literatura, as *guidelines* da ESC descrevem o diagnóstico da LQTS (na ausência de causas secundárias para o prolongamento do QT) quando é estabelecido (21): QTc ≥ 480 ms em ECG repetidos de 12 derivações ou QTc ≥ 460 ms (em doentes com um episódio de síncope inexplicado) ou pelos critérios de diagnóstico de LQTS de Schwartz > 3 pontos (22).

O prolongamento superior a 500 ms, ou aumento de mais de 60 ms relativamente ao valor base, elevam o risco de TdP, pelo que deve ser avaliado o risco-benefício e as alternativas de tratamento (11). A LQTS também pode ser diagnosticada na presença de uma mutação LQTS patogénica confirmada, independentemente da duração do QT (21).

A LQTS é caracterizada por um PIQT e arritmias ventriculares desencadeadas principalmente pela ativação adrenérgica. A taxa anual de morte súbita cardíaca (MSC) em doentes com LQTS não tratada é estimada entre 0,33 e 0,9%, enquanto que para síncope é estimada em 5% (21).

5.1 LQTS congénita

A cLQTS é um distúrbio geneticamente e fenotipicamente heterogéneo de repolarização cardíaca, caracterizado clinicamente pelo PIQT corrigido pela frequência cardíaca (PIQTc) no ECG de 12 derivações e uma maior propensão para eventos torsadogénicos, síncope/convulsões e MSC (23).

Na cLQTS, como a maioria dos eventos é desencadeada por aumentos repentinos da atividade simpática, o tratamento visa prevenir a sua ocorrência. O fármaco de primeira

escolha é um bloqueador beta. O propranolol reduz os eventos em doentes sintomáticos. Se o bloqueio completo dos recetores beta não pode ser alcançado ou não for tolerado, a denervação cardíaca cirúrgica é uma alternativa. A estimulação cardíaca é útil para aliviar a bradicardia induzida pelo bloqueador beta e onde foram identificados sintomas (LQT3). A estimulação nunca é o único tratamento na cLQTS. Os CDI só devem ser usados em doentes de alto risco de MSC ou após um primeiro evento de ressuscitação após uma paragem cardíaca. Os CDI previnem a MSC, mas não as TdP, portanto pode ocorrer choques recorrentes para episódios de arritmia não sustentada, que são angustiantes para os doentes. A cuidadosa seleção do doente, o uso de bloqueadores beta e a programação perspicaz do CDI minimiza terapias (choques) inadequados (23).

5.2 LQTS adquirida (aLQTS)

Na aLQTS, a causa subjacente deve ser identificada e revertida. Por exemplo interromper a administração de fármacos que possam agravar a situação. Administração de Mg^{2+} antes de obter resultados de sanguíneos de K^+ ; administra-se <4 mmol/L até alcançar níveis normais. O tratamento de longo prazo geralmente não é necessário. No entanto, é necessário um *pacemaker* permanente se a causa foi o bloqueio cardíaco não reversível ou se há bradicardia subjacente significativa, que predispõe à TdP (23).

5.2.1. Mecanismo do prolongamento QT induzido por fármacos

As arritmias ventriculares estão entre as patologias cardíacas mais graves, frequentemente classificadas como a principal causa de paragem cardíaca súbita. A SCTL na sua forma induzida por fármacos (diLQTS) é uma doença frequentemente assintomática (17).

O bloqueio de uma proteína específica do canal de potássio cardíaco por vários medicamentos, bem como as interações medicamentosas, o metabolismo e o transporte de fármacos no coração podem induzir um PIQT (17).

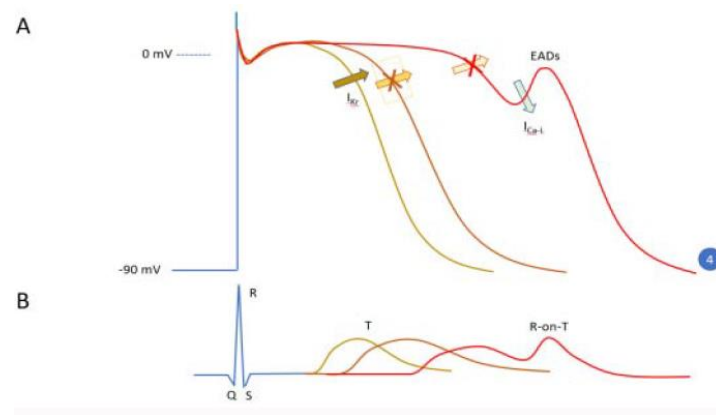


Figura 5 - Bloqueio do canal hERG e prolongamento do QT.

As Figuras 5A e 5B mostram a comparação entre o potencial de ação de um cardiomiócito normal e de um cardiomiócito com bloqueio de hERG, bem como IKr diminuído correspondente a um PIQT (17).

5.2.2 Bloqueio do canal hERG como principal determinante da síndrome do QT longo induzida por fármacos (diLQTS)

Existe um canal iônico específico que pode levar a arritmias cardíacas graves que é regulado pelo hERG (*human Ether-a-go-go Related gene* também conhecido como KCNH2). As proteínas hERG são expressas na membrana plasmática dos miócitos ventriculares formando canais iônicos.

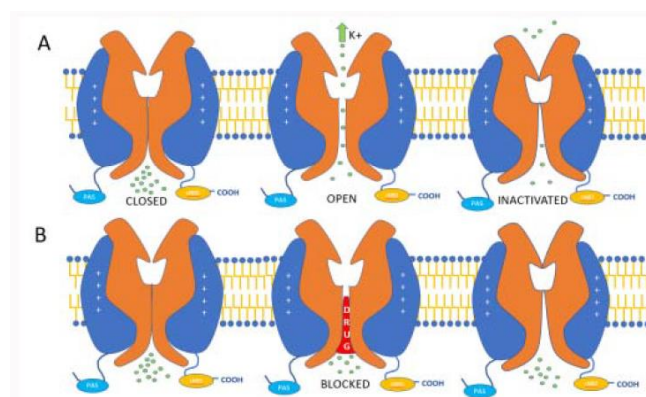


Figura 6 - Estados conformacionais possíveis do canal hERG e bloqueio por fármacos. (A) transição da proteína do canal hERG do estado fechado para aberto e depois para inativado. (B) um poro de grandes dimensões aberto permite que um fármaco se ligue e bloqueando as proteínas do canal hERG (17).

O distúrbio cardíaco associado ao bloqueio dos canais hERG e à diminuição da corrente IKr que origina a LQTS é muitas vezes induzido por fármacos (figura 6). É uma doença relativamente rara, com uma taxa de prevalência de 0,8 a 1,2 por milhão de pessoas por ano.

Existem vários medicamentos que foram associados à diLQTS e ao risco de morte súbita (anti-histamínicos, antibióticos, antifúngicos, diuréticos, antiarrítmicos, inibidores da protease, inibidores tirosina-quinase, antidepressivos e antipsicóticos). Um dos sintomas mais facilmente reconhecíveis da LQTS é a síncope. Isto ocorre após uma TdP e a sua conversão em fibrilhação ventricular. Caso os ventrículos sejam incapazes contrair sincronizadamente, leva à estase sanguínea e é provável que ocorra morte súbita (17).

5.2.3 LQTS induzida por fármacos (diLQTS)

A compreensão da diLQTS começou no início dos anos de 1960. A associação entre TdP e a terapêutica com quinidina, um fármaco conhecido por prolongar o intervalo QT, foi alargada a outros fármacos, como os antiarrítmicos de Classe III (N-acetilprocainamida, sotalol e d-sotalol), mas especialmente ao anti-histamínico de segunda geração terfenadina (primeiro antagonista do recetor H1 da histamina não sedativo disponível no mercado). Em 1990, foi publicado o primeiro caso de um doente com TdP induzida por uma dose normal de terfenadina. A FDA concluiu, que a maioria dos casos semelhantes relatados posteriormente a este, foram consequência da incapacidade de metabolização da terfenadina. Os fatores que contribuíram para esta incapacidade foram as doenças hepáticas e interações medicamentosas; especificamente com fármacos que inibem o CYP3A4. Posteriormente, outros estudos mostraram que o sumo de toranja inibe o CYP3A4 e o metabolismo da terfenadina. Estas conclusões apontaram para a ideia de que o composto original (e não o metabolito) era responsável por causar TdP. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a terfenadina tinha uma grande potência para bloquear os canais hERG em modelos experimentais. Pelo contrário, a fexofenadina, o metabolito ativo da terfenadina era ≈ 4.000 vezes menos potente no bloqueio dos canais hERG. Assim, o aumento nas concentrações plasmáticas de terfenadina (diminuição do metabolismo através da inibição do CYP3A) favorecem o bloqueio do canal hERG no coração, levam ao PIQT e aumentam o risco de TdP. A terfenadina foi retirada do mercado em 1997 e substituída pela fexofenadina. Até ao momento, a fexofenadina não foi associada a nenhum caso de doente com PIQT e/ou TdP induzida por fármacos, nem foi associada a um potencial arritmogénico durante os ensaios clínicos, mesmo em doses superiores aos níveis recomendados ou quando administrada concomitantemente com fármacos que podem afetar o seu metabolismo (17).

5.3 Avaliação do risco

Atualmente é possível prever se um novo fármaco pode causar diLQTS com base na sua estrutura química, conformação proteica, sítio de ligação ao recetor e modelagem

farmacométrica preditiva, contudo é muito mais importante informar os médicos e fornecer ferramentas para avaliar os riscos de diLQTS. Com o surgimento dos testes genômicos e da inteligência artificial, esta avaliação será uma realidade no futuro. Além disso, vários biodispositivos (*Alivecor Kardia Mobile, Biofourmis*) ligados a um *smartphone* permitem a realização de um ECG e uma medição em tempo real do intervalo QT - o melhor biomarcador de risco associado à diLQTS (17).

5.4 Recomendações da European Society of Cardiology (ESC) para abordagem da LQTS

São recomendadas as seguintes mudanças de estilo de vida em todos os doentes com diagnóstico de LQTS (21):

- 1 - Evitar medicamentos que PIQT (lista CredibleMeds.org) (24).
- 2 - Correção de distúrbios eletrolíticos (hipocaliemia, hipomagnesemia, hipocalcemia) que pode ocorrer durante diarreias, vômitos ou doenças metabólicas.
- 3- Em genótipos específicos evitar *triggers* específicos para arritmia (natação extenuante, especialmente em doentes com LQTS1, e exposição a ruídos altos em doentes com LQTS2).

Os bloqueadores beta são recomendados em doentes com diagnóstico clínico de LQTS. A implantação de CDI e uso de bloqueadores beta é recomendado em doentes com LQTS que sofreram paragem cardíaca prévia(21).

Devem ser considerados parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e genéticos para a estratificação do risco individual. A triagem genética permite afirmar que em 75% dos casos de LQTS, existem três genes principais (KCNQ1, KCNH2 e SCN5A) que são responsáveis por 90% dos casos genótipos positivos. Os subtipos de LQTS podem ser agrupados nas 3 seguintes categorias (21):

- 1- LQTS Autossômica dominante (síndrome de Romano-Ward; prevalência 1 em 2500), que inclui LQT1-6 e LQT9-13 e é caracterizado por um prolongamento isolado do intervalo QT;
- 2- LQTS Autossômica dominante com manifestação extracardíaca, composta:
 - 2.1 - LQT7 (síndrome de Andersen-Tawil), que mostra um intervalo QT prolongado com onda U proeminente, polimórfica ou TV bidirecional, dismorfismos faciais e paralisia periódica;
 - 2.2 - LQT8 (síndrome de Timothy), caracterizada por QT prolongado, sindactilia, malformações cardíacas, transtorno do espectro do autismo e dismorfismos;
- 3- LQTS autossômica recessiva (síndrome de Jervell e Lange-Nielsen), que combina um intervalo QT extremamente prolongado com surdez congênita. (21)

6. Alterações do ritmo

As arritmias cardíacas são produzidas por distúrbios na geração ou condução do impulso elétrico, ou em ambas (25). A AHA define Taquicardia ventricular (TV) como uma arritmia cardíaca com 3 ou mais complexos consecutivos de origem ventricular a uma frequência > 100 bpm (duração do ciclo: <600 ms). A TV polimórfica é uma TV com a mudança ou morfologia QRS multiforme de batimento para batimento (26).

A TdP é uma forma específica de taquicardia ventricular polimórfica que ocorre no contexto de prolongamento do intervalo QT, é caracterizada por uma amplitude QRS crescente e decrescente. Frequentemente, tem uma sequência inicial longa-curta com um longo intervalo de acoplamento ao primeiro batimento da TV e pode apresentar-se com salvas de TV não sustentada. A torção dos pontos (em torno da linha isoeletrica), embora característica, nem sempre é observada, especialmente se o episódio não for sustentado ou se apenas estiver disponível um número limitado de derivações. Uma TdP pode resultar de bradicardia, incluindo bloqueio AV de alto grau (26).

7. Terapêutica das arritmias cardíacas

7.1 Terapêutica farmacológica - antiarrítmicos

Há várias explicações para a complexidade da ação dos fármacos antiarrítmicos: a similaridade estrutural dos canais iônicos alvo; as diferenças regionais nos níveis de expressão dos canais e dos transportadores, que se alteram com a doença; a ação farmacológica dependente do tempo e da voltagem; e o efeito dos fármacos sobre outros alvos além dos canais iônicos. A classificação dos agentes antiarrítmicos, que descreve os principais mecanismos de ação foi proposta por Vaughan-Williams em 1970, tendo sido modificado mais tarde por Singh e Harrison. Os antiarrítmicos foram classificados de acordo com a sua ação em (25):

- classe I: efeito anestésico local produzido por bloqueio na corrente de Na⁺;
- classe II: interferência na ação das catecolaminas no recetor beta-adrenérgico (agentes simpaticolíticos);
- classe III: atraso na repolarização devido à inibição da corrente de K⁺ ou por ativação da corrente de despolarização;
- classe IV: interferência na condutância do Ca²⁺ (bloqueadores dos canais de cálcio).

Bloqueadores beta

Muitas arritmias ventriculares são sensíveis à estimulação simpática, e a estimulação beta-adrenérgica também reduz os efeitos eletrofisiológicos de muitos medicamentos antiarrítmicos com ação na membrana. A segurança dos bloqueadores beta posiciona estes medicamentos na primeira linha de tratamento para a maioria das arritmias ventriculares (25).

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, diltiazem e verapamil, podem ser eficazes em alguns casos de TV idiopática (25).

Bloqueadores dos canais de sódio

Efeito antiarrítmico classe I, ou seja, pelo bloqueio da corrente de entrada rápida de sódio. A quinidina, disopiramide e procainamida além de bloquearem os canais de sódio também têm efeito bloqueador sobre os canais de potássio, que prolonga o intervalo QT (ação antiarrítmica de classe III) (25).

Bloqueadores do canal de potássio

O soltolol e a dofetilida bloqueiam o canal retificador tardio de potássio IK_r , prolongando a duração do potencial de ação (intervalo QT) e o período refratário cardíaco, sendo conhecidos como antiarrítmicos de classe III (25).

Amiodarona e dronedarona

A amiodarona bloqueia múltiplas correntes iónicas cardíacas e tem atividade simpaticolítica. É o fármaco antiarrítmico mais eficaz para a supressão das arritmias ventriculares. A dronedarona apresenta similaridades estruturais com a amiodarona, mas sem os componentes iodo. A sua eficácia para arritmias ventriculares é baixa e aumenta a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca (25).

No tratamento e prevenção de arritmias ventriculares podem ser utilizados um dos bloqueadores beta (tabela 1) atenolol e propranolol (ambos disponíveis em Portugal) (26,27).

Tabela 1 - Características farmacológicas de bloqueadores beta disponíveis em Portugal para tratamento da LQTS (26).

Fármacos antiarrítmicos (Classe II) e dose	Uso terapêutico	Alvo terapêutico	Efeitos eletrofisiológicos	Características farmacológicas	Efeitos adversos comuns
Atenolol - PO: 25–100 mg	Taquicardia Ventricular, Complexo ventricular prematuro, ARVC, LQTS	Receptor Beta adrenérgico 1	Diminuição do ritmo sinusal Aumento do período refratário do nóculo AV	$t_{1/2}$: 6–7 h (mais prolongada quando há lesão renal) Metabolismo: hepático Excreção: fezes 50%, urinária 40%	Cardíacos: Bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca, bloqueio AV. Outros: vertigens, fadiga, depressão, impotência
Propranolol IV: 1–3 mg a cada 5 min até um total de 5 mg. PO: libertação imediata 10–40 mg a cada 6 h; libertação prolongada 60–160 mg a cada 12 h	Taquicardia Ventricular, complexo ventricular prematuro, LQTS	Recetor Beta adrenérgico 1 e 2; I_{Na}	Diminuição do ritmo sinusal Aumento do período refratário do nóculo AV	$t_{1/2}$: libertação imediata 3–6 h, libertação prolongada 8–10 h. Metabolismo: hepático Excreção: urinária	Cardíacos: Bradicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca, bloqueio AV. Outros: Distúrbios do sono, vertigens, pesadelos, hiperglicemia, diarreia, broncospasmo

A maioria dos doentes tratados com medicamentos que causam PIQT não desenvolvem TdP (11).

7.2 Terapêutica com dispositivos médicos

7.2.1 Cardioversores desfibriladores implantáveis (CDI)

Os CDI detetam uma TV sustentada, terminam a arritmia e podem reduzir a taxa de MSC. Também registram, armazenam e enviam eletrogramas de episódios de arritmias, através da internet para análise pelo médico. Apesar da interrupção imediata da TV ou da FV pelo CDI, a ocorrência dessas arritmias é preditor de maior mortalidade e maior risco de insuficiência cardíaca (25).

7.2.2 Ablação por cateter

A ablação por cateter geralmente é realizada por meio de uma corrente de radiofrequência para produzir lesão térmica por calor resistivo no tecido cardíaco responsável pela arritmia. Pode ser feita por abordagem endovascular por meio da veia ou da artéria femoral, ou por punção pericárdica percutânea. Em geral a ablação com cateter é realizada em doentes com arritmias ventriculares recorrentes associadas a uma função cardíaca comprometida (25).

8. Fármacos que prolongam o intervalo QT

Vários fármacos têm efeito secundário de PIQT e TdP (25,28). Devido ao elevado número destes fármacos, o *Arizona Center for Education and Research on Therapeutics* (AZCERT) elabora listagens atualizadas de medicamentos associados ao PIQT e faz a classificação em 3 grupos: risco conhecido, possível risco e risco condicional segundo a evidência que possam causar TdP. Podem ser consultadas na página web *CredibleMeds*[®] (www.crediblemeds.org/) (4), que facilita atualizações por e-mail. A não inclusão de um fármaco nas listagens não implica que não apresente risco de PIQT ou de TdP, pois nem todos os fármacos têm sido avaliados adequadamente para medir este risco ou pode existir informação noutras fontes. O *CredibleMeds*[®] inclui ainda listagens de fármacos a evitar em doentes com cLQTS (os fármacos da tabela e outros como, por exemplo, agonistas adrenérgicos beta, simpaticomiméticos ou derivados anfetamínicos). As listagens estão em continua atualização (11).

8.1 Revisão científica de fármacos do AZCERT

Os medicamentos são avaliados quanto à sua associação com o diPIQT ou TdP por um Comité de revisão científica com três membros médicos. As decisões e recomendações do comité para a colocação de medicamentos nas categorias de risco de TdP são revistas por um conselho consultivo Internacional de 39 autoridades reconhecidas em segurança de medicamentos e medicina cardiovascular. O AZCERT desenvolveu o processo para Análise de Causalidade de Evento Adverso de Medicamentos: *Adverse Drug Event Causality Analysis* (ADECA[™]), descrito no site e em publicações *peer review*, para avaliar o risco de cada medicamento causar PIQT e TdP. O *CredibleMeds*[®] classifica os medicamentos em uma de quatro categorias de risco de TdP. Todas as listas de medicamentos são monitorizadas continuamente para atualizações com novas evidências a cada 4-8 semanas (tabelas 2 e 3) (4).

8.2 Listas do CredibleMeds®

O CredibleMeds® fez uma revisão da evidência disponível para os fármacos (tabela 2) e ordenou-os em 3 grupos: **risco conhecido de TdP (KR) a vermelho**, **risco possível de TdP (PR) a laranja**, ou **risco condicional de TdP (CR) a azul** (4,29,30).

Tabela 2 - Lista combinada de medicamentos que prolongam o QT e/ou causam TdP do CredibleMeds® (última atualização: 17 de Dezembro de 2020).

Abarelix (PR)	Azitromicina (KR)	Cisaprida (KR)
Abiraterona (CR)	Bedaquilina (PR)	Citalopram (KR)
Aclarubicin (KR)	Bendamustina (PR)	Claritromicina (KR)
Alfuzosina (PR)	Bendroflumetiazida (Bendrofluazida) (CR)	Clofazimina (PR)
Alimemazine (Trimeprazine) (PR)	Benperidol (PR)	Clomipramina (CR)
Amantadina (CR)	Bepriidil (KR)	Clotiapina (PR)
Amiodarona (KR)	Betrixabano (PR)	Clozapina (PR)
Amisulprida (CR)	Bortezomib (PR)	Cobimetinib (PR)
Amitriptilina (CR)	Bosutinib (PR)	Cocaína (KR)
Amfotericina B (CR)	Buprenorfina (PR)	Crizotinib (PR)
Amsacrine (Acridinil anisíde) (CR)	Cabozantinib (PR)	Ciamemazin (Ciamepromazina) (PR)
Anagrelida (KR)	Capecitabina (PR)	Dabrafenib (PR)
Apalutamida (PR)	Carbetocina (PR)	Dasatinib (PR)
Apomorfina (PR)	Ceritinib (PR)	Degarelix (PR)
Aripiprazol (PR)	Césio Cloreto (KR)	Delamanid (PR)
Arsénio trióxido (KR)	Cloral Hidrato (CR)	Desipramina (PR)
Arteméter/Lumefantrina (PR)	Cloroquina (KR)	Deutetrabenazina (PR)
Artenimol/piperaquina (PR)	Clorpromazina (KR)	Dexmedetomidina (PR)
Asenapine (PR)	Chlorprothixene (KR)	Dextrometorfano/Quinidina (PR)
Astemizole (KR)	Cilostazol (KR)	Difenidramina (CR)
Atazanavir (CR)	Cimetidine (CR)	Disopiramida (KR)
Atomoxetine (PR)	Ciprofloxacina (KR)	Dofetilida (KR)

tabela 2 (continuação)

Dolasetron (PR)	Garenoxacina (CR)	Lapatinib (PR)
Domperidona (KR)	Gatifloxacina (KR)	Lefamulin (PR)
Donepezilo (KR)	Gemifloxacina (PR)	Lenvatinib (PR)
Doxepina (CR)	Gilteritinib (PR)	Leuprolide (Leuprorrelina) (PR)
Dronedarona (KR)	Glasdegib (PR)	Levetiracetam (PR)
Droperidol (KR)	Granisetron (PR)	Levofloxacina (KR)
Efavirenz (PR)	Grepafloxacina (KR)	Levomepromazina (KR)
Eliglustato (PR)	Halofantrina (KR)	Levometadona (PR)
Encorafenib (PR)	Haloperidol (KR)	Levometadil acetato (KR)
Entrectinib (PR)	Hidroclorotiazida (CR)	Levosulpirida (KR)
Eperisona (CR)	Hidrocodona – libertação prolongada (PR)	Lítio (PR)
Epirrubicina (PR)	Hidroquinidina (Dihidroquinidina) (KR)	Lofexidina (PR)
Eribulina mesilato (PR)	Hidroxicloroquina (KR)	Loperamida (CR)
Eritromicina (KR)	Hidroxizina (CR)	Lopinavir/Ritonavir (PR)
Escitalopram (KR)	Ibogaína (KR)	Lumateperona (PR)
Esomeprazol (CR)	Ibutilida (KR)	Lurasidona (PR)
Ezogabine (Retigabine) (PR)	Iloperidona (PR)	Maprotilina (PR)
Famotidina (CR)	Imipramina (Melipramina) (PR)	Meglumina antimoniato (KR)
Felbamato (PR)	Indapamida (CR)	Melperona (PR)
Fingolimod (PR)	Inotuzumab ozogamicina (PR)	Memantina (PR)
Flecainida (KR)	Isradipina (PR)	Mesoridazina (KR)
Fluconazole (KR)	Itraconazole (CR)	Metadona (KR)
Fluorouracil (5-FU) (PR)	Ivabradina (CR)	Metoclopramida (CR)
Fluoxetina (CR)	Ivosidenib (PR)	Metolazona (CR)
Flupentixol (PR)	Ketanserina (PR)	Metronidazol (CR)
Fluvoxamina (CR)	Ketoconazole/Cetoconazole (CR)	Mianserina (PR)
Furosemida (CR)	Lacidipina (PR)	Midostaurina (PR)
Galantamina (CR)	Lansoprazol (CR)	Mifepristona (PR)

tabela 2 (continuação)

Mirabegron (PR)	Pimozida (KR)	Sulpirida (KR)
Mirtazapina (PR)	Pipamperona (PR)	Sultopride (KR)
Moexipril/Hidroclorotiazida (PR)	Piperacilina/Tazobactam (CR)	Sunitinib (PR)
Moxifloxacina (KR)	Pitolisant (Tiprolisant) (PR)	Tacrolimus (PR)
Necitumumab (PR)	Posaconazol (CR)	Tamoxifeno (PR)
Nelfinavir (CR)	Pretomanid (PR)	Tazemetostat (PR)
Nicardipina (PR)	Primaquina fosfato (PR)	Telaprevir (CR)
Nifecalant (KR)	Probuco (KR)	Telavancin (PR)
Nilotinib (PR)	Procainamida (KR)	Telitromicina (PR)
Norfloxacina (PR)	Prometazina (PR)	Terfenadina (KR)
Nortriptilina (PR)	Propafenona (CR)	Terlipressina (KR)
Nusinersen (PR)	Propofol (KR)	Terodilina (KR)
Ofloxacina (PR)	Protipendil (PR)	Tetrabenazina (PR)
Olanzapina (CR)	Quetiapina (CR)	Tioridazina (KR)
Oliceridina (PR)	Quinidina (KR)	Tiaprida (PR)
Omeprazol (CR)	Quinine sulfato (CR)	Tipiracil/Trifluridina (PR)
Ondansetron (KR)	Ranolazina (CR)	Tizanidina (PR)
Osilodrostat (PR)	Remimazolam (PR)	Tolterodina (PR)
Osilodrostat (PR)	Ribociclib (PR)	Toremifeno (PR)
Osimertinib (PR)	Rilpivirina (PR)	Torasemida (CR)
Oxaliplatina (KR)	Risperidona (CR)	Tramadol (PR)
Oxitocina (PR)	Romidepsina (PR)	Trazodona (CR)
Ozanimod (PR)	Roxitromicina (KR)	Trimipramina (PR)
Paliperidona (PR)	Rucaparib (PR)	Tropisetron (PR)
Palonosetron (PR)	Saquinavir (PR)	Valbenazine (PR)
Panobinostat (PR)	Selpercatinib (PR)	Vandetanib (KR)
Pantoprazol (CR)	Sertindole (KR)	Vardenafil (PR)
Papaverina HCl (Intra-coronária) (KR)	Sertralina (CR)	Vemurafenib (PR)
Paroxetina (CR)	Sevoflurano (KR)	Venlafaxina (PR)
Pasireotide (PR)	Siponimod (PR)	Voriconazol (CR)
Pazopanib (PR)	Solifenacina (CR)	Vorinostat (PR)
Pentamidina (KR)	Sorafenib (PR)	Ziprasidona (CR)
Perflutren microsféricas lipídicas (PR)	Sotalol (KR)	Zotepina (PR)
Perfenazina (PR)	Sparfloxacina (KR)	Zuclopentixol (PR)
Pilsicainida (PR)		
Pimavanserina (PR)		

O comité médico do CredibleMeds® recomenda que os doentes com LQTS se possível evitem tomar um conjunto de fármacos (tabela 3) ou então em caso de necessidade de administração esta deve ser cuidadosa e sob vigilância médica. A lista é composta por 291 fármacos ordenados em categorias de risco de TdP: **risco conhecido de TdP (KR)** a vermelho, **possível risco de TdP (PR)** a laranja, **risco condicional de TdP (CR)** a azul e **risco especial (SR)** a roxo.

Tabela 3 - Lista combinada de fármacos a serem evitados em doentes com SQTl (última atualização 17 de dezembro de 2020).

Abarelix (PR)	Bendroflumetiazida (Bendrofluazida) (CR)	Cocaína (KR)
Abiraterone (CR)	Benperidol (PR)	Crizotinib (PR)
Aclarubicin (KR)	Benzofetamina (SR)	Ciamemazina (Ciamepromazina) (PR)
salbutamol (SR)	Bepiridil (KR)	Dabrafenib (PR)
Alfuzosina (PR)	Betrixabano (PR)	Dasatinib (PR)
Alimemazine (Trimeprazine) (PR)	Bortezomib (PR)	Degarelix (PR)
Amantadina (CR)	Bosutinib (PR)	Delamanid (PR)
Amiodarona (KR)	Buprenorfina (PR)	Desipramina (PR)
Amisulprida (CR)	Cabozantinib (PR)	Deutetrabenazina (PR)
Amitriptilina (CR)	Capecitabina (PR)	Dexmedetomidina (PR)
Anfetamina (SR)	Carbetocina (PR)	Dexmetilfenidato (SR)
Amfotericina B (CR)	Ceritinib (PR)	Dextroamfetamina (Dexamfetamina) (SR)
Amsacrina (Acridinil anisidida) (CR)	Cloreto de Césio (KR)	Dextrometorfano/Quinidina (PR)
Anagrelida (KR)	Hidrato de Cloral (CR)	Dietilpropiona (SR)
Apalutamida (PR)	Cloroquina (KR)	Difenidramina (CR)
Apomorfina (PR)	Clorpromazina (KR)	Disopramida (KR)
Arformoterol (SR)	Clorprotixene (KR)	Dobutamina (SR)
Aripiprazol (PR)	Cilostazol (KR)	Dofetilida (KR)
Trióxido de arsénio (KR)	Cimetidina (CR)	Dolasetron (PR)
Arteméter/Lumefantrina (PR)	Ciprofloxacina (KR)	Domperidona (KR)
Artemimol/piperaquina (PR)	Cisaprida (KR)	Donepezilo (KR)
Asenapina (PR)	Citalopram (KR)	Dopamina (SR)
Astemizol (KR)	Claritromicina (KR)	Doxepina (CR)
Atazanavir (CR)	Clofazimina (PR)	Dronedarona (KR)
Atomoxetina (PR)	Clomipramina (CR)	Droperidol (KR)
Azitromicina (KR)	Clotiapina (PR)	Droxidopa (SR)
Bedaquilina (PR)	Clozapina (PR)	Efavirenz (PR)
Bendamustina (PR)	Cobimetinib (PR)	Eliglustato (PR)

Tabela 3 (continuação)

Encorafenib (PR)	Hidrocodona – liberação prolongada (PR)	Lopinavir/Ritonavir (PR)
Entrectinib (PR)	Hidroquinidina (Dihidroquinidina) (KR)	Lumateperona (PR)
Eperisona (CR)	Hidroxicloroquina (KR)	Lurasidona (PR)
Efedrina (SR)	Hidroxizina (CR)	Maprotilina (PR)
Epinefrina (Adrenalina) (SR)	Ibogíina (KR)	Meglumina antimoniato (KR)
Epirubicina (PR)	Ibutilida (KR)	Melperona (PR)
Mesilato de Eribulina (PR)	Iloperidona (PR)	Memantina (PR)
Eritromicina (KR)	Imipramina (Melipramina) (PR)	Mesoridazina (KR)
Escitalopram (KR)	Indacaterol (SR)	Orciprenalina (SR)
Esomeprazol (CR)	Indapamida (CR)	Metadona (KR)
Ezogabine (Retigabine) (PR)	Inotuzumab ozogamicina (PR)	Metamfetamina (SR)
Famotidina (CR)	Isoproterenol (SR)	Metilfenidato (SR)
Felbamato (PR)	Isradipina (PR)	Metoclopramida (CR)
Fenfluramina (SR)	Itraconazole (CR)	Metolazona (CR)
Fenoterol (SR)	Ivabradina (CR)	Metronidazol (CR)
Fingolimod (PR)	Ivosidenib (PR)	Mianserina (PR)
Flecainida (KR)	Ketanserina/ Cataserina (PR)	Midodrina (SR)
Fluconazole (KR)	Ketoconazole/ Cetoconazole (CR)	Midostaurina (PR)
Fluorouracil (5-FU) (PR)	Lacidipina (PR)	Mifepristona (PR)
Fluoxetina (CR)	Lansoprazol (CR)	Mirabegron (PR)
Flupentixol (PR)	Lapatinib (PR)	Mirtazapina (PR)
Fluticasona e Salmeterol (SR)	Lefamulin (PR)	Moexipril/Hidroclorotiazida (PR)
Fluvoxamina (CR)	Lenvatinib (PR)	Moxifloxacina (KR)
Formoterol (SR)	Leuprolide (Leuprorrelina) (PR)	Necitumumab (PR)
Furosemida (CR)	Levsalbutamol (SR)	Nelfinavir (CR)
Galantamina (CR)	Levetiracetam (PR)	Nicardipina (PR)
Garenoxacina (CR)	Levmetamfetamina (SR)	Nifecalant (KR)
Gatifloxacina (KR)	Levofloxacina (KR)	Nilotinib (PR)
Gemifloxacina (PR)	Levomepromazina (KR)	Norepinefrina (SR)
Gilteritinib (PR)	Levometadona (PR)	Norfloxacina (PR)
Glasdegib (PR)	Levometadil acetato (KR)	Nortriptilina (PR)
Granisetron (PR)	Levosulpirida (KR)	Nusinersen (PR)
Grepafloxacina (KR)	Lisdexametamina (SR)	Ofloxacina (PR)
Halofantrina (KR)	Lítio (PR)	Olanzapina (CR)
Haloperidol (KR)	Lofexidina (PR)	Oliceridina (PR)
Hidroclorotiazida (CR)	Loperamida (CR)	Olodaterol (SR)

tabela3 (continuação)

Omeprazol (CR)	Prometazina (PR)	Tamoxifeno (PR)
Ondansetron (KR)	Propafenona (CR)	Tazemetostat (PR)
Osilodrostat (PR)	Propofol (KR)	Telaprevir (CR)
Osimertinib (PR)	Protipendil (PR)	Telavancin (PR)
Oxaliplatina (KR)	Pseudoefedrina (SR)	Telitromicina (PR)
Oximetazolina (SR)	Quetiapina (CR)	Terbutalina (SR)
Oxitocina (PR)	Quinidina (KR)	Terfenadina (KR)
Ozanimod (PR)	Ranolazina (CR)	Terlipressinz (KR)
Paliperidona (PR)	Remimazolam (PR)	Terodilina (KR)
Palonosetron (PR)	Ribociclib (PR)	Tetrabenazina (PR)
Panobinostat (PR)	Rilpivirina (PR)	Tioridazina (KR)
Pantoprazol (CR)	Risperidona (CR)	Tiaprida (PR)
Papaverina HCl (Intra- coronária) (KR)	Ritodrina (SR)	Tipiracil/Trifluridina (PR)
Paroxetina (CR)	Romidepsina (PR)	Tizanidina (PR)
Pasireotide (PR)	Roxitromicina (KR)	Tolterodina (PR)
Pazopanib (PR)	Rucaparib (PR)	Toremifeno (PR)
Pentamidina (KR)	Salmeterol (SR)	Torasemida (CR)
Perflutren microesferas lipídicas (PR)	Saquinavir (PR)	Tramadol (PR)
Perfenazina (PR)	Selpercatinib (PR)	Trazodona (CR)
Fendimetrazina (SR)	Sertindole (KR)	Trimipramina (PR)
Fentermina (SR)	Sertralina (CR)	Tropisetron (PR)
Fenilefrina (SR)	Sevoflurano (KR)	Valbenazina (PR)
Fenilpropanolamina (SR)	Sibutramina (SR)	Vandetanib (KR)
Pilsicainida (PR)	Siponimod (PR)	Vardenafil (PR)
Pimavanserina (PR)	Solifenacina (CR)	Vemurafenib (PR)
Pimozida (KR)	Sorafenib (PR)	Venlafaxina (PR)
Pipamperone (PR)	Sotalol (KR)	Vilanterol/fluticasona furoato (SR)
Piperacilina/Tazobactam (CR)	Sparfloxacin (KR)	Voriconazol (CR)
Pitolisant (Tiprolisant) (PR)	Sulfametoxazol e Trimetoprim (SR)	Vorinostat (PR)
Posaconazol (CR)	Sulpirida (KR)	Xilometazolina (SR)
Pretomanid (PR)	Sultopride (KR)	Ziprasidona (CR)
Primaquine fosfato (PR)	Sunitinib (PR)	Zotepina (PR)
Probuco (KR)	Tacrolimus (PR)	Zuclopentixol (PR)
Procainamida (KR)		

O CredibleMeds® está também disponível como uma aplicação para *smartphones* e *tablets* nas plataformas Apple e Android (figura 7).

Free
CredibleMeds
App in Apple
and Google
app stores

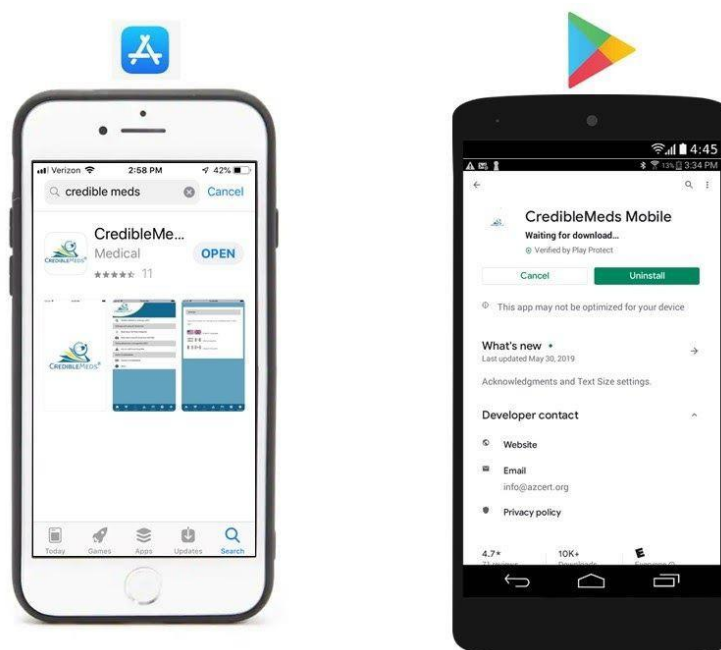


Figura 7 - CredibleMeds® disponível na Apple e Google stores

8.3 Fatores de risco

A utilização simultânea de medicamentos que PIQT aumenta o risco pró-arrítmico (31). Numa interação farmacodinâmica, o prolongamento associado a um fármaco pode aumentar por uso concomitante de outro que também cause ou, de forma indireta, por medicamentos que causem hipocaliemia (diuréticos tiazídicos ou da ansa, corticosteróides, agonistas beta adrenérgicos, entre outros (32). Nas interações farmacocinéticas, a concentração de um medicamento que prolonga o intervalo QT pode aumentar por administração de outro fármaco ou alimento que iniba o seu metabolismo, como os inibidores do CYP3A4 (macrólidos, imidazóis, inibidores da protease, entre outros). Os fármacos bradicardizantes também podem influir no surgimento de TdP (11).

A incidência de TdP não está bem estabelecida. Geralmente são efeitos conhecidos através de notificação espontânea ou de estudo caso-controlo, que não permitem estabelecer a incidência real que poderia estar subestimada. A alta mortalidade associada torna este efeito importante se o medicamento é consumido por populações de grande dimensão ou se existem alternativas mais seguras. O risco pró-arrítmico de fármacos que causam prolongamento do QT é variável. A segurança e o nível de risco de muitos fármacos são controversos. O amplo uso de fármacos que causam o prolongamento do QT em doentes cirúrgicos torna necessária vigilância. Nestes doentes podem existir fatores precipitantes

como bradicardia induzida por medicação, alterações eletrolíticas, PIQT basal ou uso de medicamentos com este efeito (11).

8.4 Recomendações para o uso seguro de fármacos

Antes do início da terapêutica com medicamentos que possam PIQT é recomendável: avaliar os fatores de risco, não ultrapassar a dose recomendada, e evitar o uso concomitante de outros medicamentos que PIQT ou que inibam o seu metabolismo. É necessário estar alerta caso surjam sintomas como palpitações, síncope, ou alterações que possam causar hipocaliemia, como gastroenterite severa ou início de tratamento com diuréticos (33).

Previamente à administração de medicamentos que PIQT pode ser realizado um ECG, evitando a sua administração aos em doentes com PIQT. Não parece prática nem custo efetiva, a realização de ECG a todos os doentes que os tomam, mas é recomendável em doentes de alto risco, antes e após o início da terapêutica. Nos doentes com risco particularmente elevado é prudente evitar estes medicamentos, se possível. O tratamento com fármacos que PIQT pode ser necessário, contudo, deve ser garantido que os benefícios são importantes, os riscos minimizados e considerados tratamentos alternativos. Os fatores de risco modificáveis devem ser corrigidos antes do início da administração e os doentes informados do risco pró-arrítmico de certos medicamentos (34).

9. Fatores clínicos que contribuem para PIQT

As tabelas 4 a 11 mostram os principais fatores não farmacológicos associados ao PIQT, TdP e qualidade da evidência (4).

Tabela 4 - Sistema nervoso autônomo

Sistema nervoso autônomo				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Feocromocitoma	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Emoção (Excitação)	Sim	Moderada	Sim	Moderada
Imersão em água fria	Sim	Moderada	Sim	Moderada

Tabela 5 – Doenças cardiovasculares

Doenças cardiovasculares				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Bradicardia, Bloqueio aurico-ventricular	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Cardiomiopatia Takosubo (relacionada com stress)	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Conversão de fibrilhação auricular	Fraca	Moderada	Sim	Moderada
Estenose aórtica	Sim	Elevada	Sim	Moderada

Tabela 6 – Distúrbios eletrolíticos

Distúrbios Eletrolíticos				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Hipocalemia (3.5 mEq/L)	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Hipomagnesemia (1.7 mg/dL)	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Hipocalcemia (8.5 mg/dL)	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Alcaçuz (ingestão excessiva)	Sim	Elevada	Sim	Moderada
Hemodiálise	Sim	Moderada	Fraca	Moderada
Transfusão sanguínea	Sim	Elevada	Sim	Moderada

Tabela 7 - Doenças endocrinológicas

Doenças endocrinológicas				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Hipotiroidismo	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Aldosteronismo primário	Sim	Moderada	Sim	Moderada
Panhipopituitarismo	Sim	Moderada	Sim	Elevada
Hipogonadismo	Sim	Moderada	Sim	Moderada

Tabela 8– Fatores ambientais

Fatores ambientais				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Hipotermia	Sim	Elevada	Sim	Moderada
Fitoterapia/ Suplementos dietéticos	Sim	Moderada	Sim	Moderada

Tabela 9– Fatores gerais

Fatores gerais				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Sexo feminino	Sim	Elevada	Sim	Elevada

Tabela 10– Inflamação/ Auto-imunidade

Inflamação / Auto-imunidade				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Proteína C reactiva	Sim	Moderada	Sim	Moderada
Citocinas (TNF, IL1, IL6)	Sim	Moderada	Sim	Moderada
Inflamação / Artrite reumatóide	Sim	Elevada	Sim	Moderada

Tabela 11– Diversos fatores clínicos

Diversos				
Fator clínico	Associação clínica com o PIQT	Qualidade da evidência para associação com o PIQT	Associação clínica com TdP	Qualidade da evidência com associação a TdP
Associação ao genótipo	Sim	Elevada	Sim	Elevada
Sobrecarga de Ferritina/ferro	Sim	Moderada	Fraca	Moderada
Dieta Proteica Líquida	Sim	Elevada	Sim	Moderada

10. Informática médica

A Informática médica é a subdisciplina da informática em saúde que tem impacto diretamente na relação médico – doente. Esta tecnologia de informação, permite a recolha eficaz de dados usando ferramentas de tecnologia, para desenvolver o conhecimento médico e facilitar a prestação de cuidados médicos ao doente. O objetivo da informática médica é garantir o acesso às informações clínicas do doente e informações da última evidência científica, no local e hora precisos para a tomada de decisões médicas (35).

10.1 Apoio à decisão clínica

Para ajudar os médicos a chegar a decisões terapêuticas ideais que minimizem o risco de TdP, os cientistas desenvolveram os *Clinical Decision Support Systems* (CDSS), que emitem alertas de potenciais eventos adversos de uma escolha terapêutica. Estes programas mostraram melhorar a qualidade da prescrição e reduzir o risco de PIQT. A fim de se afastar do uso de alertas que apenas sinalizam erros de prescrição, o conceito de “pilotos automáticos médicos” que enviam orientações específicas ao médico no acto da prescrição é uma abordagem preferida para aplicar em conjunto com os CDSS. Este tipo de programa já é aplicado nos hospitais afiliados à Universidade do Arizona. O sistema monitoriza o registo eletrónico de cada doente e envia avisos para orientar os médicos nas decisões terapêuticas, que devem resultar em benefício clínico máximo e risco mínimo de TdP. Num futuro próximo, um CDSS com estas características irá prevenir TdP e melhorar resultados de tratamento dos doentes ao incorporar listas de medicamentos que PIQT, fatores de risco clínico e genómicos evitando a ocorrência de TdP (24).

10.2. Dispositivos médicos de ECG remoto aprovados pela FDA

Existem vários biodispositivos (Alivecor Kardia Mobile, Biofourmis) ligados a um *smartphone* que permitem a realização fácil de um ECG e uma medição em tempo real do intervalo QT – um biomarcador de risco associado ao diLQTS figura 8 (33, 34, 35).

AliveCor

OUR SOLUTION OUR DEVICES REIMBURSEMENT

Manage your patients remotely with KardiaMobile 6L, the only 6-lead personal ECG



Today's health crisis has made remote monitoring more necessary than ever. KardiaMobile 6L can now be used by healthcare professionals to monitor QT duration in COVID-19 patients. You can immediately begin recommending Kardia devices to your patients in order to record and share ECG data remotely. For more information, email kardiapro@alivecor.com.

biofourmis

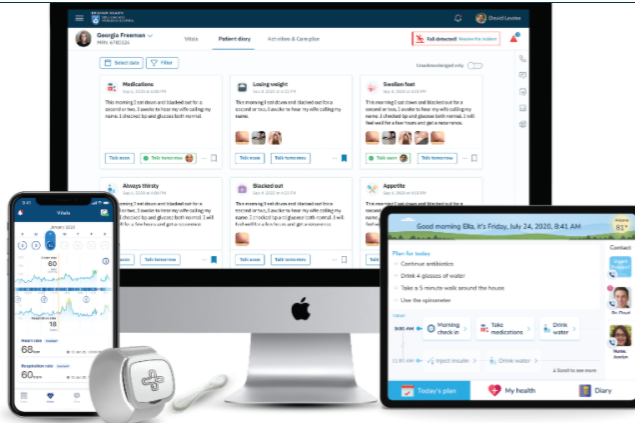
Biovitals®

Solutions

Hospital@Home

About ▾

Contact Us



RIGHT CARE to the RIGHT PATIENT at the RIGHT TIME and at the RIGHT PLACE

Contact us to request a demo

of Biovitals® Hospital@Home solution

Contact Us

Figura 8 –Tecnologia para monitorização remota do ECG (33, 34, 35).

11. Morte súbita cardíaca

A ESC define morte súbita como um evento fatal inesperado não traumático que ocorre dentro de 1 hora do início dos sintomas numa pessoa aparentemente saudável. Se a morte não for testemunhada, a definição aplica-se quando a vítima estava de boa saúde 24 horas antes do evento (21).

O termo MSC é usado quando uma doença cardíaca congénita ou adquirida potencialmente fatal estava presente durante a vida; ou a autópsia apresenta uma anomalia cardíaca ou vascular como causa provável do evento; ou nenhuma causa extracardíaca óbvia foi observada no exame *postmortem* e, portanto, um evento arritmico é uma causa provável de morte (21).

A morte súbita em crianças com idade inferior a 1 ano é conhecida como síndrome da morte súbita infantil. Neste grupo de idades, há uma relação complexa entre vários fatores que podem desencadear a morte súbita, incluindo o desenvolvimento crítico do SNA, *stressores* exógenos como a posição de dormir, vulnerabilidade hereditária da criança, incluindo fatores genéticos (39).

11.1 Epidemiologia

A MSC é menos frequente em mulheres do que em homens (42% vs. 58 % das vítimas). O risco de MSC em afroamericanos é quase o dobro em relação aos caucasianos e ocorre em idades mais jovens, só parcialmente explicada por fatores conhecidos como nível socioeconómico, área residencial pobre e taxas mais baixas de ressuscitação cardiopulmonar (40).

Já no final do século XIX, reconhecia-se o problema clínico da morte súbita causada por arritmias ventriculares (25). Nos últimos 20 anos, a mortalidade cardiovascular diminuiu nos países ricos em resposta à adoção de medidas preventivas. Contudo, as doenças cardiovasculares ainda são responsáveis por aproximadamente 17 milhões de mortes/ano no mundo, aproximadamente 25% das quais são por MSC. A MSC em indivíduos mais jovens tem uma incidência de 0,46-3,7 eventos por 100.000 pessoas/ano, correspondentes a uma estimativa de 1100-9000 mortes na Europa e 800-6200 mortes nos EUA todos os anos (21).

Durante os últimos 20 a 30 anos, a MSC foi responsável por 230.000 a 350.000 mortes por ano nos Estados Unidos, com uma variação de 170.000 a 450.000, dependendo dos

métodos epidemiológicos. O menor desses extremos veio da extrapolação nacional de dados de programas locais específicos, enquanto as taxas mais altas incluíram causas não cardíacas de morte súbita, como embolia pulmonar ou hemorragia intracraniana. Os números intermediários foram amplamente baseados em estudos de atestados de óbito que exigiam um código que incluía doença cardíaca isquémica (21).

11.2 Farmacoterapia das arritmias ventriculares e prevenção da MSC (recomendações da ESC)

Os antiarrítmicos da classe IA, fármacos que bloqueiam a corrente de sódio também bloqueiam a componente rápida da corrente de potássio podem, portanto, prolongar o intervalo QT. Por este motivo, foi emitido um alerta para não utilizar bloqueadores dos canais de sódio em doentes com PIQT ou com LQTS (21).

Recentemente, um estudo alemão relatou uma incidência bruta de diLQTS levando a TdP no valor de 3,2 por milhão por ano. Assim que se percebe que uma arritmia ventricular é devida à terapia com fármacos "antiarrítmicos", estes devem ser descontinuados e fazer acompanhamento com ECG. O uso de fármacos para síndromes de arritmia primária hereditária (LQTS, síndrome do QT curto, síndrome de Brugada) e cardiomiopatias é uma indicação *off-label* (21).

Bloqueadores beta - Os bloqueadores beta são eficazes na supressão de batimentos ventriculares ectópicos e arrítmicos, bem como na redução de MSC (21).

11.3 Autópsia e testes genéticos *postmortem*

A AHA recomenda uma autópsia cardíaca específica em vítimas de MSC sem causas óbvias (26). Em vítimas de MSC com autópsia indicativa de cardiomiopatia potencialmente hereditária ou ausência de doença estrutural, sugerindo uma potencial canalopatia cardíaca, deve-se realizar o teste genético *postmortem*, aconselhamento genético a parentes de primeiro grau, conforme os achados clínicos (41).

A triagem cardíaca abrangente, incluindo ECG de 12 derivações, ecocardiograma e monitorização do ritmo em ambulatório em parentes de primeiro grau de falecidos com morte súbita inesperada pode identificar uma provável causa hereditária de MSC em até 30% dos casos (42). Os testes genéticos devem ser direcionados com base nos resultados da avaliação inicial. O teste genético em parentes de primeiro grau selecionados pode resultar na identificação de doenças hereditárias, incluindo SQT, taquicardia ventricular

polimórfica catecolaminérgica, síndrome de Brugada, cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito e cardiomiopatia hipertrófica em 4% a 30% das famílias (26).

11.3.1 Morte súbita cardíaca e canalopatias

No estudo de *Skinner J. et al.*, 40% das mortes súbitas em pessoas com menos de 35 anos de idade estão associadas a uma autópsia negativa sendo as canalopatias cardíacas iónicas as principais suspeitas nestes casos entre as quais a LQTS. Mais de dois terços das mortes cardíacas súbitas em jovens ocorrem em repouso ou durante o sono. Contudo, um resultado genético positivo de canalopatia iónica pode ocorrer após um episódio de exercício ou emoção extrema. Entre os atletas universitários, a morte arritmica súbita chega a ser três vezes mais comum do que a cardiomiopatia hipertrófica, exceto em afro-americanos. As mutações genéticas ligadas a canalopatias iónicas cerebrais podem causar epilepsia e morte. Ainda não está claro se estas mortes são de causa cardíaca ou neurológica, mas a disfunção do canal iónico pode apresentar-se no cérebro e no coração no mesmo doente. Cada canalopatia tem sua própria assinatura de eletrocardiograma (ECG), modo típico de apresentação e gene mais comumente relacionado. A síndrome do QT longo ocorre em 1 em 2.000 pessoas com uma ligeira predominância de mulheres (16).

12. Modelos preditivos de prolongamento do intervalo QTc e TdP.

Haugaa *et al.* demonstraram que um intervalo QTc > 500 ms é preditivo de mortalidade global (43). Os fármacos que PIQT não devem ser prescritos a prováveis doentes que desenvolvam um intervalo QT acima deste limite. Outros fatores de risco como distúrbios eletrolíticos, doenças cardiovasculares, predisposição genética, idade avançada, género feminino também têm um papel importante no PIQT (43). Heemskerk *et al.* mostraram que o aumento do número de fatores de risco de PIQT têm um efeito aumentado no intervalo QTc (44).

Ao longo dos anos foram desenvolvidos vários modelos preditivos do risco de um doente desenvolver PIQT e TdP. A tabela 12 mostra a comparação entre alguns dos principais parâmetros dos modelos.

Tabela 12 – Modelos de avaliação do risco de prolongamento do intervalo QT e TdP. (Rt – retrospectivo, Pp – prospetivo, obser – observacional, Sens – sensibilidade, Esp – especificidade, Pred – preditivo).

Ano	Autores	Tipo de estudo	País	Nº de doentes envolvidos	Valor de corte	Sens. (%)	Esp. (%)	Valor pred. negativo (%)
2020	Bindraban <i>et al.</i>	Rt	Holanda	6927	≥ 3	85,7	60,8	99,4
2020	Berger <i>et al.</i>	Pp obser	Holanda	1579	≥ 6	89,1	44,3	99,3
2018	Vandael <i>et al.</i>	Rt	Bélgica	60208	≥ 10	87	45	-
2017	Vandael <i>et al.</i>	Pp obser	Bélgica	178	≥ 10	96,2		98
2013	Tisdale <i>et al.</i>	Pp obser	EUA	900	Baixo < 7 Moderado 7 - 10 Elevado ≥ 11	74	77	76

Tabela 13 - Modelo 1) Bindraban *et al.* - preditor de doentes em risco de prolongamento de QTc

Modelo 1) Bindraban <i>et al.</i> e preditor de doentes em risco de prolongamento de QTc	
Fator de risco (a)	score
Idade (anos)	
≤ 70	0
> 70	1
Diuréticos de ansa	3
Taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min.	2
K ⁺ sérico	
≤ 2.9 mmol L ⁻¹	7
3,0 – 3,4 mmol L ⁻¹	3
Ca ²⁺ sérico	
≤ 2,14 mmol L ⁻¹	3
Fármaco antiarrítmico	1
QTc máximo (ms) num ECG realizado á menos de 365 dias	
481 - 500	3
> 500	7
Total (score máximo 24):	
Doente com alto risco de prolongamento do intervalo QT score ≥ 3. Doente com baixo risco de prolongamento do intervalo score < 3. Definição de PIQT: ≥ 450 ms (homens) ≥ 470 ms (mulheres)	

Tabela 14 - Modelo 2) Berger *et al.* - preditor de doentes em risco de prolongamento de QTc

Modelo 2) Berger <i>et al.</i> preditor de doentes em risco de prolongamento de QTc	
Fator de risco (b)	score
Idade (anos)	
51 - 75	1
≥ 76	2
Diuréticos de ansa	2
Taxa de filtração glomerular estimada < 50 mL/min.	1
K ⁺ sérico	
≤ 2.5 mmol L ⁻¹	2
3,0 – 3,4 mmol L ⁻¹	1
Género feminino	1
Comorbilidades	
Comorbilidades cardíacas	2
Hipertensão	2
Diabetes <i>Mellitus</i> I/II	1
Fármacos que prolongam o QTc com risco conhecido de originar TdP	1 por fármaco
Total:	
Doente com alto risco de prolongamento do QT score ≥ 6. Doente com baixo risco de prolongamento do intervalo QT score < 6. Definição de PIQT: > 450 ms (homens) >470 ms (mulheres)	

Tabela 15 – Modelo 3) Vandael *et al.* - Componentes do score preliminar RISQ-PATH

Modelo 3) Vandael <i>et al.</i> Componentes do score preliminar RISQ-PATH	
Fatores de risco	Pontos
Idade \geq 65 anos	3
Sexo feminino	3
Fumador(a)	3
IMC \geq 30 Kg/m ²	1
Cardiomiopatia (isquémica)	3
Hipertensão	3
Arritmia	3
QTc Prolongado (\geq 450 (homem)/470 (mulher) ms) no ECG inicial	6
Doenças da tiróide	3
Falência hepática	1
Doenças neurológicas	0,5
Diabetes	0,5
Potássio \leq 3,5 mmol/L	6
Cálcio $<$ 2,15 mmol/L	3
CRP \geq 5 mg/L	1
Taxa de filtração glomerular estimada (\leq 30 mL/min)	0,5
Por cada fármaco da lista 1 da <i>QT-Drug CredibleMeds</i> ^a	3 por fármaco
Por cada fármaco da lista 2 da <i>QT-Drug CredibleMeds</i> ^a	0,5 por fármaco
Por cada fármaco da lista 3 da <i>QT-Drug CredibleMeds</i> ^a	0,25 por fármaco
Total	Máximo 40,5 pontos + somatório das <i>QT-Drugs</i>
IMC = Índice de Massa Corporal; <i>QT-Drug</i> = fármaco que prolonga o intervalo QTc	
^a incluindo o novo fármaco que prolonga o intervalo QTc que vai ser iniciado	
Doente com alto risco de prolongamento do QT score \geq 10. Doente com baixo risco de prolongamento do QT score $<$ 10.	

Tabela 16 - Modelo 4) Tisdale *et al.* - cálculo do score de risco para prolongamento do intervalo QTc

Modelo 4) Tisdale <i>et al.</i> Cálculo do score de risco para prolongamento do intervalo QTc	
Fator de risco	Pontos
Idade ≥ 68 anos	1
Sexo feminino	1
Terapêutica com diurético de ansa	1
$K^+ \leq 3,5$ mEq/L	2
ECG na admissão do doente com QTc ≥ 450 ms	2
Enfarte agudo do miocárdio	2
Terapêutica com 2 ou mais fármacos que prolongam o QTc	3
Sepsis	3
Insuficiência cardíaca	3
Terapêutica com 1 fármaco que prolonga o intervalo QTc	3
Total: Score – risco máximo	21
Doente com risco de prolongamento do intervalo QTc: risco baixo < 7 pontos, risco moderado 7-10 pontos, alto risco ≥ 11 pontos.	
Definição de PIQT: QTc ≥ 470 ms nos homens e QTc ≥ 480 ms nas mulheres.	

13. Discussão

Bindraban *et al.* (45) desenvolveram um modelo de risco preditivo do PIQTc em doentes submetidos à terapêutica com um ou mais fármacos que PIQT. O PIQTc foi definido como $Qtc > 500$ ms. As variáveis que foram analisadas estavam automaticamente disponíveis no sistema eletrónico de registo médico. O modelo completo de Bindraban *et al.* tem uma área sob a curva ROC de 0,71. A área sob a curva ROC no modelo simplificado excluiu os níveis de magnésio, cálcio e valor máximo de QTc e teve um valor de 0,62. Um modelo perfeito, ou seja, corretamente preditivo de todos os PIQTc teria uma área sob a curva ROC de um. O modelo simplificado foi desenvolvido para ser aplicado em centros de saúde e farmácias comunitárias (locais onde nem sempre estão disponíveis concentrações de magnésio, cálcio e valor de QTc). Apesar do valor sob a curva ROC ser inferior no modelo simplificado os autores mostram que o modelo é preditivo de PIQTc com relevância na clínica. Em ambos os modelos, a melhor performance, sensibilidade e especificidade é atingida ao estabelecer um valor de corte ≥ 5 (45) (46). Com um CDSS, a avaliação de fatores de risco no registo médico eletrónico pode ser automática, reduzindo o consumo de tempo de uma avaliação manual. Muitos sistemas informáticos usados na prática clínica emitem um alerta ao médico no caso de interações entre 2 ou mais fármacos que PIQT. Em doentes com baixo risco de PIQT a relevância clínica destes alertas pode ser questionada. A apresentação de demasiados alertas leva ao risco de serem ignorados pelos médicos, incluindo os alertas relevantes o que se designa por “fadiga de alertas”. A implementação de sistemas de suporte à decisão clínica na vigilância da medicação, pode reduzir o número de alertas em doentes com baixo risco e sem risco de PIQT. No modelo simplificado, um valor de corte ≥ 2 irá resultar numa sensibilidade de 83% e especificidade de 27%. São necessários estudo adicionais para revelar se a implementação deste modelo de risco resulta numa melhor monitorização e se é custo-efetivo (45).

No estudo de Haugaa *et al.*, o modelo de risco foi composto para ser preditivo de mortalidade em doentes com um intervalo de QTc ≥ 500 submetido à terapêutica com um ou mais fármacos que PIQT (47). Como foram incluídos doentes externos e internados de diferentes especialidades médicas, os resultados podem ser extrapolados para várias unidades de saúde. Por outro lado, uma das limitações deve-se à análise por meios automáticos dos ECG. Na literatura, há controvérsia sobre qual será a melhor forma de avaliação de um ECG, a manual ou a automática. O intervalo QT foi ajustado através da fórmula de Bazett. Foi escolhida esta fórmula porque é a mais frequentemente usada na prática clínica. Contudo estudos recentes mostraram que outras fórmulas como a de Fridericia e de Framingham têm melhor performance (13). Este modelo foi implementado

num CDSS, avaliando a informação do sistema de registo médico eletrónico e a sua implementação resultou na redução do número de alertas em doentes com baixo risco de PIQT e melhorou a segurança do doente através da redução da “fadiga de alertas” (48).

Berger *et al.* desenvolveram um modelo preditivo que permite identificar doentes com risco aumentado de PIQTc quando estão sob o efeito de 2 ou mais fármacos que PIQTc com risco conhecido de TdP. O modelo baseado em 7 parâmetros, pode ser facilmente implementado na prática hospitalar diária. A implementação deste modelo na prática clínica pode melhorar a identificação de doentes de alto risco e suportar a decisão clínica na seleção de doentes nos quais o risco de PIQTc é de tal ordem que é necessário o ajuste terapêutico e/ou monitorização adicional com ECG. Ao mesmo tempo este modelo pode identificar doentes com baixo risco de desenvolver arritmias cardíacas nos quais não é necessária monitorização com ECG após início da terapêutica com novo fármaco. Contudo são necessários melhoramentos futuros neste modelo e devemos ter em atenção que o modelo não está desenhado para substituir completamente o médico no manuseamento de interações fármaco-fármaco que PIQT. O objetivo de Berger *et al.* foi desenvolver um score de risco para detetar doentes de alto risco quando submetidos ao tratamento com 2 ou mais fármacos que PIQT, que fosse facilmente aplicado tanto nos cuidados primários, como nos hospitais. Um dos pontos fortes do estudo de Berger *et al.* foi a validação externa do modelo numa base de dados de doentes de várias especialidades de um hospital universitário. As limitações do modelo de Berger foram: o estudo foi limitado a um centro hospitalar, a amostra foi relativamente pequena, e não levou em conta o intervalo QTc inicial. Dado que o risco de prolongamento do QTc aumenta quando um elevado QTc inicial está presente, os autores escolheram excluir este potencial preditor porque o ECG inicial frequentemente não era realizado ou não estava disponível na prática clínica. Por último o modelo não leva em conta a variedade de interações fármaco-fármaco que induzem PIQT, visto que o objetivo era desenvolver um modelo com fatores facilmente disponíveis e de utilização em diferentes contextos clínicos (49).

Devido às diferentes vias farmacológicas de fármacos que PIQT, via inibição de canais hERG ou enzimas do citocromo P450, a estratificação do PIQT induzido pela interação de 2 ou mais fármacos é extremamente complexa e são necessários mais estudos para entender as interações. O modelo de Berger *et al.*, ainda terá de ser avaliado quando integrado num CDSS. Na validação numa base de dados este modelo teve uma capacidade preditiva para doentes com risco de PIQTc > 500 ms com uma sensibilidade de 83,9% e especificidade de 27,5% para um valor otimizado de corte de 6 pontos (50,51).

O modelo de Bindraban *et al.* (45) teve um melhor desempenho que o modelo de Berger *et al.*, (49). A primeira explicação para este facto é que os modelos foram desenvolvidos em diferentes intervalos de tempo. A segunda explicação é que Berger *et al.*, não levou em consideração um ECG prévio com PIQTc. Os 2 modelos mostraram boas capacidades discriminativas como preditivos de PIQTc visto que a área sob a curva ROC foi de 0,81 para o modelo de Bindraban *et al.*, e de 0,73 para Berger *et al.* (48).

Vandael *et al.*, desenvolveu um score RISQ-PATH otimizado para detetar doentes em elevado risco de PIQT com sensibilidade de 87% e especificidade de 45% (52). O modelo RISQ-PATH foi desenvolvido através de um estudo retrospectivo num conjunto de 17 hospitais da Bélgica com um total de 60208 doentes (52). Com um ponto de corte ≥ 10 , o score RISQ-PATH foi preditivo de PIQT $\geq 450/470$ ou 500 ms com sensibilidade de $\pm 87\%$ e especificidade de $\pm 45\%$. O modelo RISQ-PATH pode ser usado num CDSS para criar alertas inteligentes de PIQT (que excluem doentes com baixo risco de PIQTc, a partir de um ECG anterior e/ou fatores de risco individuais do doente) (53).

Todos os modelos descritos anteriormente têm uma boa capacidade discriminativa do PIQT em doentes sob terapêutica com 2 ou mais fármacos que PIQT. A implementação destes modelos num CDSS leva a uma melhor gestão clínica do risco de PIQT induzido por fármacos, e também pode vir a diminuir a realização de ECG redundantes (48,49).

Em 2013, Tisdale *et al.* desenvolveram um modelo preditivo de PIQT, em doentes de uma unidade de cuidados intensivos de cardiologia, com sensibilidade de 74% e especificidade de 77%. O intervalo QT foi medido manualmente. A medição manual do intervalo QT é preferível para evitar erros de interpretação dos dispositivos automáticos. Contudo existem autores que demonstraram que menos de 25% dos cardiologistas e médicos não cardiologistas interpretaram corretamente o intervalo QT quando medido manualmente. No CredibleMeds.org, o cálculo de PIQT é feito com base no modelo de Tisdale *et al.*, contudo este modelo não contempla hábitos tabágicos (54).

O PIQTc é um fator de risco independente para o desenvolvimento de arritmias com risco de vida. A monitorização de risco de PIQTc induzido por fármacos, quando se administram 2 ou mais fármacos é complexa (48). O prolongamento do QTc pode não ser o marcador perfeito para predizer uma TdP, existem outros fatores com impacto, como os canais de Na⁺ cardíacos que podem ser também extremamente relevantes. Como ainda não foram descobertos marcadores mais específicos de arritmias ventriculares do que o PIQT, este continua a ser utilizado (48).

Existem poucos dados disponíveis sobre diferenças étnicas e suscetibilidade ao PIQT induzido por fármacos, contudo os caucasianos parecem ser mais sensíveis ao PIQT do que outras etnias. Investigações futuras podem focar-se no mapeamento de regiões genéticas, epigenética, *clinical endpoints*, ou em marcadores alternativos para arritmias induzidas por fármacos. O conhecimento de variantes genéticas associadas ao PIQT induzido por fármacos é importante para obter modelos mais acurados na capacidade discriminativa de doentes de alto risco em relação a doentes de baixo risco de PIQT (55).

Futuramente será útil estudar o ecocardiograma juntamente com o ECG (intervalo QTc) para saber se conjuntamente estes dados elevam o score RISQ-PATH permitindo uma intervenção mais precoce (56).

Apesar dos inúmeros avanços na estratificação de risco, prevenção e tratamento de MSC e arritmias ventriculares, ainda permanecem muitas lacunas no conhecimento, como a identificação da causa dos diferentes tipos de SQT, e uso apropriado e benéfico dos CDI. Aumentar o investimento nesta área é extremamente importante (26).

A cLTQS permanece no domínio dos cardiologistas em centros especializados, contudo a muito mais frequente diLQTS está no domínio de todos os médicos, os quais têm de tomar decisões terapêuticas. Para estruturar a melhor prescrição de fármacos, os CDSS até ao momento emitiam alertas sobre um potencial evento adverso ao prescrever um fármaco. Avançando no conhecimento para além do uso de alertas para sinalizar erros de prescrição, o conceito de “pilotos médicos automáticos” foi sugerido como uma abordagem preferida. Estes programas vão monitorizar o registo médico eletrónico e enviar sinais para orientar os médicos nas decisões que resultam num benefício máximo e mínimo risco de TdP (18).

14. Conclusões

Esta revisão bibliográfica tenta contribuir para a prevenção de desfechos trágicos como a morte súbita cardíaca resultantes da SQT. Podemos ter acesso a uma lista atualizada de fármacos que PIQT e/ou induzem TdP no *site* Crediblemeds.org. Com a utilização destas listas e com base na revisão da literatura foi possível encontrar modelos preditivos que identificam doentes em alto risco de PIQT e prevenir reações adversas pela introdução de fármacos que PIQT. É também possível categorizar os doentes quanto à necessidade de realização de ECG.

Nos doentes como elevado risco de PIQT, devem ser corrigidos, caso existam, os fatores predisponentes (hipocaliemia, hipomagnesemia, hipocalcemia). Para além da correção dos fatores referidos estes doentes devem ser monitorizados com um ECG de rotina.

A partir do score RISQ-PATH e das tabelas disponibilizadas pelo crediblemeds.org, pode-se calcular manualmente e de forma rápida o risco de um doente desenvolver um intervalo QT prolongado, com uma sensibilidade de $\pm 87\%$ e especificidade de $\pm 45\%$. Este *score* também pode ser incorporado no software do registo clínico eletrónico dos doentes, estando já a funcionar em alguns hospitais de uma forma mais avançada, através de um CDSS e muito mais recentemente associados a “pilotos médicos automáticos”. À semelhança de um piloto automático aeronáutico, estes “pilotos médicos” em vez da notificação de um alerta de erro, conduzem o clínico através de um algoritmo à prescrição mais adequada para o estado clínico no presente momento de um doente em específico e da sua informação genética disponível em sistema, com base na mais recente revisão da literatura de forma automática. É importante salientar que estes “pilotos médicos automáticos” não substituem o raciocínio e decisão clínica de um médico, mas são excelentes no apoio à decisão visto que se baseiam no *big data* de saúde e medicina.

São necessários mais estudos para otimizar os modelos já existente, recorrer à inteligência artificial para melhorar o desempenho do conceito de “pilotos médicos automáticos”. Para o futuro será também importante fazer estudos em populações de diferentes países para uma melhor caracterização genética e ajuste dos modelos.

No caso de morte súbita cardíaca, é importante fazer autópsia molecular aos genes envolvidos no cLQTS e outras canalopatias aos descendentes diretos dos falecidos, para saber se são portadores, e neste caso devem realizar ECG e evitar tomar os medicamentos

com risco especial e risco conhecido de causar TdP, que podem ser obtidas no crediblemeds.org.

Nem a EMA nem o INFARMED têm tabelas de fármacos que PIQT, apenas existem as tabelas do crediblemeds.org que são usadas internacionalmente. Contudo tendo em conta que existem diferenças genéticas, diferentes padrões de utilização de medicamentos, seria importante no futuro desenvolver listas de fármacos que PIQT para a população Europeia e Portuguesa em particular.

15. Bibliografia

1. *Homepage - Fundação Portuguesa Cardiologia*. [Online] Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/> [Accessed: 23rd December 2020]
2. Fundação Portuguesa Cardiologia. *A Morte Súbita Cardíaca - Fundação Portuguesa Cardiologia*. [Online] Available from: <http://www.fpcardiologia.pt/a-morte-subita-cardiaca/> [Accessed: 23rd December 2020]
3. de Lemos ML, Kung C, Kletas V, Badry N, Kang I. Approach to initiating QT-prolonging oncology drugs in the ambulatory setting. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. [Online] 2019;25(1): 198–204. Available from: doi:10.1177/1078155217748735
4. Woosley, RL, Heise, CW and Romero K. *CredibleMeds, For Healthcare Providers*. [Online] Available from: <https://crediblemeds.org/healthcare-providers/> [Accessed: 23rd December 2020]
5. Cubeddu L. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Current Cardiology Reviews*. [Online] 2016;12(2): 141–154. Available from: doi:10.2174/1573403x12666160301120217
6. Vink AS, Clur SAB, Wilde AAM, Blom NA. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine*. [Online] Elsevier; 2018;28(1): 64–75. Available from: doi:10.1016/j.tcm.2017.07.012
7. Schwartz PJ, Woosley RL, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *Journal of the American College of Cardiology*. [Online] 2016;67(13): 1639–1650. Available from: doi:10.1016/j.jacc.2015.12.063
8. Hondeghem LM. Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes: An All-Exclusive Relationship or Time for an Amicable Separation? *Drug Safety*. [Online] Springer International Publishing; 2018;41(1): 11–17. Available from: doi:10.1007/s40264-017-0584-4
9. Sattar Y, Chhabra L. *Electrocardiogram*. StatPearls Publishing; 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549803/> [Accessed: 29th December 2020]
10. *ECG Library • LITFL • ECG Library Basics*. [Online] Available from: <https://litfl.com/ecg-library/> [Accessed: 28th December 2020]

11. Farmacêuticos O dos. Terapêutica antirretrovírica, Medicamentos e prolongamento do intervalo QT. 2016;(ddI).
12. Polovina MM, Vukicevic M, Banko B, Lip GYH, Potpara TS. Brugada syndrome: A general cardiologist's perspective. *European Journal of Internal Medicine*. [Online] Elsevier B.V.; 2017;44: 19–27. Available from: doi:10.1016/j.ejim.2017.06.019
13. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *Journal of the American Heart Association*. [Online] 2016;5(6). Available from: doi:10.1161/JAHA.116.003264
14. Graham Walker, MD Joe Habboushe, MD M. *MDcalc*. [Online] MDCalc ©2005-2021. p. mdcalc.com. Available from: <https://www.mdcalc.com/> [Accessed: 18th March 2021]
15. Bo M, Ceccofiglio A, Mussi C, Bellelli G, Nicosia F, Riccio D, et al. Prevalence, predictors and clinical implications of prolonged corrected QT in elderly patients with dementia and suspected syncope. *European Journal of Internal Medicine*. [Online] Elsevier; 2019;61(May 2018): 34–39. Available from: doi:10.1016/j.ejim.2018.10.011
16. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung and Circulation*. [Online] 2019;28(1): 22–30. Available from: doi:10.1016/j.hlc.2018.09.007
17. Galiano L, Hingle N, , Keith Kurlin , Veronique Michaud PD, Turgeon J. *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics Mechanisms and Clinical Relevance of Drug-Induced Long QT Syndrome : Block of hERG , Drug Metabolism and Drug Transport in the Human Heart*. 2020;5(2): 1–7.
18. El-sherif N, Turitto G, Boutjdir M. *Electrophysiology & Ablation*. 2019; 122–130.
19. Miles CJ, Behr ER. The role of genetic testing in unexplained sudden death. *Translational Research*. [Online] Elsevier Inc.; 2016;168: 59–73. Available from: doi:10.1016/j.trsl.2015.06.007
20. Schnell F, Behar N, Carré F. *Clinical Reviews : Clinical Arrhythmias Long-QT Syndrome and Competitive Sports Clinical Reviews : Clinical Arrhythmias*. 2018; 187–192. Available from: <https://doi.org/10.15420/aer.2018.39.3>
21. 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. *European Heart Journal*. [Online] 2015;36(41): 2793-2867l. Available from: doi:10.1093/eurheartj/ehv316

22. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation*. [Online] 1993;88(2): 782–784. Available from: doi:10.1161/01.CIR.88.2.782
23. Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends in Cardiovascular Medicine*. [Online] Elsevier Inc.; 2018;28(7): 453–464. Available from: doi:10.1016/j.tcm.2018.03.003
24. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends in Cardiovascular Medicine*. [Online] 2018;28(2): 94–99. Available from: doi:10.1016/j.tcm.2017.07.010
25. Kasper D. FA. *Medicina Interna de Harrison*.. 20 edição. Jamson J (ed.) Mc Graw Hill Education; 2020.
26. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. [Online] *Circulation*. 2018. 272–391 p. Available from: doi:10.1161/CIR.000000000000549
27. *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de saúde, I.P.* [Online] Infarmed © 2016. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-online/pesquisa-do-medicamento> [Accessed: 18th March 2021]
28. Martinez-Matilla M, Blanco-Verea A, Santori M, Ansedo-Bermejo J, Ramos-Luis E, Gil R, et al. Genetic susceptibility in pharmacodynamic and pharmacokinetic pathways underlying drug-induced arrhythmia and sudden unexplained deaths. *Forensic Science International: Genetics*. [Online] Elsevier; 2019;42(July): 203–212. Available from: doi:10.1016/j.fsigen.2019.07.010
29. Neutel M et al. Vademecum - DCI em Português. 2005; 240.
30. Osswald W. *Prontuário Terapêutico on-line*. [Online] Infarmed © 2016. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/prontuario-terapeutico [Accessed: 3rd April 2021]
31. Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M. Drug-induced fatal arrhythmias: Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacology and Therapeutics*. [Online] Elsevier Inc.; 2017;176: 48–59. Available from: doi:10.1016/j.pharmthera.2017.05.001
32. Hincapie-Castillo JM, Staley B, Henriksen C, Saidi A, Lipori GP, Winterstein AG. Development of a predictive model for drug-associated QT prolongation in the inpatient setting using electronic health record data. *American Journal of Health-System Pharmacy*. [Online] 2019;76(14): 1059–1070. Available from: doi:10.1093/ajhp/zxz100

33. Li M, Ramos LG. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *P and T*. 2017;42(7): 473–477.
34. Tomaselli Muensterman E, Tisdale JE. Predictive Analytics for Identification of Patients at Risk for QT Interval Prolongation: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. [Online] 2018;38(8): 813–821. Available from: doi:10.1002/phar.2146
35. Boyd A KJ. *Health Informatics Programs*. [Online] University of Illinois at Chicago. Available from: <https://healthinformatics.uic.edu/blog/what-is-medical-informatics/> [Accessed: 1st April 2021]
36. *Clinicians | AliveCor*. [Online] Available from: <https://clinicians.alivecor.com/> [Accessed: 24th December 2020]
37. *Personally Predictive Care | Biofourmis*. [Online] Available from: <https://www.biofourmis.com/solutions/> [Accessed: 29th December 2020]
38. *Cardiology | CQuentia*. [Online] Available from: <http://www.cquentia.com/market-solutions/hospitals-health-systems/cardiology/> [Accessed: 29th December 2020]
39. Sousa A, Moldovan O, Lebreiro A, Bourbon M, António N, Rato Q, et al. Recommendations for genetic testing in cardiology: Review of major international guidelines. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. [Online] 2020;39. Available from: doi:10.1016/j.repce.2020.03.008
40. Narayan SM, Wang PJ, Daubert JP. New Concepts in Sudden Cardiac Arrest to Address an Intractable Epidemic: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. [Online] 2019;73(1): 70–88. Available from: doi:10.1016/j.jacc.2018.09.083
41. Glatter KA, Sirish P, Yamoah M, Chiamvimonvat N. *DNA: Heritable Channelopathies and Selected Cardiomyopathies - Postmortem Assessment*. [Online] Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine: Second Edition. Elsevier Ltd.; 2015. 343–350 p. Available from: doi:10.1016/B978-0-12-800034-2.00156-7
42. Campuzano O, Sanchez-Molero O, Fernandez A, Iglesias A, Brugada R. Sudden cardiac death of arrhythmic origin: Value of post-mortem genetic analysis. *Spanish Journal of Legal Medicine*. [Online] Asociación Nacional de Médicos Forenses; 2018;44(1): 32–37. Available from: doi:10.1016/j.remle.2017.08.001
43. 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 Clinic Proceedings*. [Online] Elsevier Inc; 2013;88(4): 315–325. Available from: doi:10.1016/j.mayocp.2013.01.013

44. Heemskerk CPM, Pereboom M, van Stralen K, Berger FA, van den Bemt PMLA, Kuijper AFM, et al. Risk factors for QTc interval prolongation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. [Online] European Journal of Clinical Pharmacology; 2018;74(2): 183–191. Available from: doi:10.1007/s00228-017-2381-5
45. Bindraban AN, Rolvink J, Berger FA, van den Bemt PMLA, Kuijper AFM, van der Hoeven RTM, et al. Development of a risk model for predicting QTc interval prolongation in patients using QTc-prolonging drugs. *International Journal of Clinical Pharmacy*. [Online] Springer International Publishing; 2018;40(5): 1372–1379. Available from: doi:10.1007/s11096-018-0692-y
46. Robinson J, Xi K, Kumar RV, Ferrari AC, Au H, Titirici M-M, et al. ce pte d M us pt. *J. Phys. Energy*. 2020;2: 0–31.
47. 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*. [Online] 2018;20(FI1): f99–f107. Available from: doi:10.1093/europace/eux286
48. Berger FA, van der Sijs H, van Gelder T, Kuijper AFM, van den Bemt PMLA, Becker ML. Comparison of two algorithms to support medication surveillance for drug-drug interactions between QTc-prolonging drugs. *International Journal of Medical Informatics*. [Online] Elsevier B.V.; 2021;145(November 2020): 104329. Available from: doi:10.1016/j.ijmedinf.2020.104329
49. Berger FA, Van Der Sijs H, Becker ML, Van Gelder T, Van Den Bemt PMLA. Development and validation of a tool to assess the risk of QT drug-drug interactions in clinical practice. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. [Online] BMC Medical Informatics and Decision Making; 2020;20(1): 1–12. Available from: doi:10.1186/s12911-020-01181-3
50. Meid AD, von Medem A, Heider D, Adler JB, Günster C, Seidling HM, et al. Investigating the Additive Interaction of QT-Prolonging Drugs in Older People Using Claims Data. *Drug Safety*. [Online] 2017;40(2): 133–144. Available from: doi:10.1007/s40264-016-0477-y
51. Soiza RL, Donaldson AIC, Myint PK. Vaccine against arteriosclerosis: an update. *Therapeutic Advances in Vaccines*. [Online] 2018;9(6): 259–261. Available from: doi:10.1177/https
52. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *International Journal of Clinical Pharmacy*. [Online] Springer International Publishing; 2017;39(2): 424–432. Available from: doi:10.1007/s11096-017-0446-2

53. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Van den Bosch B, Willems R, Foulon V. A smart algorithm for the prevention and risk management of QTc prolongation based on the optimized RISQ-PATH model. *British Journal of Clinical Pharmacology*. [Online] 2018;84(12): 2824–2835. Available from: doi:10.1111/bcp.13740
54. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. [Online] 2013;6(4): 479–487. Available from: doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
55. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, Rijnbeek PR, Stricker BH. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Safety*. [Online] Springer International Publishing; 2015;38(10): 855–867. Available from: doi:10.1007/s40264-015-0316-6
56. Wylie J. Letter to the Editor RE: Incidence of Torsade de Pointes in a tertiary hospital population by Vandael et al. *International Journal of Cardiology*. [Online] Elsevier Ireland Ltd; 2018;257: 111. Available from: doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.113