

**Prevalência de arritmias em pacientes com Sars-cov-2 tratados com hidroxicloroquina e azitromicina****Prevalence of arrhythmias in patients with Sars-cov-2 treated with hydroxychloroquine and azithromycin**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-344

Recebimento dos originais: 25/07/2019

Aceitação para publicação: 28/08/2020

**Beatriz Gomes Dalla Justina**

Discente de Medicina

Instituição: Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ - CDB)

Endereço: R. Padre João Pímentel, 80, - Bairro Dom Bosco, São João Del-Rei - MG, CEP: 36301-158

Email: beagomesdalla@gmail.com

**Caroline Marques de Aquino**

Discente de medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (Campus Vergueiro)

Endereço: Rua Vergueiro, 235/249, Bairro Liberdade - São Paulo, 01525-000

E-mail: coralmarques99@gmail.com

**Diana Neves Ladeia**

Discente de Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)

Endereço: Rua Espanha, 765, Bairro Ingá - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-478

E-mail: diananevesladeia@gmail.com

**Eduarda Faria do Nascimento**

Discente em medicina

Instituição: Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),

Endereço: Rua Bolívia, 924, Bairro São José - Canoas, Rio Grande do Sul, 92420-170

E-mail: eduarda-fn@hotmail.com

**Gustavo Mariano Rodrigues Santos**

Formado pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Atuando como médico da estratégia de saúde de família da secretaria Municipal de Betim - MG. Endereço: rua Rio Grande do Sul, 341, bairro Universal, Betim

Email: mariano.gustavo000@gmail.com

**Israel Souza da Silva Ramos**

Discente de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA)

Endereço: Rua Sargento Vitor Hugo, 161, Bairro de Fátima, Valença-Rio de Janeiro, 27600-000

E-mail: israel-ramos@hotmail.com

**Ludmila Limpas Terrazas Binkowski**

Discente em medicina

Instituição: Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

Endereço: Av. Farroupilha, 8001- São José, Canoas - RS, 92425-020

E-mail: lud.terraa@gmail.com

**Pedro Duarte Moreira Andrade**

Discente em medicina

Instituição: Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES-UNIVAZO),

Endereço: Rua João Patrício Araújo, 170, Veneza - Ipatinga, Minas Gerais, 35164-251

E-mail: pedroduarte08@hotmail.com

**Rodrigo Silas Lara Ferreira**

Discente de medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM-SP)

Endereço: R. Dr. Almeida Lima, 1134 - Parque da Mooca, São Paulo - SP, 03164-000

E-mail: rslf2019@gmail.com

**Vinícius Catto Vaz**

Discente em medicina

Instituição: Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

Endereço: Av. Farroupilha, 8001- São José, Canoas- RS, 92425-020

E-mail: vini.catto@hotmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de narrativa a respeito da correlação entre o prolongamento do intervalo QT e desenvolvimento de Torsade de Pointes (TdP) em pacientes previamente diagnosticados com a COVID-19 e medicados com Hidroxicloroquina e Azitromicina. **METODOLOGIA:** Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed/ MedLine utilizando-se os seguintes descritores: "COVID-19", "hidroxicloroquine", "azithromycin", "QTc interval", "arrhythmias" e "cardiac" com ênfase nos resultados de até 1 ano. **RESULTADOS:** Um total de trinta e três artigos de periódicos internacionais foram selecionados, totalizando uma amostra de 1191 pacientes confirmados com COVID-19 e tratados com Hidroxicloroquina associado com Azitromicina. Estes pacientes que fizeram uso de HCQ em monoterapia desenvolveram menos anormalidades cardíacas e QTc > 500ms em comparação aos tratados com a combinação desses fármacos. **DISCUSSÃO:** O estudo identificou um prolongamento excessivo do intervalo qtc nos pacientes em uso combinado da medicação, além de algumas arritmias associadas, principalmente FA e TdP. No entanto, é necessária uma investigação mais ampla, com estudos que demonstrem eficácia no combate ao vírus sem o surgimento de efeitos deletérios. **CONCLUSÃO:** O desenvolvimento de TdP através do uso de Hidroxicloroquina + Azitromicina foi raro. Entretanto, foi significativo o número de pacientes que apresentaram prolongamento do intervalo QT, em particular aqueles que já possuíam alguma comorbidade.

**Palavras-chave:** COVID-19, Torsade de Pointes, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Intervalo QT.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** This study aims to conduct a review of the narrative in relation to the correlation between the prolongation of the QT interval and the development of Torsade de Pointes (TdP) in patients previously diagnosed with a COVID-19 and drugs with Hydroxychloroquine and Azithromycin. **METHODOLOGY:** Searches were performed in the PubMed / MedLine databases using the following descriptors: " COVID-19", " hydroxychloroquine ", "azithromycin", "QTc interval", "arrhythmias" and " cardiac " highlighted in the results of up to 1 year. **RESULTS:** A total of thirty-three articles from selected international journals, totaling a sample of 1191 patients confirmed with COVID-19 and treated with Hydroxychloroquine associated with Azithromycin. These patients who use HCQ monotherapy developed fewer cardiac abnormalities and QTc > 500ms compared to those treated with the combination of these drugs. **DISCUSSION:** The study identified an excessive prolongation of the qtc interval in patients using combined medication, in addition to some associated arrhythmias, mainly AF and TdP. However, a broader investigation is needed, with studies that demonstrate effectiveness in fighting the virus without the appearance of harmful effects. **CONCLUSION:** The development of TdP through the use of Hydroxychloroquine + Azithromycin was rare. However, the number of patients who prolonged the QT interval was significant, particularly those who already had some comorbidity.

**Keywords:** COVID-19, Torsade de Pointes, Hydroxychloroquine, Azithromycin, QT interval.

**1 INTRODUÇÃO**

Em dezembro de 2019, iniciaram-se os relatos dos primeiros casos de infecção pelo novo coronavírus (SARS-coV-2) na cidade de Wuhan, na China. A humanidade ficou atenta ao que posteriormente viria a se tornar, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma Emergência de Saúde Pública de Nível Internacional. Dessa forma, houve um expressivo aumento no número de ocorrências concomitantemente a disseminação intercontinental da doença e poucos meses depois a COVID-19 foi tipificada como uma pandemia (WU, T. C.; et al., 2020).

De acordo com Mitra RL et al. (2020), paralelo ao alastramento da enfermidade, sobreveio o crescimento da morbidade e mortalidade. Ademais, conforme Freitas ARR et al. (2020) a aplicação de indicadores do "Pandemic Severity Assessment Framework" (PSAF) mostra uma doença altamente transmissível, do mesmo modo os indicadores de gravidade clínica sugerem alta gravidade. Por fim, chegando a atingir em julho de 2020, uma marca de 15.525.057 milhões de casos e 633.656 mil mortes em todo o mundo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Conforme Talasaz AH et al. (2020), uma terapia aprovada e eficiente para pacientes com COVID-19 ainda há de surgir. Porém, existem alguns medicamentos usados no tratamento da infecção por SARS-CoV-2, dentre eles está inclusa a associação "off-label" entre o antimalárico

Hidroxicloroquina, muito usado em doenças autoimunes, e o antibiótico macrolídeo Azitromicina, ainda sem mecanismo claro. Embora, tais fármacos possuam eficácia comprovada e perfil de segurança apto em variadas situações de uso clínico, o mecanismo ação de ambos envolve o bloqueio do canal de potássio hEGR o que pode culminar no prolongamento da repolarização ventricular e causar Torsade de Pointes (TdP) (WU, T. C.; et al, 2020).

O intervalo QT engloba tanto a despolarização quanto a repolarização dos ventrículos, por isso, quando aumentado, eleva o risco de arritmias ventriculares e uma delas é a Torsade de Pointes – uma taquicardia ventricular polimórfica, cuja causa pode ser decorrente de uma síndrome de QT longo congênito ou síndrome de QT longo induzida por fármacos. Esta inclui psicotrópicos (haloperidol), procainamida, sotalol, eritromicina, amiodarona. (RODEN, M. D.; et al, 1989)

Atualmente, a Hidroxicloroquina e a Azitromicina demonstraram aumento do intervalo QT quando usadas como tentativa terapêutica em pacientes com COVID-19. (SALEH, M. et al. 2020) Para avaliar se há alteração no intervalo QT, utiliza-se parâmetros como: limite superior de 450 ms em homens, 460 ms em crianças e 470 ms em mulheres. No ECG, Torsade de Pointes é caracterizado por complexos QRS irregulares rápidos, que parecem estar se torcendo em torno da linha de base do ECG. Essa arritmia pode cessar espontaneamente ou resultar em fibrilação ventricular. (EL-SHERIF, N. et al. 2018).

Além disso, na medida que a pandemia da COVID-19 se alastra, ocorre também a disseminação de falsas notícias que levam ao uso indiscriminado de medicamentos para tratar essa doença. Com isso, fica ainda mais evidente a necessidade de inteirar-se dessa opção terapêutica e aos possíveis desfechos de seu uso durante a crise de saúde.

Considerando estes aspectos, o presente estudo tem como objetivo analisar a incidência do alargamento de intervalo QT e do Torsade de Pointes em pacientes que fazem o uso associado de hidroxicloroquina e azitromicina, bem como as comorbidades desses pacientes e como podem afetar os resultados da terapia.

## **2 METODOLOGIA**

O presente artigo tem como objetivo analisar por meio de uma revisão narrativa os efeitos da Hidroxicloroquina e da Azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19. Para isso, foi realizada uma pesquisa na base de dados virtuais PubMed (U.S. National Institute of Health) e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), usando os

seguintes descritores: “COVID-19”, “hidroxicloroquine”, “azithromycin”, “QTc interval”, “arrhythmias” e “cardiac”. A busca compilou 63 artigos que avaliavam os efeitos cardíacos da hidroxicloroquina e/ou azitromicina em pacientes infectados pelo novo coronavírus. Excluíram-se relatos de caso e 18 artigos com base na leitura de seus resumos. Também, utilizamos filtros priorizando revisões sistemáticas e ensaios clínicos que analisaram os efeitos adversos do uso desses dois fármacos em pacientes com a covid-19. Assim, chegamos ao total de 33 artigos para o estudo.

### **3 RESULTADOS**

Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais, tendo as dez obras de maior relevância dentre as trinta e três selecionadas expostas na **Tabela 1**. Além dos resultados obtidos, que correspondem a uma síntese dos principais referenciais teóricos encontrados nas buscas bibliográficas deste estudo. Todas as publicações são do tipo revisão de literatura, exceto uma que é ensaio clínico, e datadas do ano de 2020. Por fim, como exposto na tabela, a seleção contemplou artigos com publicação de autores e periódicos de diferentes nacionalidades, com predominância de obras redigidas na língua inglesa e com menos de um ano de publicação.

Tabela 1 - Síntese dos materiais analisados para produção da obra

Autor e Ano	Total avaliado	Comorbidades	Protocolos	Resultados
MERCUR O, N. J.; et al. (2020)	90 pacientes diagnosticados com COVID-19	Idade média de 60 anos, hipertensão (53%) e diabetes mellitus (28,9%), e 1 complicação cardiovascular	Todos receberam hidroxicloroquina (HDQ) e 53 (59%) receberam HDQ+azitromicina. (AZI)	De 37 pacientes recebendo HDQ em monoterapia, 7 (19%) desenvolveram QTc > 500 ms, e 3 (8%) tiveram o $\Delta$ QTc de 60 ms ou mais. Com o uso concomitante de AZI, 11 dos 53 pacientes (21%) tiveram o intervalo QT prolongado e 7 (13%) tiveram um $\Delta$ QTc de 60 ms ou mais. Dez pacientes (11%) pararam de tomar HDQ antes do dia 5 do tratamento devido ao prolongamento do intervalo QTc e desenvolvimento de torsade de pointes (TdP)
CHORIN, E.; et al. (2020)	251 pacientes com COVID-19	Idade >60 anos, Hipertensão (25,7%), diabetes mellitus (13%) e doença arterial crônica	Todos receberam combinação de hidroxicloroquina (HDQ) + azitromicina. (AZI)	4 pacientes (17,5%) morreram de problemas respiratórios ou falência múltipla dos órgãos. Um paciente com aumento extremo do intervalo QT desenvolveu TdP. Um intervalo QTc > 500 ms foi visto em 28 de 222 pacientes e em 8 pacientes, o prolongamento extremo do intervalo QTc desencadeou a descontinuação de terapia prematuramente, incluindo o paciente que desenvolveu TdP em que a terapia foi interrompida no dia 4.
DAI, M.; et al. (2020)	84 pacientes com COVID-19	Doença das vias aéreas inferiores,	HDQ/Azi via oral por 5 dias. HDQ dose de 400 mg duas vezes	Aumento do QTc de $435 \pm 24$ ms até $463 \pm 32$ ms, que ocorreu no dia 3 da terapia. Em nove (11%) daqueles pacientes, o QTc foi severamente

		como tosse não resolvida e febre persistente	ao dia no primeiro dia, seguido de 200 mg duas vezes ao dia. Az foi administrada na dose de 500 mg por dia.	prolongado > 500 ms. Não houve evento de torsades de pointes, incluindo aqueles com graves QTc prolongado. 4 pacientes morreram de falência de múltipla dos órgãos, sem evidência de arritmia e sem QTc com prolongamento grave.
SALEH, M.; et al. (2020)	201 pacientes com COVID-19	Idade > 55 anos, hipertensão (60%), hiperlipidemia (41,8%)	10 (5,0%) receberam cloroquina e 191 Hdq isoladamente. Dos 201 pacientes, 119 (59,2%) também receberam azitromicina em associação.	QTc foi menor nos tratados com cloroquina / hdq em monoterapia quando comparados ao tratamento combinado. Houve necessidade de descontinuar a hdq devido ao aumento do intervalo QT em 7 (3,5%) pacientes com QTc médio de $504,4 \pm 39,5$ ms. 18 pacientes tiveram QTc > 500ms. Além do prolongamento do intervalo QT, houve 17 casos de fibrilação atrial e não houve incidência de TdP ou de morte por arritmia.
MARAJ, I.; et al. (2020)	91 pacientes COVID-19	Hipertensos, diabéticos e com insuficiência renal	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Prolongamento excessivo do QTc ocorreu em 23% dos que receberam hidroxicloroquina / azitromicina, aumentando de 437 para 504 ms. Em 14% da coorte, o QTc excedeu 500 ms. Arritmias ventriculares ocorreram em dois pacientes, um paciente apresentou TdP e o segundo paciente desenvolveu TV polimórfica que degenerou em FV

JANKELSON, L.; et al. (2020)	84 pacientes com COVID-19	Insuficiência renal aguda (IRA) 40% e Hipertensão 30%	Hidroxicloroquina e azitromicina	QTc aumentou de 435 ms para um máximo de 463 ms após 3 dias, com aproximadamente 12% desenvolvendo QTc > 500 ms. IRA foi o mais forte preditor do desenvolvimento da síndrome do QT longo adquirido. Dois pacientes tratados com uma dose alta de cloroquina (1 g duas vezes ao dia) desenvolveram arritmia ventricular. Nenhum outro paciente estudado desenvolveu arritmia.
CAVALCANTI, A. B.; et al. (2020)	Entre 504 pacientes com Covid-19, somente 217 receberam a combinação	Idade > 50 anos, hipertensão (37,3%), diabetes mellitus (18,4%)	Todos 217 receberam hidroxicloroquina + azitromicina	Não houve melhora significativa dos pacientes em tratamento com HDQ + AZI em comparação ao grupo controle. Mais eventos adversos em pacientes que receberam hidroxicloroquina mais azitromicina (39,3%) do que naqueles que não receberam nenhum dos medicamentos em estudo (22,6%). Prolongamento do QTc foi mais comum em pacientes que receberam HDQ + AZI do que em pacientes do grupo controle. 5 pacientes faleceram no hospital durante o estudo.
MOSCHINI, I, L.; et al. (2020)	113 pacientes confirmados com COVID-19	Idade > 60 anos, hipertensão (28%), diabetes mellitus (14%)	Grupo de tratamento com hidroxicloroquina + azitromicina	QTc > 500 ms foi observado em 23 (20%) pacientes. O risco de desenvolver QTc > 500 foi maior em pacientes com valores basais prolongados de QTc ( $\geq 440$ para mulheres e $\geq 460$ ms para homens). A função renal prejudicada $<60$ ml / min estava relacionada ao risco de desenvolver um intervalo QTc > 500 ms. Um paciente teve taquicardia ventricular não sustentada após 4 dias, tendo que interromper o tratamento e 2 vieram à óbito por falência múltipla de órgãos

RAMIREDDY, A.; et al. (2020)	98 pacientes sendo 73 COVID-19 + e 25 suspeitos	Idade > 60 anos, Hipertensão (32,2%)	Entre os 98 pacientes, 60 receberam combinação de HDQ + AZI.	12% dos pacientes atingiram prolongamento crítico do QTc > 500 ms. As mudanças no QTc foram mais altas com a combinação medicamentosa em relação às drogas individuais e ao grupo controle. Nenhum paciente manifestou TdP ou morte súbita.
------------------------------	---	--------------------------------------	--	---

Autor e Ano	Ensaio clínico com coelhos e camundongos
UZELAC, I.; et al. (2020)	<p>No experimento, a HCQ aumentou o ciclo de estimulação (CL) mínimo em que era possível estimular o coração, ou seja, à medida que o comprimento de onda aumentava, mais fácil era de obter bloqueio de condução por períodos mais longos, predispondo o coração a arritmias. Por outro lado, taquicardia / fibrilação apareceu em ambos os corações com HCQ e foi induzível em CLs mais longos.</p> <p>Observou-se uma possível relação danosa entre HCQ e hipocalemia.</p>

Fonte: DN Ladeia, 2020.

Ao analisar a tabela e os artigos, foi possível notar que o desenvolvimento de TdP em pacientes com prolongamento excessivo do intervalo qt foi inexpressivo em relação ao total de pacientes que tiveram o alargamento devido à associação de hidroxiclороquina/azitromicina (RAMIREDDY, A.; et al, 2020). Além disso, inúmeros autores apontam que as comorbidades pré-existentes mais comuns em indivíduos infectados pela COVID-19 são hipertensão, diabetes mellitus e insuficiência renal e que elas podem influenciar na piora do quadro, no desenvolvimento de alguns sintomas e em efeitos adversos específicos (MERCURO, N. J, et al., 2020; MARAJ, I, et al., 2020; MOSCHINI, L.; et al, 2020).

**4 DISCUSSÃO**

O vírus SARS-CoV-2 emergiu da China em dezembro de 2019 e, posteriormente, resultou em uma explosão de terapias propostas para o tratamento do vírus. Entre essas terapias, agora as mais comumente utilizadas e estudadas são a cloroquina / hidroxiclороquina com e sem azitromicina (YAO, X.; et al., 2020). Até o momento, existem poucos dados clínicos acionáveis sobre a eficácia da utilização desses medicamentos em humanos infectados pelo vírus SARS-CoV-2. No entanto, diversos artigos têm relatado a relação direta entre o uso associado ou não desses medicamentos com o prolongamento do intervalo QT, origem de arritmias ventriculares, especialmente TdP e morte súbita (SALEH, M.; et al, 2020).

A Torsade de Pointes (TdP) é uma forma de taquicardia ventricular polimórfica que ocorre no cenário de prolongamento do intervalo QT, caracterizado por torção gradual e alteração de amplitude dos complexos QRS ao redor de uma linha isoeétrica que termina espontaneamente ou degenera a fibrilação ventricular em cerca de 10% dos casos (RODEN, D. M., 2016). Tradicionalmente, os agentes prolongadores do intervalo QT são evitados em indivíduos com QTc > 500 ms devido a um aumento de 2 a 3 vezes no risco de TdP com esses intervalos (VAN LAECKE, S.; et al., 2019). A maioria desses medicamentos causam prolongamento do intervalo QT ao bloquear o gene humano relacionado ao éter-a-go-go (*HERG*) e os canais de potássio voltagem dependentes, resultando no alongamento das repolarizações ventriculares e na duração do potencial de ação ventricular. De maneira semelhante, isso pode resultar na reativação do influxo de cálcio, causando atividade precoce pós-despolarização, assim um gatilho pós-despolarização precoce e oportuno, na presença de um intervalo QT prolongado, pode resultar em TdP (PRIORI, S.; ZIPES, D., 2009)

Nosso estudo identificou que o desenvolvimento de TdP pelos pacientes infectados pela COVID-19 e com intervalo QT prolongado foi raro. No entanto, foi possível perceber um expressivo número de pacientes com o prolongamento do intervalo QTc presente quando em uso da associação medicamentosa de hidroxiclороquina/azitromicina (MERCURO, N. J.; et al., 2020). Nesse sentido, pode-se apontar que, embora a diferença entre o uso isolado de cada medicamento não seja muito significativa, o uso concomitante de ambos está associado a uma mudança maior no intervalo QTc (DAI, M.; et al, 2020). Esse fato, eleva a possibilidade de consequências mais danosas à saúde do paciente, como origem de arritmias e morte súbita, mesmo em poucas ocasiões.

Além disso, é válido destacar a associação do prolongamento excessivo do intervalo QTc à presença de comorbidades. Pelos dados analisados, pode-se destacar que os pacientes

que apresentaram maiores probabilidades de desenvolvimento de afecções cardíacas em decorrência do uso de HDQ/AZT também possuíam outras complicações tais como hipertensão, diabetes mellitus, idade avançada, QTc basal prolongado (> 500 milissegundos), função renal comprometida (TFG <60 mL / minuto) e uso concomitante de um medicamento prolongador do QTc, particularmente amiodarona. (MARAJ, I.; et al., 2020).

Embora o estudo aponte para uma baixa probabilidade de desenvolvimento de TdP, ela se apresentou em alguns pacientes. Como exposto na Tabela 1, 11% dos pacientes em um dos estudos necessitaram interromper a terapia com HDQ antes do prazo final devido ao prolongamento do intervalo QTc e o desenvolvimento de Torsade de Pointes (MERCURO, N. J.; et al., 2020). Além disso, outro estudo demonstrou que houve um paciente com aumento extremo do intervalo QT, culminando no desenvolvimento de TdP (CHORIN, E.; et al., 2020). Por fim, em um terceiro estudo, um paciente apresentou TdP devido à terapia combinada de HDQ/AZT e um segundo paciente desenvolveu TV polimórfica que degenerou em FV, uma das complicações mais agressivas (MARAJ, I.; et al., 2020). Isso nos permite afirmar que, mesmo sendo baixo, o risco existe e pode gerar consequências desastrosas a alguns dos pacientes.

Outrossim, é pertinente mencionar que a Hidroxicloroquina também foi recomendada para ser usada como agente profilático contra a COVID-19 em algumas populações específicas de alto risco, como profissionais de saúde assintomáticos envolvidos no atendimento de casos suspeitos ou confirmados em laboratório, mesmo havendo uma escassez de evidências para apoiar a eficácia clínica da HCQ na prevenção da COVID-19 (SHAN, S.; et al., 2020).

Considerando os estudos atuais, notamos que embora os pacientes experimentem prolongamento do intervalo QTc, especialmente quando a terapia combinada é utilizada, o risco de morte arritmica ou TdP não aumentou, assim como de morte súbita (CAVALCANTI, A. B.; et al., 2020). Entretanto, é necessária uma investigação mais aprofundada dessa terapia combinada, especialmente devido à falta de ensaios clínicos randomizados que demonstrem eficácia no combate ao vírus sem o surgimento de efeitos deletérios (SALEH, M.; et al., 2020). Além de que, alguns fatores, como a variação nos padrões de dosagem e a duração do tratamento podem ocasionar alguns percalços ao paciente e a terapêutica, podendo, por exemplo influenciar o momento em que o ECG com o intervalo QTc longo pode ser observado (RAMIREDDY, A.; et al., 2020).

Nossos resultados, portanto, dão maior apoio aos documentos de orientação que pregam ações mais cautelosas no futuro próximo e estão alinhados com as orientações recentes da

Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, desencorajando o uso de hidroxicloroquina e azitromicina fora de um hospital ou ambiente de teste, onde há supervisão estreita pelos especialistas da área (FDA, 2020).

Existem certas limitações em nossa análise. Primeiro, o tamanho da amostra pesquisada nas revisões é relativamente pequeno, com cerca de 1191 pacientes ao total confirmados com COVID-19. Segundo, não delimitamos um grupo de tratamento apenas com HCQ ou azitromicina para sabermos o efeito isoladamente dos medicamentos. Além disso, nossa revisão se concentrou principalmente na população geriátrica e, portanto, é questionável a generalização dos efeitos para populações especiais, como gestantes, lactantes e pediátricas.

## 5 CONCLUSÃO

Considerando a importância epidemiológica da COVID-19, é de grande relevância a busca por dados que demonstrem a segurança dos medicamentos que estão sendo usados para um possível tratamento. O desenvolvimento de TdP através do uso de Hidroxicloroquina + Azitromicina foi raro. Todavia, percebeu-se um expressivo número de pacientes com prolongamento do intervalo QT. Expressivo número de paciências com prolongamento do intervalo QT e com presença de comodidades comuns, como: hipertensão, diabetes mellitus, idade avançada, função renal comprometida (TFG <60 mL / minuto) e uso concomitante de um medicamento prolongador do QTc, particularmente amiodarona. A eficácia dessa terapia ainda necessita ser comprovada. Devido a isso, caso o paciente infectado com COVID-19 venha precisar a fazer uso, é recomendável que seja em pacientes que estejam internados no hospital para haver monitoramento com eletrocardiograma.

## REFERÊNCIAS

CARRON, J.; et al. Clinical guidance for navigating the QTc-prolonging and arrhythmogenic potential of pharmacotherapy during the COVID-19 pandemic. **Irish Journal of Medical Science**, 2020.

CAVALCANTI, A. B.; et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, 2020.

CHORIN, E.; et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. **HeartRhythm Society**, p.03-09, 2020.

CHORIN, E.; et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. **Nature Medicine**, v. 26, n.2, p. 808-809, 2020.

DAI, M.; et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. **Medrxiv**, v. 11, 2020.

EL-SHERIF, N.; et al. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. **Pacing Clinical Electrophysiology**, v. 41, 4<sup>a</sup> ed, p. 414-421, 2018.

FDA, 2020. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>>

FREITAS, A. R. R.; NAPIMOGA, M.; DONALISIO, M. R. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 29, n. 2, 2020.

GÉRARD, A.; et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. **Therapies**, 2020.

JANKELSON, L.; et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. **HeartRhythm Journal**, v. 17, 5<sup>a</sup> ed, 2020.

MARAJ, I.; et al. Incidence and determinants of QT interval prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 31, 8<sup>a</sup> ed, 2020.

MERCURO, N. J.; et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Jama Cardiology**, v. 323, n.1, p. 1834-1836, 2020.

MITRA, R. L.; et al. “An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine.” **HeartRhythm case reports**, vol. 6, p. 244–248, 2020.

MOSCHINI, L.; et al. Effects on QT interval of hydroxychloroquine associated with ritonavir/darunavir or azithromycin in patients with SARS-CoV-2 infection. **Heart and Vessels**, 2020.

PRIORI, S.; ZIPES, D. Morte cardíaca súbita: um manual para a prática clínica. **John Wiley & Sons**, 2009.

RAMIREDDY, A.; et al. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. **Medrxiv**, v. 11, 2020.

RODEN, D. M.; et al. Electrophysiology, Pacing and Arrhythmia. **Clinical Cardiology**, v. 16, 9<sup>a</sup> ed, p. 683-686, 1993.

RODEN, D. M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. **The Journal of Physiology**, v. 594, 9<sup>a</sup> ed, p. 2459-2468, 2016.

SALEH, M.; et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. **American Heart Association Journals**, v. 13, 6<sup>a</sup> ed, 2020.

SHAN, S.; et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, p. 215-220, 2020.

TALASAZ, A. H.; et al. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective. **Cardiovasc Drugs Ther**, 2020.

UZELAC, I.; et al. Fatal arrhythmias: Another reason why doctors remain cautious about chloroquine/hydroxychloroquine for treating COVID-19. **HeartRhythm Journal**, v. 17, 5<sup>a</sup> ed, 2020.

VAN LAECKE, S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. **International Journal of Clinical and Laboratory Medicine**, v. 74, 1<sup>a</sup> ed, p. 41-47, 2019.

VOURI, S. M.; et al. An evaluation of co-use of chloroquine or hydroxychloroquine plus azithromycin on cardiac outcomes: A pharmacoepidemiological study to inform use during the COVID19 pandemic. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 16, n.4, p. 437-604, 2020.

YAO, X.; et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, 15<sup>a</sup> ed, p. 732-739, 2020.

WU, T. C.; et al. Controle do Intervalo QT para Prevenção de Torsades de Pointes Durante uso de Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina em Pacientes com COVID 19. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 114, n.6, 2020.