

Alterações eletrocardiográficas em pacientes com tuberculose multidrogarresistente em uso de bedaquilina (BDQ)

Palavras-Chave: Tuberculose multidrogarresistente, Bedaquilina, Intervalo QTc

Autores(as):

Júlia Dalto Adabo, PUC-Campinas

Prof. Dr. Antonio Camargo Martins (orientador), Unicamp

Prof. Dra. Mariângela Ribeiro Resende (coorientadora), Unicamp

Coautores(as): Dra. Ana Paula Beppler Lazaro Lino; Dra. Marcia Teixeira Garcia; Enf. Michele de Freitas Neves Silva; Enf. Nanci Michele Saita Santos

INTRODUÇÃO:

A tuberculose (TB) permanece endêmica em contextos de pobreza, e o Brasil figura entre os 30 países de maior carga da doença¹⁻³. O tratamento padrão RHZE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), visa eliminar bacilos e prevenir recaídas². Contudo, quando há resistência à rifampicina e à isoniazida – fármacos mais potentes – temos os casos de tuberculose multirresistente (TB-MDR), exigindo esquemas de segunda linha geralmente mais longos, inicialmente ancorados em drogas injetáveis, com maior toxicidade e pior prognóstico^{2,4,6}.

Nos últimos anos, o Brasil adotou um regime totalmente oral composto por bedaquilina, levofloxacino, linezolida e terizidona, também com 18 meses de duração⁷, com isso, a bedaquilina passou a ser a droga pilar no controle da TB-MDR. Embora ela melhore a adesão ao dispensar injetáveis, ela pode prolongar o intervalo QTc e aumentar o risco de arritmias, exigindo monitorização cardíaca rigorosa⁸⁻¹⁰.

Avaliações desse fármaco em estudos de vida real se tornam, portanto, essenciais para quantificar a frequência, a gravidade e o impacto clínico das alterações eletrofisiológicas em pacientes com TB-MDR tratados com o novo esquema oral baseado em bedaquilina.

METODOLOGIA:

Realizou-se um estudo longitudinal observacional no ambulatório de TB multirresistente e micobacterioses do Hospital de Clínicas da UNICAMP, abrangendo o período de setembro de 2024 a junho de 2025. Foram incluídos adultos com diagnóstico de TB-MDR em uso de bedaquilina; excluíram-se indivíduos sem eletrocardiograma (ECG) basal ou com prontuário inicial incompleto após transferência de outro serviço. O tratamento seguiu a Nota Informativa n.º 9/2021-CGDR/MS: fase intensiva de seis meses com bedaquilina, levofloxacina, linezolida e terizidona, seguida de doze meses de manutenção sem bedaquilina. Os ECGs foram obtidos antes da primeira dose, nas duas primeiras semanas e, posteriormente, mensalmente, calculando-se o QT corrigido (QTc) pelas fórmulas de Fridericia, Bazett e Framingham.

Dados clínicos e eletrocardiográficos foram registrados prospectivamente no REDCap®, exportados em CSV e processados no IBM® SPSS® Statistics v 30 e Julius - scripts Python

automatizando a padronização de rótulos, a detecção de valores extremos e a formatação de datas. Cada ECG foi classificado em quatro janelas contadas a partir do início da bedaquilina: basal (dia 0), 1 a 14 dias (dose mais alta da bedaquilina), 15 a 180 dias (dose de manutenção) e pós-uso (> 180 dias). Quando havia múltiplos registros na mesma janela, utilizou-se a média do QTc; o Δ QTc correspondeu à diferença entre essa média e o valor basal.

A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk. Comparações emparelhadas entre o basal e cada janela utilizaram o teste t pareado quando a distribuição era normal e o teste de Wilcoxon quando não normal, adotando-se $p < 0,05$ e intervalos de confiança de 95%. Para explorar fatores associados ao prolongamento do QTc, definiram-se dois desfechos binários (Δ QTc ≥ 30 ms e Δ QTc ≥ 60 ms), modelados por regressão logística com bootstrap não paramétrico; as covariáveis foram raça branca, idade > 45 anos, sexo, tabagismo e etilismo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UNICAMP (CAAE 83705924.9.0000.5404).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre setembro de 2024 e junho de 2025, 26 pacientes iniciaram tratamento com bedaquilina; oito não possuíam ECG basal e foram excluídos, resultando em 18 casos analisados. A indicação da bedaquilina foi resistência isolada à rifampicina em 8/18 (44,4 %), TB MDR (rifampicina + isoniazida) em 8/18 (44,4 %) e falência clínica ao esquema RHZE em 2/18 (11,1 %). A forma pulmonar exclusiva ocorreu em 17/18 (94,4 %). Predominaram homens (15/18; 83,3 %) com idade de 19 a 65 anos (média 47,2). Quanto à raça/cor, 38,9 % se declararam brancos, 27,8 % pretos, 27,8 % pardos e 5,6 % indígenas. Histórico de situação de rua esteve presente em 11,1 %, privação de liberdade em 22,2 %, uso abusivo de álcool em 50 %, tabagismo atual ou prévio em 72,2 % e consumo de drogas ilícitas em 16,7 %. No momento da análise, 10 pacientes permaneciam em tratamento, 6 estavam curados, 1 havia abandonado e 1 fora transferido. Cada paciente realizou entre 2 e 10 ECGs nos primeiros 180 dias de bedaquilina (média $6,2 \pm 2,3$; mediana 6; intervalo interquartil 4–8). O intervalo médio entre os dois primeiros ECGs foi de 41 dias, elevando-se para 43 dias a partir do terceiro exame.

Na janela inicial de 0 a 14 dias, os valores de QTc variaram entre 350 e 480 ms, sem nenhum registro ≥ 480 ms (Gráfico A). Entre 15 e 180 dias, a maioria dos eletrocardiogramas se concentrou entre 370 e 450 ms; apenas poucos alcançaram 480 ms e nenhum ultrapassou o limiar de 500 ms. As três fórmulas de correção (Bazett, Fridericia e Framingham) exibiram trajetórias paralelas, sendo que Bazett apresentou valores ligeiramente mais altos, mas sem repercussão clínica. Após a suspensão da bedaquilina (> 180 dias), observou-se queda adicional de 10 a 20 ms, com todos os QTc tardios abaixo de 480 ms (Gráfico B). Em síntese, nenhum paciente atingiu o limite de alto risco (500 ms); o pico máximo situou-se em torno de 480 ms e ocorreu apenas em exames isolados.

Quanto ao incremento do QTc, verificou-se elevação discreta, porém estatisticamente significativa, apenas durante a fase prolongada de uso (15 – 180 dias): +18 ms pela fórmula de Bazett, +13 ms pela de Fridericia e +12 ms pela de Framingham (teste t pareado, $p < 0,05$). Nos primeiros 14 dias, o aumento médio foi menor e não alcançou significância estatística. Após a suspensão da bedaquilina (> 180 dias), o QTc diminuiu aproximadamente 5 a 7 ms; essa variação não diferiu do valor basal (intervalo de confiança inclui zero; $p > 0,05$). A magnitude do efeito manteve a hierarquia esperada—Bazett > Fridericia $\approx$ Framingham—mas todas as fórmulas confirmaram a mesma tendência de queda. (Tabela 1 e Gráfico C).

Na regressão logística para incremento de QTc, nenhum fator atingiu significância para Δ QTc ≥ 30 ms: a raça branca apresentou a maior razão de chances (OR $\approx 3,0$; IC 95 % 0,3–29; $p = 0,29$), enquanto idade > 45 anos e uso abusivo de álcool tiveram OR > 1, mas com intervalos largos; tabagismo e sexo masculino exibiram OR < 1, ambos sem significância. Para Δ QTc ≥ 60 ms, apenas a raça branca manteve associação independente (OR $\approx 13,3$; IC 95 % 1,0–170; $p = 0,05$). Idade > 45 anos (OR $\approx 2,5$) e uso de álcool (OR $\approx 6,4$) mostraram tendência sem atingir $p < 0,05$; tabagismo permaneceu neutro (OR ≈ 1) e o sexo masculino não pôde ser estimado por quase separação perfeita. Assim, o

prolongamento clinicamente relevante (≥ 60 ms) concentrou-se em pacientes brancos, enquanto os demais fatores carecem de maior casuística para confirmação (tabela 2).

Gráfico A - Período de tratamento (0 – 180 dias) - observamos todos os eletrocardiogramas realizados até 180 dias, calculados pelas três fórmulas de correção (Bazett, Fridericia e Framingham).

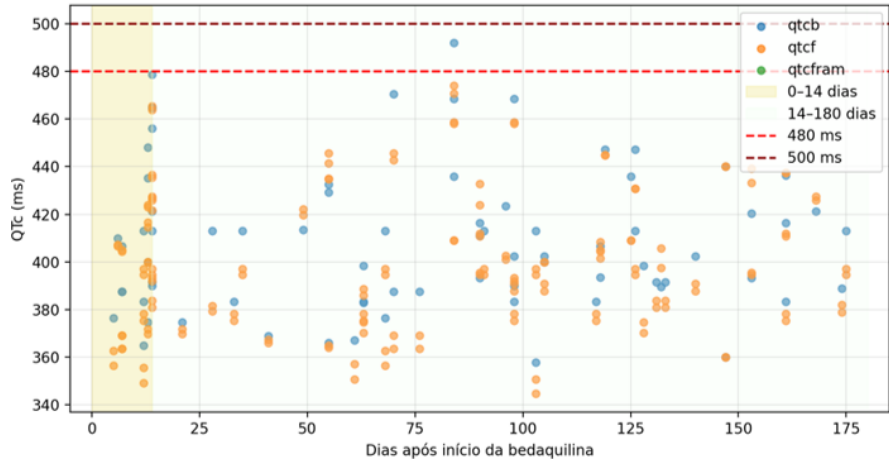


Gráfico B - Tratamento e seguimento tardio (> 180 dias) após a suspensão da bedaquilina, comprimindo o eixo-x além de 180 dias para facilitar a leitura. Calculados pelas três fórmulas de correção (Bazett, Fridericia e Framingham).

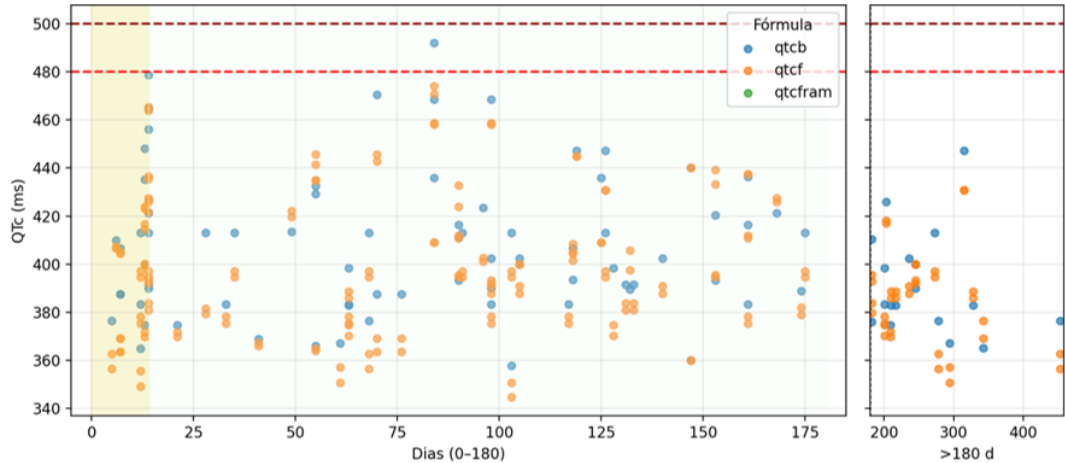


Gráfico C – Variação do QTc por janela do seguimento, demonstrando o QTc em quatro momentos distintos.

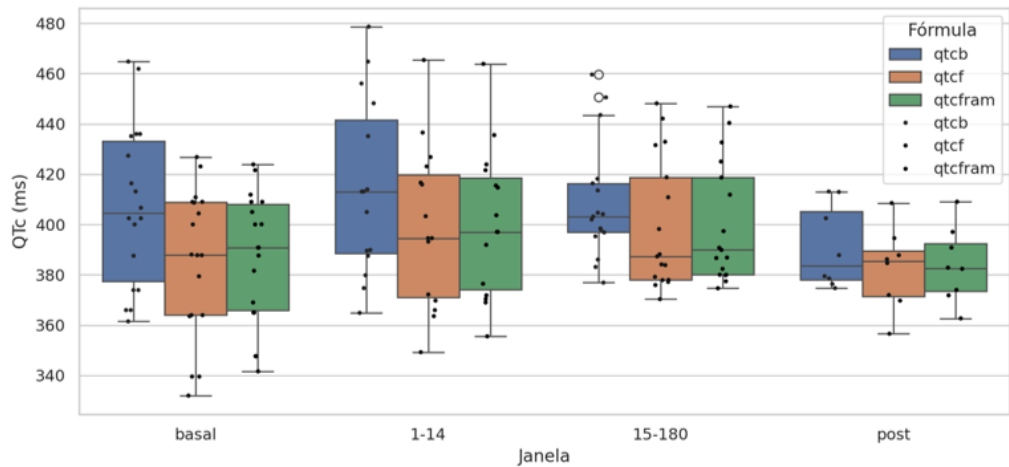


Tabela 1 – Elevação do QTc após exposição a bedaquilina.

FÓRMULA	PERÍODO	N (JANELA)	ΔQTc	IC 95 % (MS)	P-VALUE
BAZETT	1-14	18	11,9	-3 ↔ 26	0,11
	14-180	21	17,6	4 ↔ 31	0,014
	Pós-tratamento	18	-6,7	-21 ↔ 8	0,35
FRIDERICIA	1-14	19	8,4	-5 ↔ 22	0,23
	14-180	22	13,1	1 ↔ 25	0,034
	Pós-tratamento	19	-5,2	-18 ↔ 8	0,43
FRAMINGHAM	1-14	17	7,1	-6 ↔ 20	0,29
	14-180	20	12,0	0 ↔ 24	0,048
	Pós-tratamento	17	-4,9	-18 ↔ 9	0,47

ΔQTc = média da diferença em milissegundos em relação ao basal / IC 95 % (limite inferior ↔ limite superior) / p-valor refere-se ao teste t pareado basal × janela.

Tabela 2 - Odds-ratios univariadas comparando o incremento 30ms e 60ms do QTc.

AValiação	Variável	OR	IC – 95%	P
≥30 MS	Raça/cor Branca	3,00	0.4 – 22.71	0,29
	Idade > 45anos	1,40	0.2 – 10.03	0,74
	Tabagismo	0,39	0.03 – 4.8	0,46
	Uso de álcool	2,50	0.37 – 16.89	0,35
	Sexo Masculino	0,33	0.02 – 4.55	0,41
≥60 MS	Raça/cor Branca	13,33	1.05 – 169.56	0,05
	Idade > 45anos	2,50	0.21 – 29.25	0,47
	Tabagismo	0,96	0.8 – 1.16	0,70
	Uso de álcool	6,40	0.55 – 74.89	0,14
	Sexo Masculino	0,00	0.0 – <u>inf</u>	1,00

Ao analisar e comparar tais resultados com o estudo de MOTTA, I. et al., nota-se divergências e semelhanças quanto aos fatores associados ao prolongamento do intervalo QT. Enquanto o trabalho externo afirma que a etnia negra (aOR: 3,2; IC 95%: 0,97–10,41)¹¹ apresenta risco aumentado desse efeito colateral, o presente estudo mostrou que a etnia branca é susceptível ao prolongamento significativo. Essa diferença pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo características populacionais distintas, diferenças genéticas, bem como aspectos metodológicos, como o tamanho da amostra, critérios de seleção e controle de variáveis de confusão. Ademais, a própria categorização racial pode variar entre estudos, dependendo do país e da forma como a raça é autorrelatada ou classificada.

Já quanto às semelhanças de resultados, tanto o estudo externo quanto o atual evidenciou como fator de risco a idade > 45 anos. Entretanto, apesar do trabalho externo mostrar tal possibilidade, o intervalo de confiança do mesmo mostra que os valores não possuem significância estatística (aOR: 2,24; IC 95%: -5,66–7,15)¹¹, enquanto os dessa presente pesquisa possuem (OR: 2,5; IC 95%: 0,21–29,25). Com isso, reforça-se que o envelhecimento pode estar associado a alterações na condução elétrica cardíaca e maior vulnerabilidade a efeitos adversos de medicamentos. Este achado é coerente com o saber médico de que a idade avançada pode ser predisponente a arritmias cardíacas e à toxicidade medicamentosa, devido à redução da depuração renal e hepática, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

A principal limitação do estudo é o tamanho amostral reduzido (18 pacientes), que resulta em ampla incerteza estatística: a inclusão ou exclusão de um único caso modifica de forma substantiva proporções, razões de chances e intervalos de confiança. Esse número limitado também impôs o agrupamento de categorias — por exemplo, a variável raça precisou ser dicotomizada em “brancos” versus “não brancos” (pretos, pardos ou indígenas) e o desequilíbrio entre sexos dificultou a análise.

Além disso, não foram analisadas ainda variáveis clínicas potencialmente críticas para o intervalo QT, como uso concomitante de outros fármacos prolongadores, distúrbios eletrolíticos, de modo que permanecem fatores de confusão não controlados.

Consequentemente, os achados — especialmente a associação entre raça branca e incremento de QTc ≥ 60 ms — devem ser interpretados como indícios exploratórios; confirmações robustas dependem de uma coorte maior, mais equilibrada e com coleta detalhada de cofatores clínicos. Em síntese, embora o estudo ofereça uma visão preliminar dos incrementos de 30 e 60 ms ao longo das janelas temporais, o baixo número de observações e o desbalanceamento dos grupos introduzem viés de estimativa e instabilidade nos modelos, exigindo expansão da amostra antes de qualquer decisão clínica ou regulatória.

CONCLUSÕES:

Neste estudo, a bedaquilina provocou apenas incrementos discretos do QTc, sem registros ≥ 500 ms nem necessidade de suspensão do fármaco, reforçando sua segurança cardíaca no contexto local de baixa incidência de TB-MDR. Apesar do poder estatístico limitado, os resultados são consistentes com a literatura internacional da segurança do fármaco. Investigações multicêntricas, com amostras maiores e coleta abrangente de cofatores cardíacos, são imprescindíveis para confirmar e aprofundar esses achados.

BIBLIOGRAFIA

1. BRASIL, M. D. SAÚDE. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. Revista Saúde Pública 200–202 (2010).
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Preprint at www.saude.gov.br/ (2019).
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Preprint at (2021).
4. Caminero Luna, J. A. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Revista Clinica Espanola vol. 216 76–84 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005> (2016).
5. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis OCTOBER 2016 REVISION.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. <http://conitec.gov.br/> (2020).
8. Al-Khatib, S. M. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm 15, e190e252 (2018).
9. Katrak, S. et al. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis 23, (2021).
10. Tanneau, L., Svensson, E. M., Rossenu, S. & Karlsson, M. O. Exposure–safety analysis of QTc interval and transaminase levels following bedaquiline administration in patients with drug-resistant tuberculosis. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 10, 1538–1549 (2021).
11. MOTTA, I. et al. How much should we still worry about QTc prolongation in rifampicin-resistant tuberculosis? ECG findings from TB-PRACTECAL clinical trial. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 68, n. 7, 6 jun. 2024.