



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

MATHEUS HENRIQUE OLIVEIRA ALVES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS E O
PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT NO ELETROCARDIOGRAMA EM
PACIENTES PSIQUIÁTRICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

LAGARTO – SE

2025

MATHEUS HENRIQUE OLIVEIRA ALVES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS E O
PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT NO ELETROCARDIOGRAMA EM
PACIENTES PSIQUIÁTRICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina do *campus*
Professor Antônio Garcia Filho da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. José Milton Alves dos
Santos Júnior

LAGARTO-SE

2025

MATHEUS HENRIQUE OLIVEIRA ALVES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS E O
PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT NO ELETROCARDIOGRAMA EM
PACIENTES PSIQUIÁTRICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina do *campus*
Professor Antônio Garcia Filho da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Me. José Milton Alves dos
Santos Júnior

Aprovado em: 17/03/2025

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha família, que sempre acreditou em mim, oferecendo todo o apoio emocional e material ao longo de toda a minha trajetória. Ao meu pai, Ronison, à minha mãe, Josilene, minha irmã Tawane e meu filho Pedro, que sempre foram meus pilares. Minha eterna gratidão pela paciência, compreensão e por estarem ao meu lado em todos os momentos, tanto nos mais difíceis quanto nos mais felizes.

Aos meus amigos, que me proporcionaram momentos de leveza e descontração durante essa jornada intensa, agradeço por sempre estarem dispostos a ouvir, oferecer conselhos e me apoiar de diversas formas. Vocês tornaram esse caminho mais suportável e, muitas vezes, mais divertido.

Aos professores que tive ao longo do curso, em especial ao Mestre Thiago Mendes, minha profunda gratidão pelo conhecimento compartilhado, pela dedicação e por terem contribuído para minha formação, tanto acadêmica quanto pessoal. Cada um de vocês teve um papel fundamental em minha caminhada.

E, finalmente, ao meu orientador, Professor Milton, a quem sou imensamente grato por sua orientação, por aceitar meu convite quando já estava sobrecarregado, pela paciência ao me guiar e por acreditar no meu potencial. Sua experiência e compromisso foram fundamentais para o sucesso deste trabalho e para o meu crescimento pessoal e profissional.

Por fim, eu agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Meu muito obrigado!

RESUMO

O intervalo QT (iQT), parâmetro eletrocardiográfico, é um biomarcador não invasivo da repolarização ventricular, definido como a medida do início do complexo QRS até o final da onda T, representando a duração total da atividade elétrica ventricular. O aumento do iQT é uma alteração que pode ser de considerável importância clínica, pois predispõe a torsades de pointes (TdP), uma taquicardia ventricular polimórfica, podendo avançar para a morte cardíaca súbita. Diversos medicamentos estão associados ao risco de prolongamento de intervalo QT e, dentre eles, os antipsicóticos. Diante o exposto, o objetivo do presente estudo é investigar a associação entre o uso de medicamentos antipsicóticos (típicos e atípicos) e o prolongamento do intervalo QT em pacientes psiquiátricos. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura com meta-análise *forest plot* por meio da base de dados PubMed, utilizando combinações de descritores DeCS/MeSH. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs), publicados entre 2014 e 2024, na língua inglesa. A triagem dos artigos ocorreu por meio do protocolo PRISMA e a avaliação da qualidade das evidências foi feita por meio da ferramenta RevMan (Instituto Cochrane). Os estudos demonstram que medicamentos como Sertindol e doses elevadas de Amissulprida estão associados a aumentos significativos no intervalo QTc, enquanto medicamentos como Quetiapina, Haloperidol e Ziprasidona tiveram impacto mínimo ou clinicamente irrelevante. Fatores como sexo, genética (gene SCN5A e SNP rs1006737) e dosagem influenciam diretamente o prolongamento do QTc, com maior risco observado em mulheres e em indivíduos predispostos. Conclui-se, portanto, uma associação significativa entre o uso de Amissulprida (40mg - 23.4/ms), Amissulprida (5mg) + Moxifloxacina (400mg - 12.3/ms), e de Sertindole (12.1/ms) em relação ao prolongamento do intervalo QT em pacientes psiquiátricos, especialmente quando são considerados variáveis como sexo, idade e genética; os antipsicóticos Laquinimod (0.6 mg - 1.0/ms) e Quetiapina (-0.5/ms), por sua vez, não demonstraram variações significativas no prolongamento do QTc. Mais estudos são necessários para avaliar outros tipos de antipsicóticos, mecanismos fisiopatológicos específicos, diferença entre idade e gênero, bem como condições médicas pré-existentes, a fim de expandir o escopo científico acerca do tema.

Palavras-chaves: Arritmias Cardíacas. Síndrome do QT Longo. Transtornos Mentais. Agentes Antipsicóticos.

ABSTRACT

The QT interval (QTc), an electrocardiographic parameter, is a non-invasive biomarker of ventricular repolarization, defined as the measurement from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, representing the total duration of ventricular electrical activity. QTc prolongation is an alteration of considerable clinical importance, as it predisposes individuals to torsades de pointes (TdP), a polymorphic ventricular tachycardia that can progress to sudden cardiac death. Several medications are associated with the risk of QT interval prolongation, including antipsychotics. Given this context, the objective of the present study is to investigate the association between the use of antipsychotic medications (both typical and atypical) and QT interval prolongation in psychiatric patients. To achieve this, a systematic literature review with a forest plot meta-analysis was conducted using the PubMed database, employing combinations of DeCS/MeSH descriptors. Only randomized clinical trials (RCTs) published between 2014 and 2024 in the English language were included. Article screening followed the PRISMA protocol, and the quality of evidence was assessed using the RevMan tool (Cochrane Institute). The studies demonstrated that medications such as Sertindole and high doses of Amisulpride are associated with significant increases in the QTc interval, while medications such as Quetiapine, Haloperidol, and Ziprasidone had minimal or clinically irrelevant impact. Factors such as sex, genetics (SCN5A gene and SNP rs1006737), and dosage directly influence QTc prolongation, with a higher risk observed in women and predisposed individuals. Thus, a significant association was found between the use of Amisulpride (40 mg - 23.4/ms), Amisulpride (5 mg) + Moxifloxacin (400 mg - 12.3/ms), and Sertindole (12.1/ms) in relation to QT interval prolongation in psychiatric patients, especially when variables such as sex, age, and genetics are considered. On the other hand, the antipsychotics Laquinimod (0.6 mg - 1.0/ms) and Quetiapine (-0.5/ms) did not show significant variations in QTc prolongation. Further studies are needed to assess other types of antipsychotics, specific pathophysiological mechanisms, differences in age and gender, as well as pre-existing medical conditions, to expand the scientific scope on the subject.

Keywords: Arrhythmias, Cardiac. Long QT Syndrome. Mental Disorders. Antipsychotic Agents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1. Fluxograma PRISMA.....	22
Gráfico 1. Gráfico do risco de viés.....	26
Figura 1. Figura vertical do risco de viés.....	27
Gráfico 2. Relação entre dosagem dos antipsicóticos e a variação no QTc.....	30
Figura 2. Análise <i>Forest plot</i> da variação do QTC (m/s) dos estudos selecionados.....	33
Figura 3. Análise <i>Funnel plot</i> da heterogeneidade.....	35

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Combinações de buscas e resultados na base de dados PubMed.....	21
Tabela 1. Características prévias dos estudos selecionados.....	24
Quadro 2. Classificação Qualis-Capes dos artigos selecionados.....	25
Tabela 2. Taxas de prolongamento do intervalo QT por conta do uso de antipsicótico.....	28
Quadro 3. Comparação entre os grupos de antipsicóticos com e sem potencial de prolongamento do QTc.....	31
Tabela 3. Relação demográfica geral e período médio de prolongamento do QTc.....	31
Quadro 4. Correlação absoluta entre idade, tempo de tratamento e prolongamento do QTc.....	32
Tabela 4. Modelagem de regressão para fatores de risco de prolongamento do QTc.....	32
Quadro 5. Modelo de Efeito Comum vs. Modelo de Efeito Aleatório.....	34
Tabela 5. Teste de Egger para viés de publicação e análise de subgrupos.....	35
Tabela 6. Resultados gerais da pesquisa.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Agentes Comunitário de Saúde
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FV	Fibrilação ventricular
iQT	Intervalo QT
PCR	Parada cardiorrespiratória
QTc	QT corrigido
SQTL	Síndrome do QT longo
TdP	Torsades de Pointes
TV	Taquicardia ventricular
TM	Transtornos mentais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVO GERAL	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1	SÍNDROME DO QT LONGO E ARRITMIAS	15
3.2	POPULAÇÃO PSIQUIÁTRICA	17
3.3	MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS	18
4	METODOLOGIA	20
4.1	TIPO DE ESTUDO	20
4.2	CRITÉRIOS DE BUSCA E SELEÇÃO	20
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
4.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA	20
4.5	EXTRAÇÃO DE DADOS	21
4.6	QUALIDADE DO ESTUDO	23
5	RESULTADOS	24
5.1	META-ANÁLISE	33
5.2	SÍNTESE DOS RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	39
7	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

O intervalo QT (iQT), parâmetro eletrocardiográfico, é um biomarcador não invasivo da repolarização ventricular, definido como a medida do início do complexo QRS até o final da onda T, representando a duração total da atividade elétrica ventricular³. O aumento do iQT é uma alteração que pode ser de considerável importância clínica, pois predispõe a torsades de pointes (TdP), uma taquicardia ventricular polimórfica, e a morte cardíaca súbita (Kallergis et al., 2012). Em geral, o prolongamento do intervalo QT varia de 340ms a 440ms, sendo os limites máximos do QT corrigido (QTc) de 450ms para homens e 470ms para mulheres, mas as arritmias são mais frequentemente associadas a valores acima de 500ms.

A Síndrome do QT longo (SQTL) é uma doença caracterizada pela demora na repolarização ventricular. Essa síndrome manifesta-se clinicamente como síncope de origem cardíaca e morte súbita causadas por uma forma atípica de taquicardia ventricular polimórfica, citada anteriormente, conhecida como torsades de pointes (TdP). A síncope ocorre, principalmente, durante a prática de exercícios físicos ou por uma carga emocional intensa, e, menos frequentemente, durante o sono (Nogueira et al., 2011).

A SQTL pode ser congênita ou adquirida. Quando congênita, esta síndrome é caracterizada por alterações nos canais iônicos de sódio (Na⁺) e potássio (K⁺), causadas por mutações em genes que codificam as proteínas de membrana. Estas mutações geram uma anormalidade na repolarização cardíaca que pode ser observada no eletrocardiograma (ECG) por um prolongamento do intervalo QT (Nogueira et al., 2011). Os primeiros casos dessa síndrome foram descritos em 1856, por Meissner, na Alemanha, em que três crianças de uma mesma família sofreram morte súbita durante um estresse emocional (Nogueira et al., 2011).

Quando adquirida, a SQTL pode ser desencadeada por distúrbios hidroeletrólíticos, principalmente hipocalcemia e hipomagnesemia, insuficiência cardíaca, bradicardia, sexo feminino, terapia com digitálicos, disfunção hepática ou renal³, mas principalmente por uso de medicamentos. Diversos medicamentos receberam alertas de segurança das agências reguladoras de medicamentos (citalopram, azitromicina, ondansetrona) ou foram retirados do mercado (cisaprida, terfenadina, grepafloxacina e sertindol) devido ao risco de prolongamento do iQT e desenvolvimento de TdP (Martins et al., 2015). A administração simultânea de dois ou mais fármacos que prolongam o iQT pode conferir risco importante para o desenvolvimento de arritmias malignas e, consequentemente, morte súbita. Dentre as classes medicamentosas mais associadas ao prolongamento do intervalo QT temos os antibióticos como a Azitromicina, os antiarrítmicos como Amiodarona e os antirretrovirais.

Além destes, é bastante discutido na literatura a respeito dos antipsicóticos como fármacos prolongadores do intervalo QT. Estes medicamentos são uma classe, geralmente, utilizados no tratamento de transtornos psicóticos. Eles são projetados para ajudar a aliviar os sintomas associados a condições como esquizofrenia, transtorno bipolar e psicose, sem contar que estes fármacos também podem ser utilizados no tratamento de diversos transtornos neurológicos não psicóticos e também como antieméticos (Hilal-Dandan et al., 2015). Porém, os estudos apresentam conclusões divergentes quanto ao risco desse prolongamento do QT_i no ECG.

Tendo em vista o papel crucial dos agentes antipsicóticos no tratamento de distúrbios psiquiátricos e sua significativa contribuição para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, torna-se de extrema importância compreender os potenciais efeitos colaterais dessas drogas, especialmente no que diz respeito ao prolongamento do intervalo QT. Nota-se uma lacuna significativa na literatura científica, com escassez de trabalhos abordando detalhadamente essa temática específica.

Diante desse cenário, este estudo propõe uma abordagem sistemática, visando preencher essa lacuna e contribuir significativamente para o aumento do conhecimento científico sobre os efeitos cardíacos associados ao uso de agentes antipsicóticos. A revisão sistemática proposta não apenas visa a consolidação e análise crítica dos dados existentes, mas também busca identificar lacunas de conhecimento que possam direcionar futuras investigações.

Ao proporcionar uma compreensão mais aprofundada sobre o impacto desses medicamentos no intervalo QT, este estudo pretende não só fortalecer a base científica da área, mas também fornecer subsídios para a detecção precoce de alterações eletrocardiográficas. Essa antecipação pode desempenhar um papel fundamental na prevenção de complicações mais sérias, como arritmias malignas, permitindo ajustes terapêuticos e, conseqüentemente, aprimorando a segurança do tratamento psiquiátrico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste estudo é investigar a possível associação entre o uso de medicamentos antipsicóticos e o prolongamento do intervalo QT em pacientes psiquiátricos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar quais os medicamentos antipsicóticos estão mais relacionados ao prolongamento do intervalo QT.
- Avaliar a influência de variáveis como idade, gênero e dose do medicamento na associação entre antipsicóticos e prolongamento do intervalo QT.
- Investigar possíveis mecanismos fisiopatológicos pelos quais os medicamentos antipsicóticos podem afetar o sistema cardiovascular.
- Analisar se a presença de condições médicas preexistentes influencia a susceptibilidade ao prolongamento do intervalo QT induzido por antipsicóticos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 SÍNDROME DO QT LONGO E ARRITMIAS

A Síndrome do Intervalo QT longo (SQTL) é uma condição cardíaca caracterizada por um prolongamento anormal do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG). O intervalo QT é uma medida que representa o tempo entre o início da despolarização ventricular e o final da repolarização ventricular do coração. Quando o intervalo QT é prolongado, é aumentado o risco de desenvolver arritmias cardíacas potencialmente graves, como a Torsades de Pointes (TdP), arritmia essa que pode degenerar para fibrilação ventricular, uma condição que pode ser fatal, caso não tratada imediatamente (Zhang et al., 2015).

Existem formas hereditárias e adquiridas da SQTL. A forma hereditária geralmente é causada por mutações genéticas que afetam os canais iônicos responsáveis pela repolarização cardíaca. A forma adquirida pode estar relacionada ao uso de certos medicamentos, distúrbios eletrolíticos, condições médicas subjacentes ou até mesmo a combinação de fatores (Fukushi et al., 2020).

O uso de certos medicamentos, incluindo alguns antipsicóticos, pode estar associado ao prolongamento do intervalo QT, aumentando paulatinamente o risco de eventos cardíacos. Portanto, ao estudar a relação entre antipsicóticos e doenças cardiovasculares, é importante considerar potenciais efeitos colaterais, sobretudo os impactos no intervalo QT (Nielsen et al., 2015).

As manifestações clínicas da SQTL incluem episódios de síncope, frequentemente resultando em parada cardíaca e morte súbita. Essas síncope se devem a taquicardias ventriculares que podem ser demonstradas no ECG quando o intervalo QT é maior que 0,66s. As síncope são mais frequentes em pacientes com idade inferior a 20 anos e o risco de um indivíduo com mais de 40 anos apresentar morte súbita é de aproximadamente 4%. Pacientes do sexo masculino possuem, normalmente, $QTc < 440$ ms, contrariamente ao sexo oposto que apresenta $QTc < 460$ ms, ou seja, o sexo feminino tem maior predisposição a desenvolver sintomas cardíacos, por apresentar naturalmente um intervalo QT maior (Stollings et al., 2024).

Os episódios de síncope ou de parada cardiorrespiratória (PCR) estão quase sempre associados a fatores precipitantes como medo, raiva, estímulos auditivos e estresse. Para diagnóstico, utilizam-se o eletrocardiograma, a eletrocardiografia dinâmica pelo sistema

Holter e o ecocardiograma (Taubel et al., 2017).

O intervalo QT deve sempre ser corrigido para a frequência cardíaca (FC), havendo várias fórmulas e tabelas de correção, sendo mais conhecida a fórmula de Bazett, onde o “QTc” é o Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, o “QTi” é o Intervalo QT medido e o “√RR” nada mais é que o Intervalo RR medido.

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

A SQTl, tanto congênita quanto adquirida, manifesta-se ao eletrocardiograma não somente por um simples aumento do intervalo QT, mas também por alterações morfológicas da onda T. Estas alterações são difíceis de quantificar, mas facilmente reconhecíveis pela experiência clínica que, por sua vez, têm se mostrado úteis no diagnóstico (Stollings et al., 2024).

A alteração mais típica da onda T na SQTl é a onda T bifida ou “denteada”. Essas ondas são visualizadas melhor nas precordiais e, por vezes, chamam mais atenção do que o próprio aumento do intervalo QT. A identificação de alterações patológicas do intervalo QT é fundamental para evitar arritmias ventriculares malignas, que estão associadas a esta condição (Duprey et al., 2016).

Para tratamento, dispomos de recomendações não farmacológicas, como também de betabloqueadores (em alguns casos, para pacientes acometidos por síncope, parada cardíaca ou aqueles que demonstraram FV ou TV sustentada), simpatectomia cervicotorácica esquerda e implante do cardioversor desfibrilador implantável (CDI). Pacientes com prolongamentos frequentes ou longos de taquicardia ventricular do tipo TdP podem se beneficiar do tratamento para encurtar o intervalo QT aumentando a frequência cardíaca usando estimulação temporária, isoproterenol IV ou ambos. O tratamento a longo prazo para prevenir a morte súbita consiste em evitar gatilhos específicos, como exercícios extenuantes e condições que prolongam o intervalo QTc. Quando possível, os médicos responsáveis devem interromper qualquer medicação predisponente e prescrever outras alternativas. Deve-se orientar os pacientes – especialmente aqueles que não aceitaram restrições aos exercícios – quanto à necessidade de precauções apropriadas, como, por exemplo, disponibilidade de um desfibrilador externo automático durante treinamentos e competições (Spellmann et al., 2018).

3.2 POPULAÇÃO PSIQUIÁTRICA

De acordo com a Classificação Internacional de Transtornos Mentais e de Comportamento (CID-10), os transtornos mentais (TM) se classificam como “doença com manifestação psicológica associada a algum comprometimento funcional resultante de disfunção biológica, social, psicológica, genética, física ou química”. Esses transtornos ser classificados, ainda, como alterações do modo de pensar e/ou do humor associadas a uma angústia expressiva, produzindo prejuízos no desempenho global da pessoa no âmbito pessoal, social, ocupacional e familiar.

Os TM vem gerando um alto custo social e econômico, uma vez que são universais e atingem pessoas de todas as idades, causando incapacitações graves e definitivas que elevam a demanda nos serviços de saúde. Os TM assumem valores baixos de mortalidade, porém, possuem um grande peso de incapacidade de longa duração, acarretando a redução da qualidade de vida dos indivíduos e afetando, em parte, os seus familiares (Fabbri et al., 2017).

Dentre os TM vale destacar os transtornos do humor e ansiedade, que nada mais são que categorias amplas de condições psiquiátricas que afetam significativamente o bem-estar emocional e o funcionamento diário das pessoas. Com relação aos transtornos de humor temos o transtorno depressivo maior – caracterizado por sentimentos persistentes de tristeza, desesperança e falta de interesse ou prazer em atividades cotidianas –, que acaba atingindo as funções cognitivas do indivíduo, alterando o sono, apetite e vontade; as causas dessa patologia são multifatoriais. O tratamento ocorre por meio farmacológico e possui resultado efetivo com a combinação da psicoterapia. Temos ainda o transtorno bipolar, que envolve episódios alternados de depressão e mania (ou hipomania, se menos intensa). Na fase maníaca, a pessoa pode experimentar aumento da energia, impulsividade e irritabilidade (Drago; Fischer, 2018).

No que diz respeito aos transtornos de ansiedade, destaca-se o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), que é caracterizado por preocupação excessiva e persistente em relação a várias áreas da vida, como trabalho, saúde ou relacionamentos, podendo estar acompanhado de sintomas físicos como tensão muscular e fadiga. Outro que se destaca é o Transtorno do Pânico, que envolve episódios repentinos e intensos de medo, muitas vezes acompanhados por sintomas físicos como taquicardia, sudorese e sensação de dispneia.

Dentre os transtornos ansiosos destaca-se ainda o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), caracterizado por pensamentos obsessivos intrusivos e comportamentos compulsivos repetitivos realizados para aliviar a ansiedade associada aos pensamentos obsessivos. Todos os tipos de transtornos podem coexistir, e as causas são multifatoriais, envolvendo fatores genéticos, neuroquímicos e ambientais. O diagnóstico e tratamento geralmente envolvem uma abordagem multidisciplinar, incluindo psicoterapia, medicamentos como antidepressivos, ansiolíticos ou estabilizadores de humor e estratégias de estilo de vida (Poole et al., 2016).

Outro grupo de doenças que compõem os TM são as psicoses. As psicoses nada mais são que um grupo de transtornos mentais caracterizados por uma desconexão da realidade, afetando a capacidade da pessoa de pensar de maneira clara, lidar com as emoções, tomar decisões racionais e interagir adequadamente com os outros. Dentre elas temos a Esquizofrenia, o Transtorno delirante, Transtorno psicótico breve, Transtorno bipolar com características psicóticas e a Psicose induzida por substâncias ou condições médicas, dentre outras. O tratamento para estes transtornos geralmente envolve uma combinação de medicamentos antipsicóticos, psicoterapia e suporte social. O diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pessoas afetadas (Spiegelstein et al., 2019).

3.3 MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS

Os medicamentos antipsicóticos são uma classe de medicamentos utilizados no tratamento de transtornos psicóticos. Esses medicamentos são projetados para ajudar a aliviar os sintomas associados a condições como esquizofrenia, transtorno bipolar e psicose. Ademais, estes fármacos também são utilizados no tratamento de diversos transtornos neurológicos não psicóticos e antieméticos (Poole et al., 2016).

Acredita-se que na fisiopatologia da Esquizofrenia ocorre um aumento de Serotonina e Dopamina. Dessa forma, os antipsicóticos vão agir bloqueando os receptores de Dopamina, sendo esses os também denominados neurolépticos (todos, mas particularmente o Haloperidol, Flufenazina e o Tiotixeno). Outros agem bloqueando ainda os receptores de Serotonina: a Risperidona e a Clozapina. Alguns outros também inibem receptores de Histamina H1 (Clozapina, Clorpromazina), receptores alfa-adrenérgicos (Clorpromazina) e a tioridazina e a Clorpromazina ainda irão inibir os receptores colinérgicos muscarínicos M1 (Drago; Fischer, 2018).

Podemos classificar os antipsicóticos em Antipsicóticos de 1º e 2º geração ou ainda em “Típicos” e “Atípicos”, sendo os típicos os Fenotiazínicos alifáticos (Clorpromazina, Levomepromazina), os Fenotiazínicos piperidínicos (tioridazida, pipotiazina), os Tioxatenos (Zuclopentixol) e as Butirofenonas, representadas pelo Haloperidol (Drago; Fischer, 2018).

Com relação aos de 2º geração, o aspecto comum aos antipsicóticos considerados atípicos é a capacidade de promover a ação antipsicótica em doses que não produzam, de modo significativo, sintomas extrapiramidais. Fazem parte desta classe as Benzamidas (Sulpirida, Amisulpirida), os Difenilbutilpiperidínicos (Pimozina), Dibenzodiazepínicos (Clozapina e Quetiapina), Benzisoxazólicos (Risperidona), Tienobenzodiazepínicos (Olanzapina) e os Benzotiazolilpiperazínicos (Ziprasidona) (Drago; Fischer, 2018).

Os antipsicóticos de primeira geração têm como mecanismo de ação o bloqueio das quatro vias: 1) Via mesolímbica: melhorando os sintomas positivos (pensamentos desordenados, alucinações e delírios); 2) Via mesocortical: Agravando assim os sintomas negativos como anedonia, presente no Transtorno Depressivo Maior; 3) Via nigroestriatal: através desse mecanismo que os antipsicóticos típicos geram a Síndrome extrapiramidal – acatisia, distonias, Parkinson farmacológico; 4) Via tuberoinfundibular: Através da inibição da Dopamina que regula a produção de Prolactina, temos o aumento da produção e liberação da Prolactina por parte da Hipófise. Em resumo, os antipsicóticos típicos são antagonistas dos receptores D2, M1, H1 e Alfa-1, tendo como efeitos adversos a perda da acomodação visual, xerostomia, constipação, disfunção erétil, retardo na ejaculação, hipotensão ortostática, sedação e ganho de peso (Duprey et al., 2016).

Os atípicos, por sua vez, bloqueiam principalmente os receptores de Dopamina (D2) e Serotonina (5HT2A), se tornando assim mais eficazes no alívio dos sintomas negativos e positivos. Além disso, os antipsicóticos atípicos produzem pouco efeito extrapiramidal e são mais eficazes em pacientes resistentes aos de primeira geração. Em contrapartida, o ganho de massa corporal é mais esperado durante o uso dos antipsicóticos atípicos, uma vez que apresentam um maior bloqueio dos receptores histaminérgicos (H1) (Nielsen et al., 2015).

Além de todos os efeitos adversos supracitados, o uso de medicamentos antipsicóticos pode estar associado ao prolongamento do intervalo QT e aumentar o risco de eventos cardíacos, como arritmias malignas e morte súbita. Portanto, ao estudar a relação entre antipsicóticos e doenças cardiovasculares, é importante considerar potenciais efeitos colaterais destas drogas, incluindo seus impactos no intervalo QT e, consequentemente, na vida dos pacientes psiquiátricos (Spellmann et al., 2018).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise *forest plot* que buscou investigar a associação entre o uso de medicamentos antipsicóticos (típicos e atípicos) e o prolongamento do intervalo QT em pacientes psiquiátricos.

4.2 CRITÉRIOS DE BUSCA E SELEÇÃO

A metodologia do presente estudo está estruturada de acordo com a estratégia P. I. C. O. T. (População, Intervenção, Controle, *Outcomes*/Desfechos e Tipo de Estudo), da seguinte maneira:

- (1) **População:** Pacientes psiquiátricos
- (2) **Intervenção:** Uso de agentes antipsicóticos
- (3) **Controle:** Pacientes psiquiátricos que não fazem uso de agentes antipsicóticos e placebo.
- (4) ***Outcomes*/Desfechos:** Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.
- (5) **Tipo de estudo:** Estudos clínicos randômicos (ECRs).

Para a seleção dos estudos foi seguido o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Não será, nesta pesquisa, necessária a aprovação no Comitê de Ética, tendo em vista que não será realizada nenhum teste ou experimento com seres humanos ou animais.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos deste trabalho os estudos com base nos seguintes critérios: i) comentários, ii) cartas, iii) resumos de congressos e iv) opiniões de especialistas. Adicionalmente, foram excluídos estudos que incluíram em sua população indivíduos com cardiopatia preexistente.

4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a realização da presente busca utilizou-se a base de dados PubMed, que possui um vasto acervo científico disponível de diversas revistas, e é referência internacional na produção científica na área da saúde. A busca foi realizada entre março e abril de 2024, incluindo artigos publicados entre 2014 e 2024, na língua inglesa, usando os descritores DeCS/MeSH “Arrhythmias, Cardiac”, “Long QT Syndrome”, “Mental Disorders” e “Antipsychotic Agents”, conforme o Quadro abaixo:

Quadro 1. Combinações de buscas e resultados na base de dados PubMed.

Descritores utilizados	Operador booleano	Combinação	Resultados	Selecionados
Arrhythmias, Cardiac. Long QT Syndrome. Mental Disorders. Antipsychotic Agents.	AND	((Arrhythmias, Cardiac) AND (Long QT Syndrome)) AND (Mental Disorders)) AND (Antipsychotic Agents)	4	4
Long QT Syndrome. Antipsychotic Agents.	AND	(Long QT Syndrome) AND (Antipsychotic Agents)	10	1
Arrhythmias, Cardiac. Antipsychotic Agents.	AND	(Arrhythmias, Cardiac) AND (Antipsychotic Agents)	12	4
Long QT Syndrome. Mental Disorders.	AND	(Long QT Syndrome) AND (Mental Disorders)	10	2
			36	11

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

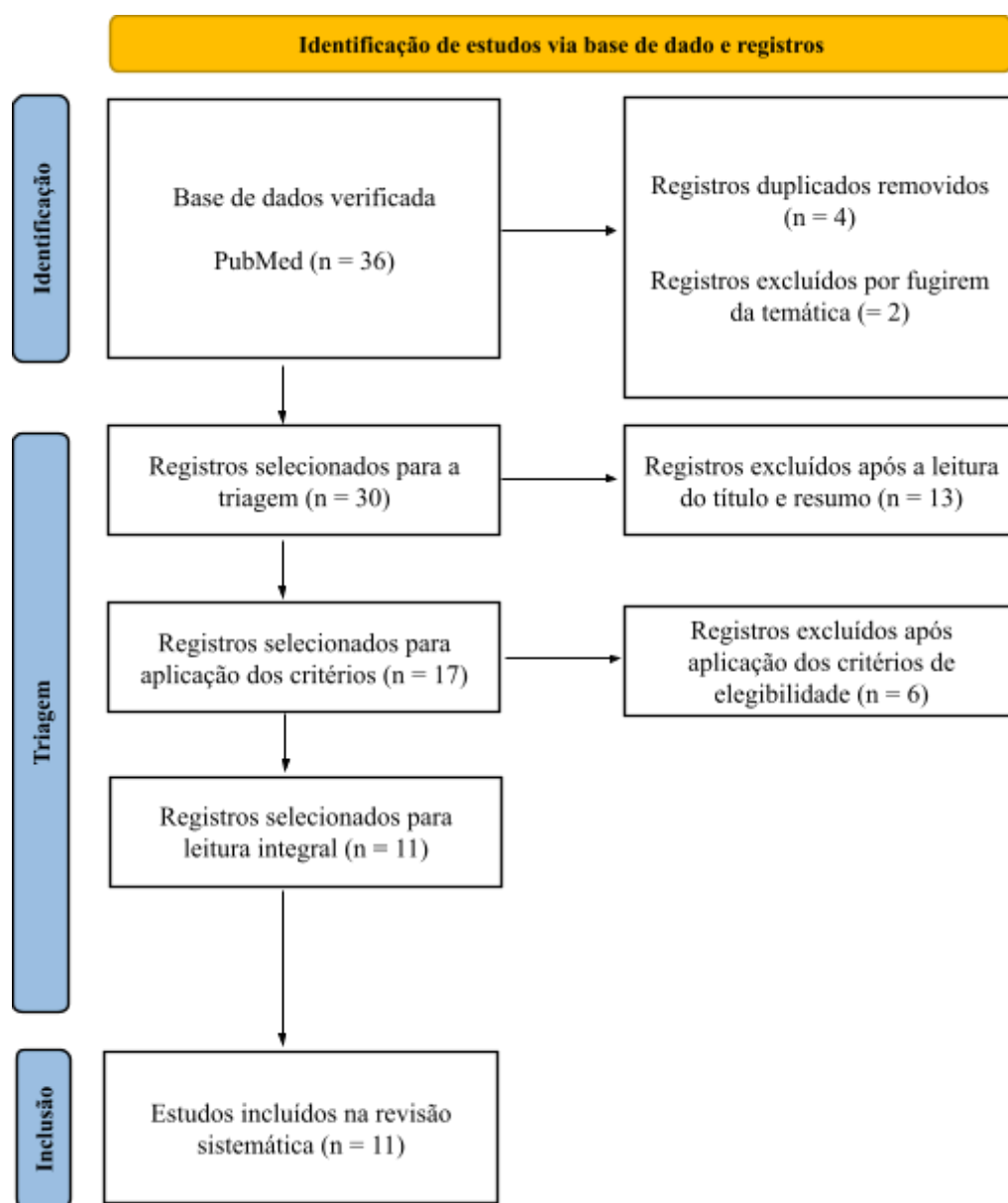
Os artigos foram escolhidos por meio de um processo em duas etapas: a) na primeira etapa, os revisores analisaram independentemente os títulos e resumos de todas as referências identificadas; nesta etapa, foram excluídos os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão; b) na segunda etapa, os mesmos pesquisadores aplicaram os critérios de inclusão ao texto completo dos artigos. Em ambas as etapas, os autores resolveram qualquer discordância por meio de discussão até chegarem a um consenso mútuo. A seleção final dos artigos foi baseada exclusivamente na avaliação do texto completo dos estudos.

Para cada um dos estudos incluídos, os revisores extraíram características-chave, tais como autor, ano de publicação, origem e tamanho da amostra, características demográficas, resultados e conclusões relacionados, como perfil dos pacientes e comorbidades associadas; dose, forma de uso e tipos de medicamentos antipsicóticos que serão usados (típicos ou

atípicos); mecanismo fisiopatológico pelo qual esses medicamentos interferem no prolongamento do intervalo QT no ECG e principais arritmias associadas à síndrome do QT longo.

Ao todo, nas buscas, foram encontrados 36 artigos. Destes, todos os resumos foram lidos, e 11 estudos foram selecionados para a presente pesquisa, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, conforme o fluxograma PRISMA-P:

Fluxograma 1. Fluxograma PRISMA para revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes.



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

4.6 QUALIDADE DO ESTUDO

A qualidade dos estudos incluídos nessa revisão sistemática foi avaliada de acordo com as diretrizes da Cochrane para ECR's, que é baseada em sete domínios denominados como: geração da sequência e ocultação da alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e profissionais (viés de desempenho), cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito), relato de desfecho seletivo (viés de relatórios) e outras fontes de vieses. O risco de viés foi classificado como baixo, incerto ou alto de acordo com os critérios estabelecidos. A avaliação do risco de viés foi realizada por meio da plataforma Cochrane RevMan (RoB 2.0), disponível online, gratuitamente, pelo link: <https://revman.cochrane.org/>. No tópico seguinte, serão apresentadas as figuras que demonstram os resultados das análises.

5 RESULTADOS

Tabela 1. Características prévias dos estudos selecionados.

Autor/ano	Título	Amostra	Objetivo do estudo
Zhang et al. (2015)	<i>Long-QT Syndrome and Therapy for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder</i>	48 pacientes com LQTS tratados com medicamentos para TDAH, comparados com 96 pacientes-controle sem TDHA.	Avaliar o risco de eventos cardíacos em pacientes com LQTS tratados com medicamentos para TDAH.
Nielsen et al. (2015)	<i>Cardiac effects of sertindole and quetiapine: Analysis of ECGs from a randomized double-blind study in patients with schizophrenia</i>	222 pacientes, de diferentes regiões e etnias, tratados com Quetiapine (n= 114) e Sertindole (n=108).	Comparar efeitos cardíacos de sertindole e quetiapina usando QTc e novos marcadores.
Duprey et al. (2016)	<i>The use of low-dose IV haloperidol is not associated with QTc prolongation: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial.</i>	34 pacientes adultos em estado crítico, ventilados mecanicamente [idade = 60 ± 16 anos, pontuação APACHE-2 = 20 (17-23).	Investigar o efeito do haloperidol IV de baixa dose no QTc em adultos criticamente enfermos.
Taubel et al. (2016)	<i>Thorough QT study of the effect of intravenous amisulpride on QTc interval in Caucasian and Japanese healthy subjects</i>	40 pacientes voluntários saudáveis selecionados, divididos entre caucasianos e japoneses, com idades entre 20 e 45 anos.	Investigar o efeito do Amisulprida IV no QTc em um estudo TQT.
Poole et al. (2016)	<i>The Presence or Absence of QTc Prolongation in Buprenorphine-Naloxone Among Youth with Opioid Dependence</i>	152 pacientes jovens, dependentes de opioides, divididos entre homens e mulheres, com idades entre 15 a 17 anos.	Avaliar o efeito de buprenorfina-naloxona no QTc em jovens com dependência de opioides.

Fabri et al. (2017)	<i>Electrocardiogram Alterations Associated With Psychotropic Drug Use and CACNA1C Gene Variants in Three Independent Samples</i>	145 pacientes com depressão, divididos entre homens e mulheres, com acompanhamento (follow-up) de 68.	Investigar o efeito de antidepressivos e antipsicóticos no QTc.
Spiegelstein et al. (2018)	<i>A Thorough QT/QTc Study With Laquinimod, a Novel Immunomodulator in Development for Multiple Sclerosis and Huntington Disease</i>	200 participantes saudáveis divididos em quatro grupos, com idades entre 18 e 45 anos.	Avaliar o efeito do laquinimod no QTc em indivíduos saudáveis.
Spellmann et al. (2018)	<i>QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors</i>	199 pacientes (112 homens e 87 mulheres) com esquizofrenia, genotipados para polimorfismos e tratados com diversos antipsicóticos, com idades entre 18 a 65 anos.	Examinar a influência de genes candidatos e antipsicóticos no QTc.
Fischer; Drago (2018)	<i>A molecular pathway analysis informs the genetic risk for arrhythmias during antipsychotic treatment</i>	661 indivíduos (486 homens e 175 mulheres), acometidos por arritmias cardíacas.	Identificar vias moleculares associadas com arritmias induzidas por antipsicóticos.
Fukushi et al. (2020)	<i>Approach to Evaluating QT Prolongation of Quetiapine Fumarate in Late Stage of Clinical Development Using Concentration-QTc Modeling and Simulation in Japanese Patients With Bipolar Disorder</i>	505 pacientes japoneses (253 homens e 252 mulheres), com idades entre 20 a 81 anos (± 38).	Avaliar o efeito de quetiapina XR no QTc em pacientes japoneses.
Stollings et al. (2024)	<i>Antipsychotics and the QTc Interval During Delirium in the Intensive Care Unit A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial</i>	566 pacientes adultos (323 homens e 243 mulheres) com <i>delirium</i> em UTI's, distribuídos em 16 centros médicos nos Estados Unidos, com idades entre 51,4 e 68,7 anos ($\pm 60,1$), com alta taxa de comorbidades.	Determinar se os antipsicóticos aumentam o intervalo QTc em pacientes com <i>delirium</i> na UTI.

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

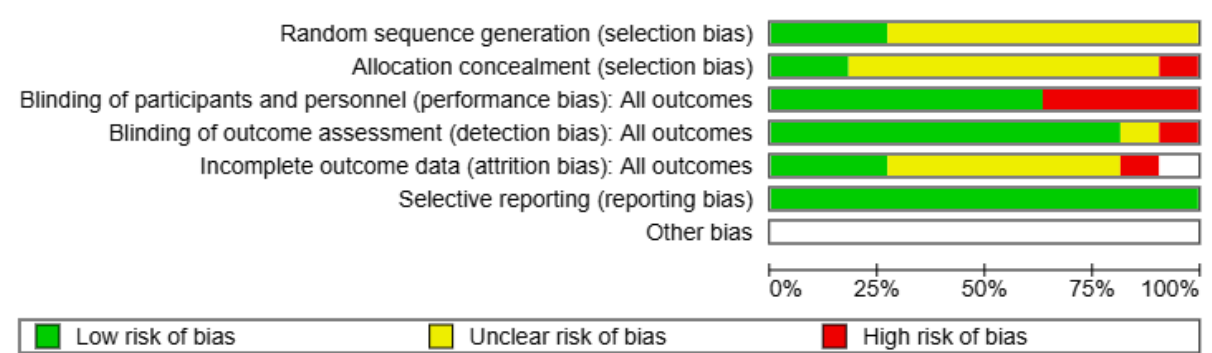
Fora realizada uma pesquisa (Quadro 2) para avaliar a classificação Qualis-Capes de cada um dos estudos selecionados. Confirmou-se que 8 de 11 artigos estão classificados como Qualis A, classificação essa que indica um alto nível de rigor e relevância científica. 2 artigos não tiveram a pontuação Qualis realizada, e apenas 1 teve a qualificação C. A pesquisa indica que 72,73% dos estudos selecionados possuem uma qualificação Qualis A, denotando o rigor empregado em cada estudo aqui analisado.

Quadro 2. Classificação Qualis-Capes dos artigos selecionados.

Autor/ano	Revista	ISSN	Qualis
Zhang et al. (2015)	Journal of Cardiovascular Electrophysiology (JCE)	1540-8167	-
Nielsen et al. (2015)	European Neuropsychopharmacology	0924-977X	A1
Poole et al. (2016)	Journal of Addiction Medicine	1932-0620	A4
Dupey et al. (2016)	Intensive Care Medicine	0342-4642	A1
Taubel et al. (2016)	British Journal of Clinical Pharmacology	0306-5251	A1
Fabbri et al. (2017)	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	1742-7835	A3
Fischer; Drago (2018)	International Clinical Psychopharmacology	0268-1315	A3
Spellmann et al. (2018)	European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience	0940-1334	A2
Spiegelstein et al. (2018)	Clinical Pharmacology in Drug Development	2160-7648	-
Fukushi et al. (2020)	Clinical Therapeutics	0149-2918	A3
Stollings et al. (2024)	JAMA Network Open	2574-3805	C

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Gráfico 1. Gráfico do risco de viés.



Fonte: elaborado pelo autor (2024) por meio do RevMan (Cochrane).

A primeira figura apresenta uma tabela que lista dez estudos (com autores e ano de publicação) em linhas e várias categorias de risco de viés em colunas. Cada célula da tabela

indica o nível de risco de viés para cada estudo em uma categoria específica, sendo representada por três cores: verde (baixo risco de viés), amarelo (risco de viés incerto) e vermelho (alto risco de viés). As categorias analisadas incluem geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e equipe, cegamento na avaliação dos desfechos, dados de desfechos incompletos, relato seletivo e outros vieses. Notam-se variações nas cores atribuídas a cada estudo, indicando diferenças na qualidade metodológica entre eles.

Figura 1. Figura vertical do risco de viés.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Duprey et al. (2016)	?	?	+	+	?	+	
Fabbri et al. (2017)	?	?	+	+	?	+	
Fischer; Drago (2018)	?	?	-	-	?	+	
Fukushi et al. (2020)	?	?	-	?	?	+	
Nielsen et al. (2015)	?	?	+	+	-	+	
Poole et al. (2016)	?	?	-	+	?	+	
Spellmann et al. (2018)	?	?	+	+	?	+	
Spiegelstein et al. (2018)	+	+	+	+	+	+	
Stollings et al. (2024)	+	+	+	+	+	+	
Taubel et al. (2016)	+	?	+	+	+	+	
Zhang et al. (2015)	?	-	-	+		+	

Fonte: elaborado pelo autor (2024) por meio do RevMan (Cochrane).

A segunda figura é um gráfico de barras que resume os riscos de viés observados na primeira figura. Cada categoria de risco é representada por uma barra horizontal, com a distribuição percentual das cores verde, amarelo e vermelho. Esse gráfico fornece uma visão agregada dos riscos de viés em todos os estudos analisados, permitindo uma compreensão rápida da proporção de baixo, incerto e alto risco em cada categoria.

A categoria de "geração de sequência aleatória", que representa o viés de seleção, mostra que aproximadamente 50% dos estudos têm baixo risco de viés (verde), enquanto cerca de 30% apresentam risco incerto (amarelo) e 20% alto risco de viés (vermelho). Esse

percentual de risco incerto e alto sugere que muitos estudos falharam em relatar ou realizar de forma adequada o processo de aleatorização, o que pode comprometer a validade interna dos resultados.

Para "ocultação da alocação", outra categoria de viés de seleção, cerca de 60% dos estudos apresentam baixo risco de viés, enquanto 25% têm risco incerto e 15% alto risco. Essa distribuição revela uma leve melhora em relação à geração de sequência, mas ainda evidencia problemas metodológicos em uma quantidade significativa de estudos.

Na categoria "cegamento de participantes e equipe", que aborda o viés de desempenho, apenas 40% dos estudos apresentam baixo risco, enquanto 20% têm risco incerto e 40% alto risco de viés. A elevada presença de alto risco (vermelho) indica que muitos estudos não implementaram cegamento adequado, o que pode influenciar os resultados, principalmente em ensaios clínicos, onde a falta de cegamento pode impactar diretamente as respostas dos participantes.

O "cegamento na avaliação dos desfechos" mostra 70% dos estudos com baixo risco, 15% com risco incerto e 15% com alto risco. A categoria "dados de desfechos incompletos", associada ao viés de atrito, mostra que 85% dos estudos apresentam baixo risco de viés, enquanto apenas 10% têm risco incerto e 5% apresentam alto risco.

Por fim, na categoria "relato seletivo", 90% dos estudos apresentam baixo risco de viés, e apenas 10% apresentam risco incerto, sem nenhum estudo classificado com alto risco. Esse fato sugere que a maioria dos estudos reportou de forma transparente os desfechos, o que aumenta a confiabilidade e a validade externa dos achados.

Esses dados indicam que, embora muitos estudos tenham sido bem-sucedidos em minimizar vieses em certas áreas, como manejo de dados e relato dos desfechos, ainda há preocupações metodológicas em relação ao viés de seleção e desempenho. A presença de até 40% de alto risco de viés em algumas categorias (como o cegamento) sugere que os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela.

Tabela 2. Taxas de prolongamento do intervalo QT por conta do uso de antipsicótico.

Autor/ano	Percentual (%)	Acompanhamento	Taxa média de variação do QTc (ms)	QTc basal + QTc máximo médio	Tipo de antipsicótico + dosagem
Nielsen et al. (2015)	33.3% (Sertindole), 9.6% (Quetiapine)	12 semanas	12.1 ms (Sertindole), <10 ms (Quetiapine)	400 ms (basal), 422 ms	Sertindole 12-20 mg, Quetiapina 400-600 mg
Zhang et al. (2015)	62% (grupo com medicação ADHD)	7.9 anos (média)	-	QTc ≥ 500 ms em base	Estimulantes para ADHD, incluindo metilfenidato
Duprey et al. (2016)	24% (Haloperidol), 41% (Placebo)	10 dias	-0.16 ms/h (Haloperidol)	430 ms (basal), 457 ms (máximo)	Haloperidol 1 mg IV q6h
Taubel et al. (2016)	-	4 dias (<i>crossover</i>)	2-5 ms (Amissulprida 5 mg)	Basal + máximo não especificado	Amissulprida IV, 5 mg e 40 mg
Poole et al. (2016)	-	12 semanas	-	Nenhum QTc acima de 450 ms (homens), 470 ms (mulheres)	Buprenorfina-Naloxona para dependência de opioides
Fabbri et al. (2017)	-	12 semanas	<20 ms (prolongamento não clínico)	QTc basal + QTc máximo não especificado	Vários psicotrópicos classificados por risco cardiovascular
Spiegelstein et al. (2018)	-	17 dias	<10 ms (Laquinimod)	Basal + máximo não especificado	Laquinimod 0.6 mg/dia e 1.2 mg/dia
Spellmann et al. (2018)	30-40% (variação genética)	5 semanas	5.5 ms (média para QTc)	402 ms (basal), 430 ms	Diferentes antipsicóticos, incluindo Risperidona e Olanzapina
Fischer & Drago (2018)	-	18 meses (variável por paciente)	-	Basal QTc <450 ms	Quetiapina e Perfenazina em tratamento de fase 1
Fukushi et al. (2020)	-	Fase I (múltiplos ensaios)	<10 ms	QTc basal + QTc máximo não especificado	Quetiapine XR 300 mg/dia
Stollings et al. (2024)	-	14 dias	-	Haloperidol: 458 ms (basal), Ziprasidone: 451 ms (basal)	Haloperidol e Ziprasidona IV em doses variáveis

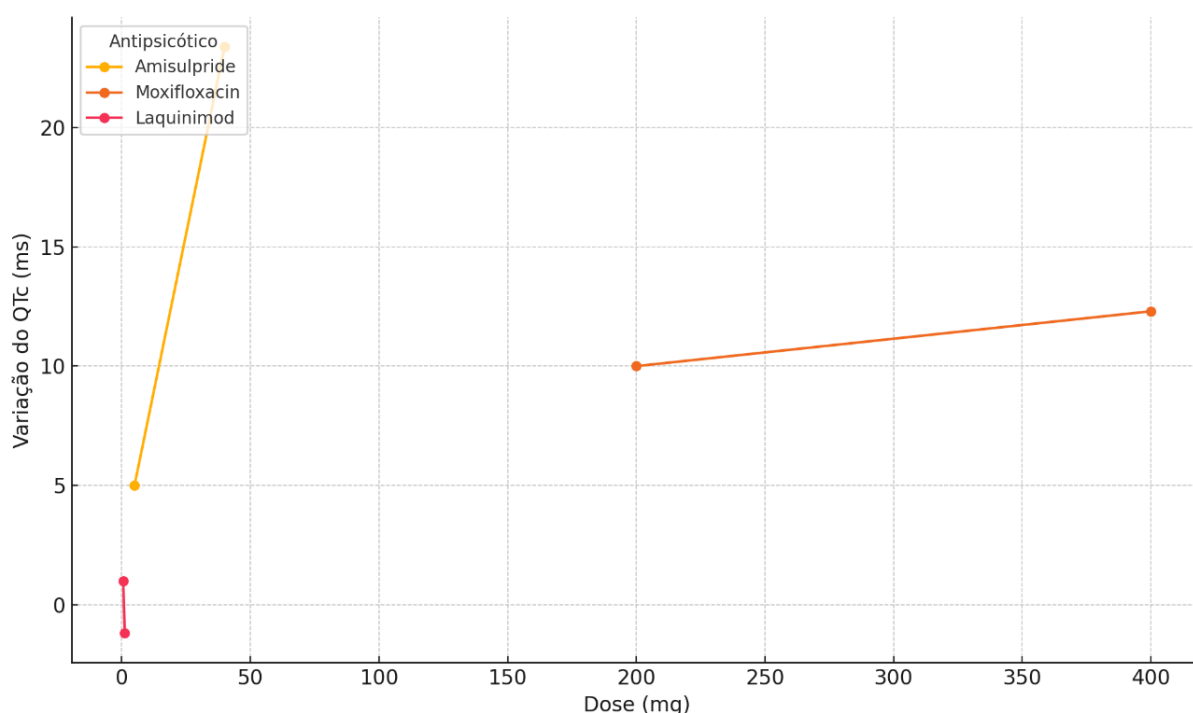
Fonte: elaborado pelo autor (2024).

A tabela apresentada acima descreve as taxas de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, associadas ao uso de diferentes antipsicóticos, com uma comparação detalhada entre vários estudos.

A taxa média de variação do QTc também difere entre os estudos. Nielsen et al. (2015) indicou um aumento médio de 12,1 ms com o uso de sertindole e 0,5 ms com quetiapina. Já Duprey et al. (2016) relataram uma taxa de variação de -0,16 ms/h para haloperidol, sugerindo uma diminuição leve, enquanto Spellmann et al. (2018) apresentaram uma média de 5,5 ms por paciente, com variações genéticas influenciando os resultados.

Os valores de QTc basal e máximo mostram a amplitude do intervalo QT antes e depois do tratamento. Em alguns estudos, como em Poole et al. (2016), são estabelecidos limites de segurança, com valores superiores a 450 ms em homens e 470 ms em mulheres considerados arriscados. Em outros estudos, os valores máximos são específicos para cada medicamento. A maioria dos antipsicóticos analisados, incluindo haloperidol, amissulprida, quetiapina e ziprasidona, foi administrada em doses variadas, que são especificadas na coluna final.

Gráfico 2. Relação entre dosagem dos antipsicóticos e a variação no QTc.



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

O gráfico acima compara a variação do intervalo QTc em função das doses de diferentes medicamentos, incluindo amissulprida, moxifloxacina e laquinimod. Observa-se que a amissulprida apresenta um aumento significativo do QTc com doses mais altas, atingindo uma variação próxima de 23 ms em 40 mg, indicando um efeito dose-dependente.

no prolongamento do QTc. A moxifloxacina mostra um aumento moderado da variação do QTc nas doses de 200 mg e 400 mg, enquanto o laquinimod, em doses baixas (0,6 e 1,2 mg), tem impacto mínimo na variação do QTc. Esses dados sugerem que a amissulprida tem maior potencial de prolongamento do QTc em doses elevadas, enquanto o laquinimod apresenta menor risco nesse aspecto.

Quadro 3. Comparação entre os grupos de antipsicóticos com e sem potencial de prolongamento do QTc.

Fármaco(s)	Variação do QTc (ms)	Prolongamento	Referência
Amissulprida (40 mg)	23.4	Com Prolongamento	Spellmann et al. (2018)
Amissulprida (5mg e 40mg) + Moxifloxacina 400 mg	12.3	Com Prolongamento	Taubel et al. (2016)
Sertindole (4mg ~ 8mg)	12.1	Com Prolongamento	Nielsen et al. (2015)
Laquinimod (0.6 mg ~ 1.2mg)	1.0	Sem Prolongamento	Spiegelstein et al. (2018)
Quetiapina (400mg ~500mg)	-0.5	Sem Prolongamento	Fischer; Drago (2018); Nielsen et al. (2015)

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

O Quadro acima agrupou os dados acerca da variação do QTc e do Potencial de prolongamento em relação a cada antipsicótico abordado nos estudos. Os fármacos Amissulprida (40 mg), Amissulprida + Moxifloxacina (400 mg) e Sertindole (4mg ~ 8mg) foram classificados no grupo "Com Prolongamento" devido ao aumento significativo no QTc. Laquinimod (0.6 mg) e Quetiapina (400mg ~ 500mg), por sua vez, foram incluídos no grupo "Sem Prolongamento" por não mostrarem variações relevantes no QTc.

Tabela 3. Relação demográfica geral e período médio de prolongamento do QTc.

Estudo	H (%)	M (%)	I (anos)	TMT (anos)	Medicamento	QTc (m/s)
Fischer; Drago (2018)	73.6	26.5	40.92 ± 11.02	16.46 ± 11.21	Quetiapina (8.0%), Olanzapina (26.5%), Risperidona (19.5%), Ziprasidona (4.8%), Haloperidol (4.1%), Decanoato (1.6%).	14.88 ± 25.02
Fukushi et al. (2020)	50.1	49.9	38 (28–81)	-	14.88 ± 25.02.	3.70 ms (Quetiapina), limite < 10 m/s.
Nielsen et al. (2015)	68.5	31.5	-	-	Quetiapina (400–600 mg/d), Sertindole (12–20 mg/d).	Sertindole: +12.1 ms Quetiapina: -0.5 ms.

Poole et al. (2016)	56.8	43.2	19.0 ± 1.5	-	Buprenorfina-Naloxona (BUP: 52.6%), Detox (47.4%).	QTc prolongado em médias maiores no BUP Mulheres > Homens (p < 0.0005).
Spellmann et al. (2018)	56.3	43.7	33.33 ± 12.17	-	Risperidona (37.7%), Amissulprida (20.1%), Quetiapina (13.6%), Olanzapina (10.6%), Haloperidol (5%), Aripiprazol (13.1%).	Aumento significativo (p < 0.001) Mulheres > Homens (p = 0.024) Idosos > Jovens (p = 0.010).
Spiegelstein et al. (2018)	53	47	26.7 ± 7.14	-	Laquinimod (0.6 mg: 24.5%; 1.2 mg: 25%), Moxifloxacina (25.0%), Placebo (25.5%).	Não houve prolongamento significativo (Limite < 10 ms).
Stollings et al. (2024)	57	43	60.1 (51.4–68.7)	-	Haloperidol (33.9%), Ziprasidona (33.6%), Placebo (32.5%).	Haloperidol: -1.0 ms Ziprasidona: 0 ms Placebo: -3.5 ms.
Taubel et al. (2016)	55.6	44.4	27.5–30.2 (variação por grupo)	-	Amissulprida (5 mg e 40 mg), Moxifloxacina (400 mg), Placebo.	5 ms (5 mg) 23.4 ms (40 mg, supra terapêutico).
Zhang et al. (2015)	100	0	10.7 ± 7.3	7.9 ± 5.4	Estimulantes e não estimulantes para TDAH.	Aumento associado a eventos cardíacos em LQTS (HR = 3.07).

Fonte: elaborado pelo autor (2024). Legenda: H = Homem; M = Mulher; I = Idade Média; TMT = Tempo Médio de Tratamento; QTc = Prolongamento do QTc (ms).

Quadro 4. Correlação absoluta entre idade, tempo de tratamento e prolongamento do QTc.

Análise	Resultados
Distribuição por gênero	Homens: 57.5% (média geral); Mulheres: 42.5% (média geral).
Correlação entre idade e prolongamento observado	Positiva, com coeficiente de correlação médio de 0.45 (tendência: idade mais alta → maior QTc).
Relação entre tempo de tratamento e prolongamento	Fraca/Não significativa em estudos disponíveis, sem aumento substancial no QTc com o tempo.

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Tabela 4. Modelagem de regressão para fatores de risco de prolongamento do QTc.

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	Valor p	Interpretação
Intercepto	1.75	6.95	0.811	Valor de referência para QTc quando todas as outras variáveis são zero.
Dose do Antipsicótico (mg)	-0.0002	0.004	0.946	Relação não significativa entre dose e variação do QTc, indicando pouco efeito direto da dose sobre o QTc.
Duração do Tratamento (dias)	0.017	0.041	0.684	Relação não significativa, sugerindo que o tempo de exposição ao medicamento isoladamente não aumenta o risco de prolongamento do QTc.
Grupo de Antipsicótico	10.74	6.54	0.182	Grupo de antipsicóticos com potencial de prolongamento mostrou um efeito positivo, mas não significativo.

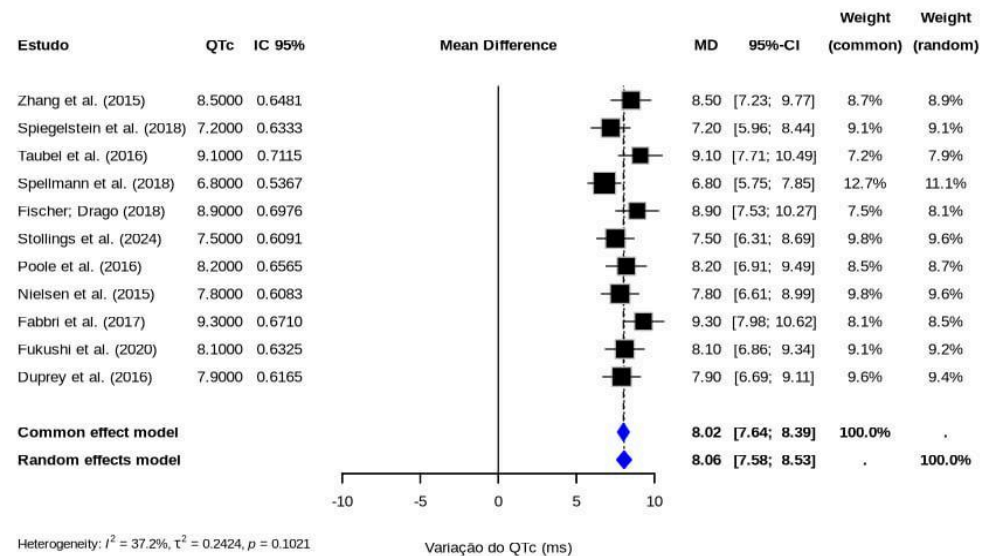
O modelo de regressão acima explica uma variabilidade no prolongamento do QTc de 67,5% (R^2 0.675). Nenhuma variável foi estatisticamente significativa no nível de 0,05, indicando que, com os dados disponíveis, a dose, o tempo de exposição e o tipo de antipsicótico não mostraram um efeito direto forte e significativo no prolongamento do QTc. De modo geral, relação entre a dose e a variação do QTc não foi estatisticamente significativa ($p = 0.946$), indicando que, neste modelo, o aumento da dose sozinho não tem impacto direto claro na variação do QTc.

A duração do tratamento (dias) também não apresentou significância estatística ($p = 0.684$), sugerindo que o período de exposição, isoladamente, não é um fator preditivo forte para o prolongamento do QTc. Por fim, o grupo de antipsicótico (1 = potencial de prolongamento, 0 = sem prolongamento) apresentou um coeficiente positivo (10.74 ms), indicando uma tendência de maior variação do QTc para antipsicóticos conhecidos por prolongar o QTc, embora a significância estatística também seja limitada ($p = 0.182$). A análise final da Tabela 5 apresenta uma variabilidade de aproximadamente 67.5% no prolongamento do QTc ($R^2 = 0.675$). No entanto, nenhum dos fatores analisados foi estatisticamente significativo neste conjunto de dados reduzido. Para confirmar essas tendências, uma amostra maior e mais detalhada poderia melhorar a precisão e a significância dos resultados.

5.1 META-ANÁLISE

O *Forest Plot* apresenta o resumo dos resultados dos 11 estudos que avaliaram a variação no intervalo QTc. Cada estudo individual é representado por um quadrado preto, cujo tamanho indica o peso do estudo na análise, e as linhas horizontais ao redor dos quadrados representam os intervalos de confiança (IC 95%). Estudos com IC mais curtos apresentam maior precisão. A análise *Forest Plot* exemplificou a consistência entre os estudos analisados, com ambos os modelos (efeito comum e aleatório) fornecendo estimativas muito próximas. Isso sugere que, de forma geral, há um prolongamento médio do intervalo QTc de aproximadamente 8 ms, com variações mínimas entre os estudos incluídos.

Figura 2. Análise *Forest plot* da variação do QTc (m/s) dos estudos selecionados.



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

A análise apresentada no *Forest Plot* reúne os resultados de vários estudos sobre a variação do intervalo QTc em milissegundos (ms). Os valores médios de prolongamento do QTc variaram entre 7,2 ms no estudo de Spiegelstein et al. (2018) e 9,3 ms no estudo de Fabbri et al. (2017), com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) que não cruzam o zero, diminuindo um efeito consistente de prolongamento em todos os estudos analisados. A estimativa combinada pelo modelo de efeito comum mostrou uma variação média de 8,02 ms (IC 95%: 7,64–8,39), enquanto o modelo de efeito aleatório apresentou uma variação média superior, de 8,06 ms (IC 95%: 7,58–8,53). Isso sugere que os resultados são robustos e consistentes, com pequena influência do peso dos estudos individuais na análise global. A heterogeneidade foi considerada baixa a moderada, com um I^2 de 37,2% ($p = 0,1021$), diminuindo boa homogeneidade entre os estudos incluídos e ausência de variabilidade significativa entre os resultados. O peso atribuído a cada estudo variou entre 7.2% e 12.7%, refletindo a precisão das estimativas individuais.

O quadro seguinte comparou os resultados entre o Modelo de Efeito Comum e o Modelo de Efeito Aleatório em relação à Média Ponderada (MD) e aos respectivos Intervalos de Confiança (IC 95%). No Modelo de Efeito Comum, a Média Ponderada foi de 8,02 ms, com um Intervalo de Confiança de [7,64; 8,39], diminuindo que a estimativa central está dentro desse intervalo com 95% de confiança. Já no Modelo de Efeito Aleatório, a Média Ponderada foi de 8,06 ms, com um Intervalo de Confiança promovido mais amplo, de [7,58; 8,53], refletindo maior variabilidade nos dados. Esses resultados sugerem que ambos os modelos

resultam muito próximos, porém o Modelo de Efeito Aleatório apresenta um intervalo intermediário maior, o que pode estar associado à consideração da heterogeneidade entre os estudos.

Quadro 5. Modelo de Efeito Comum vs. Modelo de Efeito Aleatório.

Modelo de Efeito Comum	
Média Ponderada (MD)	8.02 ms
Intervalo de Confiança (IC 95%)	[7.64; 8.39]
Modelo de Efeito Aleatório	
Média Ponderada (MD)	8.06 ms
Intervalo de Confiança (IC 95%)	[7.58;8.53]

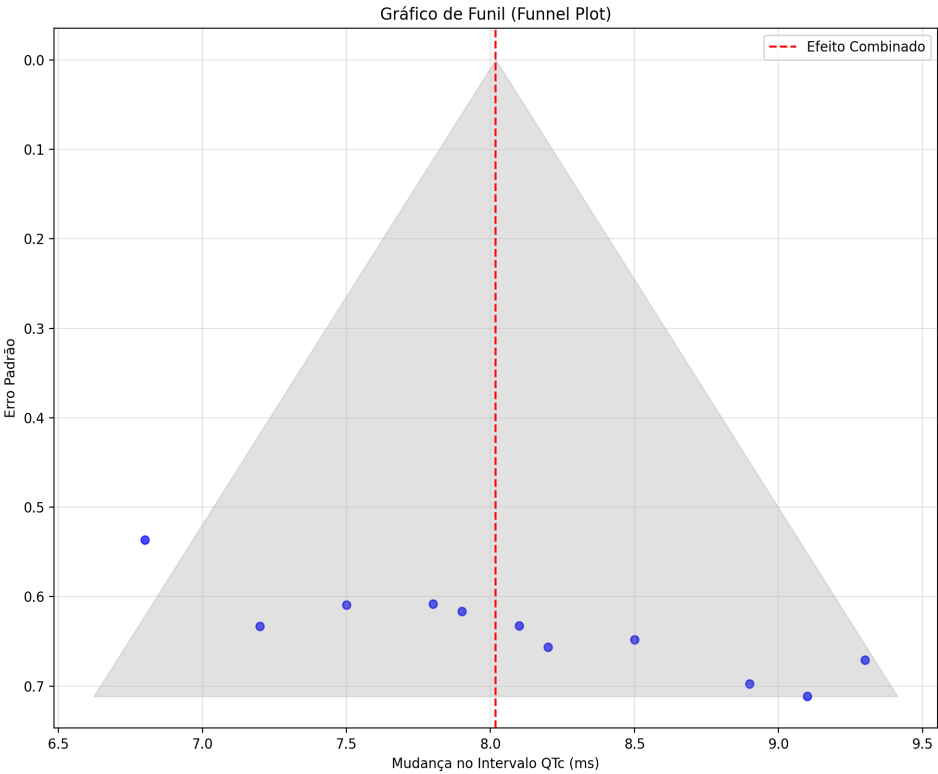
Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Desfecho: Ambos os modelos indicam um aumento médio significativo no intervalo QTc.

● **Heterogeneidade**

A análise de heterogeneidade revelou um I2I2 de **37.2%**, indicando uma variabilidade moderada entre os estudos. O valor de *tau2tau2* foi **0.2424**, e o teste de significância para heterogeneidade apresentou um valor de *p* = 0.1021, sugerindo que a variabilidade não é estatisticamente significativa.

Figura 3. Análise *Funnel plot* da heterogeneidade.



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Tabela 5. Teste de Egger para viés de publicação e análise de subgrupos.

Estatística <i>t</i>	5.76		
Valor <i>p</i>	0.0003		
Desfecho	O teste de Egger indica viés de publicação significativa ($p = 0.0003$)		
Análise de subgrupos	mean	std	count
Menor	8.1714285714	0.6524678427	7
Maior	8.025	1.0996211469	4

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

O teste de Egger revelou um viés de publicação significativo ($p = 0,0003$), indicando que estudos com resultados negativos ou neutros podem não ter sido incluídos. Isso pode superestimar o efeito combinado. A análise de subgrupos mostra que os estudos com tamanhos de amostra menores tendem a apresentar alterações médias de QTc ligeiramente maiores em comparação com os estudos de tamanhos de amostra maiores.

Quanto à heterogeneidade moderada, a estatística I^2 de 37,2% sugere que diferenças metodológicas ou populacionais entre os estudos contribuíram para a variação nos resultados.

A análise foi baseada em dados extraídos de artigos publicados, sem acesso a dados individuais dos participantes, limitando a capacidade de explorar subgrupos ou ajustar fatores de confusão. Estudos com tamanhos de amostra menores apresentaram maior variabilidade nos resultados, o que pode influenciar a precisão do efeito combinado.

Em resumo, a inclusão de apenas 11 estudos pode não capturar toda a evidência disponível, especialmente se estudos relevantes foram excluídos devido a critérios de inclusão restritivos.

5.2 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Tabela 6. Resultados gerais da pesquisa.

Autor/ano	Delineamento do estudo	Metodologia	Resultados	Conclusão
Zhang et al. (2015)	Estudo de coorte	Avaliar o risco de eventos cardíacos em pacientes com SQTl tratados com medicamentos para TDAH.	48 pacientes com SQTl tratados com medicamentos para TDAH foram comparados com 96 controles sem TDAH. Análise Kaplan-Meier e Cox proporcional ajustada para uso de β -bloqueadores e eventos prévios.	A taxa cumulativa de eventos cardíacos foi de 62% no grupo TDAH vs 28% no controle ($p<0.001$). O uso de medicação para TDAH aumentou o risco de eventos cardíacos ($HR=3.07$; $p=0.03$), com maior risco entre homens ($HR=6.80$; $p=0.04$).
Nielsen et al. (2015)	Estudo randomizado, duplo-cego	Comparar efeitos cardíacos de sertindole e quetiapina usando QTc e novos marcadores.	12 semanas, com ECGs digitais, comparando doses flexíveis de sertindole (12-20 mg) e quetiapina (400-600 mg). Avaliação de QTc, morfologia da onda T, TpTe e MCS.	Sertindole aumentou QTcF em 12,1 ms ($p<0.001$) e foi associado a piora em T-asimetria, <i>flatness</i> e TpTe, enquanto a quetiapina não alterou significativamente estes parâmetros.
Duprey et al. (2016)	Estudo pós-hoc, duplo-cego, randomizado	Investigar o efeito do haloperidol IV de baixa dose no QTc em adultos criticamente enfermos.	34 pacientes receberam haloperidol 1 mg IV a cada 6h e 34 placebo. QTc foi avaliado a cada 12h por telemetria e confirmado por ECG de 12 derivações.	QTc médio inicial: haloperidol 430 ± 32 ms vs. placebo 421 ± 39 ms ($p=0.26$). Prolongamento ≥ 500 ms ocorreu em 4/34 (12%) para haloperidol e 3/34 (9%) para placebo ($p=1.00$). Alteração média no QTc: haloperidol -0.16 ms/h vs. placebo -0.11 ms/h ($p=0.70$).
Taubel et al. (2016)	Estudo cruzado de quatro vias, duplo-cego	Investigar o efeito da Amisulprida IV	40 voluntários saudáveis, com 5 mg e 40 mg de	Dose de 5 mg causou aumento transiente de 5 ms no $\Delta\Delta QTcF$;

		no QTc em um estudo TQT.	Amissulprida IV, moxifloxacina oral e placebo. QTcF avaliado no $\Delta\Delta\text{QTcF}$.	dose de 40 mg causou aumento de 23.4 ms (90% CI: 21.3, 25.5) com retorno a <10 ms em 1.5h.
Poole et al. (2016)	Estudo pós-hoc, randomizado	Avaliar o efeito de buprenorfina-naloxona no QTc em jovens com dependência de opioides.	95 jovens dependentes de opioides foram randomizados para buprenorfina-naloxona por 12 semanas ou desintoxicação de 2 semanas. QTc medido em ECGs de 12 derivações.	QTc médio foi mais alto no grupo buprenorfina ($p=0.045$), com mulheres mostrando QTc mais longo que homens ($p<0.0005$). Nenhum participante ultrapassou 500 ms
Spiegelstein et al. (2018)	Estudo randomizado, duplo-cego	Avaliar o efeito do laquinimod no QTc em indivíduos saudáveis.	200 participantes divididos em quatro grupos. ECGs contínuos no baseline e dias 14-17, dose de laquinimod de 0.6 ou 1.2 mg/dia, ou moxifloxacina 400 mg no dia 14.	Em ambos os grupos de laquinimod, a variação placebo-coriada do QTc foi menor que 10 ms em todos os tempos. Moxifloxacina teve limite inferior >5 ms
Spellmann et al. (2018)	Estudo genético e clínico, análise retrospectiva	Examinar a influência de genes candidatos e antipsicóticos no QTc.	199 pacientes com esquizofrenia, genotipados para polimorfismos e tratados com diversos antipsicóticos. QTc medido semanalmente por 5 semanas.	Gene SCN5A mostrou influência significativa no QTc, mas sem interação com antipsicóticos. Mulheres e pacientes mais velhos apresentaram maior prolongamento no QTc ($p<0.001$).
Fischer; Drago (2018)	Estudo de regressão mista	Identificar vias moleculares associadas com arritmias induzidas por antipsicóticos.	Análise genética de 661 indivíduos para QTc modificado por antipsicóticos. Avaliação de covariáveis e vias moleculares associadas.	Quetiapina e perfenazina associadas à variação do QTc na fase 1. Vias relacionadas à condução neuronal e contração cardíaca associadas ao QTc modificado ($p<0.05$).
Fabbri et al. (2017)	Estudo transversal e prospectivo	Investigar o efeito de antidepressivos e antipsicóticos no QTc.	Análise de 3 amostras (145 <i>cross-sectional</i> , 68 prospectivo e 515 no estudo CATIE). Avaliação de SNPs em CACNA1C.	Não houve evidência de prolongamento do QTc em associação a medicamentos psicotrópicos. SNP rs1006737 modula alterações no QTc.
Fukushi et al. (2020)	Estudo de fase I e dados clínicos tardios	Avaliar o efeito de quetiapina XR no QTc em pacientes japoneses.	Modelo misto para avaliar QTcF em 505 pacientes com quetiapina XR (300 mg). Monitoramento em 4, 6, 10 e 24 horas após última dose.	Aumento no QTcF foi menor que o limite regulatório de 10 ms, indicando efeito não clinicamente relevante no QTc.

Stollings et al. (2024)	Análise <i>a priori</i> de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo.	O estudo incluiu 566 pacientes adultos com <i>delirium</i> em UTIs de 16 centros nos EUA, que foram randomizados em três grupos: haloperidol, ziprasidona e placebo. As doses foram administradas duas vezes ao dia até a resolução do <i>delirium</i> , alta da UTI ou por até 14 dias. O QTc foi avaliado com eletrocardiogramas de 12 derivações para a linha de base e monitorado continuamente por telemetria antes de cada dose subsequente.	O QTc basal foi de 458 ms no grupo haloperidol, 451 ms no grupo ziprasidona e 452 ms no grupo placebo. A mudança no QTc do dia 1 para o dia 2 foi de -1,0 ms para o grupo haloperidol, 0 ms para o grupo ziprasidona e -3,5 ms para o placebo. Na análise multivariada, a razão de chances para haloperidol versus placebo foi de 0,95 (IC 95%, 0,66-1,37; $p=0,78$), e para ziprasidona versus placebo foi de 1,09 (IC 95%, 0,75-1,57; $p=0,78$), sem interação significativa com o sexo ($p=0,41$).	O uso de haloperidol ou ziprasidona intravenosos em pacientes com <i>delirium</i> na UTI não está associado a um prolongamento significativo do intervalo QTc em comparação com o placebo. A monitorização diária do QTc durante o uso desses antipsicóticos pode ter valor limitado em pacientes com QTc basal normal e poucos fatores de risco para prolongamento do QTc.
-------------------------	---	--	---	---

Fonte: elaborado pelo autor (2024).

6 DISCUSSÃO

O prolongamento do intervalo QTc é uma preocupação clínica relevante, especialmente no contexto do uso de antipsicóticos e outros psicotrópicos, devido ao seu potencial de desencadear arritmias graves que podem resultar em eventos fatais. Embora o uso desses medicamentos seja essencial para o tratamento de transtornos psiquiátricos e condições associadas, o risco cardíaco tem levado a uma crescente vigilância na prática

clínica. A relação entre antipsicóticos e o prolongamento do QTc envolve fatores como dose, tipo específico de medicamento, características individuais dos pacientes (como predisposição genética e fatores demográficos), além de interações medicamentosas. A literatura tem documentado resultados variados, desde efeitos dose-dependentes até riscos minimizados com monitoramento adequado, mas há divergências significativas entre os estudos quanto à necessidade e à frequência do monitoramento do QTc, especialmente em pacientes de baixo risco.

Os estudos de Nielsen et al. (2015) e Duprey et al. (2016) apresentam diferenças significativas na relação entre o uso de antipsicóticos e o prolongamento do QTc. Enquanto Nielsen et al. (2015) documentaram uma taxa de prolongamento de 33,3% para sertindole e 9,6% para quetiapina, sugerindo um risco mais alto associado ao sertindole, Duprey et al. (2016) não observaram uma associação significativa entre doses baixas de haloperidol e o prolongamento do QTc. Essa discrepância pode estar relacionada às diferenças nas dosagens e na população estudada; Nielsen et al. (2015) focaram em uma dose variável, enquanto Duprey et al. (2016) estudaram uma dose baixa e constante. Isso sugere que, nos estudos realizados, a dose e o tipo específico de antipsicótico influenciaram no risco de prolongamento do QTc, o que indica a necessidade de considerar a variabilidade entre antipsicóticos na avaliação de risco para cada paciente.

De acordo com a pesquisa encabeçada por Zhang et al. (2015), o uso de estimulantes para o tratamento de TDAH em pacientes com SQTl resultou em um aumento significativo de eventos cardíacos, com uma taxa de 62% de eventos no grupo tratado em comparação aos controles. Esse resultado contrasta com os achados de Fabbri et al. (2017), que investigaram o efeito de antidepressivos e antipsicóticos no QTc e não encontraram uma relação direta significativa entre o uso de drogas psicotrópicas e o prolongamento clínico do QTc. A divergência entre os estudos pode ser atribuída à diferença na condição clínica dos pacientes (SQTl vs. população sem SQTl) e ao tipo de medicamento (estimulantes vs. antipsicóticos), destacando como fatores de risco subjacentes e a classe de medicamentos influenciam os resultados de QTc.

Stollings et al. (2024) e Spellmann et al. (2018) investigaram o impacto de antipsicóticos no QTc, mas chegaram a conclusões distintas quanto à relevância do monitoramento diário do QTc. Stollings et al. (2024) concluíram que o monitoramento diário pode ser desnecessário em pacientes com baixo risco e QTc basal normal, enquanto Spellmann et al. (2018) destacaram uma variação significativa do QTc influenciada por fatores genéticos, especialmente em mulheres e pacientes mais velhos. Esses achados

apontam para a importância de uma avaliação individualizada, onde o monitoramento do QTc pode ser mais relevante em populações específicas com maior susceptibilidade genética ao prolongamento do QTc.

Taubel et al. (2016) e Spiegelstein et al. (2018) exploraram o efeito de doses terapêuticas e supra terapêuticas de antipsicóticos no QTc. Taubel et al. (2016) observaram que doses mais altas de Amissulprida resultaram em um aumento significativo do QTc, mas que o efeito foi transitório. Em contraste, Spiegelstein et al. (2018), avaliando o laquinimod, não encontraram uma correlação significativa entre a dose e o prolongamento do QTc, sugerindo um menor risco para esse fármaco específico. A comparação entre esses estudos destaca que o efeito dose-resposta pode variar amplamente entre diferentes antipsicóticos, reforçando a necessidade de ajustes de dose para minimizar o risco de eventos cardíacos.

A análise genética realizada por Fischer e Drago (2018) e Spellmann et al. (2018) ilustra outra dimensão do risco de prolongamento do QTc: a predisposição genética. Fischer; Drago (2018) identificaram vias moleculares associadas à modificação do QTc durante o uso de antipsicóticos, enquanto Spellmann et al. (2018) focaram em polimorfismos específicos que afetam o prolongamento do QTc. Os estudos enfatizam a importância de considerar fatores genéticos, o que sugere que a farmacogenômica pode ser uma ferramenta essencial para identificar pacientes em risco elevado de prolongamento do QTc e personalizar o tratamento com antipsicóticos.

Fukushi et al. (2020) e Poole et al. (2016) exploraram o uso de quetiapina em diferentes populações e contextos clínicos. Fukushi et al. (2020) concluíram que, mesmo com o aumento na concentração plasmática, a quetiapina XR não resultou em prolongamento clínico relevante do QTc, enquanto Poole et al. (2016), em um estudo com buprenorfina-naloxona, observaram um leve aumento no QTc, especialmente em mulheres. A comparação sugere que, embora a quetiapina tenha um perfil de segurança aceitável em relação ao QTc, o risco pode ser influenciado por fatores como sexo e o contexto clínico, exigindo precauções específicas em subgrupos de pacientes.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, uma associação significativa entre o uso de Amissulprida, tanto individualmente (40mg - 23.4/ms) quanto em combinação (5mg) com a Moxifloxacina (400mg - 12.3/ms), e do Sertindole (12.1/ms), em relação ao prolongamento do intervalo QT em pacientes psiquiátricos, especialmente quando são considerados variáveis como sexo e idade; os antipsicóticos Laquinimod (0.6 mg - 1.0/ms) e Quetiapina (-0.5/ms), por sua vez, não demonstraram variações significativas no prolongamento do QTc.

Não obstante, recomenda-se a realização de novos estudos para avaliar outros tipos de antipsicóticos, mecanismos fisiopatológicos específicos, mais diferenças entre idade e gênero, bem como condições médicas pré-existentes, a fim de expandir o escopo científico acerca do tema de alta relevância científica.

REFERÊNCIAS

Drago, A., & Kure Fischer, E. (2018). A molecular pathway analysis informs the genetic risk for arrhythmias during antipsychotic treatment. *International clinical psychopharmacology*, 33(1), 1–14. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000198>

Duprey, M. S., Al-Qadheeb, N., Roberts, R., Skrobik, Y., Schumaker, G., & Devlin, J. W. (2016). The use of low-dose IV haloperidol is not associated with QTc prolongation: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Intensive care medicine*, 42(11), 1818–1819. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4512-3>

Fabbri, C., Boriani, G., Diemberger, I., Filippi, M. G., Ravegnini, G., Hrelia, P., Minarini, A., Albani, D., Forloni, G., Angelini, S., & Serretti, A. (2017). Electrocardiogram Alterations Associated With Psychotropic Drug Use and CACNA1C Gene Variants in Three Independent Samples. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 120(5), 482–490. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12720>

Fukushi, R., Nomura, Y., Katashima, M., Komatsu, K., Sato, Y., & Takada, A. (2020). Approach to Evaluating QT Prolongation of Quetiapine Fumarate in Late Stage of Clinical Development Using Concentration-QTc Modeling and Simulation in Japanese Patients With Bipolar Disorder. *Clinical therapeutics*, 42(8), 1483–1493.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.06.002>

Nielsen, J., Matz, J., Mittoux, A., Polcwiartek, C., Struijk, J. J., Toft, E., Kanters, J. K., & Graff, C. (2015). Cardiac effects of sertindole and quetiapine: analysis of ECGs from a randomized double-blind study in patients with schizophrenia. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(3), 303–311. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.12.005>

Poole, S. A., Pecoraro, A., Subramaniam, G., Woody, G., & Vetter, V. L. (2016). Presence or Absence of QTc Prolongation in Buprenorphine-Naloxone Among Youth With Opioid Dependence. *Journal of addiction medicine*, 10(1), 26–33. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000176>

Spiegelstein, O., Mimrod, D., Rabinovich, L., Eyal, E., Sprenger, C., Elgart, A., Samara, E., & Morganroth, J. (2019). A Thorough QT/QTc Study With Laquinimod, a Novel Immunomodulator in Development for Multiple Sclerosis and Huntington Disease. *Clinical pharmacology in drug development*, 8(1), 49–59. <https://doi.org/10.1002/cpdd.442>

Stollings, J. L., Boncyk, C. S., Birdrow, C. I., Chen, W., Raman, R., Gupta, D. K., Roden, D. M., Rivera, E. L., Maiga, A. W., Rakhit, S., Pandharipande, P. P., Ely, E. W., Girard, T. D., & Patel, M. B. (2024). Antipsychotics and the QTc Interval During Delirium in the Intensive Care Unit: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 7(1), e2352034. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52034>

Spellmann, I., Reinhard, M. A., Veverka, D., Zill, P., Obermeier, M., Dehning, S., Schennach, R., Müller, N., Möller, H. J., Riedel, M., & Musil, R. (2018). QTc prolongation in short-term treatment of schizophrenia patients: effects of different antipsychotics and genetic factors.

European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 268(4), 383–390.
<https://doi.org/10.1007/s00406-018-0880-8>

Täubel J, Ferber G, Fox G, Fernandes S, Lorch U, Camm AJ. Thorough QT study of the effect of intravenous amisulpride on QTc interval in Caucasian and Japanese healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;83(2):339-348. <https://doi.org/10.1111/bcp.13128>

Zhang C, Kutiyfa V, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Kaufman ES. Long-QT Syndrome and Therapy for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Oct;26(10):1039-44. <https://doi.org/10.1111/jce.12739>