

PSICOFÁRMACOS E MORTE SÚBITA

SUSANA VAZ CARREIRO, RUI ROCHA MARTINS, ÁLVARO DE CARVALHO
Serviço de Psiquiatria. Hospital São Francisco Xavier. Lisboa

RESUMO

A morte súbita associada a psicofármacos é uma questão que se coloca na prática clínica e é amplamente discutida actualmente na literatura mundial. Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão da bibliografia recente (até fins de 2004). A literatura centra-se, essencialmente, na associação da morte súbita inexplicável com os antipsicóticos e, em menor grau, com os antidepressivos tricíclicos, havendo poucas referências às outras classes de psicofármacos. Ao longo das últimas décadas foram descritos vários mecanismos, contudo, a literatura recente reporta-se sobretudo à morte súbita cardíaca, por indução de arritmias, discutindo-se como mecanismo possível o prolongamento do intervalo QTc, por inibição dos canais de potássio, conduzindo, embora nem sempre, ao risco de desenvolvimento de *Torsade de Pointes* e, consequentemente, a morte súbita. Discutem-se também os factores de risco associados, uma vez que estas ocorrências são raras e como tal crê-se que possa haver potenciação de diversos factores. Em sequência consideram-se algumas recomendações para diminuir os riscos de morte súbita.

Finalmente considera-se a casuística do Departamento de Psiquiatria do Hospital de S. Francisco Xavier, quanto a mortes súbitas ocorridas na Unidade de Internamento de Agudos, no intervalo de cinco anos (Janeiro de 1999 a Dezembro de 2004).

Palavras Chave: psicofármacos, *Torsades de Pointes*, morte, súbita, factores de risco

SUMMARY

PSYCHOTROPIC DRUGS AND SUDDEN DEATH

Sudden death associated with psychotropic drugs is an issue in clinical practice which is currently debated worldwide in the literature. The objective of this work is to review recent literature on the issue (up to the end of 2004). The literature focuses mainly on the association between unexplained sudden death and antipsychotics and, to a lesser degree, tricyclic antidepressants; there are few references to other classes of psychotropic drugs. Over the last few decades various causal mechanisms have been proposed. However, recent literature refers mostly to sudden cardiac death induced by arrhythmias, and discusses, as a possible mechanism, the prolongation of the QTc interval due to the inhibition of potassium channels, leading to the risk of developing *Torsade de Pointes* which can result in sudden death. Although these cases of sudden death are rare, associated risk factors are also discussed because it is believed that a combination of several of these factors may increase the risk. We go on to consider recommendations to diminish the risk of sudden death. Finally, we review sudden death cases that have occurred in the last 5 years in the Acute Psychiatric Ward of S. Francisco Xavier Hospital (January 1999 to December 2004).

Key words: psychotropic drugs, *Torsades de Pointes*, death, sudden, risk factors

INTRODUÇÃO

Definição e Dimensão do problema

O Royal College no seu relatório faz referência a duas definições de morte súbita:

- uma de 1984 de Brown e Kocsis: *morte ocorrendo instantaneamente ou em 24 horas após o início da doença aguda e,*

- uma segunda de 1994, de Jusic e Laden: *morte súbita inesperada e inexplicada pode definir-se como a morte na hora subsequente ao início de sintomas, que é, quer inesperada em relação ao grau de incapacidade antes da morte, quer inexplicada porque a investigação clínica e autópsia não identificaram causa plausível*^{1,2}. Ambas excluem suicídio, homicídio e acidente.

Desde 1960 que esta entidade aparece associada aos antipsicóticos¹. Em 1987 a APA pronuncia-se sobre esta controversa questão; dez anos mais tarde o Royal College of Psychiatry também elabora um relatório sobre o tema (revisto em 2000), partilhando ambos as mesmas conclusões: os dados existentes eram insuficientes para provar uma maior mortalidade entre os indivíduos a fazer antipsicóticos em relação à população em geral, aceitando-se contudo a existência de evidência indirecta de possível ligação, considerando-se ser necessária mais investigação^{1,2}. Salientam também a importância de não haver fármacos seguros e de que é necessário avaliar os riscos mas também os benefícios, face ao riscos da própria doença em si.

A análise dos trabalhos publicados recentemente e referenciados na pesquisa, fornece os seguintes dados:

- A morte súbita inexplicada ocorre 2,39 vezes mais em populações a fazer antipsicóticos em doses moderadas do que em populações que não fazem medicação³, embora só se tivessem registado 15 eventos em 10 000 pessoas durante os anos de observação^{1,4}.

- Outro artigo refere que uso de antipsicóticos está associado a um aumento de três vezes do risco de morte súbita cardíaca⁵.

- Indivíduos com esquizofrenia a fazerem terapêutica, têm maior taxa de paragem cardíaca e arritmias ventriculares do que o grupo de controlo (com *ratios* variando entre 1,7 a 3,2), apresentando uma taxa de mortalidade com *ratios* variando de 2,6 a 5,8, questionando os autores se a causa é a própria doença ou a terapêutica⁶.

- A agência de controlo de medicamentos no Reino Unido até 1996 registou 31 casos de morte súbita inexplicada e 63 de paragem cardíaca fatal ou arritmia, associados aos antipsicóticos¹.

ETIOPATOGENESE

FISIOPATOLOGIA - As arritmias têm sido consideradas como o mecanismo mais plausível pelo qual os antipsicóticos possam causar morte súbita inexplicada, embora outros mecanismos tenham sido propostos como a vasodilatação periférica conduzindo a hipotensão e colapso cardiovascular, as discinésias respiratórias que alteram a coordenação dos músculos respiratórios implicando asfixia e a distonia orofaringolaríngea, levando à obstrução aguda das vias aéreas. Está descrito um caso de distonia laríngea provocada por haloperidol^{1,7}.

Miocardite aguda e cardiomiopatia também foram implicadas nas mortes súbitas associada a clozapina mas esta é reconhecida na autópsia^{1,8}. Outra hipótese teórica é a de que a cardiomiopatia possa aumentar o efeito pro-arritmico da clozapina embora não existam dados inequívocos de que esta provoque arritmias cardíacas fatais¹.

O Royal college no seu relatório faz referência a autores que acrescentam como mecanismos possíveis de causas de morte súbita a hiperpirexia, as convulsões^{2,9}, a aspiração e asfixia e a inibição dos centros regulatórios cerebrais².

Outra causa de morte que é frequentemente confundida com morte súbita cardíaca é o tromboembolismo pulmonar⁹⁻¹¹ sendo este também passível de detecção na autópsia. O tromboembolismo venoso (inclui tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda) é um efeito adverso, potencialmente fatal, dos antipsicóticos. Está mais associado a antipsicóticos de baixa potência e às fenotiazinas. A clozapina foi associada a casos de TEP e de miocardite relacionada com embolização da artéria pulmonar. Há risco aumentado de tromboembolismo venoso idiopático nos primeiros três meses de exposição aos antipsicóticos convencionais. Contudo a evidência de ligação causal permanece inconclusiva¹⁰.

Na literatura mais antiga há referência a cinco casos de morte com associação de levomepromazina intramuscular a benzodiazepinas, por obstrução das vias aéreas¹² e a casos de morte por aspiração ou asfixia com fenotiazinas, desconhecendo-se o mecanismo de morte; este mesmo artigo refere um caso de flufenazina induzindo um síndrome semelhante a paralisia bulbar com disfunção laríngea e/ou faríngea¹³.

Aumento do QTc - Tem sido uma das questões sobre as quais mais se tem publicado recentemente.

O QT é o intervalo do electrocardiograma que vai desde o início do QRS até ao fim da onda T. Corresponde ao início da despolarização ventricular (movimento para dentro das células dos iões sódio) até ao fim da repolarização ventricular (movimento de saída dos iões de potássio, ini-

cialmente contrabalançado pela entrada de íons de cálcio, mas dominando no final a saída de potássio, conduzindo a célula ao potencial de repouso). Como o QT varia com a frequência cardíaca, utiliza-se QTc (Qt corrigido) pela fórmula de Bazett ($QTc=QT/RR$)¹⁴.

O QT também é influenciado pelo aumento de peso (um aumento de 10 kg corresponde a um aumento de 5 mseg no QT)¹. Os valores normais para a mulher são QT < 450 mseg e no homem QT < 430 mseg, sendo preocupantes acima dos 450 mseg¹⁴.

Os antipsicóticos e os antidepressivos tricíclicos estão correlacionados com o prolongamento iatrogénico do QT no ECG, que por sua vez está associado a taquiarritmia ventricular polimórfica perigosa, denominada *Torsade de Pointes* (TdP), que pode levar a fibrilhação ventricular e morte súbita (MS). Embora a TdP possa remitir espontaneamente é potencialmente letal pois pode progredir para fibrilhação ventricular. Pode ser assintomática ou dar palpitações e numa minoria de episódios precipitar a morte súbita².

As arritmias têm sido consideradas como o mecanismo mais plausível pelo qual os antipsicóticos podem causar morte súbita não explicada¹.

O intervalo QT quando aumentado é implicado como factor de risco de TdP e MS¹⁵⁻¹⁹, mas nem todas os fármacos que aumentam o QT produzem TdP e MS⁴.

O risco de TdP aumenta com o aumento do QT mas a relação não é linear¹.

O QTc difere consoante a derivação em que é medida; esta dispersão quando marcada pode reflectir um estado pró-arritmico². Metade dos casos reportados ocorre no mês subsequente ao início da terapêutica ou ao aumento da dose.

O risco TdP é considerado quando há:

- aumento absoluto do QTc, ou a baixa frequência cardíaca, QT não corrigido maior que 500 m seg (com maior significado prognóstico)¹⁸;
- alteração individual no QTc maior que 60 ms eg relativamente às medidas antes do início do fármaco.

Contudo, TdP pode ocorrer com valores de QTc mais baixos¹.

O prolongamento do QT pode advir não só da diminuição da corrente de repolarização levada a cabo pelos canais de potássio, como também de um aumento das correntes de despolarização (aumento da entrada de cálcio ou sódio) ou de ambas^{15,20}. Assim, o efeito dos psicotrópicos vai depender do equilíbrio entre a inibição das várias correntes de entrada *versus* a inibição das correntes de saída¹⁵.

Sabe-se que os antidepressivos tricíclicos actuam pri-

maricamente a nível dos canais de sódio (propriedade quinidina-like dos tricíclicos) e secundariamente nos de cálcio e de potássio. Os antipsicóticos actuam a nível dos canais de potássio, deixando o tecido ventricular vulnerável a despolarizações precoces¹⁴.

O mecanismo mais descrito na literatura prende-se com a inibição dos canais de potássio.

Alguns artigos afirmam mesmo que todas as drogas que causam *Torsade de Pointes* (TdP) bloqueiam os canais de potássio^{1,4,21}.

Descobriu-se que muitos dos fármacos que inibem os canais de potássio também inibem o HERG (gene que codifica as subunidades do canal de potássio), sendo esta provavelmente a causa da síndrome do QT longo adquirido. Muitos neurolépticos e antidepressivos tricíclicos bloqueiam o HERG (bloqueio que parece ser maior para os antipsicóticos) e potencialmente medeiam alterações da repolarização associadas ao risco de TdP^{15,22}. A relação tricíclicos/QT é mais complexa, pois se houver bloqueio do HERG e, concomitantemente, bloqueio dos canais de cálcio, o potencial de acção é encurtado, razão pela qual alguns fármacos que bloqueiam o HERG não dão aumento do potencial de acção¹⁵. Desta forma, o bloqueio combinado dos canais de potássio e cálcio reduz o risco pro-arritmico associado ao prolongamento do QT¹.

A associação do prolongamento do QT com risco de mortalidade, em alguns antipsicóticos é maior que para os tricíclicos¹⁵.

Salienta-se que as arritmias podem desenvolver-se através de outras vias, como a aceleração ou supressão da condução no nódulo auriculoventricular. Portanto a segurança da droga não pode ser avaliada apenas com base no efeito sobre o QT.

PSICOFÁRMACOS - As diferentes classes de psicofármacos e mesmo os diferentes fármacos da mesma classe estão associados a riscos diferentes¹⁵.

ANTIPSICÓTICOS - De acordo com um estudo referido por Bazire S.²³ o maior risco de prolongamento do QTc é da Tioridazina, seguida pelo Pimozide, Sertindole, Droperidol e Haloperidol, algum com Ziprazidona (sem evidência de induzir torsade de pointes) e ausência de associação com Olanzapina, Quetiapina e Risperidona. Outros estudos referem maior risco de aumento do QT com tioridazina e droperidol, risco intermédio para cloropromazina e pimozide e menor para haloperidol.

As **fenotiazinas** de baixa potência e em doses elevadas podem provocar *Torsade de Pointes* (TdP)⁴. Um estu-

do de morte súbita associada ao uso de antipsicóticos e antidepressivos, realizado na Finlândia, durante três anos, revelou que de 49 mortes, em 46 foi documentado o uso de fenotiazinas, sobretudo de tioridazina – envolvida em 50% dos casos e destes em 75% era o único antipsicótico utilizado²⁴. De facto a **Tioridazina** tem sido associada a morte súbita, provavelmente por arritmia^{1,20}, mesmo em doses terapêuticas e, por maioria de razão, em *overdose* (aumento do QTc descrito com doses de 10 e 50 mg, sendo dose dependente)^{1,4,9,15,16,23,25}.

Bazire, também fala, em relação à tioridazina, de um estudo *de caso controlado que mostrou uma associação específica entre a morte súbita inexplicável em doentes psiquiátricos internados, provavelmente através de arritmia induzida por fármacos, verificando-se uma clara associação com morte súbita, com um risco de 1/1000 camas/ano (abaixo dos 65 anos) ou 12/1000 camas/ano (acima dos 65 anos)*²³.

O **Pimozide** está associado a alterações cardíacas graves e morte^{1,4}.

O **Droperidol e Sertindole** foram retirados do mercado europeu em 2001, e nos Estados Unidos a FDA fez uma advertência do risco do Droperidol, por associação com vários casos de arritmia e morte^{1,4,15,16,26}. Apenas um artigo refere que aplicando os critérios de medicina baseada na evidência, a evidência não é convincente para uma relação causal entre administração terapêutica do droperidol e eventos cardíacos ameaçadores da vida²⁷.

O **Haloperidol** tem sido associado a arritmia e morte súbita em pequenas séries de doentes⁴, em dose terapêutica e em *overdose*, em administração oral e endovenosa (ev)^{4,15,16}. No estudo acima referido realizado na Finlândia, das 46 mortes associadas aos antipsicóticos verificou-se que o haloperidol esteve envolvido em 13%, em politerapia, enquanto para a tioridazina o registo foi em 61% de casos e em monoterapia¹. O risco parece ser maior para as butirofenonas, com baixas doses e uso a curto prazo (utilização menor ou igual a 90 dias), embora no uso a longo prazo o risco se mantenha elevado⁵.

Está descrita a associação de TdP e haloperidol endovenoso em unidades de cuidados intensivos, com doses superiores a 35 mg em 24 horas, essencialmente quando administradas em menos de seis horas¹⁶.

Noutro estudo o prolongamento do QT com haloperidol não pareceu maior que o provocado pela tioridazina²³.

A **Clorpromazina e Sulpiride** estão associados a TdP, mas com grau de risco incerto¹. Há referência a seis casos de arritmia ventricular e dois casos de TdP associadas à clorpromazina²⁰. Contudo, noutro estudo refere-se que a clorpromazina não se encontra associada a aumento do QT¹⁵, enquanto em um outro se refere a associação do sulpiride a morte súbita⁴, embora em algumas revisões se afirme que *não há registo de problemas específicos*²³.

Também foram reportados casos de morte súbita associados à **Levomepromazina**²³. Fenitiazinas de elevada potência têm sido menos frequentemente implicadas em alterações do ECG²⁰.

A **Ziprasidona** não tem, até agora, casos descritos de arritmias graves ou morte, nem mesmo em *overdose*, segundo os ensaios clínicos, embora provocando prolongamento do QT (menor que a tioridazina e o sertindol), que não é dose dependente^{1,4}; contudo a maioria dos dados provêm de ensaios clínicos com populações mais seleccionadas e a morte súbita só se torna aparente vários anos após comercialização. Por isso alguns autores consideram que o seu efeito a nível do QT é indicativo de risco de arritmia e morte súbita¹. É contra-indicada em indivíduos com história de prolongamento do QT, enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca descompensada ou em indivíduos que utilizam fármacos que aumentam o QT²⁰.

No que respeita aos restantes neurolépticos atípicos, não foi estatisticamente provada a sua associação com prolongamento do QT e morte súbita¹⁵.

A **Risperidona*** parece prolongar ligeiramente o QT mas sem evidência de associação a arritmia e morte súbita⁴; só está descrito um caso de morte súbita sem evidência de TdP ou fibrilhação ventricular. Parece ser descrita sem grandes riscos, incluindo administração no idoso^{4,28}. Contudo um artigo refere um aumento do QTc no idoso e em *overdose*, e refere que a risperidona tem base (juntamente com ziprasidona e olanzapina) para impacto no QTc, sendo preocupante em indivíduos com defeito genético dos canais iónicos; contudo acaba concluindo que não tem efeitos significativos no QTc, nas doses usualmente utilizadas na clínica¹⁶.

Um artigo refere que foram reportados casos de prolongamento do QT e morte súbita com a Risperidona, mas em casos em que havia hipocaliemia, contudo, os autores colocam a hipótese de esta ter efeitos electrofisiológicos que predisponham para a arritmia. Concluem referindo que

* Segundo nota do Infarmed: ensaios clínicos demonstraram um aumento de acidentes vasculares cerebrais em doentes idosos com demência medicadas com risperidona... um medicamento autorizado para o tratamento de perturbações do comportamento em doentes com demência; não há dados suficientes para confirmar a possibilidade de existirem quaisquer diferenças nos riscos identificados entre os antipsicóticos atípicos e os antipsicóticos convencionais; *recomendam que esta seja administrada com precaução em doentes com antecedentes de acidentes cerebrovasculares ou com risco aumentado destas situações (circular n° 030/004)*

esta tem efeito semelhante à classe II dos antiarrítmicos e que esses efeitos só são observados em concentrações clinicamente relevantes; essas ações aumentam o risco em indivíduos específicos, como os metabolizadores lentos ou em associação com fármacos com interações²⁹.

A **Clozapina** está associada a morte súbita, em maior percentagem (2,5 a 3,8 vezes) do que outros psicofármacos^{1,30}, sendo os efeitos colaterais cardíacos relevantes a taquicardia e hipotensão postural²³. Não há dados inequívocos de provocar arritmias fatais, contudo apresenta outros efeitos cardíacos associados a morte súbita como a miocardite aguda e cardiomiopatia^{1,8,31}. O seu efeito no QT é controverso, sendo descrita sem associação a aumento no QTc³², embora se descreva um aumento raramente patológico que o próprio autor refere ser questionável¹ enquanto noutro estudo se descreve risco possível de prolongamento do QTc e morte súbita em terapêutica a longo prazo (mais de seis meses)¹⁶.

A **Zotepina** provoca um modesto efeito no QT mas sem efeito proarrítmico provável; segundo a monografia, estatisticamente significativo¹.

Os outros atípicos (**Olanzapina****, **Quetiapina** e **Amisulpride**) são descritos sem grandes riscos cardíacos^{1,4,18}. Contudo um artigo descreve a olanzapina com possível risco (em relação a prolongamento do QT e morte súbita) em terapêutica a longo prazo (maior que seis meses) e a quetiapina segura em uso clínico mas associada a aumento do QT em *overdose*¹⁶.

ANTIDEPRESSIVOS

a) Antidepressivos tricíclicos - estão associados a risco de morte súbita em *overdose* e arritmia por aumento do QTc^{15,22}, aumento do risco de morte em indivíduos com doença cardíaca isquémica e aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio^{16,33}.

O risco de Morte Súbita Cardíaca parece ser dose dependente, com doses superiores a 100 mg de amitriptilina ou equivalentes (doses menores sem evidencia de risco)³⁴:

- **Desipramina e Imipramina** têm história de morte em crianças^{15,16,35-37}.

- **Imipramina, Desipramina, Clomipramina e Nortriptilina** encontram-se associados a aumento do QTc, mas aparentemente menos significativo do que outras alterações noutros parâmetros do ECG¹⁶.

- **Doxepina** tem poucos dados mas parece ser semelhante aos outros antidepressivos tricíclicos.

- **Maprotilina** com tendência a aumentar o QTc, e a **Amitriptilina** tem tido resultados controversos sobre os seus efeitos nos diferentes parâmetros no ECG, alguns referindo aumento do QT e outros não referindo ser significativo esse aumento, sendo aconselhado cuidados no uso da Amitriptilina por possíveis alterações electrocardiográficas¹⁶.

- Descritos como associados a possível risco (associado ao prolongamento do QT como risco de morte súbita), mesmo em uso por curto espaço de tempo (4-12 semanas), temos a **Amitriptilina, Imipramina e Doxepina** no adulto e a **Desipramina e Nortriptilina** na criança e no idoso¹⁶.

- Descritos como maior risco de provocar TdP, foram descritas a **amitriptilina** e a **maprotilina** em estudos de caso, mas os casos de TdP associadas aos tricíclicos ocorreram quando havia outros factores de risco³⁸.

Acresce salientar que os tricíclicos também provocam atraso da condução aurículo-ventricular que pode levar em *overdose* a bloqueio completo de ramo ou a arritmias de reentrada ventriculares¹⁵. Também podem provocar bloqueio de ramo, hipotensão¹⁷, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, taquicardia e síncope¹⁵

- b) Trazodona** - encontra-se associada num estudo a aumento do QT e noutros dois não; com risco possível apenas descrito em uso endovenoso¹⁶.

- c) Mirtazapina** - está associada a arritmias graves, mas sem casos de morte; três dos quatro casos em associação com outras medicações¹⁶. Noutros estudos sem alterações no ECG, num dos quais com doentes com doença isquémica cardíaca.

- d) IMAO, Mianserina Venlafaxina e Bupropiona** - não apresentam efeitos significativos¹⁶, sendo estes dois últimos associados a aumento QT em *overdose*.

Os **SSRI** são descritos como seguros, estando apenas o **Citalopram** associado a aumento do QTc em *overdose*¹⁶. Também há referência, num artigo, a casos fortuitos de síncope e arritmia com **Fluoxetina**¹⁵.

ESTABILIZADORES DO HUMOR

Têm baixo efeito no QT, mas não noutros parâmetros cardíacos²³.

- a) Lítio e Carbamazepina** estão associados a altera-

** Segundo nota do Informed : ensaios clínicos demonstraram aumento do risco de acontecimentos adversos cerebrovasculares e de mortalidade (duas vezes maior) em doentes idosos com demência medicados com olanzapina. Esta não está autorizada no tratamento da demência relacionada com psicose e/ ou alterações do comportamento. Os riscos identificados para a olanzapina não podem ser excluídos para outros neurolépticos atípicos ou convencionais. (circular n° 027/2004)

ções da condução sino-auricular³⁹. A carbamazepina é também descrita como possível risco em terapêutica de longo prazo (maior que seis meses, no que respeita ao prolongamento do QT como risco de morte súbita)¹⁶. Já o **Valproato** não apresenta efeitos cardíacos³⁹.

b) Gabapentina e Topiramato têm informação insuficiente. A **Lamotrigina** não tem alterações do QT, mas tem casos de emergência associados a bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau¹⁶.

c) Tem sido questionada a influência dos antiepilépticos na morte súbita dos doentes com epilepsia⁴⁰. Contudo, um artigo mais recente afirma que não há risco aumentado com nenhum antiepiléptico em particular⁴¹.

BENZODIAZEPINAS

Há pouca informação disponível. Apresentam-se como relativamente seguros^{16,23}, embora contra-indicadas na insuficiência pulmonar aguda. Um estudo em idosos mostra que o **Temazepam** (acima de 30 mg/d) provoca diminuição da pressão sistólica e aumenta a frequência cardíaca²³; o **Lorazepam** é associado a aumento do QTc; o **Midazolam** apresenta resultados controversos (eventual aumento do QT)¹⁶.

Medicações que parecem reduzir ou ter efeito nulo no QTc: sertralina e paroxetina (em três estudos cada), citalopram (dois estudos), bupropiona (dois estudos), aripiprazol (dois estudos), fenelzina (um estudo)¹⁶. Outras medicações sem efeitos significativos no QTc são Nomifensina e Zimeldina¹⁶.

FACTORES DE RISCO ASSOCIADOS

É aparente que o prolongamento do QT ocorre numa minoria significativa de doentes psiquiátricos, sendo os antipsicóticos a causa principal^{1,18,21}. Contudo as arritmias e MS são raras, pelo que parece ser necessário um ou mais factores de risco para precipitar a arritmia em indivíduos com prolongamento do QT^{1,2,15,42}.

Síndrome do QT Congénito^{1,14,20,43} - É uma patologia autossómica dominante com uma frequência de 1/5000, que resulta de um defeito nos canais iónicos cardíacos. O aumento do QT deixa o indivíduo vulnerável a TdP, que pode ser despoletada por exercício físico ou emoções, ocasionando síncope. Pode surgir em qualquer idade até à meia-idade. Muitas vezes confundido com perturbação convulsiva.

Predisposição Individual^{1,15,17,21} - Parece poderem existir mutações genéticas silenciosas (associadas ou não

aos genes que originam o síndrome congénito), mas que cursam assintomaticamente (às vezes inclusive depois dos 40 anos) até que surja um desencadeante. Estes indivíduos são susceptíveis de desenvolver TdP induzida farmacologicamente.

Patologia Cardíaca (risco 3,5 vezes maior)^{1,3,4,9,14-16,20,21,44-46} - História de insuficiência cardíaca, isquémia miocárdica aguda ou crónica, arritmias (incluindo bradicardia), hipertensão arterial e hipertrofia cardíaca, constituem factores de risco.

É importante salientar que frequentemente os doentes psiquiátricos têm mais factores de risco de patologia cardiovascular, como é o caso dos doentes esquizofrénicos, com elevada prevalência de fumadores (factor também apontado como aumentando o risco), vida sedentária, má dieta e abuso de álcool e drogas.

Desiquilíbrio Hidroelectrolítico^{1,4,9,14,15,20} - Hipocaliémia e hipomagnesémia estão associadas a prolongamento do QT; torna-se importante não esquecer que diarreia, vómitos ou mesmos fármacos como os diuréticos podem provocar estas alterações. Salienta-se um estudo que refere que os indivíduos muito agitados teriam uma diminuição do potássio. Os mesmos autores referem também que os doentes no serviço de urgência e internados teriam prolongamentos do QT, pensando-se que a hipocaliémia possa contribuir para isso.

Sobredosagem - O aumento do QT é dose-dependente^{1,20}. Desta forma crê-se que as mortes por sobredosagem sejam devidas a prolongamento QT e consequente arritmia. É de salientar que foram observadas arritmias ventriculares com sobredosagens de tioridazina, haloperidol, sulpiride, mesoridazina, pimozide, clorpromazina, sertindole e remoxipride¹.

Sexo Feminino^{1,4,14,15} - A mulher tem um QT mais longo. Parece haver uma maior susceptibilidade a TdP uma vez que 70% dos casos ocorrem em mulheres.

Contenção - Na população em geral o exercício extenuante e o stress psicológico podem associar-se a MS. A contenção em doentes agitados está associada a morte súbita cardíaca. Parece haver um aumento da adrenalina e noradrenalina, que conduzem a aumento da instabilidade do miocárdio, com arritmia fatal. Nestas situações o risco é aumentado pelo uso de terapêuticas em doses elevadas e por via parental^{1,47,48}.

Uso de Drogas^{1,2} - O álcool e o uso de drogas contribuem para MS, pois o seu uso crónico está associado ao aumento do QT. A cocaína provoca vasospasmo coronário, podendo conduzir a morte súbita.

Disfunção Hepática e Renal^{1,4} - Alteram as concentrações plasmáticas dos fármacos.

Idoso^{1,4,14,21} - A idade associa-se a um aumento do QT e muitas vezes a disfunção hepática ou renal. Concomitantemente verifica-se frequentemente polimedicação, com riscos de interações medicamentosas.

Metabolizadores Lentos^{1,2,14,15,20,35} - Existem polimorfismos genéticos do citocromo P450 hepático, conduzindo a menor capacidade de metabolização do fármaco, como é o caso da tioridazina, metabolizada por CYP2D6 que é deficiente em 7-10% da população caucasiana, e numa pequena percentagem de asiáticos e negros. Nos orientais pode chegar a 15% de alterações no metabolismo dos antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos, pela CYP2D6.

Outras Doenças Orgânicas - Doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) (Acidente Vascular Cerebral (AVC), infecções, traumatismos) podem prolongar o QT via sistema nervoso autónomo. Também doenças metabólicas e endócrinas (diabetes, hipercolesterolémia, obesidade, hipotiroidismo, alterações da hipófise) podem também ser factores de risco de prolongamento do QT por alterações electrolíticas ou por doença cardiovascular^{14,20}.

Diagnóstico Psiquiátrico²⁰ - A depressão é considerada um factor de risco independente para a mortalidade súbita cardíaca¹⁵ e está associada a maior probabilidade de desenvolvimento de doença cardíaca isquémica³³. Parece haver um desequilíbrio entre o sistema nervoso simpático e o parassimpático, que tornaria o indivíduo mais susceptível a fibrilhação ventricular^{33,49}. Há estudos que mostram diminuição da função vagal cardíaca em indivíduos deprimidos com e sem doença cardíaca¹.

É referido por outros autores aumento da mortalidade cardiovascular e morte súbita não só em indivíduos com depressão mas também com ansiedade⁵⁰.

Os indivíduos com perturbação de pânico têm uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, o que constitui um factor de risco de morte súbita cardíaca. Parece haver um aumento da actividade simpática nestes indivíduos⁵¹.

Modulação Simpática - Segundo Witchel, o desequilíbrio da actividade autonómica cardíaca pode constituir um factor de vulnerabilidade às arritmias induzidas por inibição dos canais de potássio. Na doença coronária o aumento da actividade simpática conduz a arritmias ventriculares.

Parece haver um aumento noradrenérgico quer na depressão quer na esquizofrenia, pelo que é possível que a medicação que induz risco arritmogénico seja potenciada pela inibição da recaptção da noradrenalina. Ainda segundo o mesmo autor, a estimulação noradrenérgica diminui o prolongamento do potencial de acção ao aumentar a

frequência cardíaca, mas ao aumentar o cálcio potencia as despolarizações precoces e o risco de arritmia. Pelo contrário, o aumento da actividade serotoninérgica diminui a actividade simpática¹⁵.

Efeitos Vagais na Arritmogénese - No seu artigo Witchel fala também dos efeitos vagais, como opondo-se à actividade simpática e diminuindo a arritmogénese, o potencial de acção e a acção ionotrópica negativa. A acetilcolina em modelos animais parece inibir o bloqueio dos canais de potássio. Isto torna-se importante face a medicações com efeitos de bloqueio dos canais de potássio e simultaneamente efeitos anticolinérgicos, particularmente importante no idoso, que apresenta diminuição da função vagal¹⁵.

Interações Farmacocinéticas - Podem verificar-se por inibição do seu metabolismo ou por competição pelo substrato dessa enzima.

As interações mais importantes dizem respeito às isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4. Salientam-se as interações entre os antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos (ADT), SSRI e β -bloqueantes via CYP2D6, sendo a interacção antipsicóticos - ADT a de maior significado clínico. No que respeita à CYP3A4 salienta-se a interacção dos antipsicóticos com as benzodiazepinas e anticonvulsivantes (associação clozapina e benzodiazepinas com risco de paragem cardiorespiratória; clozapina e carbamazepina com maior risco de neutropénia; pimozide e flunitrazepam risco de bradicardia). Quanto à CYP1A2 salienta-se a interacção antipsicóticos e fluvoxamina²⁰.

Apesar de estarem descritas muitas interações há poucos registos dos efeitos cardiovasculares destas. Um artigo na literatura refere que há cerca de 12 casos de prováveis interações quer farmacocinéticas quer farmacodinâmicas ou ambas, salientando a associação fenotiazinas de baixa potência com ADT ou β -bloqueantes (via CYP2D6) e antipsicóticos (haloperidol e pimozide) com inibidores da CYP3A4 como a claritomicina²⁰.

Desta forma no Reino Unido é contra-indicada a associação do Pimozide (que é metabolizado pelo CYP3A4 tal como pelo CYP2D6), com outros fármacos que inibam estas duas vias de metabolização^{1,4}. A TdP ocorre com associação de substratos da enzima CYP3A4 (antihistaminicos, cisapride e pimozide) com inibidores da enzima como macrólidos, antifungicos, antagonistas dos canais de cálcio e sumo de uva²⁰.

Também é contra-indicada a co-prescrição de Tioridazina com inibidores da CYP2D6 (SSRI, ADT, β -bloqueantes), dado o aumento do risco de MS por TdP^{9,52}.

Salienta-se que a Ziprasidona é metabolizada quer

pelo CYP3A4 quer pela via aldeído-oxidase, para a qual não há inibidores conhecidos, tornando este fármaco menos susceptível a interações farmacocinéticas¹.

A Fluoxetina aumenta os níveis dos tricíclicos¹⁵.

Interações Farmacodinâmicas - O efeito dos antipsicóticos no QTc é potenciado pelo uso de outros fármacos que aumentam o QTc (Quadro I)^{1,4,15}. Esta associação deve ser evitada essencialmente com ziprasidona, pimozide e tioridazina¹.

Quadro I - Drogas associadas com o prolongamento do QT (1, 4, 16)*

Antiarrítmicos	Classe 1 a Disopiramida Procainamida Quinidina	Classe 3 Amiodarona Bretílio Dofetilida Sotalol
Antihistamínicos	Astemizol (retirada no UK e EU) Terfenadina (retirada no UK e EU) Difenidramina	
Agentes antimicrobianos	Fluoroquinolonas Grepafloxacina Levofloxacina Sparfloxacina Macrólidos Clarithromicina Eritromicina Antifúngicos Ketoconazole Fluconazole	Antimaláricos Cloroquina Halofantrina Quinino Outros antimicrobianos Cotrimoxazol Pentamidina Espiramicina Clindamicina Amantidina Ampicilina
Antagonistas do Cálcio	Prenilamina (retirada no UK) Terodilina (retirada no UK)	
Miscelânea de drogas não psicótropas	Cisapride (retirada no UK e EU, e uso restringido) Probutol Salbutamol Vasopressina Terbutalina, Fenoterol, Suxametonio, Organofosfatos, Furosemido	
Antidepressivos tricíclicos e fármacos relacionados	Amitriptilina Clomipramina Doxepina	Imipramina Maprotilina Nortriptilina
Antipsicóticos típicos	Clorpromazina Droperidol (retirada no UK) Flufenazina Haloperidol Mesoridazina	Pimozide Sulpiride Tioridazina Trifluoperazina Perfenazina
Antipsicóticos atípicos	Sertindole (voluntariamente suspenso na Europa) Ziprasidona	
Miscelânea de fármacos psicótropos	Hidrato de cloral Lítio	
Efeito no QT em overdose	Citalopram Trazodona	Quetiapina Venlafaxina
Efeito no QT quando associada:	A outros factores- carbamazepina A outras drogas - clozapina, lítio, fluoxetina A hipocaliémia - zimeldine A doença das artérias coronárias ou levodopa - pergolide	

* Esta lista não é exaustiva e é apresentada para indicar a diversidade de drogas envolvidas. As drogas listadas diferem em relação ao seu efeito no prolongamento do QT. Algumas têm efeitos importantes, enquanto outras têm efeitos menores.

A Tioridazina está contra-indicada em co-prescrição com antidepressivos tricíclicos, maprotilina, fenotiazinas e pimozide¹.

A co-prescrição também se encontra associada ao risco de arritmia por desequilíbrio electrolítico¹.

POLIFARMÁCIA de ANTIPSICÓTICOS – A prescrição de mais que um antipsicótico é comum, embora haja pouca evidência que suporte esta prática, que se constatou ser factor de risco independente para a morte (efeito tóxico aditivo)^{1,32}.

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

A nível ambulatorio^{1,4,14,16,19,39,46}

- Ponderar as indicações e apurar história prévia de resposta a antipsicóticos
- Rastrear todos os indivíduos para factores risco e factores precipitantes (história de síncope, história familiar de síndrome QT longo ou morte súbita, e pesquisa de outros factores de risco para TdP e combinação com drogas que favoreçam o TdP, ou provoquem interações farmacocinéticas); São indivíduos susceptíveis aqueles que se encontram a fazer digoxina.
- Fazer ECG de base sempre que clinicamente possível e monitorização do ECG; um ECG com QTc normal não exclui a possibilidade de um intervalo QT anómalo. Segundo o Royal College não parece necessário fazer um rastreio em massa com ECG ou não prescrever antipsicóticos em indivíduos com alterações assintomáticas do ECG²
- Análises e ECG seriados são recomendados a cada seis meses e se QT > 450 mseg procurar etiologia e interações e se necessário descontinuar o fármaco
- Holter de 24 h ou prova de esforço parecem diferenciar os doentes mais em risco²
- Estar alerta para sintomas como palpitações, tonturas ou síncope; se tal acontecer fazer ECG e poderar se necessário a opinião de um especialista²
- Evitar drogas com efeito no QT, em particular em doentes com doença cardíaca subjacente (história de arritmias, insuficiência cardíaca, miocardite ou EAM nos três meses precedentes, ou doentes com história de prolongamento congénito do QT).
- Uso da dose mínima efectiva e de preferência em monoterapia;

Segundo Royal College of Psychiatrists podem usar-se doses de 5 mg haloperidol ou o seu equivalente, após uma ou duas semanas de 10 a 20 mg. Noutra estudo referido por aquela entidade, são usadas, em doentes com esquizofrenia, doses de 10 mg e é referido que tradicionalmente se usam doses superiores às necessárias. Se se usar doses elevadas, deve fazer-se um ECG, monitorizar tensão arterial (TA) e evitar medicações concomitantes que aumentem o risco cardiovascular e baixar a dose após um ensaio de 4-6 semanas. Doses superiores ao equivalente a 600 mg de clorpromazina/dia tem pouco benefício terapêutico e ele-

vado risco de efeitos secundários²

Se for necessário usar doses acima das doses máximas recomendadas dever-se-à excluir primeiro a não adesão à terapêutica como causa da não resposta, e avaliar medicamente factores que alterem a resposta ao fármaco como doença hepática, e é aconselhável a realização de ECG; torna-se necessário cuidado com indivíduos susceptíveis a efeito cardiovasculares, como os que fazem antiarrítmicos (Classe I e II) e atenção a associações farmacológicas com outros antipsicóticos, ADT, SSRIs, eritromicina e antihistaminicos. Aumentar gradualmente e reavaliar periodicamente assim como medir tensão arterial regularmente e diminuir as doses após um ensaio de 4 a 6 semanas².

- No idoso usar ¼ a ½ da dose de antipsicóticos do adulto e aumentar muito lentamente, revendo regularmente a necessidade de manutenção destes e monitorização cardíaca².
- Indivíduos com elevado risco (doença cardíaca, alterações electrolíticas, síndrome do QT longo, mulheres e idosos)²⁰:
- Fazer ECG pré-tratamento e monitorização da TA, frequência cardíaca e ECG
- ECG cada duas semanas
- Análises com electrólitos séricos de base e análises da função renal, hepática, tiróideia e prolactina e triglicéridos
- Se ECG seriados com aumento do QT > 30 msec ou anomalias nas análises, dar fármacos com baixo risco ou enviar a consulta de cardiologia
- Se QT > 450 msec deve descontinuar-se o antipsicótico independentemente do doente estar ou não assintomático e de ter tolerado previamente o fármaco
- Posteriormente uma avaliação metabólica com função renal, hepática e electrólitos é suficiente
- Se fôr necessário usar os fármacos que provocam os aumentos mais elevados do QT²⁰:
- Os parâmetros atrás referidos devem ser monitorizados no pico de concentração máxima e concentrações estáveis e semanalmente no primeiro mês ou quando a dose é aumentada e depois a cada seis meses realizar um ECG e análises
- Se fármaco com potencial de interacção é adicionado, realizar um ECG antes e depois da adição do fármaco (na C_{max} e *steady state*); Atenção ao uso de fármacos que são substratos, inibidores ou indutores das isoenzimas (CYP2D6, 1A2 e 2C)
- Se QT > 450 msec o fármaco deve ser descontinuado e administrado um fármaco de bai-

xo risco.

- não exceder a dose limite recomendada, restringir a dose em indivíduos com doença cardíaca pré-existente ou com factores de risco, evitar prescrição concomitante com drogas que inibem metabolismo ou excreção, prolongam QT ou produzem hipocaliémia e verificação regular da caliémia. Alerta para sintomas como síncope, palpitações ou tonturas.
- Se indivíduo com prolongamento do QT e necessidade de antipsicóticos:
- Se surgir palpitações, síncope ou pré-síncope mesmo que ECG normal enviar ao cardiologista;
- Fazer doseamentos de potássio, cálcio, magnésio e função tiróideia e ECG;
- Se história familiar ou patologia cardíaca não excluída, ou qualquer das alterações referidas, reduzir ou suspender medicação e enviar especialista;
- Se medicação for essencial evitar tioridazina ou cloropromazina ou elevadas doses de decanoato e considerar adicionar benzodiazepinas em vez de doses elevadas de antipsicóticos.

A nível do Serviço de Urgência^{1,2,46,48,53}:

- Aconselha-se o uso intramuscular (IM) em vez de endovenoso (EV) (uso de butirofenonas EV aumenta risco de morte súbita). Se se usar haloperidol EV recomenda-se um ECG inicial; se QT > ou = 450 msec deve descontinuar-se e administrar olanzapina IM ou risperidona.
- No Reino Unido o haloperidol é utilizado como terapêutica de escolha na tranquilização rápida associada a benzodiazepinas, tendo sido reduzidas as doses máximas do haloperidol de 100 mg/dia para 30 mg/dia via oral e de 60mg/dia para 18 mg/dia via IM. As Benzodiazepinas também estão associadas a risco de depressão respiratória.
- Novos antipsicóticos atípicos, como a olanzapina IM, poderão vir a ter um lugar por perfil cardíaco mais favorável.
- Embora o uso de doses elevadas não seja apoiado pelos ensaios clínicos e esteja associado a aumento do risco de Morte Súbita (não esquecer que QT é dose-dependente), quando tal é feito deverá realizar-se um ECG de base e repeti-lo periodicamente, além de fazer um aumento lento da dose e vigilância dos parâmetros vitais.
- Cito também algumas das recomendações do Royal College of Psychiatrists sobre manejo da violência⁵³.

■ **Contenção:**

§ Só deve ser usada quando falham todas tentativas de promover a auto participação do doente e quando há perigo, ataques físicos, tentativas sérias de auto agressão, destruição de bens, abusos verbais e ameaças sérias e prolongadas, assim como disrupção do ambiente, hiperactividade prolongada com risco de exaustão, risco de acidente para terceiros e para o próprio;

§ Na contenção não envolver compressão do pescoço, evitar pressão desnecessária no tronco do doente, e proteger as vias aéreas

■ **Tranquilização rápida:**

- O objectivo é atingir sedação suficiente para minimizar o risco para o paciente e para os outros, pelo que o indivíduo deve ser capaz de responder a estimulação verbal durante o período de sedação; no contexto de contenção, ter em atenção o risco de perda de consciência em vez de sedação; a sedação excessiva com perda do alerta coloca questões específicas relacionadas com o diagnóstico e com o prejuízo da relação terapêutica; salienta-se a necessidade de resistir às pressões de tomar decisões baseadas em pouca informação;

- Tentar acalmar o paciente, falando com ele, através de equipas treinadas nestas técnicas, pode evitar a necessidade de fazer medicação, ou serem apenas necessárias doses menores²;

- Preferir medicações com acção rápida e rápida eliminação, como alguns antipsicóticos ou benzodiazepinas; as benzodiazepinas como o lorazepam, é seguro e com início rápido (2-4 mg oral, IM ou EV lento), embora também haja riscos associados a estas medicações - perda consciência e depressão e paragem respiratórias^{2,45};

- Haloperidol 10 mg oral, IM, EV é útil e seguro em indivíduos que não estão a fazer neurolépticos em doses terapêuticas²; Há riscos associados à mistura na mesma seringa de benzodiazepinas e antipsicóticos pelo que não deve ser feito; diazepam intramuscular é erraticamente absorvido e não deve ser usado;

- O risco de complicações cardiovasculares é maior para clorpromazina que para haloperidol. Clorpromazina também está associada a maior risco de convulsões⁴⁵. Não deve ser normalmente dada IM, pelo efeito hipotensivo, mas por via oral é útil (100 mg) e é uma alternativa; doses IM podem ser até cinco vezes menores do que a dose oral equivalentes²;

te²;

- Acetato de zuclopentixol (50-150 mg IM) é outra alternativa para doentes tolerantes a drogas antipsicóticas ou que falharam em acalmar após uma injeção de um dos fármacos acima referidos²;

- Lorazepam e haloperidol oral ou IM têm pico de efeito após cerca de três horas; se a tranquilização imediata é necessária, a administração EV pode ser necessária; Diazepam é provavelmente a droga de escolha; há quem recomende associação diazepam e haloperidol EV, mas dado o risco de depressão respiratória com doses hipnóticas de benzodiazepinas EV, a necessidade de ressuscitação cardiopulmonar deve ser antecipada; se se usar medicação EV, o doente não deve ser deixado sem vigilância e deve haver pessoal treinado em reconhecer depressão respiratória, arritmia e distonia; se o doente tranquilizado perde consciência ou adormece subitamente deve haver monitorização da respiração, pulso e tensão arterial e não se administrar nova medicação, fazendo-se se possível ECG²;

- Em doentes a fazer clozapina, as benzodiazepinas devem ser usadas com cuidado, por desregulação cardiorespiratória e ortostática²;

- Evitar elevadas doses e *cocktails* de fármacos; deve ser usada a dose mais baixa possível;

- Os médicos devem fazer treino regular em técnicas de ressuscitação;

RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS

ANTIPSICÓTICOS

Tioridazina^{1,9}: Indicações prévias incluindo ansiedade, mania, comportamento impulsivo, agitação no idoso ou como hipnótico, foram consideradas inapropriadas, pois mesmo doses baixas não estão livres de perigo.

Pimozide^{1,2}: Fazer ECG prévio e periodicamente a intervalos regulares (anual); se QT aumentar manter terapêutica sob grande supervisão ou parar.

Ziprasidona: Contra indicada se há história de prolongamento do QT, se há história de EAM ou insuficiência cardíaca descompensada. Não deve ser prescrita com outros fármacos que aumentem o QTc e se há desequilíbrio hidroelectrolítico. Um artigo afirma que na maioria das circunstâncias clínicas pode ser usada sem monitorização do ECG ou outras precauções es-

pecíficas. Quando se faz sobreposição com outros antipsicóticos na mudança de psicofármaco, deve-se evitar dose total de antipsicóticos elevada e evitar sobreposição com fármacos que aumentem o QT^{1,54}.

Quadro II – Principais alterações ao Resumo de Características do Produto para a Tioridazina introduzidas no ano 2000 no UK¹

Indicações

Somente como segunda linha de tratamento da esquizofrenia em adultos

Precauções na utilização

ECG antes do início da terapêutica <450 mseg no homem e < 470 mseg na mulher

Caliémia, magesémia e calcémia dentro dos limites normais antes do início da terapêutica

Controlo regular do ECG e electrólitos

Descontinuar tratamento se QTc > 500 mseg

Contraindicações

Perturbações cardíacas (p. ex. insuficiência cardíaca, angina, cardiomiopatia)

Prolongamento do QTc

História de arritmias ventriculares ou Torsade de Pointes

Bradicardia ou bloqueio cardíaco de 2º ou 3º grau

História de familiar de prolongamento do QTc

Hipocaliémia ou hipomagnesiémia

Diminuição da actividade de CYP 2D6

Administração de um substracto ou inibidor de CYP 2D6

Administração de outra droga de prolongamento do QTc

Zotepina¹: Fazer ECG pré-tratamento e ter cuidado se risco de arritmia (co-prescrição com fármacos que prolongam QT ou se doença coronária).

Os antipsicóticos devem ser usados com cuidado quando associados a antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e β-bloqueantes²⁰, pelo que se deve evitar as seguintes associações:

- **Fenotiazinas e ADT:** se for necessária esta associação deve fazer-se doseamentos séricos e ECG regular. A combinação clorpromazina com tricíclicos é particularmente perigosa;
- **Carbamazepina e haloperidol:** se for necessária esta associação deve fazer-se monitorização cardíaca ou substituição do anticonvulsivante;
- **β-bloqueante e antipsicóticos típicos:** se se fizer

esta associação, reduzir a dose de ambos para evitar toxicidade e é necessário fazer monitorização cardíaca; é mais seguro usar antipsicóticos atípicos de baixo risco em vez de fenotiazinas;

- **SSRI e nefazodona** podem afectar os antipsicóticos e deve conhecer-se a sua acção inibitória nas isoenzimas para uma melhor escolha em doentes polimedicados;

- Não há referências a interferência entre nefazodona e antipsicóticos embora esta iniba a CYP3A4, a via da clozapina, pimozide, quetiapina e ziprasidona. Dos antidepressivos os que tem menos efeito inibitório são a venlafaxina, mirtazapina, citalopram e bupropiona.

ANTIDEPRESSIVOS

Paroxetina: efeito cardioprotector, especialmente se já há patologia cardíaca^{50,55}, e aumenta a variabilidade da frequência cardíaca, podendo questionar-se os potenciais efeitos benéficos dos SSRIs na diminuição da mortalidade cardíaca na perturbação de pânico⁵⁰.

ADT: aumentam o risco de mortalidade se patologia cardíaca³³.

SSRI e Bupropiona são seguros na doença cardíaca; a **Sertralina** é segura na depressão pós EAM^{15,33,56}.

CASUÍSTICA

Como podemos constatar no Anexo, em cinco anos, apenas houve nove casos de mortes súbitas, (não tendo sido possível aceder aos registos de dois desses casos), não sendo nenhuma passível de ser interpretada como morte súbita associada aos psicofármacos. Constata-se que dois doentes (colunas 5 e 7), cuja causa de morte foi embolia pulmonar, eram doentes que fizeram fenotiazinas, fármacos que já teriam parado à data da morte, e que estão descritos como passíveis de estar a associados a fenómenos de tromboembolismo. Contudo, um destes doentes possuía outros factores de riscos de tromboembolismo pulmonar, nomeadamente fibrilhação auricular e obesidade. O terceiro doente que faleceu com tromboembolismo pulmonar (coluna 6) tinha como factor de risco anemia falciforme. Salientam-se também os dois casos de depressão *major* (coluna 1 e 3), tendo os doentes falecido por EAM, cujo risco aumenta nestes pacientes, como vem descrito na literatura.

Anexo

Casística das mortes súbitas no internamento de doentes agudos do Serviço de Psiquiatria do HSFJ entre Janeiro 1999 e Dezembro de 2004

Idade / Sexo	50 Anos / M	43 Anos / F	83 Anos / M	47 Anos / M	48 Anos / F	55 Anos / F	34 Anos / M	69 Anos / F
Diagnóstico psiquiátrico	Alcoolismo Toxicodep.- heroína Depressão <i>major</i>	Esquizofrenia residual Perturbação delirante	Depressão <i>major</i>	Psicose esquizoafectiva	PMD, forma circular, mista abusivo de álcool	P. Esquizofrénica Paranoide	P. Esquizofrénica Paranoide	Demência com sintomas psicóticos
Patologia médica	HTA- R/amlodipina 5 mg/d	Traumatismo craneano na véspera da morte	HTA; Cardiopatía isquémica	Consumo de álcool? Apneia do sono	Tumor benigno da mama operado há 10 anos; consumo abusivo de álcool Inicio de amigdalite na véspera	Obesidade	Anemia falciforme	HTA nefrectomia
Internam.	Voluntário	Compulsivo	Compulsivo	Compulsivo	Voluntário	Voluntário	Compulsivo	Voluntário
T. Internam	7 Dias	7 Dias	22 Dias	1 Dia	7 Dias	52 Dias	6 Dias	7 Dias
Medicação dose/ dia	Dext. 5 % em água Tiamina 1M 1F/d Vit B ev 1F/d Diazepam:30 mg po Tiapridal 2F 6/6h ev Dotiepina 75 mg po Haloperidol 10 mg po	Haloperidol 15 mg po Biperideno 4 mg po Lorezepam 5 mg po Flurazepam 15 mg po; Clorpromazina 100 mg po Ciamepromazina 100 mg, em SOS po Prometazina 2F++clorpromazina 2F 1M SOS (fez 2d).	Levofloxacina 500 mg ev Flurosemido; Venlafaxina Diazepam 5 mg po Haloperidol 5 mg po Aminofilina; Diltiazem Ticlopidina	Haloperidol 30 mg IM Prometazina 6F IM Levomepromazina 6 F IM	Valproato de sódio 1g Lorezepam 2,5 mg 3x/d; 1 mg 3x/d Flurazepam 30 mg SOS Ciamepromazina 20 gotas noite, em SOS 10 gotas tioridazina à entrada	Haloperidol (dose Max atingida 25mg) Diazepam 15 mg Levomepromazina 100 mg (Com redução progressiva até parar levomep. e diazepam) 4 dias clomipramina e dp dotiepina pimozide 2 mg dinitrato de isosorbido	Sorodextr.3000/d Haloperidol 30 mg/ev Prometazina 2FM 8/8h e clozapina 100 mg po que depois parou (cloz e promet.) Diazepam 15 mg Clorpromazina 600 mg p.o. Dalteparina 5000/d Decanoato de anatisol	Fluoxetina Haloperidol 15 mg/Im>10 mg/po Prometazina 3F/d IM que parou Diazepam 15 mg Flurazepam 15 mg Indapamida losartan Decanoato de anatisol
Exames Comple. de diagnóstico	Não tem	Não tem	ECG: QTc = 366; Taquicardia Análises: Cr = 1,3 ? 1,1 ; VDRL positivo; Parâmetros inflamatórios	Análises sem alterações Alcoolemia=0,6 mg/l	Análises sem alterações	Análises: Cr=1,5 Fosf./ALC e elevada ECG: FA,HVE,alt.repolarização	Análises: Leucocitose com neutrofilia Hb=18,2 Htc=54% Cr=1,37 Aumento da ALT=86 e mioglobina	Análises sem alterações excepto Cr=1,7
Contenção	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Data da morte	27/05/99	14/09/00	14/01/03	13/02/03	28/11/99	6/8/1998	8/5/04	02/08/98
Autopsia	Causa de morte:EAM Dx: aterosclerose	Pedida sem resultado Traumatismo craneano na véspera	Aterosclerose grave generalizada e coronárias; Hipert. V; dilatação card.; cicatriz EM VE + bolsa aneurismática; EAM subendocárdico recente VE	EAM	Edema cerebral com encefalopatia das amígdalas cerebelosas (causa da morte). Pneumonia hemorrágica dos 2 L.pulm.inf.; baço séptico	Embolia pulm.maiçã da Art. Pulmonar; aterosclerose cicatriz Enfarte VE nefrosclerose bilateral	TEP	Embolia Pulmonar Enfarte pulmonar LSE; Enfarte recente musculo papilar anterior VE nefrosclerose

BIBLIOGRAFIA

1. HADDAD PM, ANDERSON IM: Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade pointes and sudden death. *Drugs* 2002; 62 (11): 1649-71
2. Royal College of Psychiatrists (UK): The association between antipsychotic drugs and sudden death. Council Report CR57. London: The Royal College; Approved January 1997 - Under review since January 2000, 52
3. RAY WA, MEREDITH S, THAPA PB, MEADOR KG, HALL K, MURRAY KT: Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (12): 1161-7
4. GLASSMAN AH, BIGGER JT Jr: Antipsychotic drugs: prolonged Qtc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (11): 1774-82
5. STRAUS SM, BLEUMINK GS, DIELEMAN JP et al: Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med* 2004; 164 (12): 1293-7
6. HENNESSY S, BILKER WB, KNAUSS JS et al: Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *B M J* 2002; 325: 1070-2
7. FLAHERTY JA, LAHMEYER HW: Laryngeal-Pharyngeal dystonia as a possible cause of asphyxia with haloperidol treatment. *Am J Psychiatry* 1978 ; 135(11): 1414-5
8. KILLIAN JR, KERR K, LAWRENCE C, CELERMAJER DS: Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *The Lancet* 1999; 354: 1841-5
9. REILLEY JG, AYIS SA, FERRIER IN: Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 515-22
10. ZORNBERG GL, JICK H: Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *The Lancet* 2000; 356: 1219-22
11. YANG TY, CHUNG KJ, HUANG TL, KUNG CT: Massive pulmonary embolism in a young patient on clozapine therapy. *J Emerg Med* 2004; 27 (1): 27-9
12. HATTA K, TAKAHASHI T, NAKAMURA H et al: A risk for obstruction of the airways in the parental use of levomepromazine and benzodiazepine. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (4): 126-30
13. SOLOMON K: Phenothiazine-induced bulbar palsy-like syndrome and sudden death. *Am J Psychiatry* 1977; 134 (3): 308-11
14. VIEWEG WV: Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (9): 18-24
15. WITCHEL HJ, HANCOX JC, NUTT DJ: Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (1): 58-77
16. GOODNICK PJ, JERRY J, PARRA F: Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (5): 479-98
17. SCHUTTE D, OBEL W: Dangerous and life-threatening drugs – practical lessons from the long QT syndrome. *Cardiovasc J S Afr* 2002; 13 (2): 54-61
18. CZEKALLA J, KOLLAC-WALTER S, BEASLEY CM Jr: Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 2): 35-40
19. TAYLOR DM: Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107 (2): 85-95
20. BROWN CS, FARMER RG, SOBERMAN JE, EICHNER SF: Pharmacokinetic factors in the adverse cardiovascular effects of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (1): 33-56
21. BUCKLEY NA, SANDERS P: Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 215-28
22. TESCHEMACHER AG, SEWARD EP, HANCOX JC, WITCHEL HJ: Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. *Br J Pharmacol* 1999; 128 (2): 479-85
23. BAZIRE S: Psychotropic Drug Directory. Salisbury: Fivepin Limited 2003/04
24. MEHTONEN OP, ARANKO K, MALKONEN L, VAPAATALO H: Survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84 (1): 58-64
25. TIMELL AM: Thioridazine: re-evaluating the risk-benefit equation. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12 (3): 147-51
26. RICHARDS JR, SCHNEIR AB: Droperidol in the Emergency Department: is it safe? *J Emerg Med* 2003; 24 (4): 441-7
27. KAO LW, KIRK MA, EVERS SJ, ROSENFELD SH: Droperidol, QT prolongation, and sudden death: what is the evidence? *Ann Emerg Med* 2003; 41 (4): 546-58
28. YERRABOLU M, PRABHUDESAI S, TAWAM M, WINTER L, KAMALESH M: Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Dis* 2000; 2 (1): 10-2
29. DROLET B, YANG T, DALEAU P, RODEN DM, TURGEON J: Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41 (6): 934-7
30. MODAI I, HIRSCHMANN S, RAVA A et al: Sudden death in patients receiving clozapine treatment: a preliminary investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (3): 325-7
31. HOEHNS JD, FOUTS MM, KELLY MW, TU KB: Sudden cardiac death with clozapine and sertraline combination. *Ann Pharmacother* 2001 35 (7-8): 862-6
32. MELTZER HY, DAVIDSON M, GLASSMAN AH, VIEWEG WV: Assessing cardiovascular risks versus clinical benefits of atypical antipsychotic drug treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 9): 25-9
33. ROOSE SP, SPATZ E: Treatment of depression in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 20): 34-7
34. RAY WA, MEREDITH S, THAPA PB, HALL K, MURRAY KT: Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75 (3): 234-41

35. SWANSON JN, JONES GR, KRASSELT W, DENMARK LN, RATTI F: Death of two subjects due to imipramine and desipramine metabolite accumulation during chronic therapy: a review of the literature and possible mechanisms. *J Forensic Sci* 1997; 42 (2): 335-9.
36. VARLEY CK: Sudden death related to selected tricyclic antidepressants in children: epidemiology, mechanisms and clinical implications. *Pediatr Drugs* 2001; 3 (8): 613-27
37. VARLEY CK: Sudden death of a child treated with imipramine. Case study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(4): 321-5
38. VIEWEG WV, WOOD MA: Tricyclic antidepressants, QT interval prolongations, and torsade de pointes. *Psychosomatics* 2004; 45 (5): 371-7
39. CHONG SA, MYTHILY, MAHENDRAN R: Cardiac effects of psychotropic drugs. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30(6):625-31
40. TIMMINGS PL: Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure* 1998; 7 (4): 289-91
41. OPESKIN K, BERKOVIC SF: Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003; 12 (7): 456-64
42. ZAREBA W, LIN DA: Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003; 74 (3): 291-306
43. SHANBAG P, GOVINDAKUMAR PT, VAIDYA M, JOSHI V, SHAID SK: The congenital QT syndrome. *Indian J Pediatr* 2002; 69 (2): 141-4
44. AMES D, CAMM J, COOK P et al: Minimizing the risks associated with QTc prolongation in people with schizophrenia. A consensus statement by the Cardiac Safety in Schizophrenia Group. *Encephale* 2002; 28 (6 Pt 1): 552-62
45. DAVIDSON M: Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (9): 5-11
46. HARRISON MO, KRISHNAN KR: Antipsychotic medications and sudden cardiac death. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (3): 91-9
47. KUMAR A: Sudden unexplained death in a psychiatric patient – a case report: the role of phenothiazines and physical restraint. *Med Sci Law* 1997; 37 (2): 170-5
48. BRICE JH, PIRRALLO RG, RACHT E, ZACHARIAH BS, KROHMER J: Management of violent patient. *Prehosp Emerg Care* 2003; 7 (1): 48-55
49. YERAGANI VK, ROOSE S, MALLAVARAPU M, RADHAKRISHNA RK, PESCE V: Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on measures of nonlinearity and chaos of heart rate. *Neuropsychobiology* 2002; 46 (3): 125-35
50. YERAGANI VK, POHL R, JAMPALA VC, BALON R, RAMESH C, SRINIVASAN K: Effects of nortriptyline and paroxetine on QT variability in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2000; 11 (3): 126-30
51. TUCKER P, ADAMSON P, MIRANDA R Jr et al: Paroxetine increases heart rate variability in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (5): 370-6
52. LLERENA A, BERECZ R, DE LA RUBIA A, DORADO P: QTc interval lengthening is related to CYP2D6 hydroxylation capacity and plasma concentration of thioridazine in patients. *J Psychopharmacol* 2002; 16 (4): 361-4
53. The Royal College of Psychiatrists (UK): Management of imminent violence: Quick Reference Guide. London: The Royal College 2004, 20
54. TAYLOR D: Ziprazidone in the management of schizophrenia: the QT interval issue in context. *CNS Drugs* 2003; 17 (6): 423-30
55. YERAGANI VK; PESCE V, JAYARAMAN A, ROOSE S: Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol Psychiatry* 2002; 52 (5): 418-29
56. ROOSE SP: Depression, anxiety, and cardiovascular system: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 8): 19-22; discussion: 23