

TERAPÊUTICA ANTIRRETROVÍRICA

A terapêutica antirretrovírica (TARV) transformou o curso da infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), estando, atualmente, mais de duas dezenas de fármacos disponíveis nos países desenvolvidos e apresentando as novas associações terapêuticas eficácia crescente e toxicidade decrescente. Como consequência, a esperança e a qualidade de vida dos infetados por VIH e com acesso à TARV são, atualmente, semelhantes às dos indivíduos não infetados.¹ Os avanços no conhecimento da biologia, patogénese e terapêutica de VIH e as suas consequências, dramaticamente positivas na morbilidade e mortalidade relacionadas com a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), são únicas na história da medicina.² A evidência existente para que se iniciasse TARV em doentes com contagem de linfócitos T CD4+ > 350 células/μl resultava, fundamentalmente, de estudos observacionais. Adicionalmente, estes estudos focavam-se nos riscos de SIDA e morte, não tendo abordado claramente os riscos e os benefícios do início de TARV nos doentes com contagens elevadas de linfócitos T CD4+, para os quais as complicações e a morte são largamente atribuídas a acontecimentos não relacionados com SIDA. Alguns estudos referiam que, numa tentativa de minimizar a ocorrência de efeitos, nomeadamente renais e cardiovasculares, seria de atrasar o início precoce da TARV. No entanto, rapidamente se percebeu que o uso contínuo de TARV reduziria este risco. A publicação dos resultados do estudo START (*Strategic Timing of Antiretroviral Therapy*) veio clarificar esta questão.³ De facto, as recomendações portuguesas, europeias da EACS (*European AIDS Clinical Society*) e da AIDSInfo recomendam o início de terapêutica independentemente da contagem de linfócitos T CD4+.⁴⁻⁶ Atualmente, a TARV é potente, conveniente, bem tolerada, capaz de reduzir a viremia para níveis indetectáveis em poucas semanas após o seu início, e de induzir um ganho robusto e sustentado dos linfócitos T CD4+. Apesar deste sucesso inquestionável, o problema está longe de ser resolvido, considerando, por exemplo, que há indivíduos infetados não diagnosticados, permanecendo não tratados, ou a iniciar terapêutica num estágio avançado da doença. A população subdiagnosticada e subtratada representa um reservatório que potencia o risco de transmissão de VIH.¹ A erradicação da infeção por VIH não é, ainda, atin-

gida pela TARV disponível atualmente, mesmo quando são incluídos, nos regimes terapêuticos, os novos fármacos mais potentes. O que se consegue é a supressão da carga vírica abaixo do limiar de deteção das técnicas utilizadas, atualmente, para a sua medição. Tal ocorre, principalmente, porque a população de linfócitos T CD4+ com infeção latente é constituída durante a infeção aguda e persiste, com semivida longa, apesar da supressão prolongada da viremia plasmática. Assim, os principais objetivos ao iniciar TARV são:

- Reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à infeção por VIH;
- Preservar o estado de saúde, a autonomia e a qualidade de vida dos doentes;
- Restaurar e preservar a função imunitária;
- Maximizar a supressão duradoura e sustentada da replicação de VIH;
- Prevenir a transmissão de VIH.⁴

A TARV reduziu a mortalidade e a morbilidade associadas a VIH, a transmissão perinatal e a transmissão associada a comportamentos de risco. A supressão de VIH com a TARV pode, também, reduzir a inflamação e a ativação imunitária, que parecem contribuir para maiores taxas de dano cardiovascular e noutros órgãos. A supressão máxima e duradoura da carga vírica atrasa e/ou previne a seleção de estirpes resistentes, preserva a contagem de células T CD4+ e confere benefícios clínicos significativos, todos considerados importantes objetivos terapêuticos.^{1,2,6}

De uma forma geral, os estudos demonstram que:

- A infeção por VIH não controlada pode ter efeitos deletérios em todos os estádios da infeção;
- O tratamento precoce pode prevenir o dano associado à replicação de VIH durante os estádios iniciais da infeção;
- A TARV é benéfica mesmo quando iniciada tardiamente, contudo, a terapêutica tardia pode não corrigir o dano associado à replicação vírica durante os primeiros estádios da infeção;
- A supressão vírica sustentada e contagens elevadas de linfócitos T CD4+, principalmente como resultado de uma combinação efetiva da TARV, pode atrasar, prevenir ou reverter algumas complicações, tais como as doenças renal, hepática, cardiovascular, neurológica e malignas.⁵

A supressão vírica sustentada requer a utilização de regimes terapêuticos com, pelo menos, dois e, idealmente, três antirretrovíricos (ARV) ativos de duas ou mais classes terapêuticas. Quando não se consegue atingir a supressão vírica pretendida, ou quando a mesma é perdida, é necessária alteração rápida do regime terapêutico que, mais uma vez, deve incluir, pelo menos, dois fármacos ativos.⁴⁻⁶ A redução da carga vírica abaixo do limiar de deteção num doente não tratado previamente (*naïve*) ocorre, habitualmente, nas primeiras 12 a 24 semanas após início do tratamento. Os preditores de sucesso vírico incluem:

- Regime ARV de elevada potência;
- Aderência óptima à terapêutica;
- Viremia basal baixa;
- Contagem basal de linfócitos T CD4+ elevada (>200 céls/μL);
- Redução rápida da viremia como resposta à TARV.

Para se atingirem os objetivos do tratamento, os profissionais de saúde e os doentes devem cooperar na definição de estratégias individualizadas.⁴

MEDICAMENTOS ANTIRRETROVÍRICOS

Estão aprovados mais de 20 ARV distribuídos por seis classes diferentes. Estas classes de ARV incluem os nucleosídeos/nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa (NITR), os não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNITR), os inibidores da protease (IP), os inibidores da fusão (IF), os inibidores da entrada (antagonistas do CCR5) e os inibidores de transferência de cadeia da integrase (IIN).⁷

MECANISMOS DE AÇÃO

Os ARV são classificados de acordo com o ponto do ciclo de replicação viral que inibem. A subclassificação é baseada na sua estrutura química.

A.1 Nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITR)

No interior da célula convertem-se nos derivados trifosfatados, que atuam como substrato inibidor da transcriptase reversa de VIH, bloqueando a síntese vírica do ADN e impedindo a replicação de VIH.

ARV - abacavir (ABC), didanosina (ddI), emtricitabina (FTC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT ou ZDV)

A.2 Nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa

O tenofovir disoproxil fumarato (TDF) é rapidamente absorvido, sendo hidrolisado no plasma e nas células a tenofovir. Não necessita da fosforilação intracelular inicial, é rapidamente convertido no derivado difosforilado ativo que é um inibidor potente da transcriptase reversa do vírus. ARV – TDF e tenofovir alafenamida (TAF)

B. Não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNITR)

Inibidores competitivos da transcriptase reversa de VIH, de estrutura não nucleosídica, não necessitando da fosforilação inicial. Através da ligação direta à transcriptase reversa, bloqueiam as atividades ARN e ADN – dependentes da ADN – polimerase, provocando uma rotura do local catalítico da enzima.

ARV – efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), rilpivirina (RPV) e etravirina (ETV)

C. Inibidores da protease (IP)

Inibem, reversivelmente, a atividade da protease de VIH, enzima responsável pelo processamento pós-tradução do vírus, por ligação ao seu sítio ativo. Impedem a clivagem das poliproteínas, resultando na formação de partículas víricas imaturas, não infecciosas.

ARV – atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FPV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV ou r – quando usado como potenciador farmacocinético em associação com outros IP), saquinavir (SQV) e tipranavir (TPV)

D. Inibidores da fusão (IF)

Inibem a fusão vírica e a entrada nas células por ligação a uma estrutura intermédia (HR1) da subunidade gp41 do envelope vírico, impedindo alterações conformacionais necessárias à fusão das membranas viral e celular.

ARV – enfuvirtida (T20)

E. Inibidores da entrada – antagonistas dos co-receptores CCR5 (IE)

Atuam por ligação ao co-receptor CCR5 da membrana da célula T CD4+, alterando a sua conformação, impedindo a ligação da glicoproteína-p120 do vírus ao co-receptor.

ARV – maraviroc (MRV)

F. Inibidores da transferência da cadeia da integrase (IIN)

Atuam por bloqueio da atividade da integrase, prevenindo a integração do ADN vírico no ADN celular.

ARV – raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG) e elvitegravir (EVG)

O cobicistat é utilizado como potenciador farmacocinético, não possuindo atividade antivírica intrínseca.^{1,7}

QUANDO INICIAR?

As Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2, de 2016, consideram que o início da TARV deve ser individualizado, sendo o culminar de um processo prévio de avaliação e preparação da pessoa infetada por VIH, onde devem ser incluídos os

diversos componentes essenciais à sua introdução, nomeadamente:

- Discussão com a pessoa infetada por VIH sobre os riscos e benefícios da TARV;
- Avaliação do grau de preparação da pessoa infetada por VIH em relação ao início da TARV;
- Identificação e melhoria de fatores que poderão interferir com a adesão à terapêutica, tais como acesso à medicação, existência de serviços de apoio, fatores psicossociais, utilização abusiva de drogas ou alterações do foro psiquiátrico.

A TARV deve ser disponibilizada a todas as pessoas infetadas por VIH, independentemente do valor da contagem de linfócitos T T CD4+. A TARV está fortemente recomendada às pessoas infetadas por VIH que apresentem qualquer das seguintes situações clínicas, as quais determinam a necessidade de maior rapidez do seu início:

- Doenças definidoras de SIDA;
- Gravidez;
- Doença sintomática associada à infeção por VIH, incluindo qualquer das seguintes:
 - Doença neurocognitiva associada a VIH;
 - Trombocitopenia grave associada a VIH;
 - Nefropatia associada a VIH;
 - Tumor maligno associado a VIH;
- Hepatite B crónica ou Hepatite C crónica;
- Idade igual ou superior a 50 anos;
- As pessoas infetadas por VIH com parceiros seronegativos devem ser informadas sobre a redução do risco de transmissão de VIH, após a instituição de terapêutica antirretrovírica eficaz; a TARV está fortemente recomendada em pessoas infetadas por VIH com parceiros(as) seronegativos(as);
- A decisão de início de TARV deve ser individualizada, particularmente em relação a *long-term nonprogressors* e *elite controllers*, tal como para todas as pessoas infetadas por VIH que apresentem potenciais barreiras para adesão à terapêutica.⁴

O QUE INICIAR?

O Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), no seu módulo Medicamentos ARV para o tratamento da infeção por VIH, inclui ARV com indicação aprovada em Portugal e considera os fármacos incluídos nas recomendações mais recentes do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA, com o pressuposto do seu cumprimento na individualização e na escolha das combinações terapêuticas e, ainda, na observação das condições de utilização estabelecidas pelo Infarmed na avaliação de medicamentos para utilização exclusiva em hospitais.⁷ De acordo com o Despacho n.º 2061-C/2013, o FNM é de utilização obrigatória, incluindo, apenas, medicamentos com valor terapêutico acrescentado e custo efetividade aceitável. O módulo do FNM data de 2014, pelo que, entretanto outros fármacos têm sido aprovados e alvo de avaliação prévia pela entidade reguladora. De fato, os regimes terapêuticos recomendados no tratamento de doentes adultos *naïve* com infeção por VIH, têm sofrido alterações. Na tabela 1 descrevem-se os esquemas terapêuticos propostos.⁴⁻⁶

De acordo com as Recomendações Portuguesas, os regimes de TARV recomendados resultam da associação de um ARV da coluna A com uma das coformulações da coluna B, referidas na tabela 1.4 De notar que o ABC está contraindicado em doentes HLA-B*5701 positivo.^{4-6,8} A associação ABC/3TC está recomendada em doentes com carga vírica basal <100.000 cópias/mL, com exceção da associação com DTG.⁴ Em doentes co-infetados com hepatite B, a associação de ABC/3TC deve ser prescrita em simultâneo com TDF ou entecavir. A RPV apenas deve ser utilizada em doentes com carga vírica basal <100.000 cópias/mL.⁴⁻⁶ Os esquemas contendo TDF devem ser evitados em doentes com osteoporose e é recomendada monitorização da função renal.^{5,6,9} A associação de TDF/FTC/EVG/c deve ser utilizada apenas se a taxa

TABELA 1 - REGIMES PREFERENCIAIS PARA INÍCIO DE TARV EM DOENTES ADULTOS NAÏVE COM INFEÇÃO PELO VIH

Recomendações Portuguesas ⁴		EACS ⁶	AIDSInfo ⁵
Coluna A	Coluna B		
DTG RAL	TDF/FTC ou ABC/3TC	ABC/3TC/DTG	ABC/3TC/DTG
EVG/c	TDF/FTC	TDF/FTC + DTG	TDF/FTC ou TAF/FTC + DTG
RPV	TDF/FTC ou ABC/3TC	TDF/FTC/EVG/c	TAF/FTC/EVG/c ou TDF/FTC/EVG/c
		TDF/FTC + RAL	TDF/FTC ou TAF/FTC + RAL
		TDF/FTC/RPV	TDF/FTC ou TAF/FTC + DRV/r
		TDF/FTC + DRV/r	

de filtração glomerular for > 70 mL/min e não recomendado o seu início se a taxa for <90 mL/min, a não ser que este seja o regime preferido.⁶ Alguns antirretrovíricos requerem ajuste de dose em doentes insuficientes renais.⁵

A seleção do regime terapêutico deve ser individualizada, considerando as características do doente e dos diferentes regimes terapêuticos possíveis, como potência, segurança e comodidade posológica, de forma a permitir um controlo vírico sustentado. Alguns destes fatores incluem: características do doente; carga vírica e contagem de linfócitos T CD4+ prévias ao início da TARV; resultados dos testes genotípicos de resistência; preferência do doente; previsão de adesão à terapêutica por parte do doente; comorbilidades ou outras condições clínicas (doença cardiovascular, hiperlipidemia, doença renal, osteoporose, doença psiquiátrica, doença neurológica, abuso ou dependência de drogas com recurso a terapêutica de substituição); gravidez ou potencial gravidez; co-infecções com VHB ou VHC ou tuberculose; aspetos relacionados com o esquema terapêutico (eficácia virológica, barreira genética à resistência do regime terapêutico, potencial para reações adversas medicamentosas, número de comprimidos, frequência de administração, potencial para interações medicamentosas e custo).⁵ Em circunstâncias bem definidas, é expectável que grupos específicos de doentes necessitem de ser tratados com combinações diferentes das recomendadas para a generalidade das situações, pelo que o princípio da individualização da TARV e da variabilidade da resposta individual permite a prescrição de regimes alternativos considerados adequados, desde que corretamente justificados.³

E SE FALHAR?

O insucesso do tratamento ARV está associado a um aumento do risco de progressão da doença por VIH, podendo ser definido por uma resposta sub-ótima ao tratamento. Existem várias causas para este insucesso terapêutico: problemas de adesão à terapêutica, efeitos adversos da terapêutica, problemas relacionados com a farmacocinética dos fármacos e/ou resistência aos fármacos. A deteção antecipada do insucesso terapêutico implica uma correção

TABELA 2: MEDIDAS A ADOTAR PERANTE UM DOENTE EM FALÊNCIA VIROLÓGICA⁴

Carga vírica	Atitude a adotar
>50 e ≤500 cópias/mL	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar e reforçar a necessidade de adesão à terapêutica. • Repetir a carga vírica 1 a 2 meses depois; ter presente que, nos regimes de baixa barreira genética - terceiro fármaco NNITR ou ITI - a possibilidade de seleção rápida de mutações de resistência é real e superior à dos regimes que incluem um IP/r, pelo que se deve ter uma ação mais precoce. • Avaliar possíveis interações farmacológicas e alterações da absorção dos fármacos. Ponderar a necessidade de efetuar monitorização da concentração sérica de fármacos. • Melhorar o perfil farmacocinético de um IP/r (se aplicável). • Ponderar a mudança terapêutica, sempre que possível sob orientação de teste de resistência aos antirretrovíricos.
> 500 cópias/mL	<ul style="list-style-type: none"> • Efetuar, idealmente ainda sob terapêutica ou, no máximo, nas primeiras quatro semanas após a sua suspensão, teste de resistência aos antirretrovíricos. • Modificar o regime terapêutico assim que possível. • Se não se detetarem mutações de resistência: avaliar a adesão, ponderar TDM. • Se forem detetadas mutações de resistência: mudar para um regime eficaz, baseado no resultado do teste atual, de testes anteriores e na história terapêutica; é aconselhada discussão multidisciplinar nestas situações.

desse insucesso o mais prematuramente possível. Esta resposta sub-ótima ao tratamento está geralmente associada a falência virológica, insucesso imunológico e/ou progressão clínica da doença.⁵ A falência imunológica consiste na incapacidade de obtenção de contagem adequada de linfócitos T CD4+ apesar de supressão virológica mantida. Não se recomenda a alteração do regime TARV nestas situações. A exceção ocorre no âmbito de esquemas terapêuticos que contenham TDF ou ddI, uma vez que esta combinação está associada ao declínio ou a uma subida pequena da contagem de células T CD4+.¹⁰ A falência virológica é caracterizada por uma replicação viral constante, ou pelo aparecimento de carga vírica detetável após um período de não deteção. Considera-se falência virológica quando, num doente que se encontra sob TARV há pelo menos 6 meses, a carga vírica é superior a 50 cópias VIH/mL em duas determinações sucessivas, separadas por um mínimo de 15 dias. Esta definição é válida para os esquemas terapêuticos iniciais ou de modificação, independentemente da razão que esteve subjacente à mesma.^{4-6,10}

CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce, a referenciação efetiva e o início atempado da TARV, em conjunto com modelos inovadores de assistência aos infetados por VIH, ao reduzirem os episódios de internamento hospitalar, diminuirão a toxicidade dos fármacos e evitarem o desenvolvimento de comorbilidades associadas a VIH ou outras, permitirão alcançar efeitos benéficos substanciais no controlo da infeção por VIH/SIDA. De acordo com a ONU-SIDA, para 2020 foi estabelecida uma meta ambiciosa de 90-90-90, que se baseia em que 90% das pessoas a viver com a doença conheça o diagnóstico, destas, 90% estejam a receber terapêutica antirretrovírica e destas 90% tenha a carga vírica negativa. Esta meta tem em consideração o propósito final do tratamento da infeção: a supressão vírica, que reduz consideravelmente tanto o risco de doenças e mortes relacionadas com a SIDA, como o risco de transmissão de VIH.¹¹

ÉRICA VIEGAS
Farmacêutica

Hospital de S. Francisco Xavier – CHLO
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palmisano, L, Vella, S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. *Ann Ist Super Sanità*. 2010 Jan 11;47(1):44-8.
2. Walker, BD, Hirsch, MS. Antiretroviral Therapy in Early HIV Infection. *N Engl J Med*. 2013 Jan 17;368(3):279-81.
3. The INSIGHT START study group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
4. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 2016 [Documento na Internet]. 2016 [acedido em 19/09/2016]. Disponível em: <http://www.fpccsida.org.pt>
5. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults, and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research, Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Documento na Internet]. 2016. [acedido em 19/09/2016] Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
6. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 8.0 [Documento na Internet]. 2016. [acedido em 19/09/2016]. Disponível em: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf
7. CNFT. Formulário Nacional de Medicamentos - Medicamentos ARV para o tratamento da infeção por vírus da imunodeficiência humana. [Documento na Internet]. Infarmed; 2014. [acedido em 19/09/2016]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/ESTRUTURA_E_ORGANIZACAO/CTE/Comissao_Nacional_de_Farmacologia_Terapeutica/FNM_ANEXOS/FNM_VIH_final_20150220.pdf
8. Abacavir (Resumo das Características do Medicamento) [Documento na Internet]. [acedido em 15/09/2016]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=595242&tipo_doc=rcm
9. Tenofovir (Resumo das Características do Medicamento) [Documento na Internet]. [acedido em 19/09/2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
10. GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Documento na Internet]. 2016 [acedido em 15/09/2016]. Disponível em: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiascnicas/borrador/gesida-guiascnicas-2016-br-TAR.pdf>
11. AIDS by the numbers. WHO Documento na [Internet]. 2015. [acedido em 19/09/2016] Disponível em: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015

MEDICAMENTOS E PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT

O intervalo QT é um parâmetro eletrocardiográfico que coincide com a sístole ventricular. Estende-se desde o início do complexo QRS até ao final da onda T,¹ e representa o tempo entre a despolarização e a repolarização ventricular.²

O prolongamento do intervalo QT (PIQT) pode ser origem de uma taquicardia ventricular polimórfica, denominada “torsade de pointes” (TdP),^{2,4} que pode apresentar-se como síncope, tonturas ou palpitações.³ Costuma reverter espontaneamente, mas, se se prolongar, pode degenerar em fibrilação ventricular e, em ocasiões, paragem e morte súbita cardíaca.^{2,4,7}

O PIQT é um efeito adverso de alguns medicamentos.^{2,3,8} A possibilidade de arritmias fatais associadas constitui um dos motivos de retirada do mercado de medicamentos (cisaprida, astemizol, terfenadina ou grepafloxacina).^{2,3,7} Têm surgido também alertas de segurança e restrições para fármacos com risco de PIQT relacionado com a dose (escitalopram, citalopram, domperidona ou ondansetron).³

Devido à sua correlação inversa com a frequência cardíaca, o PIQT deve ser corrigido para ser ajustado a este fator, através de diversas fórmulas.⁵ Perto de 90% da população tem um valor de intervalo QT corrigido (QTc) entre 380 e 440 milissegundos (ms), considerado normal, com valores ligeiramente mais elevados no sexo feminino.² Ainda que existam diferenças na literatura, as normas da *European Society of Cardiology* recomendam o diagnóstico de síndrome de QT longo em doentes com QTc ≥ 480 ms em eletrocardiograma (ECG) repetido (ou ≥ 460 ms em doentes com um inexplicado episódio de síncope).⁹ Prolongamento superior a 500 ms, ou aumento de mais de 60 ms relativamente ao valor de base, elevam o risco de TdP, pelo que deve ser avaliado o risco-benefício dos tratamentos com potencial de o causar e as alternativas terapêuticas.^{2,10} Alguns consideram que os métodos de medição do intervalo QT e da sua correção em função da frequência cardíaca são antiquados e proporcionam má avaliação do risco. Também podem ser usados nomogramas QT para deteção de intervalo QT anómalo.¹

A síndrome do QT longo produz-se por fatores genéticos ou adquiridos.^{1,3} A síndrome congénita é uma patologia hereditária infrequente, associada a alto risco de morte súbita.⁶ Geralmente é uma situação adquirida, sendo uma das causas mais frequentes o uso de medicamentos, especialmente se existirem fatores de risco.²

FÁRMACOS QUE PROLONGAM O INTERVALO QT

Muitos fármacos de diversos grupos terapêuticos partilham este efeito adverso.¹¹ O *Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics (AZCERT)* elabora listagens atualizadas de medicamentos associados com PIQT, classificados em três grupos: risco conhecido, possível ou condicional segundo a evidência de que possam causar TdP. Podem ser consultadas na página web *CredibleMeds®* (www.crediblemeds.org/),¹² que facilita atualizações por *e-mail*. A tabela I, elaborada principalmente com base nesta fonte, da qual procede a classificação, lista alguns dos fármacos associados com PIQT. 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 em outras fontes. Não se incluem medicamentos já retirados do mercado (astemizol, terfenadina, cisaprida) ou não autorizados em Portugal. A *CredibleMeds®* inclui ainda listagens de fármacos a evitar em doentes com síndrome de QT longo congénita (os fármacos da tabela e outros como, por exemplo, agonistas adrenérgicos beta, simpaticomiméticos ou derivados anfetamínicos). As listagens estão em contínua evolução. Devem sempre ser consultados dados atualizados e os Resumos das Características do Medicamento (RCM) de medicamentos concretos.

FATORES DE RISCO

A maioria dos doentes tratados com medicamentos que causam PIQT não desenvolvem TdP.¹⁴ Por exemplo, a amiodarona prolonga o intervalo QT basal, mas muito raramente causa TdP.^{1,15} Contrariamente, a terfenadina causa um prolongamento mínimo, mas foi retirada por frequente implicação em TdP.¹⁵ Parecem ter um papel importante certos fatores de risco, que favorecem o PIQT e a possibilidade de TdP: idade avançada,^{1,5,15} sexo feminino; bradicardia; alterações eletrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalcemia); doença cardíaca, como insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, enfarte de miocárdio ou cardioversão recente de fibrilação auricular a ritmo sinusal,^{3,5,7,14,15} hipotireoidismo;^{1,3} insuficiência hepática ou renal.^{1,3,14,15} Também favorecem a TdP a rápida perfusão intravenosa de medicamentos que prologuem o intervalo,^{3,7,15} uma alta concentração do medicamento (exceto nos antiarrítmicos classe I, como a quinidina, que originam frequentemente TdP em doses baixas) e a existência de PIQT basal.^{5,7,14,15} A utilização simultânea de medicamentos que prolongam o intervalo QT aumenta o risco

pró-arrítmico.^{3-5,7,14,15} Numa interação farmacodinâmica, o prolongamento associado a um fármaco pode aumentar por uso concomitante com outro que também o cause ou, de forma indireta, por medicamentos que causem hipocalcemia (diuréticos tiazídicos ou da ansa, corticosteróides ou agonistas beta adrenérgicos, entre outros).^{1,3,4,8} 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 citocromo P450 - CYP3A4 (macrólidos, imidazóis, inibidores da protease ou sumo de toranja, entre outros).^{1-3,7,8,14,15} Os fármacos bradicardizantes também podem influir no surgimento de TdP.⁴

OUTROS ASPETOS A CONSIDERAR

A incidência de TdP induzida por fármacos não está bem estabelecida.^{3,15} Geralmente, são efeitos conhecidos através de notificação espontânea ou de estudos caso-controlo, que não permitem estabelecer a incidência real,¹¹ que poderia estar subestimada.^{5,16} A alta mortalidade associada torna este efeito importante se o medicamento é consumido por grandes populações ou se existem alternativas mais seguras.⁸

O risco pró-arrítmico dos fármacos que causam PIQT é variável.¹⁷ A segurança e o nível de risco de muitos fármacos são controversos.¹ As agências regulamentares exigem a identificação do risco antes da aprovação do medicamento, mas não se pode excluir o surgimento pós-comercialização, que tem sido causa de restrições de uso ou de retirada do mercado.^{2,15,18} No caso dos antiarrítmicos, é usualmente realizada monitorização eletrocardiográfica e cuidadosa apreciação dos fatores de risco, como interações.^{10,17} No entanto, os medicamentos não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT estão associados a taxas aumentadas de mortalidade em doentes com um baixo risco de morte súbita cardíaca, pois em muitas ocasiões não existem estes cuidados.¹⁷

Os doentes hospitalizados apresentam maior risco, pois costumam ser mais idosos, podem ter disfunção hepática ou renal, anomalias eletrolíticas ou bradicardia, e podem ser-lhes administrados medicamentos intravenosos de forma rápida.¹⁵ Algumas instituições incorporam na prescrição eletrónica bases de dados de medicamentos com este efeito, que alertam no caso de associações perigosas. O amplo uso de fármacos que causam PIQT em doentes cirúrgicos torna necessária vigilância. Nestes doentes podem existir fatores precipitantes,

TABELA 1

ANTI-INFECIOSOS	MEDICAMENTOS PARA O SNC	APARELHO CARDIOVASCULAR	ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES	OUTROS MEDICAMENTOS
ANTIBACTERIANOS: Azitromicina (R) Bedaquilina (P) Ciprofloxacina (R) Claritromicina (R) Delamanid (P) Eritromicina (R) Levofloxacina (R) Moxifloxacina (R) Norfloxacina (P) Ofloxacina (P) Roxitromicina (R) Telavancina (P) Telitromicina (P) Trimetoprim/sulfametoxazol (C)	ANESTÉSICOS GERAIS: Propofol (R) Sevoflurano (R)	ANTIARRÍTMICOS: Amiodarona (R) Dronedarona (R) Flecainida (R) Sotalol (R)	Anagrelida (R) Bortezomib (P) Bosutinib (P) Capecitabina (P) Ceritinib (P) Crizotinib (P) Dabrafenib (P) Dasatinib (P) Degarrelix (P) Eribulina (P) Fingolimod (P) Lapatinib (P) Lenvatinib (P) Leuprorrelina (P) Nilotinib (P) Osimertinib (P) Oxaliplatina (R) Panobinostat (P) Pazopanib (P) Sorafenib (P) Sunitinib (P) Tacrolimus (P) Tamoxifeno (P) Toremfeno (P) Trióxido de arsénico (R) Vandetanib (R) Vemurafenib (P)	Alfuzosina (P) Cilostazol (R) Cocaina (R) Difenidramina (C) Hidroxizina(C)* Solifenacina (C) Mifepristona (P) Mirabegrom (P) Oxitocina (P) Papaverina (R)** Pasireotido (P) Perflutreno (P) Prometazina (P) Solifenacina (P) Tolterodina (P) Vardenafil (P)
ANTIVÍRICOS: Amantadina (C) Atazanavir (C) Efavirenz (P) Foscarnet (P) Nelfinavir (C) Rilpivirina (P) Ritonavir (C) Saquinavir (P) Telaprevir (C)	ANTIEPILEPTICOS E ANTICONVULSIVANTES: Felbamato (P) Zotepina (P)	ANTI-HIPERTENSORES E ANTIANGIOSOS: Furosemida (C) Hidroclorotiazida (C) Indapamida (C) Isradipina (P) Ivabradina (C) Ranolazina (C) Torasemida (C)		
ANTIFÚNGICOS: Anfotericina B (C) Cetoconazol (C) Fluconazol (R) Itraconazol (C) Posaconazol (C) Voriconazol (C)	ANTIDEPRESSORES: Amitriptilina (C) Citalopram (R) Clomipramina (P) Escitalopram (R) Fluoxetina (C) Fluvoxamina (C) Imipramina (P) Mirtazapina (P) Nortriptilina (P) Paroxetina (C) Sertralina (C) Trazodona (C) Trimipramina (P) Venlafaxina (P)	APARELHO DIGESTIVO		
OUTROS: Arteminól/piperacina (P) Cloroquina (R) Halofantrina (R) Hidroxicloroquina (C) Metronidazol (C) Pentamidina (R) Quinina (C)	ANTIEMÉTICOS E ANTIVERTIGINOSOS: Granisetrom (P) Ondansetrom (R) Tropisetrom (P)	Domperidona (R) Esomeprazol (C) Famotidina (P) Lansoprazol (C) Loperamida (C) Metoclopramida (C) Octreotido (P) Omeprazol (C) Pantoprazol (C)		
	OUTROS: Apomorfina (P) Atomoxetina (P) Buprenorfina (P) Dexmedetomidina (P) Donepezilo (R) Galantamina (C) Hidrato de cloral (C) Lítio (P) Metadona (R) Tizanidina (P)			

Adaptado de Crediblemeds [Nov, 2016].¹² Indicada a classificação nesta fonte: R- Risco de TdP; P- Possível risco (prolongam QT e por esse motivo têm um possível risco de TdP);

C- Risco condicional (risco de TdP em certas condições, como sobredosagem, interações medicamentosas ou quando administrados em indivíduos de alto risco)

* Classificada C na Crediblemeds; uma revisão europeia (Ref. nº 13) associa a hidroxizina com risco de PIQT e TdP, estabelecendo contra-indicações e precauções.

** Em administração intracoronária.

como bradicardia induzida por medicação, alterações eletrolíticas, PIQT basal ou uso de medicamentos com este efeito.¹⁶ Num estudo realizado em cuidados primários,¹⁸ a prescrição de fármacos que causam PIQT foi significativa, tendo em consideração que os doentes tinham outros fatores de risco.

RECOMENDAÇÕES PARA USO MAIS SEGURO

Antes do início de medicamentos que possam prolongar o intervalo QT é recomendável: avaliar os fatores de risco, pois poderiam contraindicar a prescrição; não ultrapassar a dose recomendada,¹⁸ e evitar o uso concomitante de outros medicamentos que causem PIQT ou que inibam seu metabolismo.^{3,10,14,18} Os doentes que utilizam estes medicamentos devem contactar o médico se surgirem sinto-

mas, como palpitações ou síncope, ou alterações que possam causar hipocaliemia, como gastroenterite severa ou o início de tratamento com diuréticos.²

Previamente à administração de medicamentos que possam originar PIQT pode ser realizado ECG, evitando-os em doentes com intervalo prolongado.^{3,18} Não parece prática, nem custo efetiva, a realização de ECG a todos os doentes que os utilizem, 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.² O tratamento com fármacos que prolongam o intervalo QT pode ser necessário. No entanto, deve ser garantido que os benefícios são importantes, minimizados os riscos e considerados tratamentos alternativos. Os fatores de risco mo-

dificáveis devem ser corrigidos antes do início da toma e os doentes informados do risco pró-arritmico de certos medicamentos.¹⁴

Em **conclusão**, os medicamentos são uma importante causa de PIQT e este é um reconhecido fator de risco para arritmias graves, incluída TdP. Não é possível estabelecer uma relação entre a administração de um medicamento e o aparecimento de arritmia grave. No entanto, na seleção de medicamentos deve ser considerada esta possibilidade, avaliando a predisposição do doente para o surgimento de arritmia. Os farmacêuticos podem contribuir para o controlo e prevenção dos efeitos adversos do PIQT induzido por fármacos.

AURORA SIMÓN

Farmacêutica

Centro de Informação do Medicamento
Ordem dos Farmacêuticos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. *Aust Prescr.* 2015 [acedido 15-08-2016]; 38(1): 20-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4654039/pdf/austprescr-38-020.pdf>
2. Medicamentos e Intervalo QT. *INFAC 2013* [acedido 15-08-2016]; 21(6): 40-45. Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf
3. Celaya MC, Martínez J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2013* [acedido 15-08-2016]; 21(1): 1-8. Disponível em: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/C6A41120-7788-42D3-8374-38A8F2C8D727/257184/Bit_v21n1.pdf
4. Prescrire Redaction. Torsades de pointes médicamenteuses en bref. *Interactions médicamenteuses. Le guide 2015. Rev Prescrire.* 2014;34 (374 suppl).
5. Berul CI, Seslar SP, Zimetbaum PJ, Josephson ME. Acquired long QT syndrome. *UpToDate®.* Last updated: May 2015. Disponível em: www.uptodate.com
6. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev.* 2010 [acedido 26-04-2016]; 62(4): 760-81. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993258/pdf/zpg760.pdf>
7. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal.* 2012; 2012: 212178
8. Van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 70(1): 16-23.
9. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom 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. *Eur Heart J.* 2015; 36(41): 2793-2867.
10. Baxter K. ed. *Stockley's Drug Interactions.* 9th ed. London, The Pharmaceutical Press, 2010.
11. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N, et al. Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54(2): 171-177.
12. *CredibleMeds®.* Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. [acedido a 03-11-16]. Disponível em: <https://crediblemeds.org/>
13. Hidroxizina - Restrições de utilização. *Infarmed. CI N.º 054/CD/81.7, mar 2015.* [acedido 15-08-2016]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt>
14. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J.* 2007; 153(6): 891-9.
15. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012 [acedido 15-08-2016]; 3(5): 241-53. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110870/pdf/10.1177_2042098612454283.pdf
16. Ramakrishna H, O'Hare M, Mookadam F. Ever-expanding clinical implications of QT interval prolongation. *Future Cardiol.* 2015 [acedido 15-08-2016]; 11(2): 133-5. Disponível em: <http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fca.15.6>
17. Li EC, Esterly JS, Pohl S, Scott SD, McBride BF. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. *Pharmacotherapy.* 2010; 30(7): 684-701.
18. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Menacho-Miguel D. Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT. *Farm Hosp.* 2015; 39(5): 227-39.

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEMFMACEUTICOS.PT