

## QT longo desmascarado pela fluoxetina

*Long QT unmasked by fluoxetine*

Claudia Karina Guarino Lins<sup>1</sup>, José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos<sup>2</sup>, Heron Rhydan Saad Rached<sup>3</sup>, Elizandra Tiso Vinhas Goulart Copola<sup>4</sup>

**Resumo:** A síndrome do QT longo induzida por fármacos é uma condição potencialmente fatal, capaz de causar morte súbita como primeira manifestação clínica. Relatamos o caso de paciente jovem que evoluiu com parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular durante internação hospitalar, 24 horas após nefrolitotripsia extracorpórea. Durante a avaliação foi observado intervalo QT corrigido aumentado de 580 ms e uso de fórmula para emagrecer que continha fluoxetina 30 mg. Após suspensão da medicação houve normalização do QT, optando-se pelo uso de cardiodesfibrilador implantável pelo alto risco de recorrência da fibrilação ventricular. A síndrome do QT longo pode se manifestar após o uso de fármacos para o tratamento de outras afecções, ressaltando a importância da anamnese rigorosa em busca de antecedentes de morte súbita, assim como da realização de eletrocardiografia antes da introdução de fármacos específicos, de forma a identificar possíveis casos assintomáticos de síndrome do QT longo.

**Descritores:** Síndrome do QT Longo; Taquicardia Ventricular; Morte Súbita.

**Abstract:** Drug-induced long QT syndrome is a potentially fatal condition that can cause sudden death as a first clinical manifestation. We report the case of a young patient evolved with cardiorespiratory arrest in ventricular fibrillation during hospitalization, 24 hours after extracorporeal nephrolithotripsy. The patient had an increased corrected QT interval of 580 ms and was on weight loss medication containing fluoxetine 30 mg. The QT interval normalized after withdrawal of the medication and we chose to use an implantable cardioverter defibrillator due to the high risk of reoccurrence of ventricular fibrillation. Long QT syndrome may manifest after drug therapy for other diseases, highlighting the importance of obtaining a thorough family history of sudden death as well as an ECG before using specific drugs, to identify possible asymptomatic cases of long QT syndrome.

**Keywords:** Long QT Syndrome; Tachycardia, Ventricular; Death, Sudden.

### Introdução

A síndrome do QT longo, cuja manifestação inicial pode ser a morte súbita, é uma doença desencadeada por situações de estresse físico, emocional ou mesmo no repouso e que acomete indivíduos muito jovens, normalmente crianças e ado-

lescentes. A alta taxa de mortalidade entre pacientes sintomáticos não recebendo terapia apropriada torna inadmissível a falha em seu diagnóstico.

Com o advento da pesquisa genética, sabe-se, hoje, que existem mais de 500 mutações associadas à síndrome do QT longo. Há casos, entretanto,

Trabalho realizado no Hospital Bandeirantes, São Paulo, SP, Brasil.

1. Médica cardiologista, membro habilitado em Estimulação Cardíaca, médica do Hospital Bandeirantes, São Paulo, SP, Brasil. 2. Doutor em Cardiologia, especialista em Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca, médico da Clínica de Ritmologia Cardíaca do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. 3. Doutor em Cardiologia, coordenador médico do Setor de Cardiologia do Hospital Bandeirantes, São Paulo, SP, Brasil. 4. Cardiologista, habilitada em Estimulação Cardíaca, médica do Hospital Bandeirantes, São Paulo, SP, Brasil.

**Correspondência:** Claudia Karina Guarino Lins. Avenida Raul Lopes, 1.905 – ap. 901 – Torre Málaga – Teresina, PI, Brasil – CEP 64048-065  
E-mail: ckguarino@gmail.com

Artigo submetido em 2/2015 e publicado em 3/2015.

em que os pacientes apresentam intervalo QT normal, mas que evoluem com prolongamento desse intervalo sob condições muito específicas.

Mais de 50 medicações, muitas delas de uso comum, podem prolongar o intervalo QT em pessoas saudáveis, provocando uma síndrome conhecida como síndrome do QT longo induzida por fármacos.

Entre as medicações que prolongam o intervalo QT, incluem-se determinadas classes de antibióticos, anti-histamínicos, diuréticos, antiarrítmicos, hipolipemiantes, medicações para diabetes, bem como alguns antifúngicos, antipsicóticos e antidepressivos.

Todas essas classes de fármacos têm grande importância clínica, uma vez que, muitas vezes, são usadas simultaneamente no tratamento para doenças cardiovasculares, e sua associação pode levar a efeitos adicionais no prolongamento do intervalo QT em indivíduos saudáveis.

Em 2012, uma revisão sobre os riscos de prolongamento do intervalo QT realizada na Nova Zelândia concluiu que todos os antidepressivos podem causar prolongamento do intervalo QT, mais comumente os antidepressivos tricíclicos mas também os inibidores de recaptação de serotonina.

## Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, com 24 anos de idade, parda, sem antecedentes mórbidos, internou-se para realização de nefrolitotripsia extracorpórea. Os exames pré-operatórios encontravam-se normais, e o procedimento foi realizado com sucesso. No primeiro dia de pós-operatório foi vítima de parada cardiorrespiratória, em ritmo de fibrilação ventricular, algumas horas antes da alta hospitalar. Após ressuscitação cardiopulmonar, foi levada para a Unidade de Terapia Intensiva para investigação e tratamento.

Após monitorização, foram observadas taquicardias polimórficas frequentes (Figura 1), que evoluíam para fibrilação ventricular (Figura 2). Amiodarona foi inicialmente o fármaco escolhido para supressão da taquiarritmia; entretanto, os episódios de fibrilação ventricular tornaram-se recorrentes, sendo a paciente submetida a cerca de 40 choques de 200 J.

Durante avaliação clínica, foi observado significativo prolongamento do intervalo QT corrigido de 580 ms (Figura 3), considerando-se que no eletrocardiograma pré-operatório realizado 35 dias antes a paciente apresentava intervalo QT corrigido de 360 ms. A amiodarona foi então suspensa e iniciada a administração de sulfato de magnésio e lidocaína endovenosa. Também foi implantado marcapasso provisório para suprimir os ciclos

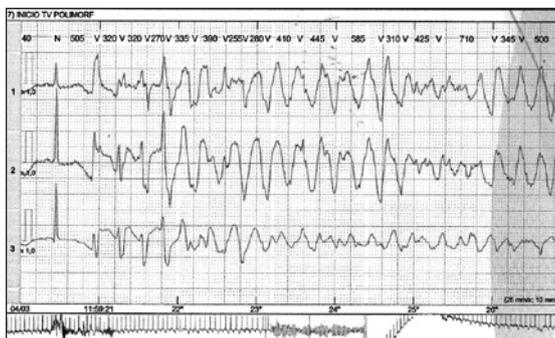


Figura 1: Episódios de *torsades de pointes* registrados em Holter.

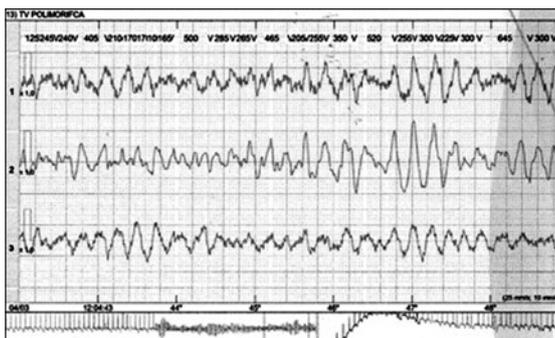


Figura 2: Fibrilação ventricular.



Figura 3: Intervalo QT medido de 580 ms após supressão de taquicardia ventricular polimórfica.

longo-curto-longo que precediam os episódios de *torsades de pointes* e fibrilação ventricular.

Com o controle dos episódios de *torsades de pointes*, foi possível a investigação diagnóstica, a qual descartou distúrbios hidroeletrólíticos, disfunções renal e hepática, isquemia miocárdica e doenças estruturais cardíacas. Durante anamnese detalhada, foi constatado que a paciente estava em uso há dois meses de fórmula para emagrecer que continha fluoxetina na dose de 30 mg/dia. Após suspensão da fórmula, houve normalização do intervalo QT corrigido em 25 dias, com valor de 360 ms (Figura 4), semelhante ao do pré-opera-

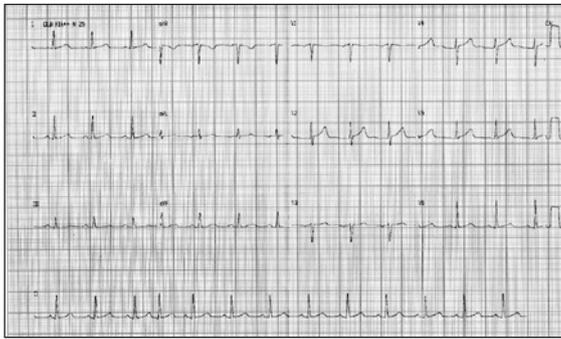


Figura 4: Intervalo QT de 360 ms, 25 dias após suspensão de fluoxetina.

tório. Após discussão clínica, optou-se pelo uso de cardiodesfibrilador implantável (CDI) de dupla-câmara para prevenção secundária de morte súbita.

## Discussão

O prolongamento do intervalo QT é uma medida do atraso da repolarização ventricular e é um marcador de risco no desenvolvimento de *torsades de pointes*, uma arritmia potencialmente fatal. A definição do prolongamento do intervalo QT depende da idade e do sexo do paciente. Aumento do intervalo QT > 500 ms ou aumento > 60 ms durante tratamento medicamentoso conferem alto risco de *torsades de pointes*<sup>1</sup>.

Fatores de risco para o aumento do intervalo QT induzidos por fármacos podem ser modificáveis ou não. Entre os não modificáveis, estão: sexo feminino, idade > 60 anos, predisposição genética, doença estrutural cardíaca, além de doenças renais ou hepáticas. Já entre os modificáveis, destacam-se: distúrbios hidroeletrolíticos, bradicardia, desordens metabólicas e interações medicamentosas<sup>1</sup>.

O Medsafe, órgão regulatório da Ministério da Saúde da Nova Zelândia, e o Medicines Adverse Reactions Committee (MARC), também subordinado ao Ministério da Saúde da Nova Zelândia, completaram recentemente uma revisão do risco de prolongamento do intervalo QT e de *torsades de pointes* associados aos antidepressivos naquele país. O MARC concluiu que tanto o prolongamento do intervalo QT como a arritmia ventricular polimórfica constituem risco de tratamento com qualquer antidepressivo<sup>2</sup>.

Antidepressivos são utilizados no tratamento de várias condições clínicas, dentre elas ansiedade e transtorno do pânico. Tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase, a primeira geração de antidepressivos, têm sido usados há mais de 60 anos, com melhora da qualidade de vida dos portado-

res dessas doenças; no entanto, apresentam graves efeitos adversos, predominantemente cardiovasculares, como prolongamento excessivo do intervalo QT e crises hipertensivas, respectivamente. Dessa forma, fármacos da nova geração de antidepressivos, como os inibidores de recaptação de serotonina, por serem seletivos para receptores cerebrais relacionados à depressão, têm sido preferíveis, em decorrência dos efeitos colaterais mais amenos<sup>3</sup>.

Uma metanálise que estudou o prolongamento do intervalo QT ocasionado por inibidores de recaptação de serotonina demonstrou aumento de 6,1 ms no intervalo QT corrigido, comparativamente ao placebo. O aumento do intervalo QT corrigido foi maior com citalopram que com sertralina, paroxetina e fluvoxamina. O aumento, embora discreto, foi estatisticamente significativo<sup>4</sup>.

Apesar de essa metanálise ter demonstrado aumento discreto do QT causado por essa classe de antidepressivos, até 2013 existiam 15 relatos de caso na literatura de prolongamento do intervalo QT evoluindo com *torsades de pointes* decorrente de inibidores de recaptação de serotonina, 6 dos quais causados por fluoxetina, 1 por paroxetina, e 8 por citalopram<sup>5</sup>.

Uma pesquisa realizada com as misturas racêmicas da fluoxetina para avaliar as concentrações cerebrais de R-fluoxetina com seu uso diário na dose de 120 mg demonstrou aumento médio do intervalo QT de 44 ms, alcançando, em um dos pacientes, aumento de 89 ms do intervalo QT, o que prova que o prolongamento do intervalo QT está associado a altas concentrações séricas desses fármacos<sup>6</sup>.

Aspectos eletrofisiológicos da ação dos inibidores de recaptação de serotonina explicam o prolongamento da repolarização. A inibição da proteína do canal de potássio, decodificada pelo gene hERG, causada pelos inibidores de recaptação de serotonina, é fortemente correlacionada a prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos e *torsades de pointes*. Ensaio eletrofisiológicos de inibição do canal hERG constituem importante componente pré-clínico de segurança de teste de novos fármacos antidepressivos<sup>7</sup>.

A manutenção de *torsades de pointes* tem sua explicação na presença de pós-despolarizações precoces e tardias, causadas pelo excessivo bloqueio hERG/I<sub>Kr</sub>, que gera aumento da heterogeneidade transmural da repolarização ventricular. Esses fenômenos são responsáveis pela iniciação, pela manutenção de *torsades de pointes* e pela indução de fibrilação ventricular<sup>8</sup>.

O tratamento recomendado para a evolução mais dramática da síndrome do QT longo, a fibrilação ventricular, é amparado pelas Diretrizes

Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis como recomendação classe Ia<sup>9</sup>. O uso de CDIs nesses pacientes é imperativo, uma vez que, mesmo no caso de QT longo induzido por fármacos, não há como restringir definitivamente a utilização de todos os fármacos que, potencialmente, podem aumentar o intervalo QT.

A síndrome do QT longo induzido por fármacos é uma condição potencialmente fatal, que pode apresentar como primeira manifestação a morte súbita. No caso relatado, apesar de não ter sido identificada mutação genética associada a síndrome do QT longo congênito, é provável que se trate dessa condição, uma vez que não houve superdosagem da medicação e, mesmo assim, o intervalo QT foi prolongado em 220 ms, sendo o intervalo QT “desmascarado” pela fluoxetina. O potencial de ocasionar arritmias ventriculares fatais em pacientes suscetíveis faz com que se torne imprescindível a realização de anamnese detalhada em busca de antecedentes de morte súbita ao se iniciar o tratamento com qualquer classe de antidepressivos. A realização de eletrocardiografia para avaliação do intervalo QT também é ferramenta útil para evitar arritmias fatais em pacientes portadores de síndrome do QT longo assintomáticos, uma vez que auxilia na condução individual do caso.

### Agradecimentos

Aos grandes mestres Silas Galvão dos Santos Filho, José Tarcísio Medeiros de Vasconcelos, Bruno Papelbaum e Carlos Eduardo Duarte, pelos

ensinamentos compartilhados e pela paciência com uma equipe ansiosa e heterogênea.

### Referências

1. Medsafe. Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes - the facts. Prescriber Update. 2010;31(4):27-9.
2. Glue P, Gale C. Do all antidepressants cause QT prolongation--how good is the evidence? *N Z Med J*. 2013;126(1369):90-1.
3. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia dos antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(2):24-40.
4. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):e441-9.
5. Kogut C, Crouse EB, Vieweg WVR, Hasnain M, Baranchuk A, Digby GC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and torsades de pointes: new concepts and new directions derived from a systematic review of case reports. *Ther Adv Drug Safe*. 2013;4(5):189-98.
6. Henry M, Schmidt M, Hennen J, Villafuerte R, Butman M, Tran P, et al. A comparison of brain and serum pharmacokinetics of *R*-fluoxetine and racemic fluoxetine: a 19-F MRS study. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1576-83.
7. Gintant G. Preclinical torsades-de-pointes screens: advantages and limitations of surrogate and direct approaches in evaluating proarrhythmic risk. *Pharmacol Ther*. 2008;119:199-209.
8. Sanguinetti M, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*. 2006;440:463-9.
9. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Vasconcelos JTM; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-e238.