

Impacto do Uso de Psicotrópicos na Dispersão do Intervalo QT em Pacientes Adultos

Impact of Psychotropic Drugs on QT Interval Dispersion in Adult Patients

Bruno de Queiroz Claudio^{1,2}, Marcelle Azevedo Nossar Costa¹, Filipe Penna¹, Mariana Teixeira Konder¹, Bruno Miguel Jorge Celoria¹, Luciana Lopes de Souza¹, Roberto Pozzan², Roberta Siuffo Schneider², Felipe Neves Albuquerque², Denilson Campos Albuquerque^{1,2}

Hospital Copa D'Or/IDOR¹; Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ², Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: A dispersão do intervalo QT induzida por fármacos tem sido associada a arritmias ventriculares potencialmente fatais. Pouco se conhece sobre o uso de psicotrópicos, isolados ou em combinação com outros fármacos, na dispersão do QT.

Objetivo: Avaliar o impacto do uso psicotrópicos na dispersão do intervalo QT em pacientes adultos.

Métodos: Estudo de coorte observacional, envolvendo 161 pacientes hospitalizados em um departamento de emergência de hospital terciário, estratificados em usuários e não usuários de psicotrópicos. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de fármacos em uso foram coletados à admissão, bem como o eletrocardiograma de 12 derivações, com a mensuração do intervalo e da dispersão do QT.

Resultados: A dispersão do intervalo QT foi significativamente maior no grupo de usuário de psicotrópicos comparado ao grupo não usuário ($69,25 \pm 25,5$ ms vs. $57,08 \pm 23,4$ ms; $p = 0,002$). O intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett também se mostrou maior no grupo de usuário de psicotrópicos, com significância estatística ($439,79 \pm 31,14$ ms vs. $427,71 \pm 28,42$ ms; $p = 0,011$). A análise por regressão linear mostrou associação positiva entre o número absoluto de psicotrópicos utilizados e a dispersão do intervalo QT, com $r = 0,341$ e $p < 0,001$.

Conclusão: Na população amostral estudada, o uso de psicotrópicos se mostrou associado ao aumento da dispersão do intervalo QT, e esse incremento se acentuou em função do maior número de psicotrópicos utilizados. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):465-472)

Palavras-chave: Eletrocardiografia; Doenças Cardiovasculares; Torsades de Pointes; Fibrilação ventricular; Morte súbita.

Abstract

Background: Drug-induced increase in QT dispersion has been associated with potentially fatal ventricular arrhythmias. Little is known about the use of psychotropic substances, alone or in combination with other drugs on QT dispersion.

Objectives: To evaluate the impact of psychotropic drugs on QT interval dispersion in adults.

Methods: An observational cohort study was designed involving 161 patients hospitalized from an emergency department at a tertiary hospital, divided into psychotropic users or non-users. Demographic, clinical, laboratory data and drugs used on a regular basis were collected on admission, in addition to 12-lead electrocardiogram with QT dispersion measurement.

Results: QT dispersion was significantly higher in the psychotropic user group compared to non-users (69.25 ± 25.5 ms vs. 57.08 ± 23.4 ms; $p = 0.002$). The QT interval corrected by Bazett formula was also higher in the psychotropic drugs user group, with statistical significance. (439.79 ± 31.14 ms vs. 427.71 ± 28.42 ms; $p = 0.011$). A regression analysis model showed a positive association between the number of psychotropic drugs used and QT interval dispersion, with $r = 0.341$ and $p < 0.001$.

Conclusions: The use of psychotropic drugs was associated with increased QT dispersion and this increase was accentuated, as the number of psychotropic drugs used was higher. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(5):465-472)

Keywords: Electrocardiography; Cardiovascular diseases; Torsades de Pointes; Ventricular fibrillation; Death, Sudden.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Bruno de Queiroz Claudio •

Rua Presidente João Pessoa, 95, apto. 801, bloco 1, Icaraí. CEP 24220-330, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: brunoqueiroz@cardiol.br, b_queiroz@terra.com.br

Artigo recebido em 12/09/13; revisado em 01/11/13; aceito em 26/11/13.

DOI: 10.5935/abc.20140055

Introdução

A percepção e o interesse pela morte inesperada são seculares. A morte súbita cardíaca recebeu sua primeira definição científica em 1707 com Giovanni Lancisi¹ em seu trabalho *De subitaneis mortibus*. A causa mais prevalente de morte súbita é a doença arterial coronária, seguida das cardiomiopatias e causas primariamente elétricas do coração, destacando-se a síndrome do QT longo, congênita ou adquirida – essa última induzida por fármacos, na maioria das vezes. Dados indicam que o prolongamento do intervalo QT é um dos principais responsáveis na gênese da taquicardia ventricular polimórfica ou torsades de pointes, mesmo em corações estruturalmente normais². Esse prolongamento não é uma propriedade farmacológica atribuída apenas aos antiarrítmicos. Recente coorte americana mostrou que 5 milhões de americanos estão expostos a drogas que prolongam o intervalo QT, sendo os antibióticos e os psicotrópicos, notadamente os antipsicóticos, os mais comuns^{2,3}.

Entretanto, nem todos os fármacos que prolongam o intervalo QT aumentam o risco de arritmias ventriculares⁴. É aceito atualmente que a gênese do distúrbio elétrico está relacionada ao bloqueio das correntes iônicas dos canais de potássio, notadamente nas células M do ventrículo humano, com o subsequente prolongamento do intervalo e da Dispersão do Intervalo QT (DQT) ao eletrocardiograma (ECG), intimamente relacionado ao surgimento do tipo torsades de pointes^{4,7}.

O conceito de “dispersão do intervalo QT”, definido como a diferença entre o maior e o menor intervalo QT medidos ao ECG de 12 derivações, foi introduzido por Higham e Campbell⁸ no início da década de 1990. Inicialmente proposto como índice de instabilidade elétrica, representaria a expressão da variação regional fisiológica da recuperação da excitabilidade miocárdica.

A partir de então, a análise da DQT foi aceita como método não invasivo para a detecção da heterogeneidade da repolarização ventricular, sendo um marcador de arritmogênese, especialmente diante de um substrato isquêmico e nas arritmias ventriculares induzidas por droga. Além disso, há estudos relacionando-a como índice prognóstico na insuficiência cardíaca e na cardiomiopatia hipertrófica^{8,9}.

Pouco se conhece sobre o impacto na DQT com o uso específico dos antipsicóticos e suas associações com outros fármacos de ação no Sistema Nervoso Central ou cardiovascular.

Métodos

Caracterização do estudo

Estudo de coorte prospectivo, multicêntrico, observacional, realizado em hospital da rede particular de saúde do Rio de Janeiro, com emergência aberta, no período de setembro de 2009 a janeiro de 2013. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição (número 148/09).

População estudada

Do total de pacientes admitidos na instituição, oriundos obrigatoriamente do serviço de emergência, 194 preenchiam os critérios iniciais de elegibilidade ao estudo. Após avaliação criteriosa, 33 pacientes foram excluídos, sendo a amostra populacional composta por 161 pacientes.

Os sujeitos da investigação não sofreram intervenções decorrentes do estudo. Foi preenchido, então, pelo investigador principal um termo de responsabilidade sobre o uso das informações contidas em prontuário e banco de dados, ocorrendo assim a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo CEP da instituição.

Critérios de inclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão dos pacientes no estudo: idade > 40 anos; atendimento de emergência e subsequente admissão hospitalar por mais de 24 horas, independente do motivo da internação; realização de ECG de, no mínimo, 12 derivações na emergência; realização de exames complementares básicos (glicemia, potássio e magnésio).

Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão adotados foram: pacientes portadores de estimulação cardíaca artificial, provisória ou definitiva; portadores da síndrome do QT longo congênito; pacientes com alterações do metabolismo do cálcio; pacientes portadores de fibrilação atrial de qualquer etiologia e/ou arritmia ventricular frequente; pacientes em uso de antieméticos, procinéticos e antimicrobianos que alteram a repolarização ventricular.

Na concepção do estudo e na construção da metodologia, a utilização de drogas que influenciasses concomitantemente o intervalo QT e sua dispersão foi motivo de análise criteriosa. Assim, foram excluídos pacientes em uso contínuo de outros fármacos que prolongassem o intervalo QT, notadamente domperidona, bromoprida e metoclorpramida.

A população amostral foi estratificada em dois grupos, de acordo com a utilização ou não de psicotrópicos. O Grupo 1 (G1) foi composto de pacientes que não faziam uso de psicotrópicos, enquanto o Grupo 2 (G2) foi composto de pacientes usuários de psicotrópicos.

Procedimentos de investigação

Foram coletados dados demográficos, história clínica presente e pregressa, uso regular de fármacos e hipóteses diagnósticas na admissão. Foi definido como de uso contínuo qualquer fármaco com mais de sete dias de uso ininterrupto antes da admissão hospitalar. Todos os antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes e fármacos utilizados nas síndromes demenciais utilizados pela população amostral foram considerados. Foram considerados antiarrítmicos todos os fármacos passíveis de classificação segundo Vaughan Williams.

ECG de 12 derivações foi realizado no momento da admissão do paciente, ainda no serviço de emergência,

sendo uma rotina em qualquer paciente acima de 40 anos sintomático ou não (protocolo do processo de acreditação do hospital pela Joint Commission).

Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial consistiu nas dosagens de glicose, potássio e magnésio plasmáticos, documentados também na admissão. As glicemias encontradas não respeitaram nenhum critério de jejum. O cálcio iônico foi documentado quando solicitado pela equipe da emergência. Para as dosagens bioquímicas de magnésio e glicose, utilizou-se o analisador Vitros 250 (Johnson & Johnson, New Brunswick, Estados Unidos), pelo método de química seca. As dosagens de potássio e cálcio iônico, foram realizadas pelo analisador Gem Premier 3000 (Instrumentation Laboratory, Bedford, Estados Unidos) com o método de eletrodo seletivo. Consideraram-se os valores de normalidade desses exames aqueles determinados pelos protocolos da instituição.

Medida da dispersão do QT

O ECG de cada paciente foi registrado por aparelho convencional de três canais (HP – Hewlett Packard Company, Palo Alto, Estados Unidos), com velocidade de gravação de 25 mm/s e registro das 12 derivações consideradas convencionais (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Foram excluídos ECG que não apresentaram um mínimo de nove derivações com intervalo QT tecnicamente capazes de mensuração. O intervalo QT é medido da primeira deflexão do complexo QRS até o final da onda T, definido como ponto de encontro do ramo descendente de T à linha isolétrica. Na presença de uma onda U, o final da onda T é considerado como o nadir da deflexão formada pelas duas ondas. A presença de bloqueio de ramo não excluiu os pacientes do estudo. Os ciclos cardíacos sucedendo batimentos precoces (extrassístoles) foram abandonados¹⁰. Define-se “dispersão do intervalo QT” como a diferença entre o maior e o menor intervalo QT medido nas 12 derivações (mínimo de nove derivações).

Os ECG digitalizados foram analisados com o auxílio do software Preview® versão 5.5.2 (719.25) (Apple Inc®, Cupertino, Estados Unidos). Os traçados tiveram sua magnificação de 300% e a medida do QT foi feita de forma digital. Todos os traçados eletrocardiográficos foram digitalizados em uma resolução de 200 dpi, sendo salvos em formato JPEG para permitir o uso da ferramenta de mensuração do programa Preview®. Os ECG foram capturados pelo escâner Epson Stylus TX105 (Long Beach, Estados Unidos) e ampliados durante a digitalização. No entanto, na prática médica diária, as medidas do intervalo QT e da DQT podem ser realizadas simplesmente com o auxílio de uma lente de aumento triplicado^{8,9}. Foram realizadas duas medidas do intervalo e da DQT por quatro examinadores que desconheciam o caso clínico dos pacientes, sendo considerada para análise a média aritmética dos valores encontrados.

Diversas metodologias são descritas na mensuração do intervalo QT^{10,11}. Neste estudo, foi utilizada como método de mensuração da DQT a diferença entre o segundo

maior e o segundo menor intervalo QT (mínimo de nove derivações)^{10,11}, metodologia esta também usada por Campbell e cols.¹². Encontram-se na literatura estudos^{13,14} utilizando a medida da DQT padrão ou corrigida pela frequência cardíaca. No presente estudo, utilizou-se a dispersão padrão do QT.

Análise estatística

Para análise estatística dos dados encontrados procedeu-se às análises univariada, bivariada, de covariância e multivariada.

Análise univariada foi utilizada para a descrição das variáveis estudadas, empregando-se tabelas de frequências simples e percentual para as variáveis discretas e da média (mínimo-máximo), e representação gráfica de histogramas e *box-plots* para as variáveis contínuas. A análise bivariada foi empregada para: variáveis discretas, sendo utilizadas tabelas de contingências e os testes do qui-quadrado, exato de Fisher e ML qui-quadrado, quando indicados; e variáveis contínuas, sendo utilizados o teste t de Student, pareado ou não, e Mann-Whitney. O teste de Levene foi usado para testar se as amostras estudadas apresentavam homocedasticidade, ou seja, se tinham a mesma variância. Uma razão F significativa, nesse teste, indica que as diferenças de média, ou efeitos, provavelmente existem entre os grupos. No caso de amostras heterocedásticas, testes não paramétricos foram utilizados, de acordo com as características da variável estudada. Foram utilizados os testes de Welch e Brow-Forsythe na avaliação da média do magnésio entre os grupos.

A análise de covariância foi utilizada com modelos de regressão e Análise de Variância (ANOVA), empregando-se o ETA parcial quadrado (*partial ETA squared* – η^2), que permite inferir que proporção da variância total é atribuída à variável estudada (tamanho do efeito). Análise multivariada foi usada a partir de um modelo log-linear para variáveis discretas visando resolver e detectar a confusão de efeitos. Para evidenciar a correlação entre duas ou mais variáveis, foi usado o teste de Pearson. O modelo ANOVA foi escolhido para a análise de variância entre os grupos de estudo.

Resultados

População amostral

De um total de 194 pacientes inicialmente selecionados, 161 preencheram os critérios de inclusão estabelecidos e constituíram a população amostral deste estudo. A causa mais prevalente de exclusão foi a presença de fibrilação atrial (11) no traçado eletrocardiográfico, seguido de estimulação cardíaca artificial (7), reposição de cálcio sem o nível sérico do íon mensurado (5), extrassístoles ventriculares frequentes (4), impossibilidade técnica de análise do ECG (3), e hipercalcemia documentada (3).

A população amostral (n = 161) foi estratificada em dois grupos, segundo o uso ou não de psicotrópicos: G1 com pacientes que não usavam psicotrópicos (n = 85 pacientes) e G2 com usuários de psicotrópicos (n = 76 pacientes).

Os motivos para a admissão hospitalar dos pacientes estão apresentados na Tabela 1, por grupos. Não houve significância estatística entre os grupos.

Tabela 1 – Distribuição dos grupos estudados de acordo com os motivos de admissão hospitalar

Motivos da internação	Total	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	Qui-quadrado
Internações ortopédicas cirúrgicas	96	51 (60)	45 (59,21)	p = 0,19
Internações para cirurgia geral e urológica	32	20 (23,53)	13 (17,11)	p = 0,065
Sepse pulmonar	21	8 (9,41)	12 (15,79)	p = 0,085
Sepse urinária	12	6 (7,06)	6 (7,89)	p = 0,32
Total	161	85 (100)	76 (100)	

Fármacos utilizados pela população amostral

As Tabelas 2 e 3 apresentam respectivamente a frequência dos psicotrópicos e antiarrítmicos utilizados pela população amostral. Esse uso pode ter sido isolado ou em associações. Não houve pacientes em uso de digitálicos na população amostral estudada.

Dados clínicos e epidemiológicos da população amostral

O sexo feminino foi mais prevalente no G2, com significância estatística ($p = 0,04$). Procurou-se verificar se, no G2, a diferença por sexo teria impacto na DQT, não tendo sido apresentada diferença entre homens e mulheres em uso de psicotrópicos ($p = 0,642$). Houve correlação positiva entre a idade e o uso de psicotrópicos.

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e doença arterial coronária conhecida não apresentou diferença estatisticamente significativa entre G1 e G2.

Nas variáveis laboratoriais, todos os pacientes estudados ($n = 161$) tiveram o nível sérico de potássio, magnésio e glicemia mensurados na admissão ao serviço de emergência, não havendo diferença estatística entre os dois grupos. Foram excluídos do estudo pacientes com hiper e hipocalcemia. Cabe ressaltar que as glicemias plasmáticas não foram mensuradas em jejum. Para melhor compreender o comportamento da variância dos dois grupos, foi utilizado o teste de Levene. Dessa forma, glicose e potássio apresentaram uma distribuição homocedástica, enquanto o magnésio apresentou uma distribuição heterocedástica, tendo sido empregado o teste estatístico apropriado para cada situação.

Os resultados encontrados são demonstrados na Tabela 4.

Comportamento da dispersão do intervalo QT

DQT foi significativamente maior no grupo usuário de psicotrópicos comparado ao grupo não usuário ($p = 0,002$). O intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett também se mostrou maior no grupo usuário de psicotrópicos, com significância estatística ($p = 0,011$), conforme demonstrado na Tabela 5.

A variância foi homogênea na DQT, no intervalo QT corrigido e na frequência cardíaca entre os grupos.

Foi realizada a análise de covariância entre a idade e o uso de psicotrópicos com o propósito de determinar a média ajustada da DQT. Como medida de análise de variância, foi utilizado o η^2 . Após o ajuste da média ($G2 = 68,38 \pm 8,11$ Milissegundos – ms e $G1 = 57,85 \pm 7,22$ ms), a diferença entre os grupos permaneceu significativa ($p = 0,009$).

Análise do uso de múltiplos psicotrópicos na dispersão do QT

Na população amostral, 85 pacientes não faziam uso de psicotrópicos, 52 utilizavam um fármaco, 16 pacientes usavam dois fármacos simultaneamente, três pacientes faziam uso de três fármacos, quatro utilizavam quatro psicotrópicos e um paciente do estudo utilizava cinco psicotrópicos simultaneamente.

Um modelo de regressão linear mostrou uma associação positiva entre o número de psicotrópicos utilizados e a DQT, com $r = 0,341$. (Gráfico 1)

A intensidade da associação linear existente entre as variáveis foi quantificada. A correlação linear de Pearson demonstrou existir correlação positiva entre o número de psicotrópicos e a idade do paciente na DQT (Tabela 6). No modelo de regressão, quando são analisados os dados em conjunto, obtém-se $R = 0,329$.

Para melhor compreender a relação entre essas duas variáveis na DQT, propôs-se um modelo de regressão, seguido de um modelo ANOVA, para possibilitar a mensuração do Beta ajustado do número de psicotrópicos e idade, sendo a DQT a variável dependente.

Quando os coeficientes são ajustados, somente o número de psicotrópicos utilizados apresenta significância estatística frente à DQT ($p < 0,001$).

Da população amostral original, foi avaliado o impacto do uso simultâneo de psicotrópicos e antiarrítmicos comparado ao uso isolado dos antiarrítmicos. A Tabela 3 pormenoriza o tipo de antiarrítmico utilizado segundo a classificação de Vaughan Williams, não havendo diferença estatística entre os subgrupos estudados. O uso combinado das duas classes de fármacos aumenta de forma estatisticamente significativa o intervalo QT. Todavia, não houve diferença estatística na DQT entre os dois subgrupos (Tabela 7).

Discussão

Com o objetivo de avaliar o impacto do uso de psicotrópicos na DQT, foi necessário estudar, separadamente, as variáveis clínicas e demográficas, identificando a ação isolada e combinada desses fármacos com outras drogas de ação cardiovascular.

Nos últimos 25 anos, a DQT foi objeto de estudo de diversos autores, nos mais diversos cenários clínicos, em indivíduos normais e cardiopatas. Tran e cols.¹⁵, em estudo que avaliou a influência da idade e do sexo na DQT, concluíram que o estrogênio, embora não altere o intervalo

Tabela 2 – Psicotr3picos utilizados pela popula3o amostral

Nome do sal	Pacientes em uso	Nome do sal	Pacientes em uso
Haloperidol	1	Fenobarbital	1
Clorpromazina	1	Fenito3na	2
Levomepromazina	3	Lamotriguina	2
Risperidona	3	Carbamazepina	4
Clozapina	1	Oxcarbamazepina	2
Quetiapina	23	Gabapentina	6
Olanzapina	2	3cido valproico	4
Ziprasidona	0	Topiramato	2
Aripiprazol	0	Venlafaxina	4
Prometazina	3	Memantina	7
Amitriptilina	3	Mirtazapina	4
Imipramina	1	Duloxetina	3
Clomipramina	2	Fluoxetina	3
Doxepina	1	Paroxetina	1
Desipramina	0	Sertralina	4
Nortriptilina	1	Citalopram	6
Trazodona	1	Escitalopram	3
Bupropiona	2	Donepezil	2
Maprotilina	1	Rivastigmina	4
Nefazodona	0	Galantamina	1

Tabela 3 – Antiarr3tmicos utilizados pela popula3o amostral

Vaughan-Williams	Classe I	Classe II	Classe III		Classe IV		Total
	----	Betabloqueadores	Amiodarona	Sotalol	Diltiazem	Verapamil	
Psicotr3picos + antiarr3tmicos	0	9	6	1	4	0	20
Antiarr3tmicos	0	7	4	1	2	1	15

QT, reduz de forma significativa sua dispers3o. Em uma popula3o saud3vel, Alici e cols.¹⁶ tamb3m confirmaram esses achados. Na popula3o avaliada neste estudo, os dados encontrados foram semelhantes.

O uso de psicotr3picos 3 mais comum em mulheres idosas^{17,18} e, na casu3stica aqui estudada, h3 um n3mero significativamente maior de mulheres no G2. Nesse contexto, era esperado encontrar maior n3mero do sexo feminino no grupo de usu3rios de psicotr3picos. Por essa raz3o, analisou-se a DQT separadamente, nos homens e nas mulheres, no grupo usu3rio de psicotr3picos, tendo sido maior nos homens ($71,15 \pm 26,91$ ms) do que nas mulheres ($68,26 \pm 24,96$ ms), sem signific3ncia estat3stica. 3 conhecido que na faixa et3ria da popula3o feminina estudada, a prote3o estrog3nica n3o 3 mais t3o presente. Assim, outros mecanismos foram estudados para entender esse fen3meno. Ebert e cols.¹⁹ demonstraram em modelo animal que as correntes i3nicas em f3meas, especificamente nos canais de pot3ssio, s3o significativamente

menores que nos machos de uma mesma esp3cie de ratos. Esse efeito se acentua na presen3a de antiarr3tmicos classe III, aumentando a DQT. Dessa forma, mulheres idosas s3o particularmente mais suscet3veis a altera3o3es do QT, e esse fato deve ser considerado na prescri3o de psicotr3picos.

Em rela3o 3s comorbidades encontradas na popula3o, n3o houve diferen3a estat3stica entre o grupo de n3o usu3rio e o de usu3rio de psicotr3picos na preval3ncia de hipertens3o arterial sist3mica, diabetes melito e doen3a arterial coron3ria. Nota-se preval3ncia elevada dessas comorbidades na popula3o, respectivamente 60,2%, 24,8% e 17,4%. Isso pode estar relacionado 3 faixa et3ria da amostra, bem como pela forma de sele3o3 dos pacientes, realizada em um servi3o de emerg3ncia. O perfil de pacientes atendidos na emerg3ncia e o alinhamento da institui3o explicam o grande n3mero de pacientes cir3rgicos ortop3dicos. Cabe ressaltar que nenhum paciente foi admitido por s3ndrome coron3ria aguda, n3o sendo este, portanto, um vi3s.

Tabela 4 – Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Variável	G1 (n = 85)	G2 (n = 76)	Teste estatístico	Valor de p
Idade (anos), média ± desvio padrão	67,68 ± 12,68	74,43 ± 11,37	t = 3,540	0,001
Sexo masculino, %	50,60	34,20	$\chi^2 = 4,395$	0,04
Sexo feminino, %	49,40	65,80		
HAS, %	40	39,50	$\chi^2 = 0,005$	1
DM, %	25,90	23,70	$\chi^2 = 0,104$	0,885
DAC, %	21,20	13,20	$\chi^2 = 1,796$	0,214
Potássio, média ± desvio padrão (mEq/L)	4,29 ± 0,55	4,31 ± 0,69	F = 0,493	0,852
Magnésio, média ± desvio padrão (mg/dL)	1,88 ± 0,21	1,95 ± 0,34	F = 6,444*	0,109
Glicemia, média ± desvio padrão (mg/dL)	115 ± 40	123 ± 46	F = 1,194	0,191

* Amostra heterocedástica. HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DAC: doença arterial coronária; F: razão F de Levene.

Tabela 5 – Dados eletrocardiográficos e comportamento da dispersão do intervalo QT

Variável	Grupo 1 (n = 85)	Grupo 2 (n = 76)	Teste t Valor de p
Dispersão do intervalo QT, média ± desvio padrão (ms)	57,08 ± 23,4	69,25 ± 25,5	0,002
Intervalo QT corrigido, média ± desvio padrão (ms)	427,71 ± 28,42	439,79 ± 31,14	0,011
Frequência cardíaca, média ± desvio padrão (bpm)	79 ± 15	77 ± 18	0,379

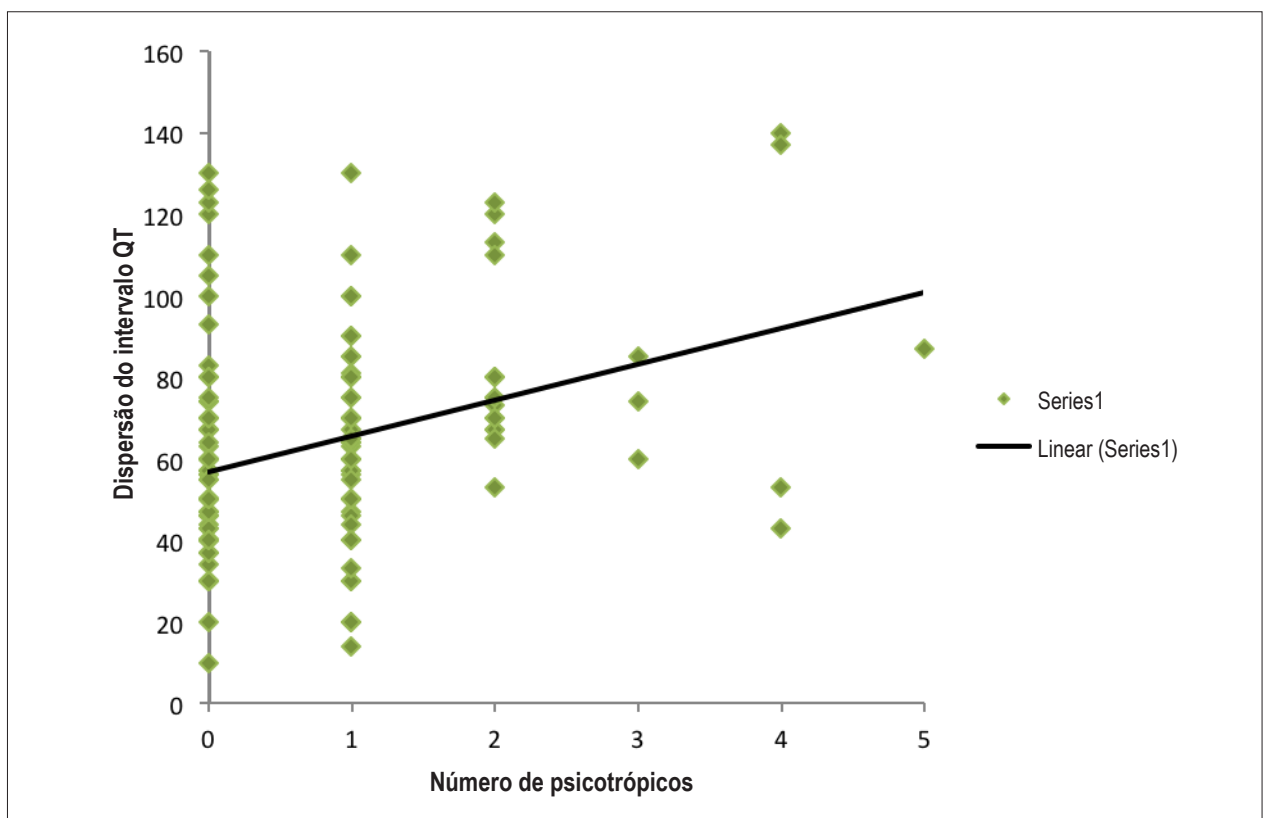


Gráfico 1 – Correlação entre número de psicotrópicos e dispersão do intervalo QT. $r = 0,341$; valor de $p < 0,001$.

Tabela 6 – Correla3o linear de Pearson entre as vari3veis estudadas

	N3mero de psicotr3picos	Idade	Freq3ncia card3aca	Pot3ssio	Glicose	Magn3sio
Pearson	0,341	0,177	-0,103	0,057	-0,054	0,095
Valor de p	< 0,001	0,024	0,195	0,471	0,495	0,232

Tabela 7 – Impacto do uso simult3neo de psicotr3picos e antiarr3tmicos vs. o uso isolado de antiarr3tmicos

An3lise de subgrupos	Amostra (n pacientes)	Intervalo QT	Valor de p	Dispers3o QT	Valor de p
Psicotr3picos + antiarr3tmicos	20	445,1 ± 23,77	0,023	63,55 ± 21,11	0,715
Antiarr3tmicos	15	421,7 ± 24,01		66,60 ± 23,22	

Importante destacar tamb3m que as doses empregadas n3o foram consideradas, por n3o se tratar de informa3o fidedigna, seja pela doen3a de base do paciente ou pela presen3a frequente de acompanhantes pouco informados sobre os f3rmacos em uso. Esse fator, associado ao grande n3mero de usu3rios de domperidona, bromoprida e metoclorpramida em regime cont3nuo, justifica o grande tempo de sele3o dos pacientes, em prol de mitigar um eventual vi3s de sele3o.

Na presente pesquisa, observou-se correla3o positiva entre uso de psicotr3picos e o aumento da DQT no ECG. Houve tamb3m uma correla3o positiva entre idade e DQT. A popula3o estudada tinha idade m3nima de 40 anos, todavia, na pr3tica, ambos os grupos tinham m3dia acima de 65 anos (G1 = 67,68 ± 12,68 anos e G2 = 74,43 ± 11,37 anos). O uso de psicotr3picos aumenta com a idade, segundo dados levantados por Maia e cols.¹⁷, semelhantemente 3 casu3stica aqui estudada. Ap3s ajuste pela idade, bem como analisando separadamente a influ3ncia da idade e do uso de psicotr3picos na DQT, observou-se que somente o uso de psicotr3picos permanecia com diferen3a estatisticamente significativa. Outros autores tamb3m confirmam esses dados. Mangoni e cols.²⁰ demonstraram que a idade n3o possui rela3o com a DQT. Na presente amostra, tanto o uso de psicotr3picos como o n3mero de psicotr3picos obtiveram correla3o positiva com a DQT. Dos 76 pacientes do grupo usu3rio de psicotr3picos, 24 usavam mais de um psicotr3pico em associa3o, correspondendo a 31,5% do grupo. Assim, 114 utiliza3o3es foram documentadas, sendo o f3rmaco mais frequente a quetiapina (20%). Foram encontrados valores de dispers3o no grupo usu3rio de psicotr3picos acima de 60 ms, o que, na maioria dos estudos desenvolvidos at3 ent3o, associa-se com aumento da morte cardiovascular. O Rotterdam Study²¹ avaliou uma coorte de 2.358 homens e 3.454 mulheres, durante per3odo m3dio de quatro anos, e observou que a presen3a de DQT > 60 ms esteve associada ao risco de morte card3aca 2,5 vezes maior, risco de morte s3bita 1,9 vez maior e risco de morte total 40% maior que o grupo com DQT < 60 ms. Na casu3stica estudada, ap3s ajuste para idade, a dispers3o m3dia do intervalo QT foi 57,85 ± 7,22 ms no grupo n3o usu3rio e 68,38 ± 8,11 ms no grupo usu3rio de psicotr3picos, confirmando o risco envolvido no uso desses f3rmacos.

Cabe ainda ressaltar que a digitaliza3o, seguida de amplia3o dos registros eletrocardiogr3ficos, permitiu um alto n3vel de resolu3o, possibilitando uma aquisi3o manual f3cil, r3pida e eficaz do intervalo QT e sua subsequente dispers3o, com desprez3vel varia3o interobservador.

Assim, o intervalo QTc e sua dispers3o devem ser motivo de minuciosa investiga3o na popula3o geral, tanto em cen3rios ambulatoriais, como cir3rgicos e de emerg3ncia^{22,23}. Os profissionais de sa3de envolvidos na prescri3o e no acompanhamento de pacientes usu3rios de psicotr3picos, especialmente os idosos, devem incluir rotineiramente o ECG na proped3utica dessa popula3o, al3m de observar com cautela a combina3o de f3rmacos utilizados.

Conclus3o

Na popula3o amostral estudada, o uso de psicotr3picos, isolados ou utilizados com outros f3rmacos, est3 associado ao aumento da dispers3o do intervalo QT. Quanto maior o n3mero de psicotr3picos utilizados, maior 3 a dispers3o do QT. Houve correla3o positiva entre o n3mero de psicotr3picos usados por paciente e o aumento da dispers3o do QT. A utiliza3o simult3nea de psicotr3picos e antiarr3tmicos est3 associada ao aumento do intervalo QT corrigido, mas n3o 3 dispers3o do QT, quando comparada ao subgrupo de pacientes que utilizam apenas antiarr3tmicos.

Contribui3o dos autores

Concep3o e desenho da pesquisa: Claudio BQ, Albuquerque DC; Obten3o de dados: Claudio BQ, Penna F, Konder MT, Celoria BMJ, Souza LL; An3lise e interpreta3o dos dados: Claudio BQ, Costa MAN, Penna F, Celoria BMJ, Souza LL, Schneider RS, Albuquerque DC; An3lise estat3stica: Claudio BQ, Pozzan R, Albuquerque FN, Albuquerque DC; Reda3o do manuscrito: Claudio BQ, Albuquerque DC; Revis3o cr3tica do manuscrito quanto ao cont3do intelectual importante: Claudio BQ, Costa MAN, Albuquerque DC.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro n3o haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Bruno de Queiroz Claudio pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

1. Timerman S, Ramires JA. Morte súbita: aspectos epidemiológicos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006;16(1):8-23.
2. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1013-22.
3. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114(2):135-41.
4. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(8):1124-52.
5. Antzelevitch C. The role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(4):H2024-38.
6. Restivo M, Caref EB, Kozhevnikov DO, El-Sherif N. Spatial dispersion of repolarization is a key factor in the arrhythmogenicity of long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(3):323-31.
7. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17(1):43-51.
8. Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J*. 1994;71(6):508-10.
9. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*. 1990;63(6):342-4.
10. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion in sinus beats and ventricular extrasystoles in normal hearts. *Br Heart J*. 1992;67(1):39-41.
11. Murray A, McLaughlin NB, Campbell RW. Measuring QT dispersion: man versus machine. *Heart*. 1997;77(6):539-42.
12. Campbell RW, Gardiner P, Amos PA, Chadwick D, Jordan RS. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J*. 1985;6 Suppl D:81-3.
13. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, Doig JC, Furniss SS, Campbell RW. Errors in manual measurement of QT intervals. *Br Heart J*. 1994;71(4):386-90.
14. McLaughlin NB, Campbell RW, Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart*. 1996;76(5):422-6.
15. Tran H, White CM, Chow MS, Kluger J. An evaluation of the impact of gender and age on QT dispersion in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001;6(2):129-33.
16. Alici G, Sahin M, Ozkan B, Acar G, Acar RD, Yazicioglu MV, et al. The comparison in reduction of QT dispersion after primary percutaneous coronary intervention according to existence of thrombectomy in ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2013;36(5):276-9.
17. Maia LC, Durante AM, Ramos LR. Prevalência de transtornos mentais em área urbana no norte de Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(5):650-6.
18. Gazalle FK, Hallal PC, Lima MS. Depressão na população idosa: os médicos estão investigando? *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):145-9.
19. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Womens Health*. 1998;7(5):547-57.
20. Mangoni AA, Kinirons MT, Swift CG, Jackson SH. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing*. 2003;32(3):326-31.
21. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20(4):278-84.
22. Hanci V, Yurtlu S, Karabağ T, Okyay D, Hakimoglu S, Kayhan G, et al. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on P wave dispersion, QT, QTc intervals and hemodynamic responses to endotracheal intubation during propofol induction: a comparative study. *Rev Bras Anestesiol*. 2013;63(3):235-44.
23. Hanci V, Yurtlu S, Aydin M, Bilir S, Erdoğan G, Okyay RD, et al. Preoperative abnormal P and QTc dispersion intervals in patients with metabolic syndrome. *Anesth Analg*. 2011;112(4):824-7.