

GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO

Relação entre parâmetros de repolarização ventricular e a induzibilidade de arritmias ventriculares durante estudo eletrofisiológico em portadores de doença arterial coronária

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo – para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Prof. Dr^a. Luciana Vidal Armaganijan

**São Paulo
2020**

GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO

Relação entre parâmetros de repolarização ventricular e a induzibilidade de arritmias ventriculares durante estudo eletrofisiológico em portadores de doença arterial coronária

Trabalho apresentado ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo – para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular

Orientadora: Prof. Dr^a. Luciana Vidal Armaganijan

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

© Reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Guilherme Dagostin de

Relação entre parâmetros de repolarização ventricular e a induzibilidade de arritmias ventriculares durante o estudo eletrofisiológico em portadores de doença arterial coronária / Guilherme Dagostin de Carvalho – São Paulo, 2020.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo.

Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular. – Área de concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Luciana Vidal Armaganijan.

Descritores: 1. Arritmias Cardíacas 2. Eletrocardiografia / métodos 3. Eletrofisiologia 4. Doença da Artéria Coronariana 5. Morte Súbita Cardíaca.

USP/IDPC/Biblioteca/14/20

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, saúde, inspiração e bênçãos diárias que me permitiram alcançar meus sonhos e objetivos.

À minha família, por ser meu alicerce e esteio em todos os momentos, bem como pelo apoio incondicional.

À minha orientadora, professora Dr^a Luciana Vidal Armaganijan, pelos ensinamentos e incentivo ao ensino e pesquisa, além da dedicação incansável e revisão minuciosa deste trabalho.

À professora Dr^a Márcia Olandoski, pela atenciosa e fundamental colaboração com a análise estatística.

À Beatriz Millions do Amaral Galvão, Bruna Olandoski Erban, Cauê Costa Pessoa e Raquel Silva Brito da Luz pela contribuição magnânima neste trabalho, tanto na coleta e confecção do banco de dados, quanto pela fraterna amizade.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela formação de excelência que me foi proporcionada e à oportunidade de integrar este programa de mestrado.

*“...Walk on through the wind
Walk on through the rain
Though your dreams be tossed and blown*

*Walk on, walk on
With hope in your heart
And you'll never walk alone...”*

***You'll never Walk Alone
Gerry and the pacemakers, 1963***

RESUMO

Carvalho GD. **Relação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indutibilidade de arritmias ventriculares durante estudo eletrofisiológico em portadores de doença arterial coronária** [Dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Arritmias ventriculares malignas (AVM) geralmente culminam em morte súbita cardíaca (MSC) e até 80% dos casos ocorrem em pacientes com doença arterial coronária (DAC) pré-existente. Portanto, a identificação de preditores de risco torna-se de fundamental importância. Atualmente, o parâmetro utilizado cotidianamente com essa finalidade é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que, no entanto, tem sensibilidade limitada, uma vez que, em números absolutos, a maioria dos casos ocorre em pacientes sem disfunção ventricular significativa. Nas últimas décadas, parâmetros de repolarização ventricular têm se mostrado ferramentas úteis na estratificação do risco de morte em diversas condições clínicas. **Objetivos e métodos:** Este foi um estudo transversal que incluiu pacientes com DAC submetidos a estudo eletrofisiológico (EEF) em um hospital terciário com o objetivo de avaliar a associação entre os parâmetros de repolarização ventricular medidos em ECG de 12 derivações, bem como variáveis clínicas, e a indutibilidade de AVM durante a estimulação elétrica programada. **Resultados:** 177 pacientes consecutivos foram incluídos na análise. A média de idade foi de $65 \pm 10,1$ anos e 83,6% eram do sexo masculino. A FEVE média foi de $37,5 \pm 13,6\%$ ($< 35\%$ em 53,1%); 76,8% tinham história de síndrome coronária aguda (SCA) e MSC anterior abortada ocorreu em 16,9%. Para cada incremento de 10 ms no intervalo QT, observou-se um aumento de 7% na indutibilidade de AVM. O ponto de corte do QT de 452 ms teve acurácia de 0,611 ($p = 0,011$) para o desfecho proposto. Sexo masculino (OR = 4,18, $p = 0,012$), FEVE $< 35\%$ (OR = 2,32, $p = 0,013$), uso de amiodarona (OR = 2,01, $p = 0,038$) e o intervalo QT (OR = 1,07, $p = 0,023$) foram preditores independentes para indução de AVM. No subgrupo de pacientes com SCA prévia, o intervalo QT permaneceu associado à indução arrítmica no EEF ($p = 0,013$) na análise univariada; além disso, o intervalo QT acima de 432 ms apresentou área sob a curva operacional de 0,628 ($p = 0,009$). Quando as variáveis FEVE e intervalo QT foram avaliadas em conjunto, utilizando o ponto de corte de 452 ms, o prolongamento do QT associado a disfunção ventricular significativa aumentou o risco

de AVM (OR = 5,44, p = 0,0004). No subgrupo de pacientes com FEVE \geq 35%, a dispersão do QT (QTd) foi significativamente maior naqueles com AVM induzida. QTd > 20 ms teve uma precisão de 0,638 na predição de AVM, com um valor preditivo negativo de 81,3% (IC 95% 63 – 92,1%). Os demais parâmetros de repolarização ventricular avaliados não se associaram ao desfecho, mesmo após ajustes para SCA prévia e FEVE. **Conclusão:** O intervalo QT constituiu preditor de risco independente para a indutibilidade de AVM em pacientes com DAC, incluindo o subgrupo com SCA prévia. A combinação de disfunção ventricular e intervalo QT prolongado associou-se a um aumento de 5,44 vezes na indução de AVM. Sexo masculino, uso de amiodarona e FEVE reduzida também foram relacionados à indutibilidade de AVM no EEF.

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas, Eletrocardiografia / métodos, Eletrofisiologia, Doença da Artéria Coronariana, Morte Súbita Cardíaca

ABSTRACT

Carvalho GD. **Relationship between ventricular repolarization parameters and the inducibility of ventricular arrhythmias during electrophysiological study in patients with coronary artery disease** [Dissertation]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

Introduction: Malignant ventricular arrhythmias (MVA) often culminate in sudden cardiac death (SCD), and up to 80% of the cases occur in patients with pre-existing coronary artery disease (CAD). Therefore the identification of risk predictors is of fundamental importance. Currently, the parameter used daily for this purpose is the left ventricular ejection fraction (LVEF), which, however, has limited sensitivity, since, in absolute numbers, most cases occur in patients without significant ventricular dysfunction. In recent decades, parameters of ventricular repolarization have proven to be useful tools in stratifying the risk of death in various clinical conditions. **Objective and Methods:** This was a cross-sectional study that included patients with CAD who underwent electrophysiological study (EPS) in a tertiary hospital with the aim to evaluate the association between ventricular repolarization parameters measured on 12-lead ECG and inducibility of MVA during programmed electrical stimulation. **Results:** 177 consecutive patients were analyzed. Mean age was 65 ± 10.1 years and 83.6% were male. Mean LVEF was $37.5 \pm 13.6\%$ ($< 35\%$ in 53.1%); 76.8% had history of acute coronary syndrome (ACS) and previous aborted SCD occurred in 16.9%. For each 10 ms increment in the QT interval, an increase of 7% in MVA inducibility was observed. The QT cutoff point of 452 ms had an accuracy of 0.611 ($p = 0.011$) for the proposed outcome. Male gender (OR = 4.18, $p = 0.012$), LVEF $< 35\%$ (OR = 2.32, $p = 0.013$), amiodarone use (OR = 2.01, $p = 0.038$) and the QT interval (OR = 1.07, $p = 0.023$) were independent predictors for MVA induction. In the subgroup of patients with previous ACS, QT interval remained associated with arrhythmic induction on EPS ($p = 0.013$) in the univariable analysis; in addition, QT interval above 432 ms performed an AUC of 0.628 ($p = 0.009$). When the LVEF and QT interval variables were evaluated together, using the cutoff point of 452 ms, prolongation of the QT associated with significant ventricular dysfunction increased the risk of MVA (OR = 5.44, $p = 0.0004$). In the subgroup of patients with LVEF $\geq 35\%$, QT dispersion (QTd) was significantly higher in those with inducible MVA. QTd > 20 ms had an accuracy of 0.638 in predicting MVA, with an 81.3% negative predictive value (95% CI 63 – 92.1%). The other evaluated ventricular repolarization parameters were not associated with

the outcome, even after adjustments for previous ACS and LVEF. **Conclusion:** The QT interval was an independent risk predictor of MVA inducibility in patients with CAD including the subgroup with previous ACS. The combination of ventricular dysfunction and prolonged QT interval was associated with a 5.44-fold increase in MVA induction. Male gender, amiodarone use and decreased LVEF were also related to MVA inducibility on EPS.

Keywords: Cardiac arrhythmias, Electrocardiography / Methods, Electrophysiology, Coronary Artery Disease, Sudden Cardiac Death

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Pestana MC, Dziabas MCC, Garcia EM, Santos MF dos, Nascimento MM, Cardoso SC. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) [Internet]. 3. ed. rev. Funaro VMB de O, organizador. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
LISTA DE FIGURAS	15
LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS	16
1 INTRODUÇÃO	18
1.1 INTERVALOS QT, QT CORRIGIDO E DISPERSÃO DO QT	19
1.1.1 Intervalos QT e QT corrigido	19
1.1.1.1 Intervalos QT, QT corrigido e síndrome coronária aguda.....	22
1.1.1.2 Intervalos QT, QT corrigido e doença arterial coronária crônica.....	25
1.1.2 Dispersão do intervalo QT.....	25
1.1.2.1 Dispersão do intervalo QT e indução de arritmias ventriculares em estudo eletrofisiológico	26
1.1.2.2 Dispersão do intervalo QT e síndrome coronária aguda	26
1.1.2.3 Dispersão do intervalo QT e doença arterial coronária crônica	28
1.2 INTERVALO T PICO-FIM, RELAÇÃO DO T PICO-FIM COM O INTERVALO QT E DISPERSÃO DO T PICO-FIM	28
1.2.1 Intervalo T pico-fim.....	28
1.2.2 Relação do intervalo T pico-fim com o intervalo QT	31
1.2.3 Dispersão do intervalo T pico-fim.....	32
2 OBJETIVOS	33
2.1 PRIMÁRIO.....	33
2.2 SECUNDÁRIOS	33
3 METODOLOGIA	34
3.1 CASUÍSTICA.....	34
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	34
3.4 MATERIAL E MÉTODOS.....	35
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
4 RESULTADOS	39
5 DISCUSSÃO	55
6 CONCLUSÕES	61

REFERÊNCIAS	62
MATERIAL SUPLEMENTAR	73
PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI – Angina instável

ARIC – *Atherosclerosis Risk in Communities*

AVM – Arritmias ventriculares malignas

bpm – Batimentos por minuto

BHAT – *Beta-blocker heart attack trial*

CCS – *Canadian Cardiovascular Society*

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

DAC – Doença arterial coronária

DP – Desvio-padrão

ECG – Eletrocardiograma

E cols – E colaboradores

EEUU – Estados Unidos

EEF – Estudo eletrofisiológico

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

FC – Frequência cardíaca

FV – Fibrilação ventricular

HR – *Hazard ratio*

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IC 95% – Intervalo de confiança 95%

MILIS – *Multicenter investigation of limitation of infarct size*

ms - Milissegundos

MSC – Morte súbita cardíaca

n – Número

NYHA – *New York Heart Association*

OR – *Odds ratio*

p – Valor de p

QTc – Intervalo QT corrigido

QTd – Dispersão do intervalo QT

QALY – *Quality adjusted life-years*

RR – Risco relativo

SCA – Síndrome coronária aguda

SUS – Sistema único de saúde

TV – Taquicardia ventricular

T p-f – T pico-fim

T p-f d – Dispersão do T pico-fim

T p-f/QT – Relação do T pico-fim com o intervalo QT

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Proporção da incidência de MSC de acordo com fatores de risco e comorbidades prévias	19
Figura 2 – Potencial de ação das células miocárdicas ventriculares e sua relação com o intervalo QT do eletrocardiograma	20
Figura 3 – Registro da atividade elétrica dos estratos miocárdicos por meio de um pseudo-ECG e a relação do término do potencial de ação dos mesmos com a onda T, originando o intervalo T p-f	29
Figura 4 – Desenho do estudo	35
Figura 5 – Medida do intervalo QT na derivação DII por meio do método da tangente utilizando o programa CardioCalipers [®]	36
Figura 6 – Medida do intervalo T p-f na derivação V5 por meio do método da tangente utilizando o programa CardioCalipers [®]	37
Figura 7 – Determinação de um ponto de corte do intervalo QT associado à indução de AVM.....	48
Figura 8 – Determinação de um ponto de corte do intervalo QT associado à indução de AVM em pacientes com SCA prévia	51
Figura 9 – Determinação de um ponto de corte da dispersão intervalo QT associado à indução de AVM em pacientes com FEVE $\geq 35\%$	54

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas	40
Tabela 2 – Comorbidades	41
Tabela 3 – Medicamentos em uso	42
Tabela 4 – Indicações dos EEF.....	43
Tabela 5 – Análise univariada de características demográficas e clínicas e sua associação com indução de AVM em EEF	44
Tabela 6 – Análise univariada da associação de comorbidades e indução de AVM em EEF.....	45
Tabela 7 – Análise univariada da associação dos parâmetros de repolarização ventricular e indução de AVM em EEF	46
Tabela 8 – Análise multivariada de parâmetros associados à indução de AVM em EEF	47
Tabela 9 – Análise multivariada de parâmetros associados à indução de AVM em EEF utilizando o ponto de corte indicado pelo ajuste da curva operacional.....	49
Tabela 10 – Análise univariada da associação entre SCA prévia e a indução de AVM em EEF	49
Tabela 11 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM em EEF nos pacientes com SCA prévia	50
Tabela 12 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM em EEF nos pacientes sem SCA prévia.....	50

Tabela 13 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM nos pacientes com FEVE < 35%.....	52
Tabela 14 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular conjuntamente a FEVE e a indução de AVM	52
Tabela 15 – Análise multivariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular conjuntamente a FEVE e a indução de AVM	53
Tabela 16 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM nos pacientes com FEVE ≥ 35%.....	53
Gráfico 1 – Gráfico de caixa demonstrando associação estatisticamente significativa entre o aumento da duração do intervalo QT e a indução de AVM em EEF	46

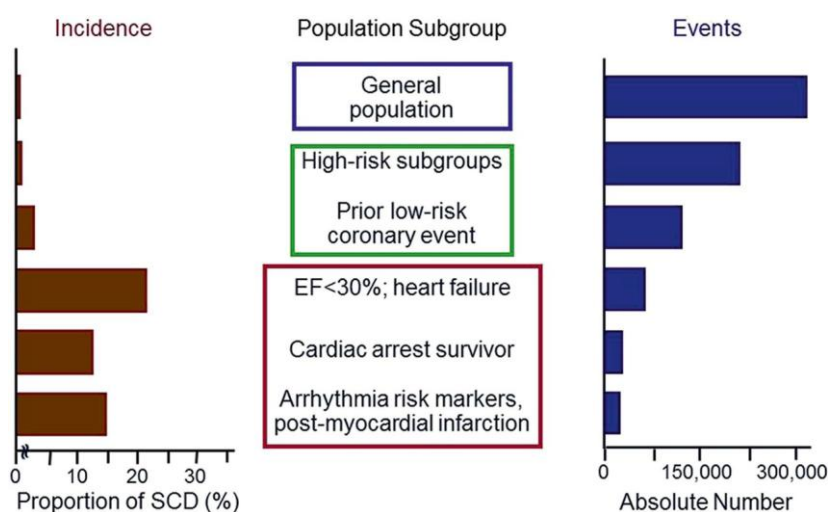
1. INTRODUÇÃO

Arritmias ventriculares malignas (AVM), dentre as quais se destacam a taquicardia ventricular (TV) e a fibrilação ventricular (FV), culminam, frequentemente, em morte súbita cardíaca (MSC), definida como óbito por doença cardíaca que ocorre dentro da primeira hora após o início dos sintomas em indivíduo sem condição clínica prévia considerada potencialmente fatal ou assintomático nas 24 horas que precederam o evento nos casos de óbito não testemunhado⁽¹⁾.

As AVM ocorrem tanto em indivíduos com comorbidades conhecidas, quanto, em cerca de 15 a 20% dos casos, naqueles com coração estruturalmente normal. A incidência anual global de MSC é da ordem de 4-5 milhões na população geral, e sua predição representa um desafio à comunidade médica, dado o acontecimento de desfecho fatal na grande maioria dos casos, correspondendo a cerca de 5% da mortalidade total⁽¹⁻⁵⁾.

Até 80% dos casos de MSC ocorrem em portadores de doença arterial coronária (DAC) preexistente, bem como é o mecanismo de óbito em 60% daqueles que possuem essa patologia. A estratégia atual para prevenção de MSC engloba, além dos fármacos utilizados no manejo da doença de base como coronariopatia e insuficiência cardíaca (IC), o uso de antiarrítmicos e cardiodesfibriladores implantáveis (CDI). A identificação de preditores de MSC é de fundamental importância. Na atualidade, o parâmetro utilizado cotidianamente com este propósito é a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), a qual, contudo, possui sensibilidade limitada, já que, em números absolutos, a maioria dos casos de MSC ocorre em pacientes sem disfunção ventricular significativa (Figura1)^(1,5).

Figura 1 – Proporção da incidência de MSC de acordo com fatores de risco e comorbidades prévias



Fonte: Adaptado de Al-Khatib e cols⁽⁶⁾.

Legenda:

MSC – Morte súbita cardíaca

Nas últimas décadas, alguns parâmetros de repolarização ventricular se mostraram ferramentas úteis na estratificação do risco de morte em diversas condições clínicas. Dentre eles, os mais explorados são o intervalo QT, bem como seu índice corrigido (QTc) e sua dispersão (QTd); o intervalo entre o pico e o final da onda T (T p-f), além da dispersão da mesma (T p-f d) e sua relação com o QT (T p-f/QT). Esses marcadores, mensuráveis em eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, foram associados ao risco de AVM e mortalidade em variados cenários, dentre os quais se incluem as canalopatias, o infarto agudo do miocárdio (IAM), as miocardiopatias, a hipertensão arterial e a doença de Chagas^(2,3).

1.1 INTERVALOS QT, QT CORRIGIDO E DISPERSÃO DO QT

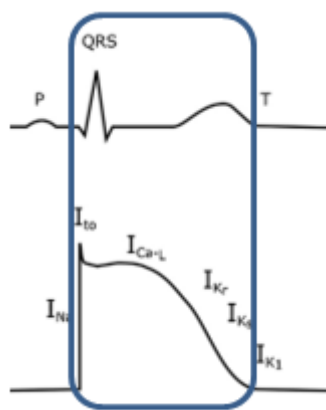
1.1.1 Intervalos QT e QT corrigido

A medida do intervalo QT no ECG de superfície foi descrita no início do século XX e tinha como objetivo a identificação de pacientes portadores de síndromes genéticas, como QT longo e curto, responsáveis por MSC⁽⁷⁾.

Seu valor, que representa a duração total do potencial de ação ventricular^(1,8)(Figura 2), varia de maneira inversamente proporcional à frequência cardíaca (FC), motivo pelo qual foram descritas mais de 20 fórmulas a fim de minimizar a influência da mesma sobre o

parâmetro eletrocardiográfico, dando origem ao QTc. As mais utilizadas na prática clínica são a de Bazett e Fridericia, que utilizam a razão do intervalo QT medido com as raízes quadradas e cúbicas, respectivamente, do intervalo RR medido em segundos. O limite superior de referência varia de acordo com o gênero [até 450 milissegundos (ms) para homens e 470 ms para mulheres], bem como idade (460 ms para crianças e adolescentes); o limite inferior é divergente na literatura, considerando-se anormais valores inferiores a 390 ms⁽⁹⁾.

Figura 2 – Potencial de ação das células miocárdicas ventriculares e sua relação com o intervalo QT do eletrocardiograma



Fonte: Adaptado de Skinner e cols⁽¹⁰⁾.

Diversos mecanismos foram descritos como causa de prolongamento do intervalo QT, dentre os quais se destacam desbalanço no sistema autonômico e neuropatia, mutação em genes que codificam canais iônicos envolvidos na repolarização cardíaca, tecido cicatricial após infarto do miocárdio, altos níveis séricos de glicose e hiperinsulinemia, hipocalcemia, obesidade e hipertrofia ventricular⁽¹¹⁾.

Intervalos QT prolongados associam-se com incremento na dispersão temporal dos períodos refratários. Esta heterogeneidade na recuperação da excitabilidade celular resulta em ampliação do período vulnerável ventricular, no qual um batimento ectópico possui maior propensão a iniciar uma arritmia ventricular, seja por mecanismo reentrante ou atividade deflagrada pós-potencial^(12,13).

Um dos primeiros estudos que avaliou a associação entre o intervalo QT e a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes previamente hígidos foi descrito por Goldberg e cols. em uma amostra que incluiu 5.125 indivíduos da coorte de Framingham, cujas idades variavam entre 30 e 62 anos. Os desfechos avaliados foram mortalidade geral, MSC e morte por DAC. Após 30 anos de seguimento, não se constatou relação estatisticamente significativa

entre a duração do intervalo QTc e tais eventos, apenas tendência a incremento do risco de MSC e por DAC naqueles com intervalos mais curtos e óbito por todas as causas nos prolongados⁽¹⁴⁾.

Schouten e cols., em coorte realizada na Holanda, que incluiu 3.091 indivíduos acompanhados por 28 anos, foram os primeiros a relatar que o intervalo QTc aumentado era capaz de prever aumento de mortalidade global em indivíduos de ambos os gêneros sem comorbidades documentadas [Risco relativo (RR) = 1,6 para homens e 1,7 para mulheres] mesmo após análise multivariada ajustada para idade, valores de colesterol sérico, pressão diastólica, tabagismo e índice de massa corpórea. Dentre os pacientes masculinos, verificou-se que a associação era decorrente, primordialmente, de incremento nas taxas de óbitos por doenças cardiovasculares (RR = 1,8), especialmente DAC (RR = 2,1); tal associação não foi encontrada em pacientes do sexo feminino. Os autores postularam que o prolongamento do intervalo QTc e a relação encontrada com o desfecho eram decorrentes de disfunção na atividade do sistema nervoso autônomo simpático sobre o tecido miocárdico⁽¹⁵⁾.

Trabalho conduzido por Dekker e cols. que incluiu 14.548 pacientes entre 45 a 64 anos provenientes do *Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study*, objetivou avaliar a associação entre o QTc e o desenvolvimento de DAC, além de óbito por causas cardiovasculares. Os participantes foram divididos em cinco estratos baseados na duração do QTc. Observou-se maior incidência de morte por etiologia cardiovascular (*Hazard ratio* (HR) = 5,13, Intervalo de confiança 95% (IC 95%) 3,8 – 6,94) e por DAC (HR = 2,14, IC 95% 1,71 – 2,69) naqueles inclusos no quintil com QTc mais alargado, relação esta mantida após o ajuste para idade, gênero, etnia e fatores de risco para doença cardiovascular⁽¹¹⁾.

Da mesma forma, estudo observacional multicêntrico realizado na Dinamarca, no qual 3.455 indivíduos foram acompanhados por tempo médio de 13 anos, demonstrou associação entre valores de QTc ≥ 440 ms e mortalidade total nesta população (RR = 1,89, IC 95% 1,04 – 3,37), de maneira independente da faixa etária, gênero, presença de DAC, hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, dislipidemia e FC. Verificou-se relação similar quanto ao desfecho óbito por causas cardiovasculares (RR = 3,31, IC 95% 1,04 – 9,91). Quando realizada análise de subgrupos, dividiu-se a amostra em portadores de cardiopatia (número (n) = 821) e pacientes previamente hígidos (n = 2.269). O QTc prolongado manteve-se como preditor de morte tanto por todas as causas quanto por causas cardiovasculares naqueles com doença prévia (RR = 3,83 e 8,09 respectivamente), porém não teve implicação prognóstica entre os saudáveis⁽¹⁶⁾.

Padmanabhan e cols., em uma coorte histórica de 2.265 pacientes portadores de IC com FEVE < 40% oriundos de um hospital terciário nos Estados Unidos (EEUU),

evidenciaram maior taxa de mortalidade em cinco anos (75% *versus* 52%, valor de $p < 0,0001$) naqueles que possuíam $QTc \geq 450$ ms. Essa associação se manteve significativa mesmo quando ajustada para idade, FEVE $< 30\%$ e presença de fibrilação atrial⁽¹⁷⁾.

O estudo DIAMOND-CHF, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 34 centros dinamarqueses, teve como objetivo avaliar o intervalo QTc como parâmetro para indicação de uso profilático de dofetilida, um antiarrítmico da classe III de Vaughan-Williams, em pacientes portadores de IC com FEVE $< 35\%$, tendo em vista mortalidade global como desfecho primário e por causas cardiovasculares, como secundário. Um total de 703 indivíduos foram acompanhados por 18 meses em média e se observou redução significativa na taxa de óbito naqueles com intervalo basal < 429 ms e que utilizaram a medicação (RR = 0,4, $p < 0,005$). Já nos pacientes incluídos no quartil > 479 ms, verificou-se tendência a aumento no risco de ocorrência de eventos primários (RR = 1,3; $p = 0,3$). Uma explicação plausível para os achados se baseia em possível efeito protetor ao se prolongar o período refratário devido bloqueio na corrente retificadora de potássio; contudo, esse benefício seria suplantado pelo risco de pós-potenciais e indução de AVM – tanto por reentrada, tomando, por exemplo, a TV monomórfica sustentada, quanto por atividade deflagrada, como o *Torsades de Pointes* – em pacientes com intervalo QT aumentado ou no limite superior da normalidade^(8,18).

1.1.1.1 Intervalos QT, QT corrigido e síndrome coronária aguda

Em pacientes admitidos por IAM, quer seja durante a fase aguda ou após a alta hospitalar, o prolongamento do QT se associa com maior ocorrência de AVM, MSC, bem como redução de sobrevida naqueles ressuscitados de FV extra-hospitalar. Postula-se que a hipoxemia, o desbalanço da atividade autonômica e as anormalidades metabólicas e eletrolíticas no tecido isquêmico sejam os responsáveis pelo aumento do intervalo QT, que pode atingir a ordem de 37 ms em casos de acometimento da parede inferior e até 52 ms em território anterior⁽¹⁹⁾. Esse incremento é reflexo de outros fatores como depressão da função miocárdica, gravidade e extensão da doença coronária, e também se relaciona com a presença de arritmias ventriculares em *Holter* de 24 horas, fortes preditores de eventos adversos⁽⁸⁾.

Pioneiro neste cenário, o estudo publicado em 1978 por Schwartz e Wolf teve como objetivo avaliar a relação entre intervalos $QTc > 440$ ms e MSC em portadores de DAC. Nesse, 110 pacientes foram incluídos e acompanhados por sete anos. Aqueles que se encontravam vivos após este período foram seguidos por três anos adicionais. Vinte e sete

casos de MSC foram reportados no grupo IAM prévio, comparado com um caso no grupo controle. Ao se avaliar os valores do intervalo QT entre aqueles do grupo IAM e hígidos, encontraram-se valores maiores para o primeiro (436 ms , desvio-padrão (DP) $\pm 25 \text{ ms}$ *versus* $418 \pm 15 \text{ ms}$; $p < 0,001$). Os indivíduos que faleceram apresentaram valor médio de QTc = $443 \text{ ms} \pm 27 \text{ ms}$, em contraste aos $429 \text{ ms} \pm 20 \text{ ms}$ dos sobreviventes ($p < 0,05$). O único paciente que morreu dentre os saudáveis também apresentava QTc prolongado. Ademais, intervalo QTc $> 440 \text{ ms}$ esteve presente em 57% daqueles que faleceram, em contraste com apenas 18% dos sobreviventes ($p = 0,003$); quando considerados valores $> 450 \text{ ms}$, as taxas de MSC foram de 36% e 8%, respectivamente ($p = 0,005$). O risco de MSC calculado foi 2,16 e 2,36 vezes maior naqueles com QTc alargado (nos dois estratos supracitados) em comparação àqueles com valores normais. Os achados mantiveram significância estatística após ajuste para idade e FC⁽²⁰⁾.

Ahnve e cols. conduziram um estudo multicêntrico nos EEUU e Canadá, em 865 pacientes diagnosticados com IAM e que foram admitidos nas primeiras 24 horas do início dos sintomas, tendo em vista elucidar a importância prognóstica do QTc neste cenário. Quando se mensurou o intervalo na ausência de medicações que o alterassem de maneira importante, os valores encontrados nos indivíduos que evoluíram para óbito em 90, 180 e 365 dias foram maiores quando comparados aos sobreviventes ($471 \pm 57 \text{ ms}$, $467 \pm 53 \text{ ms}$, $457 \pm 43 \text{ ms}$ *versus* 413 ms ; $p < 0,001$), fornecendo substrato para uma relação positiva entre QTc alargado e mortalidade subsequente ao infarto⁽²¹⁾.

A mais robusta evidência no tema provém do *Beta Blocker Heart Attack Trial* (BHAT *Trial*), um ensaio clínico duplo-cego no qual 3.837 pacientes foram randomizados para receber propranolol ou placebo, após documentação de IAM, e acompanhados por tempo médio de 25 meses. Evidenciou-se que os pacientes com QTc – medido entre 5-21 dias após o infarto – no maior tercil ($> 450 \text{ ms}$) apresentavam maiores taxas de mortalidade geral e MSC (HR = 2,16 e 1,27, respectivamente). O uso de betabloqueador foi eficaz na redução dos eventos súbitos na amostra geral, contudo, não alterou o risco da ocorrência dos mesmos naqueles que possuíam prolongamento do QTc no início do seguimento⁽¹²⁾.

Resultados conflitantes foram encontrados em uma coorte de 463 pacientes hospitalizados por IAM em um centro de atenção terciária na Suécia. De maneira surpreendente, ao término do período de acompanhamento, que variou entre três e seis anos após o evento índice, não se constatou associação entre o QTc e mortalidade, bem como os sobreviventes apresentaram um intervalo maior em relação aos que faleceram ($431 \text{ versus } 419 \text{ ms}$, $p < 0,01$). Adicionalmente, ao se demonstrar ausência ou fraca relação prognóstica de

dois preditores bem estabelecidos de óbito (extensão do infarto e acometimento de parede anterior), foi sugerida a presença um fator de confusão significativo, sendo o efeito farmacológico postulado como tal, dado que 45% estavam em uso de quinidina e/ou digital, medicamentos que sabidamente alteram a duração do intervalo QT⁽²²⁾.

Da mesma forma, em amostra de 533 pacientes provenientes do estudo *Multicentre Investigation for the Limitation of Infarct Size (MILIS)*, também não se evidenciou relação entre prolongamento do QTc e mortalidade, seja ela súbita ou não. Uma limitação do trabalho foi a utilização das derivações V2 e V3 para a medida do intervalo QT, as quais possuem valores médios maiores do que as encontradas em DII e, portanto um corte mais elevado deveria ter sido empregado. Ao se admitir um valor anormal como > 460 ms e excluir aqueles com prescrição de medicamentos que afetam o QT, verificou-se associação tanto com mortalidade global quanto MSC⁽¹³⁾.

Em revisão da literatura⁽⁸⁾, 12 estudos considerados relevantes sobre o tema foram inclusos: cinco deles, totalizando 4.858 pacientes, demonstraram associação entre o prolongamento do QTc e pior prognóstico após IAM; outros sete, com somatório de 2.095 indivíduos, produziram resultados negativos ou ambíguos. É notável a heterogeneidade entre eles no que tange a definição do limite superior da normalidade do QTc e de MSC, duração do acompanhamento, derivações eletrocardiográficas utilizadas para a mensuração e emprego concomitante de fármacos. Deve ser também considerada a dificuldade de eliminar a influência de outros fatores como a disfunção ventricular. A análise concomitante de todos estes estudos evidenciou relação entre alargamento do QTc e MSC bem como óbito cardiovascular, porém foi incapaz de prever mortalidade geral. Explicações para esses achados incluem parâmetros hemodinâmicos (a duração do QTc se conecta de maneira inversa com a função ventricular), disfunção autonômica pós-infarto (sendo o aumento da duração do intervalo um reflexo deste desbalanço) ou efeito pró-arrítmico direto.

A associação prognóstica do prolongamento do QTc também foi testada no cenário da angina instável (AI). Estudo conduzido em centro terciário argentino incluiu 55 pacientes que procuraram o serviço de emergência da instituição com este diagnóstico e tinha como desfechos primários evolução para IAM, necessidade de revascularização e morte cardiovascular nos primeiros 30 após a alta hospitalar. Vinte e um indivíduos (38% da amostra), apresentaram eventos, dentre os quais 17 (81%) tinham intervalo QTc prolongado (> 458 ms, o valor de corte estipulado pelos autores), o qual se mostrou preditor independente para ocorrência do desfecho combinado⁽²³⁾.

Estudo com 6.492 pacientes diagnosticados com síndrome coronária aguda (SCA) sem supradesnivelamento de segmento ST, provenientes do ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, MERLIN-TIMI 36, avaliou a associação entre QTc anormal (≥ 450 ms para homens e ≥ 470 ms para mulheres) e MSC, bem como o efeito da ranolazina – um agente anti-ischêmico com possíveis propriedades antiarrítmicas – sob essa relação⁽⁵⁾.

No grupo placebo, dentre os portadores de intervalo prolongado, verificou-se incremento de duas vezes no risco de MSC (HR = 2,3, $p < 0,005$) após ajuste para outros fatores (idade ≥ 75 anos, classe funcional III e IV da *New York Heart Association*, escore TIMI de alto risco, taquicardia ventricular ≥ 8 batimentos, uso de digital e/ou outros antiarrítmicos). Não houve diferença entre os grupos no tocante ao risco de MSC em portadores de QTc alargado (HR = 0,78, $p = 0,48$). Quando o mesmo foi considerado como uma variável contínua, incrementos de 10 ms se associaram a aumento de 8% na ocorrência do desfecho no braço placebo ($p = 0,007$), e de apenas 2,9% naquele que recebeu o fármaco ($p = 0,412$). Assim, concluiu-se que a alteração deste parâmetro eletrocardiográfico é um preditor independente de MSC e a utilização de ranolazina no tratamento dos sintomas anginosos não acrescenta risco a estes pacientes.

1.1.1.2 Intervalos QT, QT corrigido e doença arterial coronária crônica

No contexto de DAC estável, são escassas as evidências na literatura. Uma coorte histórica de 1.157 pacientes com documentação de estenose angiograficamente significativa ($\geq 70\%$) em uma ou mais artérias coronárias epicárdicas teve como um de seus objetivos elucidar a capacidade discriminativa do QTc sob a mortalidade geral, cardiovascular e súbita. Ao se comparar aqueles que faleceram em decorrência de coronariopatia (128 indivíduos) e os sobreviventes, não houve diferença entre a duração do intervalo QTc (423 ± 35 ms *versus* 421 ± 25 ms, $p > 0,05$). Em contrapartida, 25% dos pacientes que evoluíram para óbito utilizavam digoxina, a qual reduz a duração do QT, contra apenas 2% daqueles livres do desfecho, afetando a sensibilidade do estudo. Dentre os que sofreram MSC, 61% apresentavam QTc prolongado, contra apenas 15% dos que não apresentaram tal evento ($p < 0,001$)⁽²⁴⁾.

1.1.2 Dispersão do intervalo QT

Arritmias ventriculares letais ocorrem, em grande proporção de casos, por mecanismo de reentrada e a presença de segmentos miocárdicos com períodos refratários mais curtos

quando comparados aos adjacentes pode promover substrato potencial para a indução das mesmas. A dispersão do QT, definida como a variabilidade desse intervalo no ECG de superfície, constitui uma proposta de medida não invasiva da propensão que o coração tem a sustentar esses circuitos⁽⁸⁾. Revisão da literatura apontou que os valores normais em indivíduos hígidos variam de 30 a 60 ms, embora haja estudos que relataram valores médios de até 70 ms⁽²⁵⁾.

1.1.2.1 Dispersão do intervalo QT e indução de arritmias ventriculares em estudo eletrofisiológico

Bogun e cols. examinaram a relação entre a QTd e a indutibilidade de TV em 35 pacientes com DAC que foram submetidos a estudo eletrofisiológico (EEF). Nos seis indivíduos nos quais taquicardia foi induzida após estimulação ventricular programada, esse parâmetro mostrou-se significativamente maior quando comparado aos demais (126 ± 35 ms *versus* 67 ± 25 ms, $p < 0,001$). Todos aqueles com valores acima de 120 ms apresentaram TV monomórfica sustentada provocada, enquanto nenhum com menos de 90 ms apresentou tal evento. Os achados se mantiveram mesmo após ajuste para idade, gênero, FEVE, intervalo RR ou QT médio⁽²⁶⁾.

1.1.2.2 Dispersão do intervalo QT e síndrome coronária aguda

Há controvérsia na literatura a respeito da capacidade preditiva da QTd na ocorrência de AVM na fase aguda de um evento isquêmico⁽⁸⁾. Em coorte britânica envolvendo 55 pacientes admitidos com quadro de SCA (20 com AI e 35 com IAM), verificou-se maior QTd naqueles com infarto em comparação aos demais (66 ± 18 ms *versus* 38 ± 13 ms, $p < 0,001$). Apenas quatro indivíduos, todos pertencentes ao grupo IAM, apresentaram arritmias (FV) e nesses foram constatados valores de dispersão ainda mais elevados em relação aos que não experimentaram o desfecho (87 ± 15 ms, $p = 0,04$)⁽²⁷⁾.

Um estudo de casos e controles testou a hipótese de que a QTd medida na admissão de pacientes com IAM pudesse prever desenvolvimento de FV. Entre os 48 pacientes avaliados, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de QTd entre o grupo de pacientes que apresentou FV e aquele sem a ocorrência da arritmia (68 ± 20 ms *versus* 66 ± 27 ms, $p > 0,05$)⁽²⁸⁾.

A evidência mais robusta sobre o tema é oriunda de uma coorte de 543 pacientes consecutivos arrolados nos ensaios TAMI-9 e GUSTO-I, nos quais mudanças ao longo do tempo na QTd em vigência de infarto foram analisadas na tentativa de inferir a ocorrência de FV. Não se encontrou diferença nesta característica eletrocardiográfica entre os estratos que desenvolveram ou não o desfecho proposto, tanto na admissão, quanto após 24 e 48 horas da mesma⁽²⁹⁾.

De maneira geral, não há dados robustos compelindo a associação entre o prolongamento da QTd e AVM precoces no cenário de SCA⁽⁸⁾.

No que diz respeito à fase tardia pós IAM, Perkiömäki e cols. conduziram estudo de casos e controles, no qual 100 pacientes (70 que apresentaram SCA – 30 com antecedente de MSC, TV sustentada documentada ou induzida por estimulação elétrica programada e 40 sem histórico desses eventos –, e 30 indivíduos hígidos) foram avaliados quanto a esse parâmetro eletrocardiográfico e sua associação com susceptibilidade de AVM. A QTd encontrada foi significativamente maior no grupo com episódio arritmico prévio, quando comparada aos demais estratos (104 ± 41 ms *versus* 65 ± 31 ms *versus* 38 ± 14 ms, $p < 0,001$), e se mostrou preditor independente na identificação de pacientes sob risco de desenvolvimento de AVM⁽³⁰⁾.

O AIREX *study*, que randomizou 603 pacientes que desenvolveram IC após IAM para receber ramipril ou placebo, analisou se a QTd era capaz de predizer mortalidade por todas as causas, em seguimento médio de seis anos. O parâmetro se mostrou alargado naqueles que apresentaram o desfecho ao se confrontar com os demais ($105,7 \pm 42,7$ ms *versus* $93,1 \pm 35,9$ ms, $p < 0,001$) e, em análise múltipla, apresentou relação com óbito (HR = 1,07, $p < 0,001$); a cada incremento de 10 ms na variabilidade, verificou-se uma adição de 5-7% no risco de morte⁽³¹⁾.

Há também evidências que apontam na direção oposta. Glancy e cols., em amostra oriunda do ensaio clínico LIMIT-II, compararam 163 pacientes que faleceram em até cinco anos após infarto com número semelhante de sobreviventes, pareados por idade e gênero. Não se verificou diferença na QTd aferida dois a três dias após o evento, entre os grupos ($112,1 \pm 44,4$ ms *versus* $109,9 \pm 42,7$ ms, respectivamente; $p > 0,05$). Em contrapartida, observou-se redução significativa naqueles que não evoluíram com desfecho fatal quatro semanas após o IAM (queda de $34,4 \pm 55,2$ ms *versus* $9,1 \pm 60,8$ ms; $p = 0,016$); esse achado pode sugerir associação com mortalidade, porém necessita de confirmação em estudo clínico com poder para tal⁽³²⁾.

Coorte de 280 indivíduos, com seguimento médio de 32 meses, analisou a relação de diversos parâmetros de repolarização ventricular com o prognóstico após infarto. A

determinação da QTd falhou em predizer risco de morte, TV e FV ressuscitadas, o que veio de encontro aos achados relacionados à FEVE, variabilidade da FC e a média das mesmas nas 24 horas, os quais demonstraram associação positiva com o desfecho proposto nessa amostra⁽³³⁾.

1.1.2.3 Dispersão do intervalo QT e doença arterial coronária crônica

No tocante a angina estável, há escassas evidências na literatura sobre o tema. Estudo realizado na Universidade de Oxford, no Reino Unido, incluiu 31 pacientes com DAC (14 desses em uso de betabloqueadores), e 14 indivíduos previamente hígidos e comparou a QTd e seu comportamento no pico do exercício físico. A QTd no ECG de base se encontrava marcadamente aumentada nos indivíduos com a patologia e sem uso da medicação quando comparada aos demais ($74 \pm 7,4$ ms *versus* 49 ± 5 ms *versus* $40 \pm 4,49$ ms, respectivamente; $p < 0,03$). A variação da mesma após a realização de teste ergométrico sob protocolo de Bruce também demonstrou ser maior no grupo de pacientes com DAC e sem uso de bloqueadores β -adrenérgicos (incremento de $52 \pm 5\%$ *versus* $30 \pm 3\%$ *versus* $28 \pm 4\%$, respectivamente; $p < 0,01$). Tais achados sugerem importante papel na susceptibilidade arritmica da QTd em portadores de coronariopatia bem como efeito protetor da medicação neste cenário⁽³⁴⁾. Não há dados suficientes na literatura sobre o valor da QTd no prognóstico da angina estável.

1.2 INTERVALO T PICO-FIM, DISPERSÃO DO T PICO-FIM E RELAÇÃO DO T PICO-FIM COM O INTERVALO QT

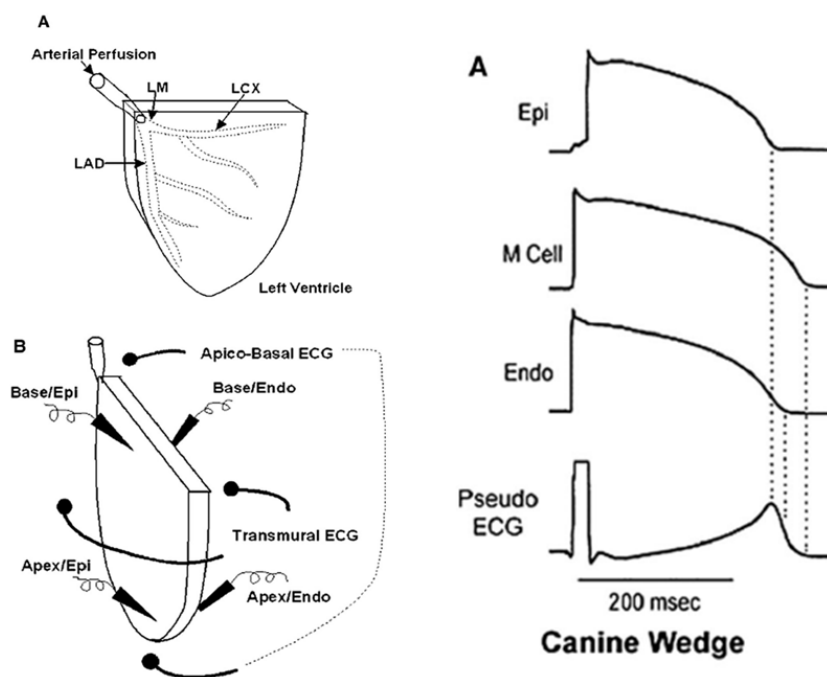
1.2.1 Intervalo T pico-fim

Considera-se o T p-f uma representação da repolarização transmural cardíaca no ECG de 12 derivações. Em adição, reflete a dispersão global da repolarização que, quando aumentada, e em associação a outros distúrbios no padrão normal da recuperação ventricular, constitui-se em mecanismo predisponente a arritmias, especialmente as ventriculares⁽²⁾.

O conceito originou-se a partir de estudos com eletrofisiologia celular. Haws e Lux aferiram que o final da repolarização, estimado a partir de um eletrograma unipolar pericárdico, coincidia com o término do potencial de ação⁽³⁵⁾. A relação entre esse último e a onda T foi investigada detalhadamente por Yan e Antzelevitch, que lançaram mão do uso de preparações de cunhas ventriculares esquerdas. Foram registradas isoladamente a atividade

elétrica das camadas subendocárdica, miocárdica e subepicárdica de maneira sincronizada com eletrodos bipolares acoplados às peças, configurando, assim, um pseudo-ECG. O pico da onda T neste traçado era concomitante ao final do potencial de ação epicárdico, enquanto o final da mesma, equiparava-se com o miocárdico, isto é, com a conclusão da repolarização, uma vez que tal estrato é o último a restaurar o estado de repouso devido a maior duração da sístole elétrica produzida pelas células M (Figura 3). Essas últimas foram descobertas no início da década de noventa e, histologicamente, são similares aos miócitos epicárdicos e endocárdicos; em contrapartida, eletrofisiologicamente, demonstram-se ser híbridas em relação às células de Purkinje – dada a habilidade de prolongar seu potencial de ação e produzir pós-potenciais precoces em resposta a bloqueadores da corrente retificadora de potássio – e musculares. Portanto, o T p-f retrata a dispersão transmural da repolarização^(36,37).

Figura 3 – Registro da atividade elétrica dos estratos miocárdicos por meio de um pseudo-ECG e a relação do término do potencial de ação dos mesmos com a onda T, originando o intervalo T p-f



Fonte: Adaptado de Yan e Antzelevich⁽³⁶⁾.

Legenda:
ECG – Eletrocardiograma
T p-f – T pico-fim

Maior acurácia é obtida na mensuração de derivações precordiais. Em V5, um estudo demonstrou que o valor médio encontrado em indivíduos hígidos do gênero masculino era de

94 ± 10 ms, enquanto no feminino, 92 ± 11 ms. Contudo, não há consenso na literatura sobre a duração normal do T p-f em termos populacionais^(38,39).

A aplicabilidade do T p-f foi testada em diversas condições clínicas. Uma metanálise de 33 trabalhos, incluindo 155.856 pacientes, demonstrou que o aumento desse intervalo se associa a risco 1,14 vezes maior do desfecho combinado TV, FV, MSC, morte cardiovascular e por todas as causas na população geral (IC 95% 1,11 – 1,17; p < 0,001); quando analisados apenas eventos arrítmicos e óbito independente da etiologia, a *Odds ratio* (OR) foi de 1,59. A magnitude da relação na avaliação de patologias específicas foi mais acentuada na síndrome de Brugada (incremento de 5,6 vezes na probabilidade de AVM ou morte súbita), ao se comparar com hipertensão, IC e DAC (OR = 1,52; 1,07 e 1,06, respectivamente)⁽³⁾.

A reentrada é o mecanismo mais comum de TV sustentada em pacientes na fase tardia após IAM. No miocárdio ventricular, o alentecimento na condução, conjuntamente ao aumento da heterogeneidade na repolarização, propicia a susceptibilidade à AVM. Experimentalmente, como previamente citado, a dispersão transmural da repolarização apresenta boa correlação com o T p-f, o qual pode ser avaliado pelo ECG. Estudo em modelo animal, no qual foram induzidos infartos no território anterior em 27 suínos, reportou que o parâmetro sofreu incremento progressivo tanto imediatamente, quanto entre o segundo e o décimo quinto minutos após a oclusão arterial, naqueles que desenvolveram FV posteriormente, em comparação aos que não apresentaram tal arritmia (p < 0,05). A análise estatística demonstrou que valores ≥ 123 ms após dez minutos do início do evento foram preditores de FV (HR = 4,5, p = 0,031)⁽⁴⁰⁾.

A partir dessas premissas fisiopatológicas, Oikarinen e cols. avaliaram a relação entre o T p-f e a vulnerabilidade a eventos arrítmicos. Foram inclusos 73 pacientes, dos quais 32 tinham antecedente de evento coronariano e posterior arritmia ventricular; 28 após infarto, contudo sem anormalidades no ritmo; e 13 controles saudáveis. O T p-f encontrado no grupo portador de AVM foi de 80 ms, significativamente maior quando comparado aos demais (74 ms e 75 ms, respectivamente; p = 0,048). Os autores inferiram que, do ponto de vista fisiopatológico, diversos fatores podem ser imputados como responsáveis, tais como atraso na transmissão do estímulo, expressão alterada de canais iônicos, fibrose, hipertrofia compensatória do miocárdio saudável e denervação simpática⁽⁴¹⁾.

Uma coorte norueguesa acompanhou 1.275 sobreviventes de IAM por um período médio de 1,3 ano com objetivo de verificar a capacidade preditiva do T p-f sobre a mortalidade e eventos arrítmicos fatais nesse contexto. Intervalos alargados, corrigidos para a FC, associaram-se fortemente com maior ocorrência de óbitos por todas as causas (RR 1,6; p

< 0,001), e de etiologia arritmica (RR 1,9, $p < 0,001$) em dois anos. Adicionalmente, ao se utilizar um ponto de corte de 132 ms, obteve-se uma acurácia de 77% para estimar o desfecho fatal em um ano⁽⁴²⁾.

Tatlisu e cols. avaliaram 488 pacientes consecutivos submetidos à angioplastia primária por IAM com supradesnivelamento do segmento ST, seguidos por um período médio de $21,1 \pm 10,2$ meses. Nestes, o T p-f demonstrou ser um preditor de TV/FV durante a internação ($p = 0,01$), necessidade de revascularização do vaso alvo – tanto precoce, quanto tardia ($p = 0,04$ e $0,06$, respectivamente) e óbito (HR = 1,018, IC 95% 1,004 – 1,033, $p = 0,02$)⁽⁴³⁾.

Em um estudo prospectivo que incluiu 76 pacientes pós-IAM com indicação de implante de CDI para prevenções primária e secundária, 47% dos indivíduos apresentaram AVM com necessidade de terapia elétrica (anti-taquicardia e/ou choque). A duração do T p-f foi significativamente maior ($p = 0,01$) no grupo que apresentou eventos. A análise por regressão logística demonstrou o mesmo ser preditor de AVM, independentemente da idade e fração de ejeção (HR = 1,16, $p = 0,01$). Análise da curva ROC evidenciou que 100 ms foi o ponto de corte ideal, com área sob a mesma de 0,67. Quando avaliados isoladamente aqueles que receberam o dispositivo para prevenção secundária ($n = 38$), a taxa de eventos arritmicos foi de 53% e o T p-f apresentou, inclusive, incremento na força de associação (HR = 1,43, $p = 0,01$)⁽⁴⁴⁾.

1.2.2 Relação do intervalo T pico-fim com o intervalo QT

A relação T p-f/QT é um índice preditor de arritmias cardíacas que inclui valores de dispersão transmural e espacial da repolarização ventricular em seu numerador e denominador, respectivamente. A vantagem sobre os demais marcadores constitui na ausência da necessidade de correção de acordo com a FC, já que praticamente não apresenta variação entre 60 e 100 batimentos por minuto (bpm). Quando medida em indivíduos saudáveis na derivação V6, que melhor reflete o eixo transmural ventricular esquerdo, possui valores médios de $0,21 \pm 0,03$, variando entre 0,15 a 0,25^(2,45).

Gupta e cols. testaram a hipótese de que esta relação se encontra aumentada nos indivíduos em vigência de IAM com supradesnivelamento do segmento ST. Os ECG de 32 pacientes foram analisados durante o evento agudo e, quando comparados com controles normais, demonstrou-se incremento significativo da T p-f/QT ($0,28 \pm 0,6$, $p < 0,001$)⁽⁴⁵⁾.

Em trabalho conduzido em hospital universitário terciário na China, analisou-se a associação entre T p-f/QT e o prognóstico de 338 pacientes submetidos à angioplastia primária. Valores $\geq 0,29$ foram capazes de prever mortalidade intra-hospitalar (21,9% *versus* 2,3%, $p < 0,001$) e eventos cardiovasculares maiores (48,1% *versus* 15,3%, $p < 0,005$); adicionalmente, o mesmo se manteve como um preditor independente de mortalidade total (35,5 *versus* 5,2%, $p < 0,001$) e cardíaca (32,3 *versus* 2,6%, $p < 0,001$) após a alta hospitalar⁽⁴⁶⁾.

Um estudo de casos e controles realizado na Índia, que incluiu 50 pacientes com SCA com supradesnivelamento do segmento ST, os quais se encontravam nas primeiras seis horas do início dos sintomas, e 50 pessoas que acompanhavam no ambulatório de saúde preventiva, foi conduzido para avaliar a utilidade do prolongamento do intervalo T p-f, bem como sua relação com o QT, na predição de arritmias ventriculares nesse contexto⁽⁴⁷⁾.

Diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos no que tange aos dois parâmetros (T p-f = 0,08 – controles *versus* 0,11 – casos; $p = 0,001$; T p-f/QT = 0,21 – controles *versus* 0,3 – casos; $p = 0,001$). Tanto o intervalo $> 0,1$ s como a relação $> 0,3$ foram preditores independentes de FV com uma sensibilidade de 100%. Tanto a especificidade (82,9% *versus* 44,7%), quanto a acurácia (84% *versus* 48%) foram maiores para a T p-f/QT quando comparadas ao prolongamento isolado do intervalo contido no numerador. Valores abaixo deste ponto de corte apresentaram valor preditivo negativo (VPN) de 100%.

Coorte de 223 pacientes de um centro italiano, em contexto similar ao trabalho supracitado, teve como desfecho primário a ocorrência de AVM sustentadas e morte por causa arrítmica. Diversos parâmetros de repolarização ventricular foram avaliados e, na análise multivariada, apenas a relação T p-f/QT demonstrou associação com os resultados propostos (OR = 1,09, $p = 0,04$)⁽⁴⁸⁾.

1.2.3 Dispersão do intervalo T pico-fim

O valor da dispersão do intervalo T p-f foi proposta por Castro-Hevia e cols. Utilizando este marcador, constatou-se um risco aumentado para arritmias ventriculares em pacientes com síndrome de Brugada quando comparados com indivíduos hígidos. Entretanto, uma relação preditiva com AVM e MSC carece de maiores evidências oriundas de novas investigações⁽⁴⁹⁾.

2. OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO

✚ Avaliar a associação entre parâmetros de repolarização ventricular medidos em eletrocardiograma de 12 derivações (intervalos QT medido, QT corrigido e T p-f; dispersão dos intervalos QT e T p-f; e relação T p-f/QT) e indução de arritmias ventriculares malignas durante estimulação elétrica programada em pacientes portadores de doença arterial coronária submetidos ao estudo eletrofisiológico.

2.2 SECUNDÁRIOS

✚ Analisar a relação dos parâmetros supracitados com a indução de arritmias ventriculares malignas nos subgrupos de pacientes tomando como base as variáveis independentes síndrome coronária aguda prévia e fração de ejeção ventricular esquerda.

✚ Determinar a associação de variáveis demográficas, clínicas e de exames complementares e a indução arritmica na amostra estudada.

3. METODOLOGIA

3.1 CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e analítico, que compreendeu pacientes portadores de DAC e que foram submetidos ao EEF no Laboratório de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo, no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Aqueles que preencheram os critérios de inclusão e não possuíam quaisquer dos critérios de exclusão propostos integraram a amostra (Figura 4).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, de acordo com as atribuições definidas na resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária realizada em 26/03/2019, com parecer emitido em 29/03/2019 (vide material suplementar).

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes:

- ✚ De ambos os gêneros;
- ✚ De qualquer idade;
- ✚ Portadores de DAC, definida como presença de síndrome coronária prévia ou sintomatologia compatível (angina *pectoris* e/ou dispnéia aos esforços), associados à cineangiocoronariografia demonstrando lesões $\geq 50\%$ do lúmen vascular de artérias coronárias epicárdicas ou exame não invasivo (teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica e/ou ecocardiograma sob estresse) com resultado compatível com isquemia miocárdica;
- ✚ Submetidos a EEF no período acima descrito.

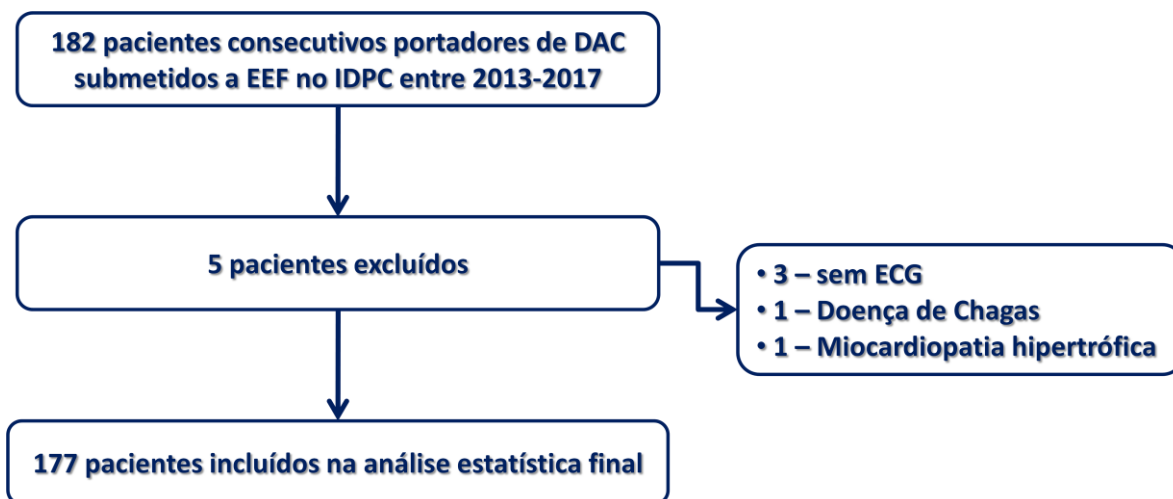
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes:

- ✚ Portadores de outras cardiopatias, tais como miocardiopatia hipertrófica, doença de Chagas e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito;
- ✚ Com episódio prévio ou atual de miocardite;

- ✚ Portadores de canalopatias como síndrome de Brugada, síndrome do QT longo, síndrome do QT curto e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica;
- ✚ Sem de ECG de 12 derivações interpretável nos seis meses precedentes ao EEF.

Figura 4 – Desenho do estudo



Legenda:

DAC – Doença arterial coronária

EEF – Estudo eletrofisiológico

IDPC – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

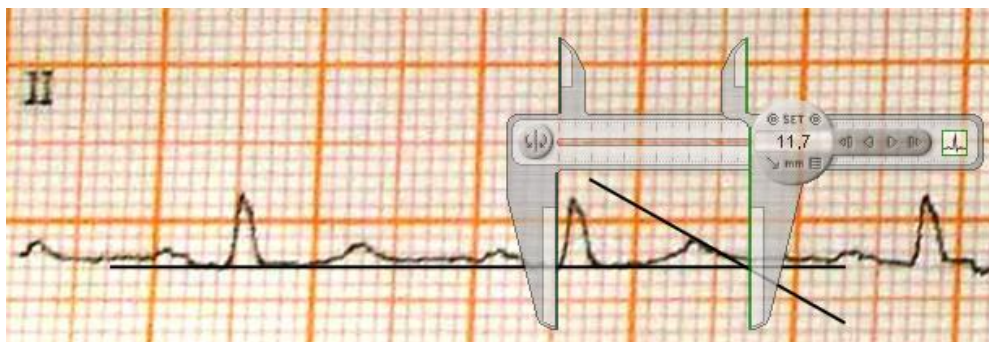
3.4 MATERIAL E MÉTODOS

Após avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, propôs-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, dado o caráter observacional do estudo, o qual utilizou revisão de prontuários para obtenção das informações relevantes à pesquisa, pedido esse deferido pelo Comitê de Ética da instituição.

Dada a necessidade de manuseio dos prontuários para a aquisição de dados, impôs-se o risco da perda de sigilo dos mesmos, o qual foi minorado pela coleta exclusiva pelos participantes do projeto dentro do ambiente do Serviço de Arquivo Médico e Estatística da instituição de origem. As informações, uma vez incorporadas ao banco de dados, foram mantidas sob confidencialidade e proteção por meio de senha e criptografia, tendo acesso às mesmas apenas os integrantes do estudo. Durante a realização do trabalho, em nenhum momento e sob nenhuma hipótese, os pacientes incluídos receberam qualquer forma de contato por meio dos componentes do projeto.

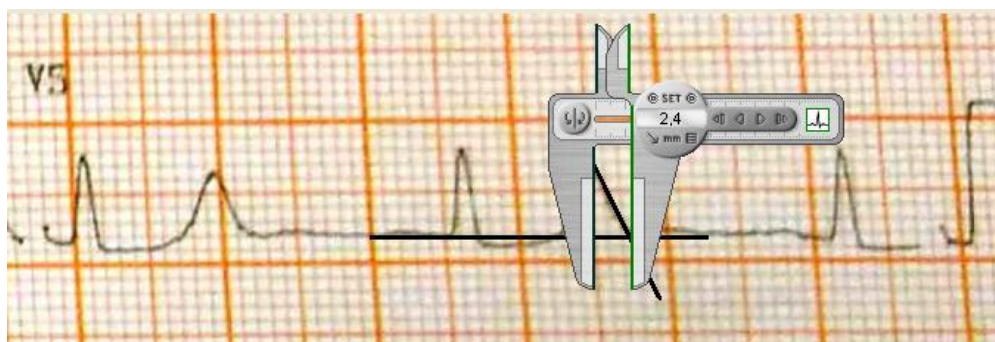
Foram realizadas as medidas dos parâmetros eletrocardiográficos utilizando-se o CardioCalipers[®], versão 3.3. O intervalo QT foi aferido na derivação DII pelo método da tangente, que define o final da onda T como a intersecção entre a tangente da inclinação mais íngreme da porção final da mesma – quer seja ela positiva ou negativa – e a linha de base⁽⁵⁰⁾ (Figura 5). O QTc foi calculado utilizando-se a fórmula de Bazett, por meio da medida do intervalo QT do segundo batimento completo inscrito na derivação DII e o intervalo RR em segundos entre esse e o batimento precedente da respectiva derivação; obteve-se a dispersão do intervalo QT pela diferença entre o maior e o menor valor medido dentre todos os batimentos disponíveis no traçado de DII longo.

Figura 5 – Medida do intervalo QT na derivação DII por meio do método da tangente utilizando o programa CardioCalipers[®]



O T p-f foi aferido no primeiro batimento completo inscrito na derivação V5, por meio do método da tangente, que define o pico da onda T como a deflexão máxima positiva ou negativa a partir da linha isoeletrica, e seu final, a intersecção da linha isoeletrica com a tangente oriunda do descenso ou ascenso da onda T⁽⁵¹⁾ (Figura 6). A dispersão do T p-f foi calculada subtraindo-se o maior e o menor valores medidos dentre os batimentos disponíveis nesta derivação; a relação entre o T p-f e o QT, por sua vez, dividindo-se os valores encontrados nas aferições do primeiro batimento completo inscrito na derivação V6^(2,45).

Figura 6 – Medida do intervalo T p-f na derivação V5 por meio do método da tangente utilizando o programa CardioCalipers[®]



Legenda:

T p-f – T pico-fim

Os pacientes selecionados foram submetidos ao EEF de acordo com o seguinte protocolo: estimulação ventricular programada com dois ciclos básicos e até três extra-estímulos, no ápice e via de saída de ventrículo direito, além de estimulação rápida (até 250 ms ou captura ventricular 2:1) nos mesmos sítios.

Consideraram-se AVM induzidas no EEF, de acordo com as diretrizes americanas vigentes sobre o tema⁽⁶⁾:

- Taquicardia ventricular sustentada: arritmia cardíaca definida pela ocorrência de três ou mais batimentos originados nos ventrículos com frequência de pelo menos 100 bpm, mantida por um período mínimo de 30 segundos ou com necessidade de intervenção devido à instabilidade clínica e/ou hemodinâmica;
- *Flutter* ventricular: arritmia de etiologia ventricular, com frequência de aproximadamente 300 bpm, regular, monomórfica e com aparência sinusoidal, sem linha isoeétrica identificável entre complexos QRS sucessivos;
- Fibrilação ventricular: atividade elétrica rápida e grosseira, com marcada variabilidade na morfologia do traçado eletrocardiográfico, e frequência ventricular habitualmente acima dos 300 bpm.

Para a formação do banco de dados, utilizou-se o *Microsoft Excel 2010*[®].

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Efetou-se o cálculo amostral objetivando estimar o percentual dos portadores de DAC que apresenta indução de AVM ao serem submetidos à estimulação ventricular programada durante EEF e, a partir deste, realizar a comparação com parâmetros

eletrocardiográficos de repolarização ventricular. Dado que não há evidências robustas na literatura sobre a incidência de arritmias ventriculares induzidas neste procedimento no cenário da doença isquêmica do coração, admitiu-se uma taxa de 50%, a qual perfaz a maior variância e, por conseguinte, suscita a maior amostra. Considerando-se um nível de confiança de 95%, um total de 151 pacientes seria necessário para atingir tal relevância estatística.

No período previamente citado na metodologia, 182 pacientes consecutivos preencheram os critérios de inclusão, cinco dos quais foram excluídos do estudo – três por não apresentarem ECG interpretável em prontuário no período de até seis meses precedentes ao EEF, um por ser também portador de doença de Chagas e outro, miocardiopatia hipertrófica.

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios-padrão, medianas, valores mínimos e máximos; para as categóricas, foram apresentadas frequências e percentuais. A indutibilidade ou não de AVM no EEF foi comparada em relação aos parâmetros de repolarização ventricular considerando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator ou o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para a análise univariada de fatores associados à indução de arritmia ventricular, utilizaram-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado para variáveis categóricas, e para aquelas com caráter quantitativo, lançou-se mão do teste “t” de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A condição de normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

No tangente à análise multivariada, um modelo de regressão logística foi ajustado incluindo como variáveis explicativas aquelas que apresentaram significância na análise univariada. O teste de Wald foi usado para a tomada de decisão sobre a significância das variáveis e a medida de associação estimada foi a OR com IC 95%. Para validação do modelo, aplicou-se o teste de Hosmer-Lemeshow e estimado o valor da área abaixo da curva ROC. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorp LP, EEUU.

4. RESULTADOS

A idade média dos 177 indivíduos incluídos na análise foi de $65 \pm 10,1$ anos, com predomínio do gênero masculino, que correspondeu a 83,6% ($n = 148$) de seus constituintes; a FEVE média foi de $37,5 \pm 13,6\%$, com 53,1% ($n = 94$) dos pacientes apresentando valores abaixo de 35%. Em relação aos eventos coronários, 76,8% ($n = 136$) tinham antecedente de SCA, dos quais 64% ($n = 87$) IAM com supradesnivelamento do segmento ST, 33,1% ($n = 45$) IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e 2,9% ($n = 4$) angina instável. Episódio prévio de MSC abortada ocorreu em 16,9% ($n = 30$). No que tange a presença de sintomas, 85,3% ($n = 151$) não referiram angina e, apenas 3,4% ($n = 6$) limitação importante (graus 3 e 4) conforme a classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS); intolerância aos esforços de classes funcional I e II pela *New York Heart Association* (NYHA) foi relatada por 46,9% ($n = 83$), ausência da mesma por 35,6% ($n = 63$), e repercussão importante nas atividades diárias (NYHA III e IV) por 17,5% ($n = 31$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas

Variável	Classificação	Resultado
Idade (anos)		65 ± 10,1 (35 – 94)
Gênero	Masculino	148 (83,6)
	Feminino	29 (16,4)
Fração de ejeção (%)		37,5 ± 13,6 (18 – 75)
Fração de ejeção (%)	≥ 35	83 (46,9)
	< 35	94 (53,1)
SCA prévia	Não	41 (23,2)
	Angina instável	4 (2,3)
	IAM sem supra de ST	45 (25,4)
	IAM com supra de ST	87 (49,1)
Angina	Não	151 (85,3)
	CCS 1	5 (2,8)
	CCS 2	15 (8,5)
	CCS 3	5 (2,8)
	CCS 4	1 (0,6)
Intolerância aos esforços	Não	63 (35,6)
	NYHA I	19 (10,7)
	NYHA II	64 (36,2)
	NYHA III	28 (15,8)
	NYHA IV	3 (1,7)
Morte súbita abortada prévia	Não	147 (83,1)
	Sim	30 (16,9)

Legenda:

SCA – Síndrome coronária aguda

IAM – Infarto agudo do miocárdio

CCS – *Canadian Cardiovascular Society*

NYHA – *New York Heart Association*

Dentre as comorbidades apresentadas pelos pacientes, destacaram-se a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (89,8%, n = 159), dislipidemia (66,7%, n = 118) e diabetes *mellitus* (41,2%, n = 73). Aterosclerose manifesta em outros territórios mostrou-se presente em 22,6% da amostra – 20 portadores de doença arterial obstrutiva periférica e 20 com história progressiva de acidente vascular cerebral e/ou ataque isquêmico transitório. Episódio prévio de síncope foi reportado por 31,6% (n = 56) e 4% (n = 7) possuíam dispositivo cardíaco eletrônico implantável (Tabela 2).

Tabela 2 – Comorbidades

Comorbidade	n (%)
Hipertensão arterial sistêmica	159 (89,8)
Dislipidemia	118 (66,7)
Diabetes <i>mellitus</i>	73 (41,2)
Síncope	56 (31,6)
Doença renal crônica	34 (19,2)
AVC ou AIT	20 (11,3)
Doença arterial periférica	20 (11,3)
Portador de CDI	4 (2,3)
Portador de marcapasso	3 (1,7)

Legenda:

n – número

AVC – Acidente vascular cerebral

AIT – Ataque isquêmico transitório

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

O tratamento medicamentoso empregado estava de acordo com as recomendações vigentes das diretrizes atuais de DAC e IC, com 92,1% (n = 163) dos indivíduos em uso de estatinas, 89,8% (n = 159) ácido acetil salicílico, 88,1% (n = 156) betabloqueadores, e 82,5% (n = 146) bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; 41,2% (n = 73) dos pacientes utilizavam amiodarona (Tabela 3).

Tabela 3 – Medicamentos em uso

Medicamento	n (%)
Estatina	163 (92,1)
AAS	159 (89,8)
Betabloqueadores	156 (88,1)
IECA / BRA	146 (82,5)
Furosemida	87 (49,2)
Amiodarona	73 (41,2)
Espironolactona	60 (33,9)
Nitratos	47 (26,6)
Bloqueadores do canal de cálcio	32 (18,1)
Inibidor do receptor P2Y12	29 (16,4)
Anticoagulante oral	26 (14,7)
Hidralazina	9 (5,1)
Ivabradina	3 (1,7)
Trimetazidina	3 (1,7)

Legenda:

n – número

AAS – Ácido acetil salicílico

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

BRA – Bloqueadores do receptor de angiotensina

Indicou-se o EEF para avaliação da estabilidade ventricular em 67,8% (120/177) dos casos, dentre os quais 25% (30/120) já apresentaram episódio de MSC abortada, 14,2% (17/120) TV sustentada reportada, 15,8% (19/120) documentação de TV não sustentada em *Holter* de 24 horas, enquanto 45% (54/120) dos pacientes não manifestaram arritmias previamente. Adicionalmente, solicitou-se procedimento para avaliação de síncope em 32,2% (57/177) das ocasiões (Tabela 4).

Tabela 4 – Indicações dos EEF

Indicação	n (%)
Avaliação da estabilidade ventricular	120 (67,8)
Documentação de arritmias ventriculares prévias	66 (37,3)
MSC abortada	30 (17,0)
TV sustentada	17 (9,6)
TV não sustentada	19 (10,7)
Ausência de arritmias ventriculares prévias	54 (30,5)
Síncope	57 (32,2)

Legenda:

EEF – Estudo eletrofisiológico

MSC – Morte súbita cardíaca

TV – Taquicardia ventricular

A análise univariada das características demográficas e clínicas demonstrou que indivíduos do gênero masculino ($p = 0,03$), com menor FEVE ($p = 0,01$) (especialmente quando abaixo de 35%; $p = 0,033$), bem como o uso de amiodarona ($p = 0,032$) se associaram a maior taxa de indução de AVM no EEF. Nenhuma das comorbidades avaliadas relacionou-se com o desfecho proposto (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 – Análise univariada de características demográficas e clínicas e sua associação com indução de AVM no EEF

Variável	Classificação	n	Arritmia		p*
			Não	Sim	
Idade (anos)			65,5 ± 10,2	64,3 ± 10,1	0,406
Gênero	Masculino	148	78 (52,7)	70 (47,3)	0,003
	Feminino	29	24 (82,8)	5 (17,2)	
Fração de ejeção (%)			39,7 ± 14,7	34,5 ± 11,4	0,010
Fração de ejeção (%)	≥ 35	83	55 (66,3)	28 (33,7)	0,033
	< 35	94	47 (50,0)	47 (50,0)	
SCA prévia	Não	41	26 (63,4)	15 (36,6)	0,183
	Angina instável	4	4 (100)	0 (0)	
	IAM sem supra de ST	45	27 (60)	18 (40)	
	IAM com supra de ST	87	45 (51,7)	42 (48,3)	
Angina	Não	151	87 (57,6)	64 (42,4)	1
	Sim	26	15 (57,7)	11 (42,3)	
Intolerância aos esforços	Não	63	42 (66,7)	21 (33,3)	0,402
	NYHA I	19	11 (57,9)	8 (42,1)	
	NYHA II	64	34 (53,1)	30 (46,9)	
	NYHA III	28	14 (50)	14 (50,0)	
Morte súbita abortada prévia	Não	147	87 (59,2)	60 (40,8)	0,419
	Sim	30	15 (50)	15 (50)	
Uso de Amiodarona	Não	104	67 (64,4)	37 (35,6)	0,032
	Sim	73	35 (47,9)	38 (52,1)	

*Teste t de Student para amostras independentes (variáveis quantitativas); teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher (variáveis categóricas); p < 0,05

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

n – número

p – Valor de p

SCA – Síndrome coronária aguda

IAM – Infarto agudo do miocárdio

NYHA – *New York Heart Association*

Tabela 6 – Análise univariada da associação de comorbidades e indução de AVM em EEF

Comorbidade	Presença	n	Arritmia		p*
			Não	Sim	
Hipertensão arterial sistêmica	Não	18	9 (50,0)	9 (50,0)	0,616
	Sim	159	93 (58,5)	66 (41,5)	
Dislipidemia	Não	59	32 (54,2)	27 (45,8)	0,524
	Sim	118	70 (59,3)	48 (40,7)	
Diabetes <i>mellitus</i>	Não	104	61 (58,7)	43 (41,3)	0,759
	Sim	73	41 (56,2)	32 (43,8)	
Síncope	Não	121	67 (55,4)	54 (44,6)	0,416
	Sim	56	35 (62,5)	21 (37,5)	
Doença renal crônica	Não	143	84 (58,7)	59 (41,3)	0,567
	Sim	34	18 (52,9)	16 (47,1)	
AVC ou AIT	Não	157	93 (59,2)	64 (40,8)	0,239
	Sim	20	9 (45,0)	11 (55,0)	
Doença arterial periférica	Não	157	89 (56,7)	68 (43,3)	0,632
	Sim	20	13 (65,0)	7 (35,0)	
Portador de CDI	Não	173	101(58,4)	72 (41,6)	0,313
	Sim	4	1 (25,0)	3 (75,0)	
Portador de marca passo	Não	174	101(58,0)	73 (42,0)	0,575
	Sim	3	1 (33,3)	2 (66,7)	

*Teste exato de Fisher (variáveis categóricas); $p < 0,05$

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

n – número

p – Valor de p

AVC – Acidente vascular cerebral

AIT – Ataque isquêmico transitório

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

No tangente aos parâmetros eletrocardiográficos de repolarização ventricular, evidenciou-se associação significativa entre o intervalo QT e indução de AVM durante o procedimento ($p = 0,015$). As demais variáveis em estudo não apresentaram tal relação (Tabela 7 e Gráfico 1).

Tabela 7 – Análise univariada da associação dos parâmetros de repolarização ventricular e indução de AVM em EEF

Variável	Arritmia		p*
	Não	Sim	
QT	418 ± 54 (292 – 544)	442 ± 68 (268 – 632)	0,015
QT corrigido	448 ± 55 (323 – 659)	455 ± 57 (322 – 602)	0,449
Dispersão do QT	28 (4 – 80)	28 (0 – 136)	0,756
T pico-fim	84,5 ± 30,9 (32 – 236)	88,1 ± 38,2 (36 – 236)	0,499
Dispersão do T pico-fim	12 (0 – 40)	12 (0 – 60)	0,583
T pico-fim / QT	0,20 ± 0,06 (0,09 – 0,44)	0,20 ± 0,08 (0,08 – 0,46)	0,975

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney; p < 0,05

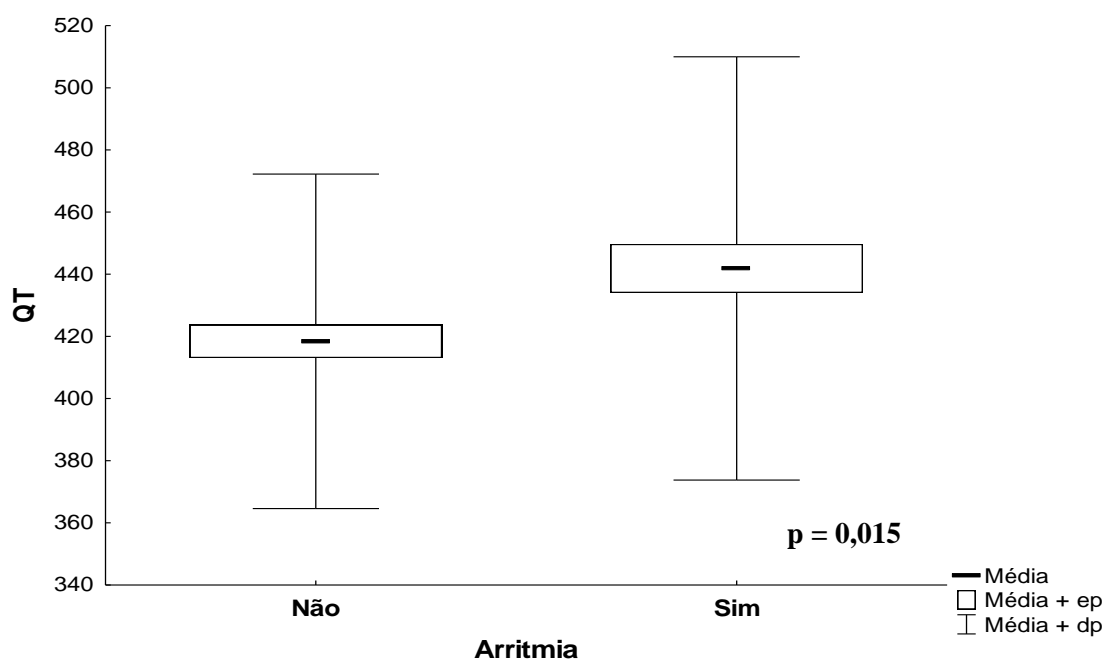
Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

p – valor de p

Gráfico 1 – Gráfico de caixa demonstrando associação estatisticamente significativa entre o aumento da duração do intervalo QT e a indução de AVM em EEF



Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

Procedeu-se, então, com a análise múltipla das variáveis que se associaram com o desfecho por meio de um modelo de regressão logística. O gênero masculino (OR = 4,37, IC 95% 1,51 – 12,6), a FEVE < 35% (OR = 2,25, IC 95% 1,17 – 4,35) e o intervalo QT (OR =

1,07, IC 95% 1,01 – 1,12) mantiveram-se como preditores independentes de risco para indução de AVM durante EEF. A cada incremento de 10 ms no intervalo QT, observou-se aumento de 7% na indutibilidade de arritmias. O uso de amiodarona, por sua vez, não demonstrou relação estatisticamente significativa com a ocorrência de AVM (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise multivariada de parâmetros associados à indução de AVM em EEF

Variável	Classificação	p*	OR*	IC 95%
Gênero	Feminino			
	Masculino	0,006	4,37	1,51 – 12,6
Uso de Amiodarona	Não			
	Sim	0,052	1,91	0,99 – 3,70
Fração de ejeção (%)	≥ 35			
	< 35	0,015	2,25	1,17 – 4,35
QT**		0,023	1,07	1,01 – 1,12

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald; $p < 0,05$

**QT/10 (a cada incremento de 10 ms no QT há um aumento de 7% na chance de indução de arritmia)

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

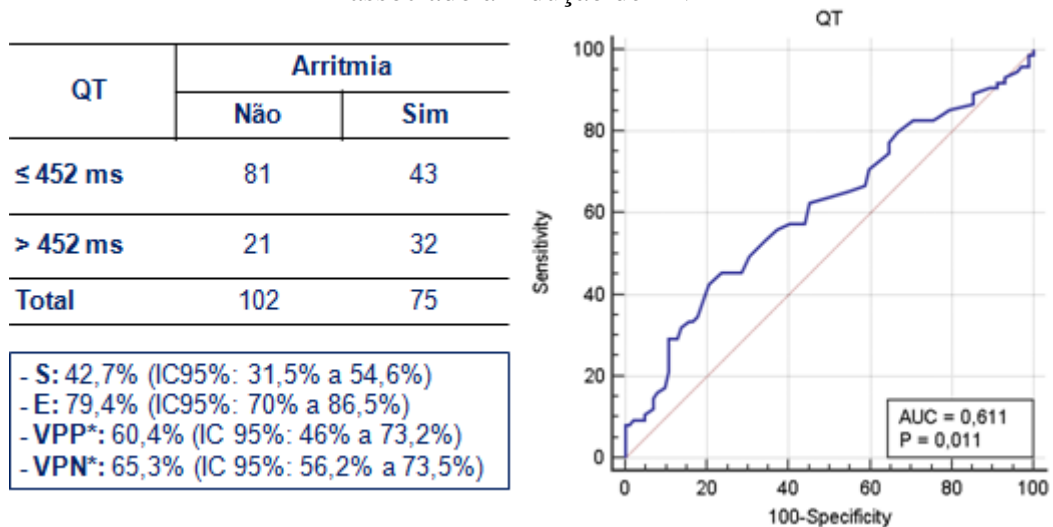
p – Valor de p

OR – Odds ratio

IC 95% – Intervalo de confiança 95%

Ajustou-se uma curva operacional com vistas a determinar o ponto de corte do intervalo QT medido associado à indução de AVM. O valor de 452 ms apresentou sensibilidade de 42,7% (IC 95% 31,5 – 54,6%), especificidade de 79,4% (IC 95% 70 – 86,5%), valor preditivo positivo (VPP) de 60,4% (IC 95% 46 – 73,2%) e VPN de 65,3% (IC 95% 56,2 – 73,5%), perfazendo uma área sob a curva de 0,611 (Figura 7).

Figura 7 – Determinação de um ponto de corte do intervalo QT associado à indução de AVM



* Para o cálculo dos valores preditivos, a prevalência de induzibilidade arritmica foi aquela demonstrada no presente estudo (42,4%)

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

ms – milissegundos

S – Sensibilidade

E – Especificidade

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

AUC – Área sob a curva

p – valor de p

Realizou-se um novo modelo de regressão logística para análise múltipla tomando como base o ponto de corte do QT indicado pela curva operacional, no qual se evidenciou que todas as variáveis englobadas associaram-se com o desfecho proposto, inclusive o uso de amiodarona (Tabela 9).

Tabela 9 – Análise multivariada de parâmetros associados à indução de AVM em EEF utilizando o ponto de corte indicado pelo ajuste da curva operacional

Variável	Classificação	p*	OR*	IC 95%
Gênero	Feminino			
	Masculino	0,012	4,18	1,45 – 12,05
Amiodarona	Não			
	Sim	0,038	2,01	1,04 – 3,89
Fração de ejeção (%)	≥ 35			
	< 35	0,013	2,32	1,20 – 4,48
QT** (ms)	≤ 452			
	> 452	0,004	2,70	1,37 – 5,36

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald; $p < 0,05$

**Ponto de corte indicado pelo ajuste da curva operacional

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

p – Valor de p

OR – Odds ratio

IC 95% – Intervalo de confiança 95%

ms – milissegundos

Ao se estudar a relação entre a história pregressa de SCA e a indução de AVM, verificou-se que essa variável clínica não demonstrou ser um preditor de risco (Tabela 10).

Tabela 10 – Análise univariada da associação entre SCA prévia e a indução de AVM em EEF

Variável	Classificação	N	Arritmia		p*
			Não (n = 102)	Sim (n = 75)	
SCA prévia	Não	41	26 (73,2%)	15 (26,8%)	0,47
	Sim	136	76 (52,9%)	60 (47,1%)	

* Teste exato de Fisher ou teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

Legenda:

SCA – Síndrome coronária aguda

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

n – número

p – Valor de p

Nesse subgrupo de pacientes, o intervalo QT manteve-se associado à indução arritmica durante EEF ($p = 0,013$). Os demais parâmetros eletrocardiográficos apresentaram associação negativa com o desfecho proposto. Quando avaliados os

indivíduos sem eventos coronários prévios, não se evidenciou relação das variáveis eletrocardiográficas com o mesmo (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM em EEF em pacientes com SCA prévia

Variável	Arritmia		p*
	Não (n = 76)	Sim (n = 60)	
QT	413 ± 56	441 ± 69	0,013
QT corrigido	449 ± 52	455 ± 59	0,53
Dispersão do QT	28 (4 – 80)	28 (0 – 136)	0,45
T pico-fim	81,5 ± 27,9	88,9 ± 41	0,23
Dispersão do T pico-fim	12 (0 – 40)	12 (0 – 60)	0,90
T pico-fim / QT	0,2 ± 0,06	0,2 ± 0,09	0,62

* Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

SCA – Síndrome coronária aguda

n – número

p – Valor de p

Tabela 12 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM em EEF em pacientes sem SCA prévia

Variável	Arritmia		p*
	Não (n = 26)	Sim (n = 15)	
QT	435 ± 45 (360 – 540)	447 ± 67 (300 – 548)	0,27
QT corrigido	446 ± 65 (346 – 659)	454 ± 52 (334 – 532)	0,48
Dispersão do QT	32 (8 – 60)	24 (4 – 80)	0,41
T pico-fim	93,2 ± 37,7 (32 – 236)	84,8 ± 24,8 (52 – 128)	0,47
Dispersão do T pico-fim	8 (0 – 40)	12 (4 – 40)	0,47
T pico-fim / QT	0,21 ± 0,08 (0,09 – 0,44)	0,19 ± 0,06 (0,10 – 0,32)	0,37

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

EEF – Estudo eletrofisiológico

SCA – Síndrome coronária aguda

n – número

p – Valor de p

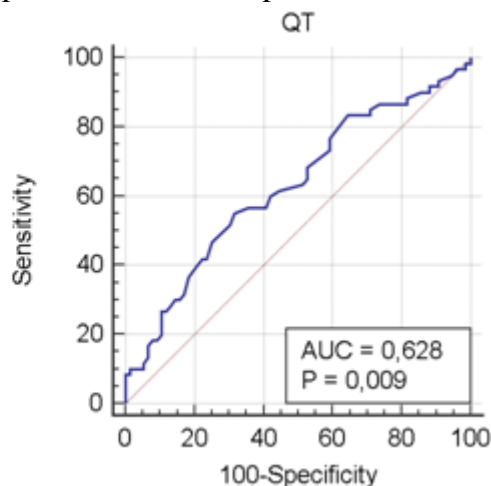
Uma nova curva operacional foi ajustada para estabelecer o ponto de corte do intervalo QT associado à indução de AVM no EEF no subgrupo de pacientes com SCA prévia, a qual demonstrou que valores acima de 432 ms apresentam sensibilidade de 55% (IC 95% 41,7 –

67,7%), especificidade de 68% (IC 95% 56,3 – 78,3%), VPP de 57,9% (IC 95% 44,1 – 70,6%) e VPN de 65,8% (IC 95% 54,2 – 75,9%), determinando uma área sob a curva de 0,628 (Figura 8).

Figura 8 – Determinação de um ponto de corte do intervalo QT associado à indução de AVM em pacientes com SCA prévia

QT	Arritmia	
	Não	Sim
≤ 432 ms	52	27
> 432 ms	24	33
Total	76	60

- S: 55% (IC95%: 41,7% a 67,7%)
- E: 68% (IC95%: 56,3% a 78,3%)
- VPP*: 57,9% (IC 95%: 44,1% a 70,6%)
- VPN*: 65,8% (IC 95%: 54,2% a 75,9%)



* Para o cálculo dos valores preditivos, a prevalência de indutibilidade arritmica foi aquela demonstrada no presente estudo (42,4%)

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

SCA – Síndrome coronária aguda

ms – milissegundos

S – Sensibilidade

E – Especificidade

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

AUC – Área sob a curva

p – Valor de p

No que diz respeito aos indivíduos com FEVE < 35%, nenhum dos parâmetros de repolarização ventricular relacionou-se com a indutibilidade arritmica (Tabela 13).

Tabela 13 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM em pacientes com FEVE esquerda < 35%

Variável	Arritmia		p*
	Não (n = 47)	Sim (n = 47)	
QT	418 ± 55	441 ± 71	0,074
QT corrigido	451 ± 54	457 ± 56	0,581
Dispersão do QT	28 (4 – 72)	24 (0 – 100)	0,228
T pico-fim	83,7 ± 23,8	85,6 ± 37	0,761
Dispersão do T pico-fim	12 (0 – 40)	12 (0 – 60)	0,646
T pico-fim / QT	0,2 ± 0,05	0,2 ± 0,09	0,829

* Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

n – número

p – Valor de p

Quando as variáveis FEVE e intervalo QT foram avaliadas conjuntamente, utilizando o ponto de corte de 452 ms estipulado pela curva operacional como aquele com maior acurácia para prever a indução de AVM na amostra estudada, verificou-se que o prolongamento do parâmetro eletrocardiográfico associado à disfunção ventricular aumentou o risco de AVM ($p = 0,0003$) e, em análise multivariada, apresentou OR de 5,44 (IC 95% 2,13 – 12,89, $p = 0,0004$) (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular conjuntamente a FEVE e a indução de AVM

Classificação	n	Arritmia		p*
		Não	Sim	
FEVE < 35% e QT > 452 ms	31	10 (32,3)	21 (67,7)	0,0003
FEVE ≥ 35% e QT > 452 ms	22	11 (50)	11 (50)	0,0614
FEVE < 35% e QT ≤ 452 ms	63	37 (58,7)	26 (41,3)	0,119
FEVE ≥ 35% e QT ≤ 452** ms (referência)	61	44 (72,1)	17 (27,9)	-

Resultados descritos por frequência (percentual)

* Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

** Ponto de corte indicado pelo ajuste da curva operacional

Legenda:

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

AVM – Arritmias ventriculares malignas

n – número

p – Valor de p

ms – milissegundos

Tabela 15 – Análise multivariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular conjuntamente a FEVE e a indução de AVM

Variável	p*	OR*	IC 95%
FEVE < 35% e QT > 452 ms	0,0004	5,44	2,13 – 12,89
FEVE ≥ 35% e QT > 452 ms	0,064	2,59	0,95 – 7,08
FEVE < 35% e QT ≤ 452 ms	0,12	1,82	0,86 – 3,86
FEVE ≥ 35% e QT ≤ 452** ms (referência)	-	-	-

* Modelo de Regressão Logística e teste de Wald; $p < 0,05$

** Ponto de corte indicado pelo ajuste da curva operacional

Legenda:

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

AVM – Arritmias ventriculares malignas

p – Valor de p

OR – Odds ratio

IC 95% – Intervalo de confiança 95%

ms – milissegundos

No tangente aos pacientes com FEVE ≥ 35%, a dispersão do QT foi significativamente maior naqueles com indução de AVM; tal associação não foi verificada nas demais variáveis estudadas (Tabela 16).

Tabela 16 – Análise univariada da associação entre parâmetros de repolarização ventricular e a indução de AVM em pacientes com FEVE ≥ 35%

Variável	Arritmia		p*
	Não (n = 55)	Sim (n = 28)	
QT	419 ± 53	443 ± 63	0,078
QT corrigido	447 ± 57	452 ± 61	0,704
Dispersão do QT	28 (4 – 80)	30 (4 – 136)	0,041
T pico-fim	85,2 ± 36,1	92,3 ± 40,5	0,417
Dispersão do T pico-fim	12 (0 – 40)	12 (0 – 40)	0,988
T pico-fim / QT	0,20 ± 0,07	0,21 ± 0,08	0,707

* Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney, $p < 0,05$

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

n – número

p – Valor de p

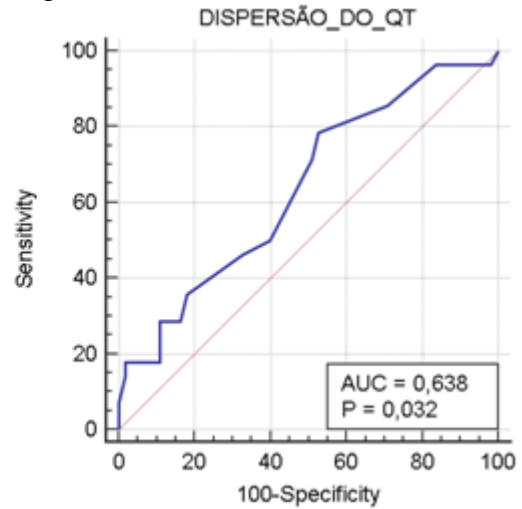
Procedeu-se, então, com a realização de uma curva operacional com a finalidade de determinar um ponto de corte da dispersão intervalo QT associado à indução de arritmia nesse subgrupo. Valores superiores a 20 ms apresentaram acurácia de 0,638 na predição do desfecho, com sensibilidade de 78,6% (IC 95% 59 – 91,7%), especificidade de 47,3% (IC

95% 33,7 – 61,2%), VPP de 43,1% (IC 95% 29,6 – 57,7%) e VPN de 81,3% (IC 95% 63 – 92,1%) (Figura 9).

Figura 9 – Determinação de um ponto de corte da dispersão intervalo QT associado à indução de AVM em pacientes com FEVE \geq 35%

QTd	Arritmia	
	Não	Sim
≤ 20 ms	26	6
> 20 ms	29	22
Total	55	28

- S: 78,6% (IC95%: 59% a 91,7%)
- E: 47,3% (IC95%: 33,7% a 61,2%)
- VPP*: 43,1% (IC 95%: 29,6% a 57,7%)
- VPN*: 81,3% (IC 95%: 63% a 92,1%)



* Para o cálculo dos valores preditivos, a prevalência de indutibilidade arritmica foi aquela demonstrada no presente estudo (42,4%)

Legenda:

AVM – Arritmias ventriculares malignas

FEVE – Fração de ejeção ventricular esquerda

ms – milissegundos

S – Sensibilidade

E – Especificidade

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

AUC – Área sob a curva

p – valor de p

5. DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 17 milhões de óbitos anualmente no mundo, 25% dos quais decorrem de MSC, o que a torna um importante problema de saúde pública⁽⁵²⁾. O risco populacional médio é de 1-2 casos/100.000 habitantes por ano, todavia a incidência global dessa patologia é de difícil caracterização, uma vez que os dados disponíveis na literatura variam em função da prevalência de DAC em diversos países⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Estima-se que nos EEUU ocorram entre 300 a 350 mil casos anuais de MSC, sendo responsável por 50% de todas as mortes por etiologia cardiovascular naquele país⁽⁶⁾.

As evidências sobre os aspectos relacionados à epidemiologia de MSC no Brasil são escassas. Um estudo populacional conduzido por Braggion-Santos e cols. analisou 4.501 relatórios de autópsias do Serviço de Verificação de Óbitos do município de Ribeirão Preto no período de 2006 e 2010, no qual foram reportados 899 casos de MSC (20% da amostra estudada, com incidência de 30 óbitos/100.00 habitantes por ano), e a principal causa imputada pelos eventos foi DAC em 65% das vezes⁽⁵⁶⁾.

A FEVE deprimida é reconhecida como o melhor preditor de MSC, apesar de todos os avanços em estratégias diagnósticas para estratificação de risco^(57,58). Contudo, nos adultos acima dos 35 anos, cerca de 2/3 das MSC ocorrem como primeiro evento clínico em indivíduos sem doença cardíaca previamente identificada, ou em pacientes com cardiopatia, todavia sem fatores de risco significativos associados⁽⁵⁴⁾. Frente ao exposto, torna-se fundamental o estudo de variáveis que possam auxiliar na identificação de pacientes com alto risco de desenvolver AVM. Nesse contexto, a análise dos parâmetros eletrocardiográficos de repolarização ventricular demonstrou ser uma ferramenta útil em múltiplas condições clínicas⁽²⁾.

O papel do EEF na estratificação de risco de MSC é relevante no cenário da cardiopatia isquêmica, especialmente naqueles com disfunção ventricular esquerda e TV não sustentada ao *Holter* de 24 horas, nos quais a indução de AVM possui elevado VPP⁽⁵⁷⁾.

Wilber e cols. demonstraram, em trabalho que incluiu 100 pacientes consecutivos, incidência de MSC da ordem 54% em dois anos naqueles com arritmias induzidas comparado a apenas 6% nos demais, tornando o achado da avaliação invasiva um preditor independente para o desfecho, com risco relativo de 3,5 (IC 95% 2,1 – 4,9; $p < 0,001$)⁽⁵⁹⁾. De maneira similar, o estudo MUSTT, que envolveu 2.202 pacientes com DAC e FEVE < 40%, concluiu que os pacientes com AVM induzidas no procedimento também apresentam maiores taxas de mortalidade por todas as causas (58 *versus* 46%, $p = 0,004$)⁽⁶⁰⁾.

No presente estudo, o aumento no intervalo QT associou-se à maior indução de AVM em portadores de DAC, com incremento na ordem de 7% a cada aumento de 10 ms no parâmetro eletrocardiográfico. Esses dados corroboram os achados do estudo de Dekker e cols.⁽¹¹⁾, no qual os pacientes com prolongamento do QT apresentaram maior incidência de morte por causas cardiovasculares, mesmo após ajuste para idade, gênero, etnia e outros fatores de risco. Outra variável que demonstrou relação com o desfecho proposto foi o gênero masculino, com magnitude quatro vezes superior ao compararmos com o feminino, dado condizente com o encontrado na coorte conduzida por Schouten e cols.⁽¹⁵⁾, a qual foi pioneira em demonstrar a capacidade preditiva de aumento na mortalidade por doenças cardiovasculares (RR = 1,8), especialmente DAC (RR = 2,1) em homens. Tal resultado não se reproduziu nas mulheres.

Valores de QT superiores a 452 ms apresentaram moderado poder para estimar a indução de AVM (AUC = 0,611; $p = 0,011$), com OR = 2,7 (IC = 1,37 – 5,36; $p = 0,004$), similar ao verificado em estudo multicêntrico realizado na Dinamarca que incluiu 3.455 pacientes, no qual intervalos QT com duração maior ou igual a 430 ms associaram-se a mortalidade cardiovascular, com RR = 3,15 (IC 95% 1,10 – 9,83)⁽¹⁶⁾.

O uso de amiodarona (OR = 2,01; IC = 1,04 – 3,89; $p = 0,038$) bem como a FEVE \leq 35% (OR = 2,32; IC = 1,20 – 4,48; $p = 0,013$) também se relacionaram com o desfecho em análise multivariada. Enquanto esse último é o marcador mais bem estabelecido e utilizado na prática clínica como preditor de morte súbita no contexto de DAC⁽¹⁾, o primeiro pode refletir a presença prévia de arritmias ventriculares sob tratamento medicamentoso e, conseqüentemente, a maior gravidade destes pacientes.

O prolongamento do intervalo QT no cenário de SCA se associa com o desenvolvimento de AVM, aumento das taxas de MSC bem como redução na sobrevida em pacientes ressuscitados de FV extra-hospitalar. A magnitude do incremento deste parâmetro relaciona-se não só com a gravidade e a extensão da DAC, mas também com a depressão da função miocárdica, refletindo alterações metabólicas e eletrolíticas no tecido isquêmico, hipoxemia e desbalanço na atividade do sistema nervoso autônomo^(8,19).

No grupo de pacientes com história pregressa de eventos coronários agudos, o intervalo QT apresentou-se significativamente maior nos indivíduos com indução arritmica quando comparados aos demais (441 ± 69 ms *versus* 413 ± 56 ms; $p = 0,013$). Tal característica não foi encontrada no subgrupo de pacientes que não experimentara quadro de SCA previamente. Achado similar foi reportado no estudo conduzido por Schwartz e Wolf, no qual se observou intervalo QT mais prolongado naqueles com IAM quando comparado com

os previamente hígidos⁽²⁰⁾. Uma análise da literatura que englobou 12 estudos e um total de 6.953 pacientes reforçou sobremaneira essa associação ao evidenciar relação entre intervalo QT e MSC (RR 1,7; IC 95% 1,3 – 2,2) e óbito por causas cardiovasculares (RR 3,1; IC 95% 2,2 – 23,2) em pacientes com antecedente de IAM⁽⁸⁾.

O ponto de corte de 432 ms apresentou moderada capacidade preditiva na discriminação da indução de AVM em EEF nos indivíduos com episódio prévio de SCA (AUC = 0,628, p = 0,009). Esse achado vai ao encontro do verificado em um estudo de casos e controles envolvendo 110 pacientes com seguimento de sete anos, no qual intervalo QT com duração superior a 440 ms associou-se ao risco de MSC naqueles com IAM progressivo (RR = 2,16, p = 0,005)⁽²⁰⁾.

O intervalo QTc e a QTd não apresentaram relação com a indução arrítmica tanto na população geral quanto no subgrupo de pacientes com história progressiva de SCA ou disfunção ventricular esquerda. Isso pode ser reflexo do emprego de fármacos com efeito cronotrópico negativo na amostra estudada (88,1% estavam em vigência do uso de betabloqueadores e 41,2%, de amiodarona), que sabidamente influenciam nesses parâmetros eletrocardiográficos⁽⁶¹⁾.

Valores elevados de FC no ECG de repouso constituem um marcador de risco para eventos cardiovasculares maiores em portadores de DAC, especialmente no contexto de disfunção ventricular⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Não observamos diferença nessa variável entre os pacientes que apresentaram AVM no EEF e os demais, a qual, por sua vez, interfere sobremaneira na correção do intervalo medido, dada a utilização do ciclo R-R nas fórmulas empregadas tradicionalmente na prática clínica, podendo explicar a ausência da relação entre o QTc e o desfecho proposto, em decorrência da ação farmacológica.

No estudo *Multicenter Post-Infarction Project*, pacientes que tinham variabilidade da FC < 50 ms nas primeiras 24 horas após IAM apresentaram risco de morte 5,3 vezes maior quando comparados com aqueles com valores > 100 ms⁽⁶⁵⁾. No contexto tardio pós SCA, o estudo conduzido por Huikuri e cols. evidenciou associação entre baixa variabilidade da FC e desenvolvimento de arritmias ventriculares complexas após dois anos de seguimento⁽⁶⁶⁾. Assim, a ausência de associação entre o QTc e a indução de AVM em avaliação pontual do ECG de repouso pode não refletir alterações dinâmicas que impactem no risco de MSC que seriam avaliadas por monitorização eletrocardiográfica contínua⁽⁶⁷⁾.

O T p-f, sua dispersão e a relação com o intervalo QT também não se associaram com a indução de AVM durante o EEF, mesmo quando ajustados para subgrupos de pacientes com SCA prévia e com FEVE < 35%. Esses parâmetros refletem a dispersão transmural da

repolarização que, quando aumentada, predispõe a arritmias por atividade deflagrada pós-potencial precoce e reentrada^(2,68). Achados similares foram verificados por Michalek e cols. em uma coorte de 243 pacientes portadores de CDI para profilaxia primária de MSC devido disfunção ventricular após IAM, na qual o T p-f não se relacionou com episódios de AVM e mortalidade durante o seguimento médio de 62,6 meses⁽⁶⁹⁾.

Apesar de haver na literatura evidências sólidas que suportem os mesmos como preditores de risco para MSC e desenvolvimento de AVM em portadores de DAC, postulamos que a ausência de associação seja decorrente dos valores observados nas amostras de ambos os estudos supracitados, os quais se encontravam dentro dos limites da normalidade. Tal premissa é corroborada pelo achado do *Copenhagen ECG study*, que tinha por objetivo avaliar a relação entre o T p-f e mortalidade total e cardiovascular, insuficiência cardíaca e desenvolvimento de fibrilação atrial em 138.404 pacientes do serviço de atenção primária dinamarqueses, e verificou uma associação em “U”, ou seja, que apenas os indivíduos com valores acima do percentil 95 e abaixo do percentil 5 apresentaram maior risco de desenvolvimento do desfecho avaliado⁽⁷⁰⁾.

A FEVE é a medida da função sistólica ventricular esquerda mais empregada. Seja avaliada por meio da ecocardiografia, da ventriculografia radioisotópica ou da ressonância magnética cardíaca, esse parâmetro oferece diversas vantagens em relação a outros preditores de risco em termos de acessibilidade aos pacientes e facilidade de mensuração e interpretação dos médicos. Sua redução é o fator de risco mais consistente para mortalidade geral e súbita em portadores de DAC e diversos estudos demonstraram que valores $\leq 40\%$ são o limiar para identificação de pacientes sob alto risco^(1,71-73).

Uma análise de 20 estudos que englobou 7.924 indivíduos com história de IAM evidenciou que FEVE entre 30 e 40% associou-se com um risco relativo de 4,3 para a ocorrência de AVM, com sensibilidade de 59,1% e especificidade de 77,8%⁽⁷⁴⁾.

Em contrapartida, no ensaio clínico DINAMIT, o implante de CDI não reduziu a taxa mortalidade nos primeiros 40 dias pós-infarto, período com acentuado risco de MSC, em pacientes selecionados (aqueles FC de repouso elevada ou baixa variabilidade da mesma) com função sistólica deprimida⁽⁷⁵⁾. Seguindo esta linha, o CABG-Patch Trial também não relatou benefício do CDI naqueles com disfunção ventricular esquerda e ECG de alta resolução presente que foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica devido a SCA⁽⁷⁶⁾. Esses dados sugerem que a FEVE deva ser primordialmente um marcador de mortalidade por falência de bomba no cenário de eventos agudos. A natureza dinâmica do remodelamento

miocárdico neste contexto proporciona um substrato no qual o dispositivo confere menor benefício⁽¹⁾.

Na fase tardia pós-IAM, tanto FEVE reduzida quanto anormalidades da condução do estímulo elétrico e do período refratário ventricular predis põem o desenvolvimento de AVM. A associação entre baixa FEVE e MSC no contexto de DAC foi descrita em diversos ensaios clínicos randomizados e controlados, dentre os quais se destacam os estudos MADIT I e II, SCD-HeFT e MUSTT, criando evidências robustas de que a disfunção ventricular é o principal preditor independente de risco, sustentando a indicação de CDI^(60,77-79). No total, dez ensaios clínicos avaliaram o uso do CDI na prevenção primária de eventos em portadores de IC, e duas metanálises que compilaram esses trabalhos encontraram redução de mortalidade total em torno de 25%^(80,81).

Ao levarmos em consideração o crescente montante de gastos em saúde observados mundialmente, é imperativo que a efetividade e o custo sejam minuciosamente avaliados antes da aprovação de novas medidas e insumos no sistema de saúde, especialmente no tangente a tecnologias de alto custo, como o CDI.

Estudo brasileiro encontrou uma projeção de sobrevida média de 6,99 anos para o tratamento com o dispositivo e de 5,95 anos para o tratamento convencional em pacientes com IC com FEVE reduzida. Quando a medida temporal foi ajustada para *quality adjusted life-years* (QALY), esses valores foram de 6,15 e 5,23, respectivamente. A diferença absoluta de custos entre os tratamentos foi maior na saúde suplementar (R\$ 83.894) do que no sistema único de saúde (SUS) (R\$ 62.723), gerando uma razão incremental de custo-efetividade maior no primeiro caso: R\$ 90.942 por QALY na saúde suplementar contra R\$ 68.318, no SUS. Tanto na perspectiva pública quanto na privada, apenas se o custo do CDI for 25% menor do que os atuais preços-base e o dispositivo conferir uma redução na mortalidade superior a 30%, o uso do mesmo poderia ser uma estratégia atrativa, o que inviabiliza seu uso em larga escala, especialmente no SUS⁽⁸²⁾.

O presente trabalho evidenciou que há uma maior incidência na indução de AVM durante EEF nos pacientes que apresentam intervalo QT > 452 ms e FEVE < 35% (p = 0,0003). Análise multivariada demonstrou que a combinação desses parâmetros é um preditor independente de risco para o desfecho proposto, com magnitude de associação da ordem de 5,44 vezes (p = 0,004; IC 95% 2,13 – 13,89), resultados similares aos de dois outros estudos. Brendorp e cols., em ensaio clínico multicêntrico evidenciaram que, em indivíduos com disfunção ventricular, valores > 479 ms se relacionaram a maior mortalidade geral e por causas cardiovasculares⁽¹⁸⁾. Tal achado foi corroborado por Padmanabhan e cols. em coorte

que incluiu 2.265 pacientes com disfunção sistólica, na qual aqueles com QT > 450 ms apresentaram taxa de mortalidade em 5 anos de 75%, comparado com 52% naqueles com valores inferiores ao supracitado ($p < 0,0001$)⁽¹⁷⁾.

Embora o risco seja preponderante em pacientes com FEVE reduzida, o número absoluto de MSC é mais expressivo nos pacientes com função sistólica preservada. Esse paradoxo epidemiológico ocorre devido ao último grupo de pacientes ser bem maior do que o primeiro^(1,6,83).

Verificamos na população estudada que, dentre os indivíduos com FEVE $\geq 35\%$, aqueles em que AVM foram induzidas durante o EEF apresentaram QTd incrementada em relação aos demais (30 ms *versus* 28 ms; $p = 0,041$). Os valores de ambos os estratos são menores do que os previamente relatados por Bogun e cols. tanto no grupo que apresentou indução arritmica quanto naqueles onde não as mesmas foram deflagradas (126 ± 35 ms e 67 ± 25 ms, respectivamente)⁽²⁶⁾. Na presente amostra, valores abaixo de 20 ms demonstraram sensibilidade de 78,6% e VPN de 81,3% para predição do desfecho proposto, o que denota capacidade discriminatória dos pacientes sob menor risco, achado que vai ao encontro daquele evidenciado no estudo prospectivo supracitado.

O presente estudo apresenta como limitações o fato de ser unicêntrico, observacional e transversal, bem como o uso da indução de arritmias em EEF como desfecho substituto à mortalidade. Como perspectiva futura e aplicabilidade clínica, destacamos o fato de acrescentar o intervalo QT como variável eletrocardiográfica para predição de risco de AVM em portadores de DAC, um marcador não-invasivo e de fácil obtenção, que agrega força de associação, especialmente naqueles com FEVE < 35% e com SCA prévia; adicionalmente, nos pacientes com FEVE $\geq 35\%$, salientamos o elevado VPN da QTd, que permite discernir um subgrupo de indivíduos sob menor risco.

6. CONCLUSÕES

✚ No presente estudo, o intervalo QT, especialmente quando acima > 452 ms, associou-se, de maneira independente, à indução de AVM durante o EEF em portadores de DAC, e apresentou moderada capacidade preditiva frente ao desfecho (AUC = 0,611).

➤ A cada aumento de 10 ms no QT, houve incremento de 7% na chance de indução de arritmia.

✚ O intervalo QT se relacionou com a indução de AVM durante o procedimento em pacientes com SCA prévia.

➤ Intervalo QT > 432 ms apresentou moderada acurácia nesse subgrupo de pacientes (AUC = 0,628).

✚ A combinação de FEVE $< 35\%$ e intervalo QT > 452 ms dispôs a um incremento na chance de indução de AVM da ordem de 5,4 vezes.

✚ A dispersão do intervalo QT se associou com a indução de AVM em pacientes com FEVE $\geq 35\%$.

➤ Valores superiores a 20 ms mostraram-se um preditor com acurácia intermediária nesse subgrupo (AUC = 0,638).

➤ Valores abaixo de 20 ms apresentaram VPN de 81,3% para o desfecho proposto, o que denota boa capacidade discriminatória dos pacientes sob menor risco.

✚ O gênero masculino, o uso de amiodarona e a FEVE também estiveram relacionados à indução de AVM na amostra estudada.

REFERÊNCIAS*

1. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep;52(14):1179–99.
2. Castro-Torres Y. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):705.
3. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, et al. The T peak – T end interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017 Aug;14(8):1131–7.
4. Brugada R. La muerte súbita en el corazón sano. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010;10:78A-84A.
5. Karwatowska-Prokopczuk E, Wang W, Cheng ML, Zeng D, Schwartz PJ, Belardinelli L. The risk of sudden cardiac death in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome and prolonged QTc interval: effect of ranolazine. *EP Eur*. 2013 Mar;15(3):429–36.
6. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2019 Apr 30];138(13). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000549>
7. Cobos Gil MA, García Rubira JC. Who Was the Creator of Bazett’s Formula? *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2008 Jan;61(8):896–7.
8. Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000 Apr;42(5):359–84.

9. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 17;53(11):982–91.
10. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects. *Heart Lung Circ*. 2019 Jan;28(1):22–30.
11. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb;43(4):565–71.
12. Peters RW, Byington RP, Barker A, Yusuf S. Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: The BHAT experience. *J Clin Epidemiol*. 1990 Jan;43(2):167–72.
13. Wheelan K, Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJ, et al. Sudden death and its relation to QT-interval prolongation after acute myocardial infarction: Two-year follow-up. *Am J Cardiol*. 1986 Apr;57(10):745–50.
14. Goldberg RJ, Bengtson J, Chen ZY, Anderson KM, Locati E, Levy D. Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience). *Am J Cardiol*. 1991 Jan 1;67(1):55–8.
15. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991 Oct;84(4):1516–23.
16. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J*. 1998 Sep;19(9):1391–400.

17. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: Results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):132–8.
18. Brendorp B, Elming H, Jun L, Køber L, Malik M, Jensen GB, et al. Qtc interval as a guide to select those patients with congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function who will benefit from antiarrhythmic treatment with dofetilide. *Circulation*. 2001 Mar 13;103(10):1422–7.
19. Cinca J, Figueras J, Tenorio L, Valle V, Trenchs J, Segura R, et al. Time course and rate dependence of Q-T interval changes during noncomplicated acute transmural myocardial infarction in human beings. *Am J Cardiol*. 1981 Dec;48(6):1023–8.
20. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1978 Jun;57(6):1074–7.
21. Ahnve S, Gilpin E, Madsen EB, Froelicher V, Henning H, Ross J. Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: A multicenter study of 865 patients. *Am Heart J*. 1984 Aug;108(2):395–400.
22. Ahnve S, Helmers C, Lundman T. QTC Intervals at Discharge after Acute Myocardial Infarction and Long-Term Prognosis. *Acta Med Scand*. 2009 Apr 24;208(1–6):55–60.
23. Gadaleta FL, Llois SC, Sinisi VA, Quiles J, Avanzas P, Kaski JC. Prolongación del intervalo QT corregido: nuevo predictor de riesgo cardiovascular en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun;61(6):572–8.
24. Puddu PE, Bourassa MG. Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. *J Electrocardiol*. 1986 Jan;19(3):203–11.

25. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Nov;36(6):1749–66.
26. Bogun F, Chan KK, Harvey M, Goyal R, Castellani M, Niebauer M, et al. QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996 Feb;77(4):256–9.
27. Higham PD, Furniss SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J.* 1995 Jan;73(1):32–6.
28. Leitch J, Basta M, Dobson A. QT Dispersion Does Not Predict Early Ventricular Fibrillation After Acute Myocardial Infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995 Jan;18(1):45–8.
29. Tomassoni G, Pisanó E, Gardner L, Krucoff MW, Natale A. QT prolongation and dispersion in myocardial ischemia and infarction. *J Electrocardiol.* 1998 Jan;30:187–90.
30. Perkiömaki JS, Koistinen MJ, Yli-mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Jul;26(1):174–9.
31. Spargias KS, Lindsay SJ, Kowar GI, Greenwood DC, Cowan JC, Ball SG, et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J.* 1999 Aug 1;20(16):1158–65.
32. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet Lond Engl.* 1995 Apr 15;345(8955):945–8.
33. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation.* 1998 Jun 30;97(25):2543–50.

34. Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J.* 1998 Jan;135(1):88–92.
35. Haws CW, Lux RL. Correlation between in vivo transmembrane action potential durations and activation-recovery intervals from electrograms. Effects of interventions that alter repolarization time. *Circulation.* 1990 Jan;81(1):281–8.
36. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1998 Nov 3;98(18):1928–36.
37. Antzelevitch C. M Cells in the Human Heart. *Circ Res.* 2010 Mar 19;106(5):815–7.
38. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med.* 2006 Jan;259(1):48–58.
39. Haarmark C, Graff C, Andersen MP, Hardahl T, Struijk JJ, Toft E, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol.* 2010 Jan;43(1):31–9.
40. Azarov JE, Demidova MM, Koul S, van der Pals J, Erlinge D, Platonov PG. Progressive increase of the T_{peak}-T_{end} interval is associated with ischaemia-induced ventricular fibrillation in a porcine myocardial infarction model. *EP Eur.* 2018 May 1;20(5):880–6.
41. Oikarinen L, Viitasalo M, Korhonen P, Väänänen H, Hänninen H, Montonen J, et al. Postmyocardial infarction patients susceptible to ventricular tachycardia show increased T wave dispersion independent of delayed ventricular conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001 Oct;12(10):1115–20.
42. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The Terminal Part of the QT Interval (T peak to T end): A Predictor of Mortality after Acute

- Myocardial Infarction: Terminal Part of the QT Interval. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012 Apr;17(2):85–94.
43. Tatlisu MA, Özcan KS, Güngör B, Ekmekçi A, Çekirdekçi Eİ, Aruğarslan E, et al. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction?: *Coron Artery Dis.* 2014 Aug;25(5):399–404.
 44. Hetland M, Haugaa KH, Sarvari SI, Erikssen G, Kongsgaard E, Edvardsen T. A Novel ECG-Index for Prediction of Ventricular Arrhythmias in Patients after Myocardial Infarction: Prediction of Ventricular Arrhythmias. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014 Jul;19(4):330–7.
 45. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008 Nov;41(6):567–74.
 46. Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, et al. Association Between Tp-e/QT Ratio and Prognosis in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Cardiol.* 2012 Sep;35(9):559–64.
 47. Shenthur J, Deora S, Rai M, Nanjappa Manjunath C. Prolonged T peak-end and T peak-end /QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: A prospective case-control study. *Heart Rhythm.* 2015 Mar;12(3):484–9.
 48. Mugnai G, Benfari G, Fede A, Rossi A, Chierchia G-B, Vassanelli F, et al. Tpeak-to-Tend/QT is an independent predictor of early ventricular arrhythmias and arrhythmic death in anterior ST elevation myocardial infarction patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016 Oct;5(6):473–80.
 49. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May;47(9):1828–34.

50. Postema PG, De Jong JSSG, Van der Bilt IAC, Wilde AAM. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm*. 2008 Jul;5(7):1015–8.
51. Rosenthal TM, Masvidal D, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM, et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *EP Eur*. 2018 Apr 1;20(4):698–705.
52. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization, editors. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. 155 p.
53. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793–867.
54. Myerburg RJ. Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Mar;12(3):369–81.
55. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden Cardiac Death Caused by Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2012 Feb 28;125(8):1043–52.
56. Braggion-Santos MF, Volpe GJ, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA, Schmidt A. Sudden Cardiac Death in Brazil: A Community-Based Autopsy Series (2006-2010). *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 26]; Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140178>
57. Saba S. Sudden cardiac death risk stratification and assessment: primary prevention based on ejection fraction criteria. *Heart Fail Clin*. 2011 Apr;7(2):175–83, vii.

58. Dagres N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(26):1964–71.
59. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia. Use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation*. 1990 Aug;82(2):350–8.
60. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, et al. Relation of Ejection Fraction and Inducible Ventricular Tachycardia to Mode of Death in Patients With Coronary Artery Disease: An Analysis of Patients Enrolled in the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2466–72.
61. Mesquita ET, Deus FCC de, Guedes CR, Maia ER, Subieta CGP, Villacorta H, et al. Effects of propranolol on the QT dispersion in congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 1999 Sep;73(3):295–8.
62. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Perrone SV, et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA Investigators. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina-Grupo de Estudios Multicéntricos en Argentina. *J Am Coll Cardiol*. 1997 May;29(6):1199–205.
63. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001 Mar 13;103(10):1428–33.
64. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Sep 6;372(9641):817–21.
65. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Feb;59(4):256–62.

66. Huikuri HV, Raatikainen MJP, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009 Mar;30(6):689–98.
67. Nayyar S, Hasan MA, Roberts-Thomson KC, Sullivan T, Baumert M. Effect of Loss of Heart Rate Variability on T-Wave Heterogeneity and QT Variability in Heart Failure Patients: Implications in Ventricular Arrhythmogenesis. *Cardiovasc Eng Technol*. 2017;8(2):219–28.
68. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M, et al. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol*. 2004 Jul;37(3):191–200.
69. Michalek P, Hatahet SB, Svetlosak M, Margitfalvi P, Waczulikova I, Trnovec S, et al. No Association Between T-peak to T-end Interval on the Resting ECG and Long-Term Incidence of Ventricular Arrhythmias Triggering ICD Interventions. *Front Physiol*. 2020 Aug 31;11:1115.
70. Bachmann TN, Skov MW, Rasmussen PV, Graff C, Pietersen A, Lind B, et al. Electrocardiographic Tpeak–Tend interval and risk of cardiovascular morbidity and mortality: Results from the Copenhagen ECG study. *Heart Rhythm*. 2016 Apr;13(4):915–24.
71. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984 Feb;69(2):250–8.
72. Sanz G, Castañer A, Betriu A, Magriña J, Roig E, Coll S, et al. Determinants of Prognosis in Survivors of Myocardial Infarction: A Prospective Clinical Angiographic Study. *N Engl J Med*. 1982 May 6;306(18):1065–70.
73. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk Stratification and Survival after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1983 Aug 11;309(6):331–6.

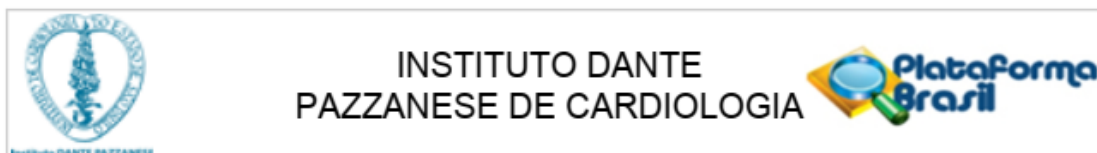
74. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1902–11.
75. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2481–8.
76. Bigger JT. Prophylactic Use of Implanted Cardiac Defibrillators in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias after Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. *N Engl J Med*. 1997 Nov 27;337(22):1569–75.
77. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med*. 1996 Dec 26;335(26):1933–40.
78. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877–83.
79. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225–37.
80. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, Bigger JT, et al. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: Randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J*. 2005 Jun;149(6):1020–34.
81. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec;44(11):2166–72.
82. Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Custo-efetividade de cardiodesfibriladores implantáveis no Brasil nos setores público e privado. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Oct;95(5):577–86.

83. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-Based Analysis of Sudden Cardiac Death With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar;47(6):1161–6.

*De acordo com estilo Vancouver.

MATERIAL SUPLEMENTAR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação entre parâmetros de repolarização ventricular e a induzibilidade de arritmias ventriculares durante estudo eletrofisiológico em portadores de doença isquêmica do coração

Pesquisador: GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09027619.8.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.232.803

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 4925/2019

Nº DE PARTICIPANTES DA PESQUISA: 234

Trata-se de estudo transversal que analisará pacientes que se submeteram a estudo eletrofisiológico nesta instituição, no período de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2017. O estudo correlacionará a indução de arritmias ventriculares com os parâmetros de ECG de repouso. A presente submissão refere-se a resposta de pendências na submissão inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar se os parâmetros de ECG de repouso se correlacionam com a indução de arritmias ventriculares em estudo eletrofisiológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos se relacionam à perda de sigilo de dados dos pacientes. Esse risco foi previsto e os pesquisadores se comprometem em minorá-lo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto relacionado à pós-graduação, no programa de mestrado profissional da instituição.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 3.232.803

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados. O pedido de isenção do TCLE foi corrigido. Os autores apresentam carta de resposta à emenda, em que acata todos os questionamentos feitos. Como segue:

- 1) Na descrição da metodologia e da análise estatística previstas para este projeto (seção 3- métodos), deve-se ajustar o tempo verbal colocando-o no tempo futuro, uma vez que o projeto não foi iniciado. (Pendência Atendida)
- 2) Deve-se deixar claro no projeto que os pacientes não serão contactados em nenhuma hipótese, uma vez que solicita-se dispensa do TCLE. (Pendência Atendida)
- 3) Deve-se deixar claro no projeto que serão tomadas medidas para garantir o sigilo dos prontuários e dos dados dos pacientes analisados, durante a pesquisa. (Pendência Atendida)
- 4) Deve-se descrever no formulário de dispensa do TCLE que serão revisados prontuários referentes a atendimentos realizados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017, conforme consta no projeto. (Pendência Atendida)
- 5) Apesar do projeto ser realizado com recursos próprios do pesquisador, é necessário descrever um orçamento com a previsão de gastos. (Pendência Atendida)

Recomendações:

Informar imediatamente:

Relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido.

Comunicar qualquer alteração no projeto através de emenda. Elaborar e enviar via Plataforma Brasil ao CEP relatórios:

Semestrais sobre o andamento da pesquisa e o Relatório Final do Estudo.

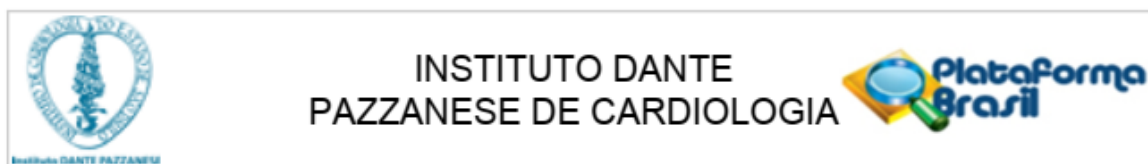
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências adicionais.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, após análise das pendências em reunião ordinária de 26/03/2019 manifesta-se pela aprovação do estudo.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

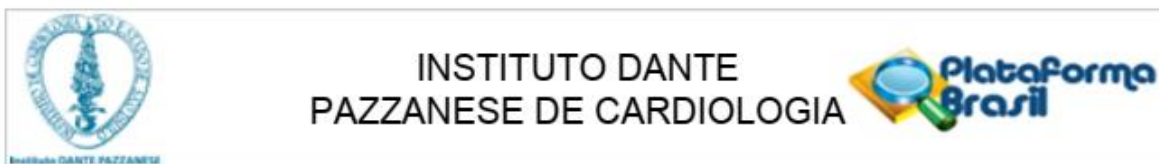


Continuação do Parecer: 3.232.803

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1297225.pdf	25/03/2019 19:13:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_correcoes_comdestaque.docx	25/03/2019 19:05:50	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_correcoes_semdestaque.docx	25/03/2019 19:05:36	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Orçamento	Orcamento_destacado.pdf	25/03/2019 19:04:25	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Orçamento	orcamentonovo.pdf	25/03/2019 19:04:14	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	25/03/2019 19:00:10	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnovo.pdf	25/03/2019 18:59:48	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_destacado.pdf	25/03/2019 18:59:38	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Outros	Riscos_beneficios.pdf	04/03/2019 15:10:23	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Instituicao.pdf	04/03/2019 15:09:18	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Outros	Lattes.pdf	04/03/2019 15:04:12	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Outros	responsabilidade.pdf	04/03/2019 15:02:11	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Outros	realizar.pdf	04/03/2019 15:01:37	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Outros	CNS.pdf	04/03/2019 14:35:03	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisadores.pdf	04/03/2019 14:33:11	GUILHERME DAGOSTIN DE	Aceito

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
 Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 3.232.803

Declaração de Pesquisadores	Pesquisadores.pdf	04/03/2019 14:33:11	CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	04/03/2019 14:25:53	GUILHERME DAGOSTIN DE CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 29 de Março de 2019

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br