

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Maita Pretti Nunes Ferreira

Correlação entre intervalo HV e achados eletrocardiográficos em indivíduos com síncope e bloqueio de ramo esquerdo

São Paulo

2020

MAITA PRETTI NUNES FERREIRA

Correlação entre intervalo HV e achados eletrocardiográficos em indivíduos com síncope e bloqueio de ramo esquerdo

Versão original

Dissertação apresentada 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

Ferreira, Maita Pretti Nunes

Correlação entre intervalo HV e achados eletrocardiográficos em indivíduos com síncope e bloqueio de ramo esquerdo / Maita Pretti Nunes Ferreira – 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. Eletrofisiologia cardíaca 3. Eletrocardiografia 4. Síncope 5. Bloqueio de ramo

USP/IDPC/Biblioteca/23/20

Nome: FERREIRA, Maita Pretti Nunes

Título: Correlação entre intervalo HV e achados eletrocardiográficos em indivíduos com síncope e bloqueio de ramo esquerdo

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela saúde e pelos anjos que coloca em meu caminho.

Aos meus pais, pelo exemplo de ética e resiliência, pelo amor manifesto em cada gesto de cuidado com a nossa família.

Aos meus irmãos e aos meus cunhados queridos, cujos caminhos traçados são balizas para o meu, por compreenderem os momentos de ausência.

Ao meu Rodolfo, por apoiar a minha trajetória como se fosse a sua própria. Seu amor e companheirismo são inigualáveis.

À minha orientadora, professora Dr^a Luciana Vidal Armaganijan, por me receber no meio científico e pela contribuição fundamental a este trabalho.

Ao meu amigo Marcelo Nunes, *in memoriam*, por me mostrar que o sol pode permear mesmo os tempos mais turbulentos.

“Ama-se mais o que se conquista com esforço.”

Benjamin Disraeli

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	9
LISTA DE QUADROS	11
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
1 INTRODUÇÃO	16
1.1 ELETROCARDIOGRAMA E SÍNCOPE	24
1.2 ECOCARDIOGRAMA E SÍNCOPE.....	27
1.3 ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO E SÍNCOPE.....	28
2 OBJETIVO	32
3 METODOLOGIA	33
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	33
3.3 DADOS COLETADOS.....	34
3.4 AMOSTRA POPULACIONAL E DESENHO DO ESTUDO	34
3.5 MATERIAL E MÉTODOS.....	36
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
4 RESULTADOS	39
5 DISCUSSÃO	46
6 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	50
MATERIAL SUPLEMENTAR	56
FORMULÁRIOS PARA COLETA DE DADOS.....	56
PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAS** – Ácido acetilsalicílico
- AIC** – Critério de Informação de Akaike
- AIT** – Ataque isquêmico transitório
- AUC ROC** – Área abaixo da curva ROC
- AVE** – Acidente vascular encefálico
- AVM** – Arritmias ventriculares malignas
- BAV** – Bloqueio atrioventricular
- BB** – Betabloqueadores
- BDASE** – Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo
- BIC** – Critério Bayesiano de Schwarz
- BNP** – Peptídeo natriurético cerebral
- bpm** – Batimentos por minuto
- BRA** – Bloqueadores dos receptores de angiotensina
- BRD** – Bloqueio de ramo direito
- BRE** – Bloqueio de ramo esquerdo
- CCI** – Coeficiente de correlação intraclasse
- CDI** – Cardiodesfibrilador implantável
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- DAC** – Doença arterial coronária
- DM** – Diabetes mellitus
- DP** – Desvio-padrão
- E cols.** – E colaboradores
- E** – Especificidade
- EKG** – Eletrocardiograma
- EEF** – Estudo eletrofisiológico
- FA** – Fibrilação atrial
- FC** – Frequência cardíaca
- FEVE** – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
- FV** – Fibrilação ventricular
- Hb** – Hemoglobina
- HR** – *Hazard ratio*
- IAM** – Infarto agudo do miocárdio

IC – Intervalo de confiança
ICC – Insuficiência cardíaca congestiva
IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IIQ – Intervalo interquartil
MP – Marcapasso
ms – Milissegundos
n – Número
NOACS – Novos anticoagulantes orais
NYHA – *New York Heart Association*
OESIL – *Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio*
OR – *Odds ratio*
p – Valor de p
p_(trend) – Tendência do valor de p
PAS – Pressão arterial sistólica
QTc – Intervalo QT corrigido
R – Colinearidade
s – Segundos
S – Sensibilidade
SFSR – *San Francisco Syncope Rule*
TEP – Tromboembolismo pulmonar
TV – Taquicardia ventricular
TVNS – Taquicardia ventricular não sustentada
TVS – Taquicardia ventricular sustentada
vs. – *Versus*
VE – Ventrículo esquerdo
VSVE – Via de saída do ventrículo esquerdo

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – O acrônimo BRACES e seus *odds ratio* (OR) correspondentes para os preditores de gravidade20

Quadro 2 – S e E, com IC 95% sobrescrito entre parênteses, para a mortalidade no departamento de emergência, e em 10 dias e 30 dias após a alta21

Quadro 3 – Características de base da população do estudo ISSUE.....30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sobrevida global dos indivíduos sem síncope e com síncope, de acordo com a causa.....	17
Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida conforme a pontuação no escore OESIL de entrada	18
Figura 3 – Número de eventos graves por fator da SFSR	19
Figura 4 – Probabilidade de síncope cardíaca pelo escore EGSYS.....	20
Figura 5 – Estratificação de risco na síncope, por Costantino e cols.	23
Figura 6 – Achados eletrocardiográficos sugestivos de síncope cardíaca.....	26
Figura 7 – Rendimento do ecocardiograma na síncope guiado pelo ECG.....	28
Figura 8 – Desenho do estudo	35
Figura 9 – Ilustração da medida do QRS na derivação aVL com o programa Cardio Calipers [©]	36
Figura 10 – Curva ROC para as variáveis ligadas a intervalo HV \geq 70ms	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características de base da população total do estudo (94 indivíduos), descritas por média \pm DP (mínimo – máximo) ou frequência (percentual)39

Tabela 2 – Características de base por grupo (caso-controle), descritas por média \pm DP ou frequência (percentual), com referente p.....40

Tabela 3 – Avaliação dos exames complementares por grupo (caso-controle), descritas por média \pm DP, mediana (IIQ) ou frequência (percentual), com p correspondente.....42

Tabela 4 – Variáveis com melhor performance ao modelo de regressão logística, com valores de OR e p.....43

Tabela 5 – S, E, valores preditivos e AUC ROC (IC 95%) dos itens vinculados a intervalo HV \geq 70ms.44

RESUMO

Ferreira MPN. **Correlação entre intervalo HV e achados eletrocardiográficos em indivíduos com síncope e bloqueio de ramo esquerdo** [Dissertação]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: A ocorrência de síncope é relacionada a mortalidade em portadores de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), mas estes representam um grupo heterogêneo de indivíduos. Dentre os escores de risco para síncope, é consenso que as anormalidades eletrocardiográficas e a presença de cardiopatia subjacente são fatores proeminentes. Porém, não existe aprofundamento direcionado a essa população e pouco há que se agregue ao julgamento clínico nesses casos, até que o estudo eletrofisiológico (EEF) seja feito. A sensibilidade módica do método torna seu emprego prático conflitante com a literatura. Deste modo, identificar os pacientes mais propensos a eventos graves é clinicamente significativo. **Objetivos e métodos:** Este foi um estudo transversal que incluiu pacientes com síncope e BRE submetidos a EEF em um hospital terciário especializado em Cardiologia, com o objetivo de avaliar a associação entre os parâmetros de eletrocardiograma (ECG) ao prolongamento do intervalo HV no EEF. **Resultados:** 94 pacientes consecutivos foram elegíveis para a análise final. A idade média foi de $63,1 \pm 11,9$ anos, com predomínio do gênero masculino (68,1%) na amostra. Quanto as principais comorbidades, a prevalência de tabagismo foi de 39,3%, hipertensão 84%, diabetes mellitus (DM) 29,7%, doença arterial coronária (DAC) 28,7% e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida ($\leq 40\%$) 48,9%. Na análise univariada, FEVE $\leq 40\%$ aparentou importância que não foi confirmada após regressão logística. Os valores de QRS médio ≥ 165 milissegundos (ms) (*odds ratio* [OR] 7,7 – valor de p [p] $< 0,001$) e de intervalo PR ≥ 220 ms (OR 7,10 – p $< 0,005$) foram preditores independentes para intervalo HV ≥ 70 ms. No subgrupo de pacientes com este desfecho, o QRS médio foi de $170,88 \pm 26,81$ ms, significativamente maior do que no grupo controle. Outros dados analisados não foram sistematicamente associados ao desfecho. **Conclusão:** Em pacientes com síncope e BRE, a duração do QRS e a do intervalo PR foram preditores independentes de intervalo HV aumentado no EEF. Pesquisas em maior escala são necessárias para confirmação subsequente.

Palavras-chave: Arritmias Cardíacas, Eletrocardiografia, Eletrofisiologia, Síncope, Bloqueio de ramo esquerdo

ABSTRACT

Ferreira MPN. **Correlation between HV interval and electrocardiographic findings in individuals with syncope and left bundle branch blockage** [Dissertation]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2020.

Introduction: The occurrence of syncope is related to mortality in left bundle branch blockage (LBBB) patients, but these make up a heterogeneous group of individuals. Among syncope risk scores, it is consensual that electrocardiographic abnormalities and the presence of underlying cardiac disease are prominent factors. However, there is no further investigation directed towards this population and there is few that could add to clinical judgement in such cases, until electrophysiological study (EP study) is performed. The method's modest sensitivity limits its practical usage in spite of current literature recommendation. Therefore, identifying those patients more prone to serious events is of clinical significance. **Objectives and methods:** This was a cross-sectional study which included patients with syncope and LBBB submitted to EP study in a tertiary hospital specialized in Cardiology, with the goal to assess the relation between electrocardiogram [EKG] parameters and prolonged HV interval during EP study. **Results:** 94 consecutive patients were eligible for the final analysis. Mean age was 63.1 ± 11.9 years, with male majority (68.1%) in the sample. As for main comorbidities, the prevalence of smoking was 39.3%, hypertension 84%, diabetes mellitus (DM) 29.7%, coronary artery disease (CAD) 28.7% and reduced left ventricle ejection fraction (LVEF) ($\leq 40\%$) 48.9%. In the univariate analysis, $LVEF \leq 40\%$ appeared to be somewhat important but this was not confirmed upon logistic regression. Duration of mean $QRS \geq 165$ miliseconds (ms) (*odds ratio* [OR] 7.79; p-value [p] < 0.001) and of PR interval ≥ 220 ms (OR 7.10; $p < 0.005$) were independent predictors for HV interval ≥ 70 ms. For the subgroup presented with such outcome, mean QRS was 170.88 ± 26.81 ms, significantly larger than the control group's QRS. Other analyzed data were not systematically associated with the evaluated outcomes. **Conclusion:** In patients with syncope and LBBB, enlargement of QRS and PR interval were independent predictors for increased HV interval during EP study. Larger scale researches are needed for subsequent confirmation.

Keywords: Cardiac arrhythmias, Electrocardiography, Electrophysiology, Syncope, Left bundle branch blockage

1. INTRODUÇÃO

Síncope é a perda transitória e autolimitada da consciência decorrente da queda temporária de fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central. Períodos de hipoperfusão tão breves quanto 8 a 10 segundos (s) bastam para provocar síncope, e o episódio usualmente não dura mais que 1 a 2 minutos. Suas causas são separadas em três categorias centrais: síncope por hipotensão ortostática, síncope reflexa e síncope cardíaca. A síncope por hipotensão ortostática e a síncope reflexa, também dita neuromediada, são mais prevalentes. A síncope cardíaca é devida a doença estrutural ou arritmias e é potencialmente mais grave que as demais etiologias, o que justifica o empenho em sua identificação⁽¹⁻³⁾.

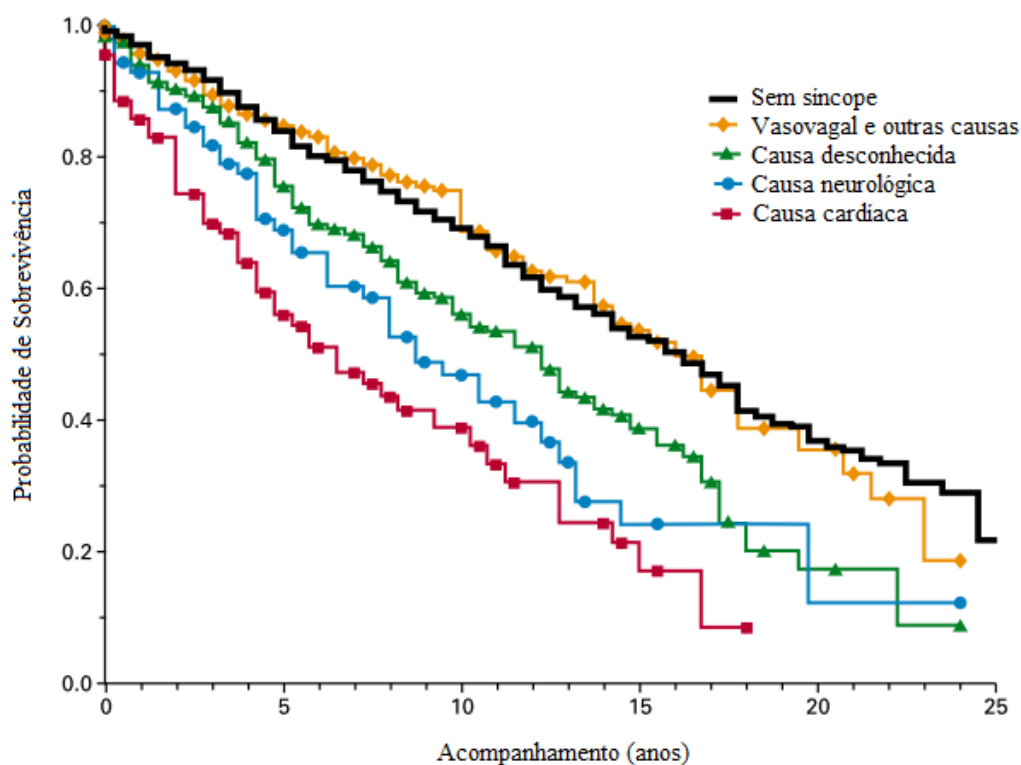
Em 1982, Day e colaboradores (e cols.) observaram 198 pacientes com perda transitória da consciência atendidos no departamento de emergência do *Brigham and Women's Hospital*⁽¹⁾, e Silverstein e cols. avaliaram outros 108 pacientes admitidos por síncope na Unidade de Terapia Intensiva do *Massachusetts General Hospital*, ambos em Boston⁽²⁾. Em conjunto, mostraram que a síncope corresponde a 3 a 5% dos atendimentos em urgência e a 1 a 3% das internações hospitalares^(1,2). Em 2006, Sun e cols. estimaram o custo da hospitalização por síncope nos Estados Unidos em 2,4 bilhões de dólares ao ano (intervalo de confiança [IC] 95% US\$ 2,2 a 2,4 bilhões), com uma média de 5.400 dólares por internação (IC 95% US\$ 5.100 a 5.600)⁽⁴⁾.

Em uma publicação de 2002, Soteriades e cols. trouxeram uma derivação do estudo *Framingham*, um marco histórico científico que acompanhou um número (n) total de 7.814 participantes entre 1971 e 1998. A incidência global de síncope foi de 6,2 por 1.000 pessoas ao ano. Em cardiopatas, a incidência foi quase o dobro daquela em não cardiopatas (10,6 *versus* [vs.] 6,2 eventos por 1.000 pessoas ao ano). Recorrência foi reportada em 21,6% da população, com maior probabilidade na síncope cardíaca (*hazard ratio* [HR] 30 – IC 95% 14,9 a 60,3)⁽⁵⁾.

Os 71 casos de síncope cardíaca responderam por menos de um décimo da casuística e sucederam a arritmia (50,7%), isquemia miocárdica (31%), parada cardiorrespiratória (8,5%), estenose aórtica ou valvopatia (7%) e crise hipertensiva ou hipersensibilidade carotídea (2,8%). No que concerne o risco de óbito, este teve incremento de 31% na síncope e dobrou na síncope cardíaca, em comparação aos indivíduos sem síncope. Os episódios de proveniência desconhecida (n 272 – 37,4%) tiveram comportamento intermediário. Uma curva de Kaplan-Meier ilustrou a sobrevida

global com e sem síncope, com valor de p (p) < 0,001 (Figura 1). Para efeito de simplificação, sintetizou-se numa só curva as síncopes vasovagal, por hipotensão ortostática, induzida por medicação e por outros motivos menos frequentes⁽⁵⁾.

Figura 1 – Sobrevida global dos indivíduos sem síncope e com síncope, de acordo com a causa.



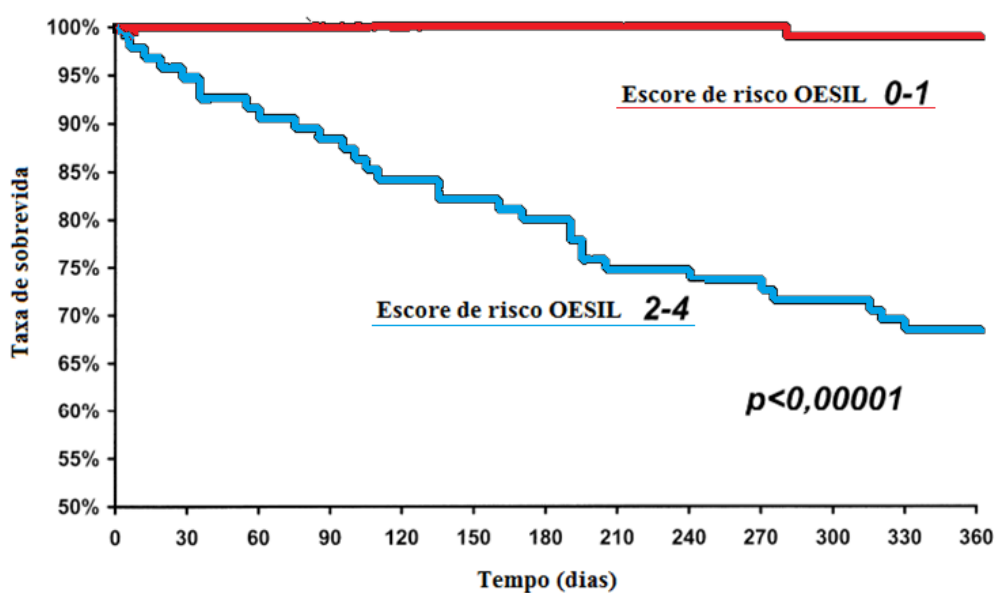
Fonte: Adaptado de Soteriades, 2002⁽⁵⁾.

Apesar dos esforços diagnósticos, a razão por trás da síncope permanece obscura em até 30% dos eventos⁽¹⁻³⁾. O termo síncope de origem inexplicada engloba os incidentes que não se esclareceram em primeira instância, seja pela análise clínica, por fundamento patológico (doença cardíaca, neurológica ou psiquiátrica), por *tilt-test* ou por massagem do seio carotídeo⁽⁶⁾. Posto que as condições que culminam em síncope se estendem do espectro mais benigno ao mais maligno, moderação é chave para uma investigação apurada e custo-efetiva⁽⁷⁾.

Em 2003, o escore OESIL (*Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio*) se propôs a verificar os preditores de mortalidade em 1 ano após atendimento por síncope. A coorte prospectiva contou com 270 pacientes de seis hospitais na região de Lazio, na Itália. Baseados em anamnese, exame físico e eletrocardiograma (ECG), 4 fatores

sobressaíram: idade maior que 65 anos, doença cardiovascular, síncope sem pródromo e anomalia no ECG. A cada item foi designado 1 ponto, com mortalidade crescente conforme a progressão do escore. O paralelo de sobrevivência entre escores baixos (até 1 ponto) e altos (a partir de 2 pontos) foi diagramado em uma curva de Kaplan-Meier (Figura 2)⁽⁸⁾.

Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência conforme a pontuação no escore OESIL de entrada.

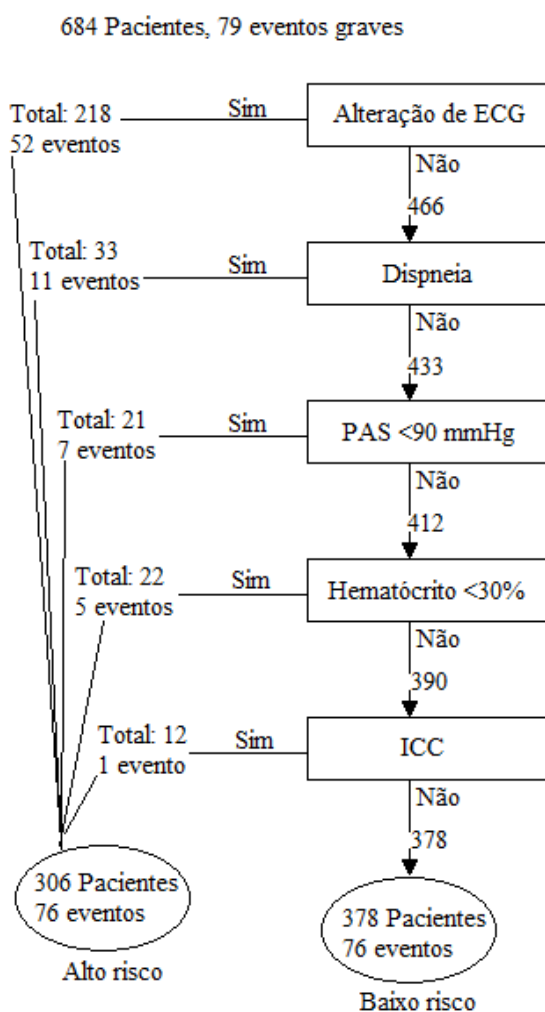


OESIL – *Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio*

p– Valor de p

Fonte: Adaptado de Colvicchi, 2003⁽⁸⁾.

No ano seguinte, a *San Francisco Syncope Rule* (SFSR) trouxe novas normativas clínicas para estimar a curto prazo (uma semana) o risco de intercorrências graves na síncope. A coorte enfocou mortalidade, infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmia potencialmente letal, tromboembolismo pulmonar (TEP), acidente vascular encefálico (AVE), hemorragia grave e novo atendimento hospitalar relacionado ao caso. Os preditores descobertos consistiram em alteração de ECG, queixa de dispneia, hematócrito inferior a 30%, pressão arterial sistólica (PAS) < 90mmHg e antecedente de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Figura 3). A sensibilidade (S) foi de 96% (IC 95% 92 a 100%) e a especificidade (E) de 62% (IC 95% 58 a 66%). Conjecturou-se que a regra poderia reduzir as taxas de admissão hospitalar em até 10%⁽⁹⁾.

Figura 3 – Número de eventos graves por fator da SFSR.

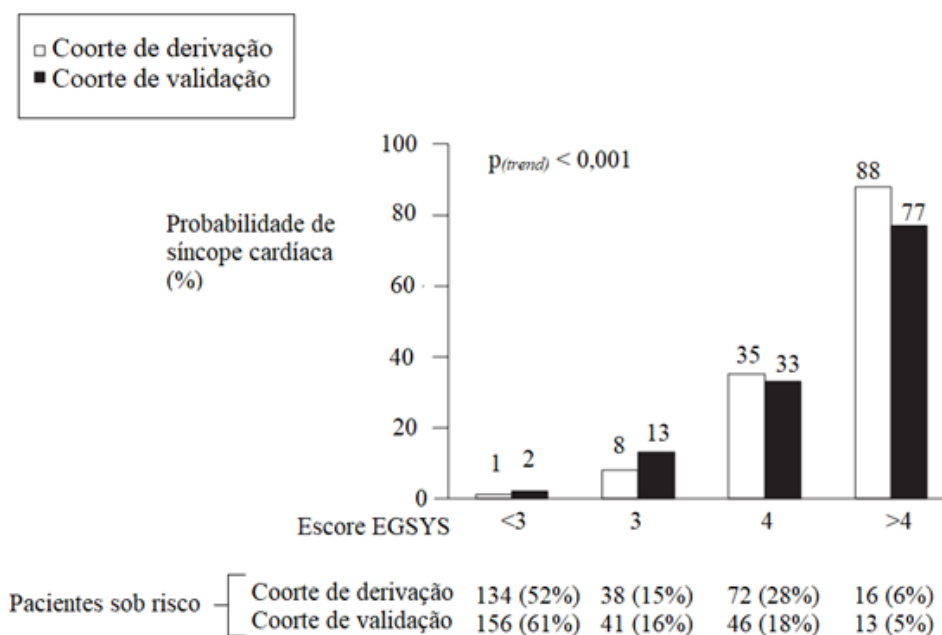
ECG – Eletrocardiograma

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

PAS – Pressão arterial sistólica

Fonte: Adaptado de Quinn, 2004⁽⁹⁾.

Com o intuito de localizar aquelas de origem cardíaca em meio aos diversos atendimentos por síncope, uma colaboração multicêntrica resultou no escore EGSYS. Atribuiu-se 1 ponto por preditor de síncope cardíaca descoberto: anormalidades no ECG, cardiopatia conhecida, pródromo de palpitações, síncope enquanto em esforço ou em posição supina, ausência de pródromos autonômicos (náuseas ou êmese) e ausência de condições predisponentes ou precipitantes (local quente ou lotado, ortostatismo prolongado, medo, dor, emoção). A S para síncope cardíaca se aproximou a 90% e a E a 60% nas coortes de derivação e de validação, com outros 256 indivíduos (Figura 4)⁽¹⁰⁾.

Figura 4 – Probabilidade de síncope cardíaca pelo escore EGSYS.

$p_{(trend)}$ – Tendência do valor de p

Fonte: Adaptado de Del Rosso, 2008⁽¹⁰⁾.

De interesse epidemiológico, a coorte prospectiva ROSE englobou outros desfechos graves e mortalidade geral em pacientes com síncope no período de um mês. Sua casuística foi de 550 pacientes, dentre 1.241 indivíduos triados em centro único escocês, com média de cem mil atendimentos ao ano em adultos. Os sete preditores de gravidade descobertos foram divulgados sob o acrônimo “BRACES” (Quadro 1)⁽¹¹⁾.

Quadro 1 – O acrônimo BRACES e seus *odds ratio* (OR) correspondentes para os preditores de gravidade.

B	Peptídeo natriurético cerebral (<u>B</u> NP) ≥ 300 pg/ml	OR 7,3
	<u>B</u> radicardia ≤ 50 batimentos por minuto (bpm) na sala de emergência ou pré-hospitalar	*OR não informado
R	Exame <u>R</u> etal com sangramento oculto (se suspeita de sangramento gastrointestinal)	OR 13,2
A	<u>A</u> nemia (hemoglobina [Hb] $\leq 9,0$ g/dl)	OR 6,7
C	Dor <u>C</u> ordial associada a síncope	*OR não informado
E	<u>E</u> CG com onda Q (exceto na derivação dIII)	OR 2,8
S	<u>S</u> aturação de oxigênio $\leq 94\%$ em ar ambiente	OR 3,0

BNP – Peptídeo natriurético cerebral

bpm – Batimentos por minuto

ECG – Eletrocardiograma

Hb – Hemoglobina

OR – *Odds ratio*

Fonte: Adaptado de Reed, 2010⁽¹¹⁾.

A despeito dos continuados esforços da comunidade científica, não há um escore que tenha superado o julgamento clínico em S, E e competência prognóstica. Serrano e cols. sugeriram que essa deficiência se deva a metodologia adotada (desenho prospectivo vs. retrospectivo) e a inconsistências na interpretação eletrocardiográfica (pelo pesquisador ou cardiologistas vs. pelo assistente do departamento de emergência). Em 2010, sua metanálise utilizou a SFSR e o OESIL nas populações de 18 estudos. As performances foram erráticas: nos subgrupos de baixo risco, por exemplo, os desfechos oscilaram de 2 a 36% para a SFSR e de 5 a 13% para o OESIL. Assim, não é recomendável que a conduta médica se pautе unicamente nessas ferramentas⁽¹²⁾.

A equivalência clínica dos escores foi conferida em ainda outra metanálise, com 13 trabalhos centrais acerca de síncope no departamento de emergência (n 3.681). As características de base foram individualizadas na ambição de reduzir a heterogeneidade das amostras. Em seguida, aplicou-se os princípios do OESIL, da SFSR e do EGSYS, para subsequente comparação ao julgamento clínico. O resultado foi que nenhum desses instrumentos foi superior em S, E ou poder preditivo de risco a curto prazo (Quadro 2)⁽¹³⁾.

Quadro 2 – S e E, com IC 95% sobrescrito entre parênteses, para a mortalidade no departamento de emergência, e em 10 dias e 30 dias após a alta.

	Departamento de emergência		10 dias		30 dias	
	S (%)	E (%)	S (%)	E (%)	S (%)	E (%)
OESIL	75 (55 a 88%)	54 (47 a 61%)	78 (69 a 85%)	56 (49 a 63%)	76 (66 a 83%)	55 (46 a 64%)
SFSR	88 (47 a 61%)	51 (34 a 68%)	76 (64 a 85%)	53 (34 a 70%)	74 (56 a 86%)	61 (41 a 78%)
EGSYS	61 (47 a 76%)	60 (56 a 63%)	63 (52 a 74%)	61 (57 a 65%)	-	-
Decisão clínica	95 (87 a 98%)	52 (45 a 59%)	95 (91 a 97%)	55 (44 a 65%)	94 (88 a 97%)	50 (40 a 61%)

E – Especificidade

OESIL – *Osservatorio Epidemiologico sulla Sincopa nel Lazio*

S – Sensibilidade

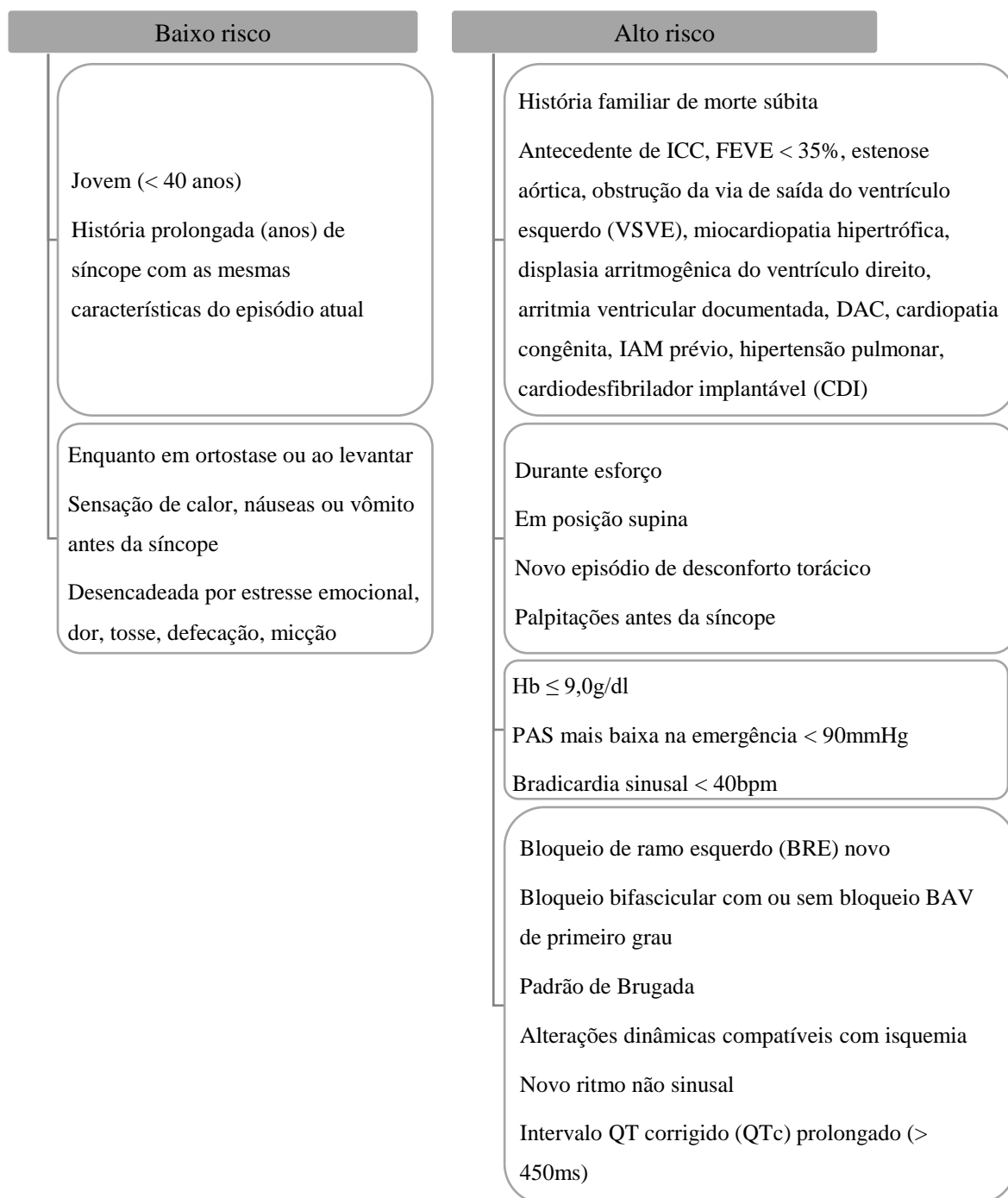
SFSR – *San Francisco Syncope Rule*

Fonte: Adaptado de Costantino, 2014⁽¹³⁾.

À luz das noções adquiridas, foi realizada a primeira oficina internacional para alcançar consensos na estratificação de risco da síncope. Definiu-se baixo risco pela presença de um ou mais indicadores de baixo risco, na ausência de características de alto risco. O advindo de qualquer propriedade de alto risco foi determinante. O grupo de risco intermediário foi aquele no qual não houve distintivos de baixo ou alto risco, ou em que os pacientes apresentavam apenas fatores de baixo risco, mas em concomitância a outras comorbidades, a saber doença renal crônica, insuficiência respiratória ou hepática, neoplasia, doença cerebrovascular ou cardiovascular⁽¹⁴⁾.

Assinalou-se que a monitorização tem o desígnio de subsidiar a escolha por internação ou alta hospitalar nos riscos intermediário e alto. É aconselhável que seja feita em departamento de emergência ou em unidade de observação de síncope, e deve ser considerada positiva na eventualidade de: pausa sinusal > 3s, taquicardia ventricular sustentada (TVS) – sintomática ou não, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), bloqueio atrioventricular (BAV) de alto grau, bradicardia < 30bpm assintomática ou < 50bpm sintomática, ou taquicardia > 120bpm sintomática⁽¹⁴⁾.

Os autores salientaram a importância da obtenção de informações tais quais os atributos próprios do paciente e de seu histórico médico, as circunstâncias ao redor do episódio de síncope, os sintomas e sinais aludidos e o ECG de base. Advertiu-se que os descritores de ECG enumerados não abrangeram todos os padrões que requerem cautela. É preciso ponderação naqueles compatíveis com miocardiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica do ventrículo direito e achados acidentais da onda Q. Não foi recomendado o emprego de biomarcadores, como BNP e troponina, por não haver evidências suficientemente fortes para sua utilização rotineira no contexto da síncope. Os preditores de risco distintos são exibidos a seguir (Figura 5)⁽¹⁴⁾.

Figura 5 – Estratificação de risco na síncope, por Costantino e cols.

BAV – Bloqueio atrioventricular

bpm – Batimentos por minuto

BRE – Bloqueio de ramo esquerdo

CDI – Cardiodesfibrilador implantável

Hb – Hemoglobina

IAM – Infarto agudo do miocárdio

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

PAS – Pressão arterial sistólica

QTc – Intervalo QT corrigido

VSVE – Via de saída do ventrículo esquerdo

Fonte: Adaptado de Costantino, 2016⁽¹⁴⁾.

A aplicação dos exames complementares na síncope, em conformidade com as diretrizes, traz resultados promissores. Embora não exista uma abordagem uniformizada, é irrefutável que o alto risco provém dos indícios de etiologia cardíaca^(3,5). Dada a premissa de que esta é majoritariamente provocada por arritmia, a documentação eletrocardiográfica do evento e a sua reprodutibilidade no *tilt-test* ou no estudo eletrofisiológico (EEF) ganham apelo automático.

Os obstáculos que se impõem aos métodos não invasivos são a imprevisibilidade inerente à síncope (no âmbito de recorrência ou ainda de resolução espontânea) e a dubiedade que incorre com pródromos genéricos ou achados assintomáticos. O aperfeiçoamento dos aparelhos de monitorização eletrocardiográfica prolongada permitiu estabelecer com excelência o vínculo ECG-sintoma, mas estes carecem de poder de discernimento para os mecanismos subjacentes⁽¹⁵⁾. Neste ínterim, enquanto o EEF é distintivo para as causas arrítmicas, não pode ser feito de forma indiscriminada^(3,16,17). O papel dos principais exames para investigação da síncope é descrito em sequência.

1.1 Eletrocardiograma e síncope

A ampla disponibilidade, o custo ínfimo e a capacidade discriminatória de risco findaram por consolidar o ECG na rotina da síncope. O termo “alteração eletrocardiográfica” empregado na literatura designa uma multiplicidade de elementos de importância variável. Tal fluidez se reflete na proporção de anomalias reportada entre as publicações, que chega de 12 a mais de 60%⁽¹³⁾. Posto que o exame é, em essência, a manifestação escrita de cardiopatia ou arritmia primária, o efeito prático de tamanha dissonância mingua.

Uma recente coorte prospectiva multicêntrica (n 3.613) se empenhou em assinalar as anomalias de ECG que decididamente cursam com pior prognóstico na síncope, a médio prazo (30 dias). O desfecho primário foi arritmia cardíaca grave, significada por fibrilação ventricular (FV), taquicardia ventricular (TV) < 30s sintomática ou TV ≥ 30s, doença do nó sinusal com síndrome bradi-taqui, pausa sinusal > 3s, BAV Mobitz II ou

total, taquicardia supraventricular sintomática, bradicardia < 40bpm sintomática, ou pausas oriundas do mal funcionamento de dispositivos cardíacos (CDI ou marcapasso [MP]). O desfecho secundário enfocou problemas maiores: arritmias graves, IAM, intervenção cardíaca, diagnóstico novo de cardiopatia estrutural, AVE, TEP, dissecação de aorta, ressuscitação cardiopulmonar, hemorragia interna, anemia com necessidade de transfusão, síncope repetida, lesão traumática por síncope e óbito⁽¹⁸⁾.

A respeito da metodologia, os exames se desmembraram em três categorias mutuamente excludentes: normal, anormal, ou alterações inespecíficas de segmento ST e onda T. O conjunto anormalidade reuniu ritmo não sinusal (ou de dispositivo), múltiplos complexos ventriculares prematuros (≥ 2), bradicardia sinusal (≤ 40 bpm), sobrecargas ventriculares, intervalo PR curto (< 100 milissegundos [ms]), desvio de eixo do QRS, BAV de primeiro grau (> 200ms), bloqueios de ramo completos, padrões de Brugada e de Wolff-Parkinson-White, alargamento de QRS (> 120ms), QTc prolongado (> 450ms), alterações de Q, ST e T alusivas a isquemia aguda ou crônica e bloqueio bifascicular. O registro das variáveis eletrocardiográficas foi minucioso⁽¹⁸⁾.

Arritmias graves aconteceram em 197 indivíduos ainda no departamento de emergência (5,5% – IC 95% 4,7 a 6,2%) e em outros 104 no período de 30 dias (3,0% – IC 95% 2,5 a 3,7%). Nestes últimos, o ECG de base de 81 pacientes (78%) era alterado. No tocante às intercorrências, arritmia grave (31%), síncope repetida (27%) e indicação de intervenção cardiológica (25%) foram os mais comuns. TV sintomática foi a arritmia grave mais encontrada (40%). Perante análise ajustada, os preditores de risco foram BRE (OR 2,1 – IC 95% 1,1 a 3,9), alterações de Q, ST e T por isquemia aguda ou crônica (OR 1,8 – IC 95% 1,4 a 2,4) e ritmo não sinusal (OR 1,5 – IC 95% 1,1 a 2,2). Qualquer destes fatores isolados apresentou S de 53,5% e E de 68,7% para predizer desfechos graves em 30 dias. Quando adicionados os demais achados, os valores de S e E do ECG mudaram para 72,1% e 59%, respectivamente⁽¹⁸⁾.

Outra coorte prospectiva multicêntrica sediada na Espanha, de acrônimo GESINUR, pormenorizou 1419 atendimentos por perda transitória da consciência. A meta era entender suas manifestações clínicas e seu manejo no departamento de emergência. Triados como síncope (86%) e não-síncope (14%), o comitê de pesquisa aprovou o diagnóstico de síncope em apenas 76%. Viu-se que métodos complementares com restrito alcance diagnóstico foram vastamente solicitados, em conflito com as diretrizes de síncope. O legado deixado transcende o escopo inicial almejado: 94% da amostra teve registro eletrocardiográfico, e um rico banco de dados foi criado⁽¹⁹⁾.

Pérez-Rodon e cols. publicaram em 2014 um artigo derivado deste material, com 524 indivíduos que tiveram síncope confirmada, ECG interpretável (alterado em 344) e seguimento em 12 meses. Procurou-se articular ECG e mortalidade geral. Nos 33 pacientes que evoluíram para óbito, distúrbios da condução intraventricular, sinais de sobrecarga ventricular esquerda, ritmo de fibrilação atrial (FA) e estimulação ventricular tiveram peso prognóstico. O conceito de distúrbio da condução intraventricular envolveu $QRS \geq 120\text{ms}$ (bloqueio bifascicular, BRE, bloqueio de ramo direito [BRD]) e bloqueio divisional ântero-posterior esquerdo (BDASE). Uma análise perspicaz notou mortalidade incomparável para $QRS \geq 120\text{ms}$ (10 destes 55 pacientes faleceram – 18,2%)⁽²⁰⁾.

Sucessivamente, cada estudo contribuiu para edificar os conceitos chave da síncope cardíaca. Abaixo, a Figura 6 sintetiza os elementos eletrocardiográficos que se destacam nesse cenário. Mais uma vez, é mister enfatizar que as anomalias citadas são manifestações de cardiopatia estrutural ou ICC. Embora o ECG seja de grande valia diagnóstica, o quesito prognóstico se entrelaça intrinsecamente com as doenças de base que o método tão-somente sugere⁽²¹⁾.

Figura 6 – Achados eletrocardiográficos sugestivos de síncope cardíaca.

Hipertrofia ventricular esquerda sugestiva de miocardiopatia hipertrófica	BAV de 2º grau tipo Mobitz I ou de 1º grau com intervalo PR prolongado	Bloqueio bifascicular: BRE ou BRD com BDASE ou bloqueio divisional póstero-inferior	Outros distúrbios da condução intraventricular: $QRS \geq 120\text{ms}$
Extrassístoles ventriculares	Repolarização precoce	TVNS	Intervalo QT longo ou curto
Bradicardia sinusal inapropriada ou FA de baixa resposta: frequência cardíaca (FC) de 40 a 50bpm, mesmo assintomáticas, na ausência de medicação cronotrópica negativa	Supradesnivelamento de ST com morfologia tipo 1 de V1 a V3: padrão de Brugada	Ondas T negativas nas derivações precordiais direitas, ondas épsilon: compatível com displasia arritmogênica do ventrículo direito	

BAV – Bloqueio atrioventricular

BDASE – Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo

bpm – Batimentos por minuto

BRE – Bloqueio de ramo esquerdo

BRD – Bloqueio de ramo direito

FA – Fibrilação atrial

FC – Frequência cardíaca

ms – milissegundos

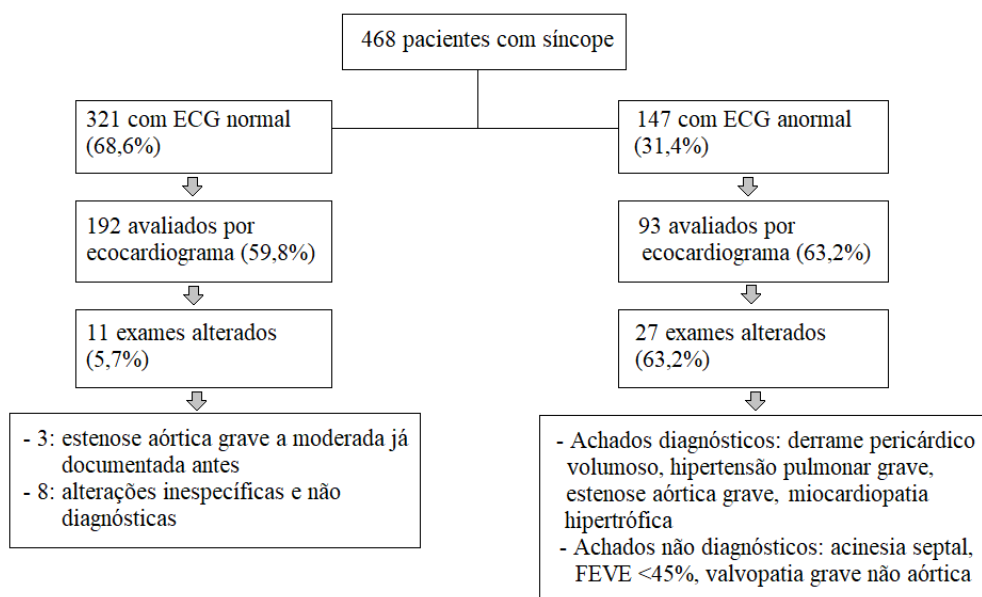
TVNS – Taquicardia ventricular não sustentada

Fonte: Adaptado de Brignole, 2018⁽³⁾.

1.2 Ecocardiograma e síncope

Acessível e seguro, o ecocardiograma tem recomendação classe I e nível de evidência B para diagnóstico e estratificação de risco de cardiopatia estrutural. Acrescido de estresse físico ou farmacológico, tem grau equivalente de indicação para verificar obstrução dinâmica da VSVE nos pacientes com miocardiopatia hipertrófica, síncope e gradiente sistólico máximo na VSVE < 50mmHg, provocado ou em repouso⁽³⁾. Distúrbios compatíveis com estenose aórtica, tumores ou trombos intracardíacos com componente obstrutivo, tamponamento cardíaco e dissecção de aorta são razões conhecidas para síncope e tracejam algoritmos próprios⁽²²⁾.

Um artigo retrospectivo de 2016 apartou 468 sujeitos com síncope entre ECG normal (n 321) ou não (n 147). Em ambos os conjuntos, fez-se ecocardiograma em aproximadamente 60% da população. No primeiro, houve 11 laudos alterados, dos quais 8 foram inespecíficos e não diagnósticos para a síncope. No segundo, porém, todos os 27 testes anormais tiveram aproveitamento diagnóstico ou prognóstico, conforme ilustrado na Figura 7. Em suma, foi improvável que o exame agregasse valor na carência de traços de cardiopatia, como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida⁽²³⁾. De maneira harmônica, as diretrizes aconselham que a sua solicitação seja guiada pela suspeita clínica, e não exclusivamente pela ocorrência de síncope⁽³⁾.

Figura 7 – Rendimento do ecocardiograma na síncope guiado pelo ECG.

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Fonte: Adaptado de Chang, 2016⁽²³⁾.

1.3 Estudo eletrofisiológico e síncope

A técnica de cateterização cardíaca que rendeu um prêmio Nobel ao médico alemão Werner Forssmann possibilitou o primeiro registro científico do estímulo pelo feixe de His, em 1969^(24,25). Não tardou até que a documentação simultânea do ECG de superfície e do eletrograma intracavitário inaugurasse a era do EEF moderno⁽²⁶⁾. Cateteres-eletrodos em pontos cardinais do sistema de condução aferem o estado funcional de seus fragmentos anatômicos por meio de cálculos derivados. Impulsos captados na porção alta do átrio direito espelham o nó sinusal; no anel tricuspídeo, o feixe de His; no seio coronário, que circunda o anel mitral, a ativação atrial esquerda; no ápice do ventrículo direito, o complexo His-Purkinje⁽²⁷⁾.

Numa visão descomplicada, a condução intra-atrial é expressa pelo intervalo PA, a do nó atrioventricular pelo intervalo AH, a do tronco comum do feixe de His pelo potencial H e, enfim, a do feixe de His para os ventrículos pelo intervalo HV. É viável inferir o comportamento independente e relativo das partes. Respostas bradicárdicas ou taquiarritmias provocadas por artifícios como estimulação incremental ou fármacos complementam o método. A implicação prática desses itens desperta a curiosidade acadêmica há mais de cinquenta anos⁽²⁸⁾.

Embora representativo da maior área do sistema elétrico cardíaco, o intervalo HV é pouco influenciado por agentes externos ou pela idade, oscilando de 35 a 55ms⁽²⁹⁾. Seu prolongamento (> 70ms) ampara o implante de MP, na ocasião de síncope. Ampliações grosseiras (> 100ms), mesmo sem repercussão clínica, também justificam a indicação do dispositivo⁽³⁰⁾. Em contraposição, o trecho proximal do aparato de condução é fortemente afetado pelo sistema nervoso autonômico e por medicamentos de uso trivial⁽³¹⁾. Entre o átrio e o nó atrioventricular, o correspondente intervalo AH varia de 50 a 120ms, o que reforça a cautela indispensável na sua interpretação⁽³²⁾.

Em 1982, McAnulty e cols. se voltaram à eletrofisiologia invasiva para esclarecer a história natural dos bloqueios “de alto risco” (bifascicular e trifascicular). Por quase cinco anos, observaram o surgimento de BAV (Mobitz II, avançado ou total) e a mortalidade neste público. EEF foi realizado em 351 dos 554 participantes, e o intervalo HV médio foi $58,8 \pm 14,8$ ms. Para a referência de normalidade ≤ 55 ms, 54% estavam alargados, dos quais 11% eram muito prolongados (> 75ms). Em quatro anos, a incidência de BAV foi de 2% (cerca de 1% ao ano), mas saltou para 17% na manifestação de síncope ($p < 0,05$). Dos 160 falecimentos, morte súbita foi culpada por 67 (42%). Os óbitos tiveram associação com DAC ($p < 0,01$), ICC ($p < 0,05$) e intervalo PR > 200ms. Este último foi ligado também a morte súbita ($p < 0,05$), presumivelmente por sua preponderância na ICC (37%). Todavia, os pesquisadores não conseguiram apartar pelo EEF um subgrupo sob risco efetivamente maior⁽³³⁾.

Em outra publicação contemporânea, Scheinman e cols. estudaram invasivamente 313 pessoas com bloqueio de ramo. Ao longo de 3 anos, enfocaram a ocorrência de BAV avançado. Segregaram os intervalos HV em < 55ms (n 97, grupo I), 55 a 69ms (n 99, grupo II) e ≥ 70 ms (n 117, grupo III). Houve mínima heterogeneidade na amostra, salvo pela maior prevalência de cardiopatia no grupo III. A progressão para BAV avançado foi mais expressiva no grupo III: adveio em 12%, contra 4% no grupo II e 2% no grupo I ($p < 0,01$). Com autoridade estatística, ficou provado que indivíduos com bloqueio de ramo e intervalo HV ≥ 70 ms estão sob maior risco de evolução para BAV avançado⁽³⁴⁾.

A mescla de aprendizados trazidos por McAnulty e Scheinman construiu conceitos que se mantêm atuais⁽³⁾. Haja vista o vínculo irrefutável entre síncope e bloqueio de ramo vs. intervalo HV prolongado e desenvolvimento de BAV avançado (permanente ou intermitente), EEF inconclusivos acarretam grande hesitação. Forjado sob medida para esse cenário, veio um dos braços da série ISSUE. No decurso de 15

meses, 52 pacientes com síncope, bloqueio de ramo (QRS > 100ms) e EEF negativo tiveram *looper* implantado. Suas características mais pertinentes estão no Quadro 3⁽³⁵⁾.

Quadro 3 – Características de base da população do estudo ISSUE.

Dados clínicos	ECG	EEF
<ul style="list-style-type: none"> • Idade média: 71 ± 8 anos • Síncope sem pródromos: n 38 (73%) 	<ul style="list-style-type: none"> • QRS médio: 134 ± 18ms • BRE: n 20 (38%) • BRD: n 9 (17%) • BRD + desvio do eixo: n 22 (42%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervalo HV espontâneo: 55 ± 9ms • Intervalo HV máximo após estímulo farmacológico: 79 ± 19ms • Indução de TV polimórfica ou FV: n 4 (8%)

BRD – Bloqueio de ramo direito

BRE – Bloqueio de ramo esquerdo

ECG – Eletrocardiograma

EEF – Estudo eletrofisiológico

FV – Fibrilação ventricular

TV – Taquicardia ventricular

Houve 22 recidivas de síncope (42%). Em 17 delas (77%), o registro do fato mostrou uma ou mais pausas sistólicas prolongadas, resultantes de súbito BAV intermitente. Ficou claro que a síncope em portadores de bloqueio de ramo se estrutura de forma particular e homogênea. Constatou-se que BRD isolado (eixo do QRS preservado) e síncope de repetição há 2 anos ou mais tenderam a não desenvolver BAV, embora nenhum preditor de risco tenha sido descoberto⁽³⁵⁾. Em comparação com outro braço do ISSUE, é curioso reparar que na síncope *tilt*-sensível o sintoma é gerado por pausas ventriculares precedidas por bradicardia sinusal progressiva ou taquicardias, mas que não há BAV⁽³⁶⁾. Tal percepção condiz com os diferentes porquês das duas situações. No bloqueio de ramo, há doença intrínseca da condução His-Purkinje; na síncope neuromediada, há reflexo anormal.

Ainda que não seja corriqueira, a indução de TV no EEF é citada no panorama da síncope. Evidências conectam a taquiarritmia à cardiopatia estrutural, e não ao bloqueio de ramo em si. Contudo, este elemento é valorizado face à noção de que FV e TV são culpadas por 95% das mortes súbitas cardíacas, cuja incidência se aproxima de 50% na

disfunção ventricular esquerda. Não é ao acaso a recomendação de CDI para a prevenção primária de morte súbita na FEVE ≤ 30 a 35%^(37,38). A importância destes dados para a síncope com bloqueio de ramo é ambígua^(3,16).

Incitados a expandir o horizonte do EEF na síncope com bloqueio de ramo, Roca-Luque e cols. anunciaram duas coortes prospectivas antagônicas. De um polo, foram investigados fatores para EEF negativo. De outro, preditores de positividade. No primeiro deles, 159 pessoas foram submetidas a implante de *looper*. Em $27,9 \pm 10,8$ meses, 24,8% do conjunto (n 39) teve indicação de MP devido bradiarritmia. O único padrão de condução que pressagiu implante de MP foi o bloqueio bifascicular (BRD + BDASE ou bloqueio divisional posteroinferior), com HR 3,46 (p 0,002). História clínica, circunstâncias da síncope e ecocardiograma não repercutiram neste desenlace, e a ocorrência de arritmias não diferiu significativamente na FEVE reduzida⁽³⁹⁾.

No artigo de EEF positivo, similarmente, os padrões eletrocardiográficos impactaram no desfecho. Bloqueio bifascicular e BRE apresentaram máxima taxa positividade, e a concomitância de intervalo PR prolongado potencializou essa proporção em todos os distúrbios de condução (OR 8,65 – IC 95% 2,9 a 25,1 – p < 0,0001). Em indivíduos com BRE, a duração do QRS não foi diferente nos casos com EEF positivo e negativo ($146,5 \pm 18,4$ vs. $142,8 \pm 13,1$ ms – p 0,24)⁽⁴⁰⁾.

Conquanto se sugestione que a maior duração do QRS piore o prognóstico da ICC e de toda a população, esta mesma conexão com o EEF não é cristalina. O complexo QRS representa a sístole elétrica do coração e aumenta nos distúrbios de condução infranodal, seja por bloqueio divisional ou dos ramos principais. Assim, é concebível que o ECG de superfície contenha informações sobre uma doença mais avançada no sistema His-Purkinje. Entretanto, essa hipótese não foi provada até o momento.

2. OBJETIVO

O presente estudo se propôs a traçar um perfil de risco para intervalo HV \geq 70ms a partir do ECG, em pessoas com síncope e BRE em centro único de nível terciário, especializado em Cardiologia.

3. METODOLOGIA

Este foi um estudo de centro único, observacional, transversal, de caráter descritivo e analítico que compreendeu indivíduos portadores de BRE e expressão de síncope submetidos a EEF no setor de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo, de forma consecutiva entre janeiro de 2013 e julho de 2017. Considerou-se elegíveis aqueles que preencheram os critérios de inclusão sem quaisquer dos critérios de exclusão.

O trabalho científico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com o número de protocolo no CEP 4941/2019 em 17 de abril de 2019 (vide parecer na seção de Material Suplementar), de acordo com as atribuições definidas na resolução CNS nº 466 de 2012, na resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS.

3.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram abaixo listados:

- Pacientes de ambos os gêneros e de qualquer idade;
- Inscritos nos livros de registro do setor de Eletrofisiologia Invasiva sob os descritivos de síncope e QRS alargado;
- Portadores de BRE, com duração de QRS \geq 120ms pela apuração manual, em qualquer das derivações: dI, avL, V5 ou V6;
- Submetidos a EEF entre janeiro de 2013 e julho de 2017.

3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Histórico conhecido de cardiopatia congênita, miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, síndrome do QT longo ou do QT curto, e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica;
- Ausência de documentação clara de síncope no prontuário médico, condizente com a definição mais atual (perda transitória e autolimitada da consciência secundária à queda temporária de fluxo sanguíneo para o sistema nervoso central);

- Ausência de ECG de 12 derivações interpretável nos 6 meses antecedentes ao EEF;
- Ausência de QRS \geq 120ms conferida por medida eletrônica, em qualquer das derivações: dI, avL, V5 ou V6;
- Ausência de relato de ecocardiograma ou Holter no prontuário médico.

3.3 Dados coletados

As informações anotadas foram listadas:

- Características de base: gênero, idade, comorbidades, estado funcional segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) e medicações de uso contínuo, todos datados do ano do EEF;
- Elementos ecocardiográficas: FEVE, trombo em ventrículo esquerdo (VE), aneurisma de VE e volume indexado do átrio esquerdo;
- Atributos do ECG: ritmo (sinusal, FA, estimulação por dispositivo), duração do intervalo PR e do complexo QRS;
- Achados do Holter: arritmias ventriculares complexas, definidas por densidade de extrassístoles ventriculares maior ou igual a 30 por hora, TVS (ritmo ventricular com pelo menos 3 batimentos sucessivos e de frequência superior a 100bpm, com duração igual ou superior a 30s e/ou que resulta em instabilidade hemodinâmica) ou TVNS (ritmo ventricular com pelo menos 3 batimentos sucessivos e de frequência superior a 100bpm, com duração inferior a 30s);
- Propriedades do EEF: indução de arritmias ventriculares malignas (AVM) ou BAV avançado, duração do intervalo HV e indicação subsequente de dispositivos cardíacos (MP, ressincronizador ou CDI).

3.4 Amostra populacional e desenho do estudo

Em livros de registro do setor de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, constavam 141 EEF solicitados por síncope e QRS alargado, entre janeiro de 2013 e julho de 2017. Após revisão de prontuário, foram excluídos:

- 12 sujeitos por não haver registro claro de síncope em qualquer consulta;

- 6 portadores de cardiopatia congênita, miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito, síndrome do QT longo ou do QT curto, ou taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica;

- 9 integrantes sem documentação de ecocardiograma ou Holter no dossiê médico;

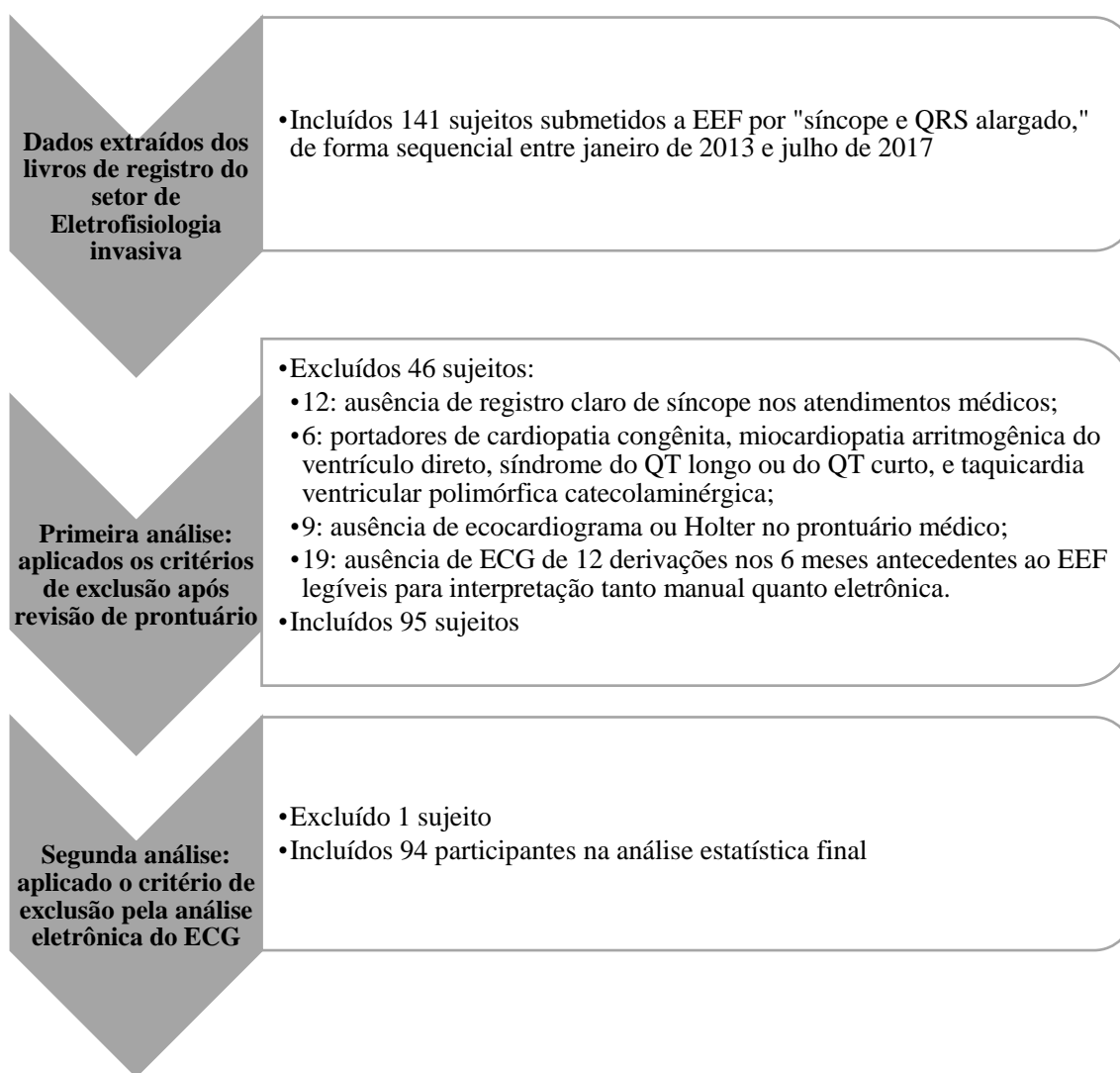
- 19 casos em que o ECG de 12 derivações nos 6 meses antecedentes ao EEF era ilegível, para aferição manual e eletrônica.

Posteriormente, a medida eletrônica do QRS acarretou nova exclusão:

- 1 participante cujo QRS foi $< 120\text{ms}$ pela calculadora eletrônica, em todas as derivações avaliadas (dI, avL, V5 ou V6).

Resultou-se que 94 pacientes foram admitidos para a análise estatística final, tal qual sistematizado na Figura 8.

Figura 8 – Desenho do estudo.



3.5 Materiais e métodos

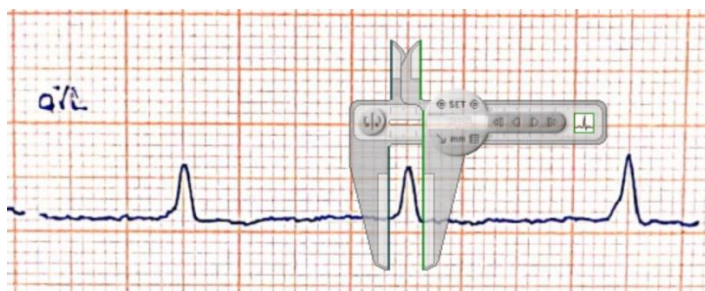
Uma vez definidos a amostra populacional e o caráter observacional do estudo, propôs-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em sua versão escrita.

Na expectativa de preservar o sigilo médico, as análises de prontuário se deram exclusivamente dentro do ambiente do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Todas as informações extraídas foram computadas no banco de dados da pesquisa. Este, por sua vez, foi protegido eletronicamente por senha e acessado unicamente pelos integrantes do estudo.

Os ecocardiogramas transtorácicos foram padronizados por protocolo institucional. Os laudos foram supervisionados por médicos ecocardiografistas experientes.

As aferições do complexo QRS para triagem da amostra foram realizadas manualmente por cardiologista clínico. Decorridos 6 meses, os mesmos ECG foram submetidos a nova avaliação manual e eletrônica, com o programa Cardio Calipers[®], versão 3.3 (Figura 9). A avaliação secundária foi feita por dois examinadores, de maneira independente e cega. Ao término da fase de exclusão, o intervalo PR foi medido com o mesmo *software*, na derivação dII.

Figura 9 – Ilustração da medida do QRS na derivação aVL com o programa Cardio Calipers[®].



A apreciação do Holter foi orientada para a densidade de extrassístoles ventriculares e para a eventualidade de TVS ou TVNS.

O intervalo HV serviu como reflexo da condução intraventricular. O protocolo institucional para avaliação da estabilidade ventricular se valeu da estimulação ventricular programada com até 3 extra-estímulos e estimulação ventricular rápida (até 250ms) no

ápice e na via de saída do ventrículo direito. Nenhum agente farmacológico com efeito arritmico foi utilizado nos exames.

As AVM induzidas no EEF foram assim significadas:

- TVS: ritmo ventricular com pelo menos 3 batimentos sucessivos e de frequência superior a 100bpm, com duração igual ou superior a 30s e/ou associado a instabilidade clínica e/ou hemodinâmica;

- Flutter ventricular: arritmia ventricular com frequência de aproximadamente 300bpm, regular, monomórfica e com aparência sinusoidal, sem linha isoeletrica identificável entre os complexos QRS sucessivos;

- FV: atividade elétrica rápida e grosseira com acentuada mutabilidade na morfologia do traçado eletrocardiográfico, com frequência ventricular superior a 300bpm.

As variáveis em questão foram expostas na seção de Objetivos, subitem objetivos específicos. O programa *Microsoft Excel 2016*[®] foi escolhido para cadastro do banco de dados.

3.6 Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado para estimar o percentual de alteração ao EEF encontrado na população com síncope e BRE. Ao acatar uma estimativa de 40% para este percentual, bastaria uma amostra de 61 pacientes para avaliar este parâmetro, com margem de erro de 8% e nível de confiança 95%.

A medida do QRS foi feita maneira manual e informatizada por 2 examinadores. Para os resultantes QRS médio e QRS máximo a concordância foi apurada pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI).

Os elementos demográficos foram resumidos em média (desvio-padrão [DP]) para as variáveis numéricas com distribuição normal, mediana (intervalo interquartil [IIQ]) para as variáveis numéricas com distribuição não paramétrica, e frequência absoluta (frequência relativa [%]) para as variáveis categóricas. Nestas últimas, expôs-se frequências, percentuais e IC 95%. A distribuição das variáveis e sua normalidade foram confrontadas por meio de histogramas, diagramas de dispersão e testes de Kolmogorov-Smirnoff e de Shapiro-Wilk.

As variáveis se separaram de acordo com a ocasião do desfecho primário (intervalo HV \geq 70ms no EEF). A associação entre os grupos foi sondada pelos testes t

de Student, de Mann-Whitney e Chi-Quadrado para as variáveis numéricas com distribuição normal, variáveis numéricas não paramétricas e variáveis categóricas, respectivamente.

Modelos regressão logística em arranjo *stepwise* perscrutaram as relações entre o desfecho eletrofisiológico e os demais aspectos de interesse (vide seção de Objetivos, subitem objetivos específicos). A princípio, foram eliminadas variáveis com elevada colinearidade (R), a exemplo de “dislipidemia”, que traziam R 0,73 com o uso de estatinas. Havia também elevada colinearidade ($R > 0.8$) entre as medidas média e máxima do QRS, fosse pela forma manual ou eletrônica, porém, estas variáveis foram testadas sequencialmente nos modelos. Nenhuma outra variável foi excluída, pois não houve outro par com $R > 0.5$.

Em continuidade, empregou-se o método *stepwise* para detectar modelos com até 5 variáveis de maior capacidade preditiva para o desfecho. O teste de Wald averiguou a significância dos coeficientes para o modelo. O teste de Razão de Verossimilhanças conferiu a significância dos coeficientes e fez o ajuste dos modelos aos dados.

Os melhores modelos na regressão logística *stepwise* para a variável dependente (intervalo HV ≥ 70 ms) foram selecionados por intermédio da avaliação da significância de seus coeficientes e das suas medidas do Critério de Informação Akaike (AIC) e Critério Bayesiano de Schwarz (BIC), apresentando os menores valores entre os modelos candidatos. Para validação dos modelos, estimou-se o valor da área abaixo da curva ROC (AUC ROC).

Nas análises exibidas, um p abaixo do nível de significância 0,05 foi apreciado como forte evidência a favor das hipóteses alternativas dos testes realizados. Os materiais foram estudados com o programa computacional R Studio e R versão 4.0.1 (*R Development Core Team*, Nova Zelândia).

4. RESULTADOS

A casuística incluída na análise estatística final (n 94) teve idade média de $63,1 \pm 11,9$ anos e predomínio do gênero masculino (n 64 – 68,1%). As comorbidades se ordenaram em hipertensão (n 79 – 84%), dislipidemia (n 63 – 67%), FEVE $\leq 40\%$ (n 46 – 48,9%), tabagismo (n 37 – 39,3%), DAC (n 27 – 28,7%), diabetes mellitus (DM [n 28 – 29,7%]) e ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVE (n 11 – 11,7%). A Tabela 1 sintetiza o panorama clínico do trabalho. Ao traçar um paralelo tipo caso-controle, a FEVE tendeu a ser mais baixa no grupo com intervalo HV ≥ 70 ms (mediana de 36% vs. 49%). Contudo, nenhuma diferença mostrou significância estatística (Tabela 2).

Tabela 1 – Características de base da população total do estudo (94 indivíduos), descritas por média \pm DP (mínimo – máximo) ou frequência (percentual).

		Classificação	Resultado
Idade (anos)			63,1 \pm 11,9 (38 – 94)
Gênero masculino			64 (68,1%)
Tabagismo			37 (39,3%)
Dislipidemia			63 (67%)
Hipertensão			79 (84%)
AVE/AIT			11 (11,7%)
DM			28 (29,7%)
DAC			27 (28,7%)
FEVE	Média		45,4 \pm 16,2 (18 – 76)
	Normal (> 40%)		48 (51,1%)
	Reduzida ($\leq 40\%$)		46 (48,9%)
NYHA	I ou II		76 (80,8%)
	III ou IV		18 (19,2%)
Ritmo não sinusal			8 (8,5%)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)			48 (51%)
Bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA)			37 (39,3%)
Betabloqueadores (BB)			76 (80,8%)
Amiodarona			26 (27,6%)
Diuréticos			65 (69,1%)

Estatina	68 (72,3%)
Ácido acetilsalicílico (AAS)	58 (61,7%)
Marevan®	15 (15,9%)
Novos anticoagulantes orais (NOACS)	3 (3,19%)

AAS – Ácido acetilsalicílico

AIT – Ataque isquêmico transitório

AVE – Acidente vascular encefálico

BB – Betabloqueadores

BRA – Bloqueadores dos receptores de angiotensina

DAC – Doença arterial coronária

DM – Diabetes mellitus

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

NOACS – Novos anticoagulantes orais

NYHA – *New York Heart Association*

Tabela 2 – Características de base por grupo (caso-controle), descritas por média \pm DP ou frequência (percentual), com referente p.

	Grupo controle (n 52)	HV \geq 70ms (n 42)	p
Idade	62,62 \pm 11,82	63,31 \pm 12,16	0,781
Gênero masculino	31 (59,6%)	33 (78,6%)	0,082
Tabagismo	20 (38,5%)	17 (40,5%)	1,000
Dislipidemia	34 (65,4%)	30 (71,4%)	0,687
Hipertensão	41 (78,8%)	38 (90,5%)	0,212
AVE/AIT	3 (5,8%)	8 (19,0%)	0,095
DM	14 (26,9%)	14 (33,3%)	0,654
DAC	13 (25,0%)	14 (33,3%)	0,510
FEVE	49,00 (32,00 a 60,50)	36,00 (28,25 a 59,50)	0,198
NYHA			0,382
I	27 (51,9%)	18 (42,9%)	
II	17 (32,7%)	14 (33,3%)	
III	8 (15,4%)	8 (19,0%)	
IV	0 (0,0%)	2 (4,8%)	
Ritmo não sinusal	5 (9,6%)	3 (7,1%)	0,956
IECA	23 (44,2%)	25 (59,5%)	0,205

BRA	21 (40,4%)	16 (38,1%)	0,989
BB	42 (80,8%)	34 (81,0%)	1,000
Amiodarona	12 (23,1%)	14 (33,3%)	0,382
Diuréticos	35 (67,3%)	30 (71,4%)	0,837
Estatina	35 (67,3%)	34 (81,0%)	0,210
AAS	29 (55,8%)	29 (69,0%)	0,270
Marevan®	9 (17,3%)	6 (14,3%)	0,909
NOACS	1 (1,9%)	2 (4,8%)	0,851

AAS – Ácido acetilsalicílico

AIT – Ataque isquêmico transitório

AVE – Acidente vascular encefálico

BB – Betabloqueadores

BRA – Bloqueadores dos receptores de angiotensina

DAC – Doença arterial coronária

DM – Diabetes mellitus

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

NOACS – Novos anticoagulantes orais

NYHA – *New York Heart Association*

No ano do EEF, a maioria dos pacientes reportou classe funcional I e II pela NYHA (n 67 – 80,8%) e estava em uso de IECA ou BRA, BB, diuréticos, AAS ou estatinas (frequências aproximadas de 90%, 80%, 70%, 60% e 70%, respectivamente). Medicamentos menos prescritos incluíram amiodarona (27,6%), Marevan® (15,9%) e NOACS (3,19%), apesar de ritmo não sinusal ter sido descrito em menos de um décimo da população (Tabela 1).

As informações extraídas do ECG, ecocardiograma, Holter e EEF foram reunidas na Tabela 3. Aparte das medidas eletrocardiográficas, outros elementos não aparentaram coesão com intervalo HV ≥ 70 ms. É plausível que isso decorra da escassez com que foram observados. No conjunto do estudo, a média \pm DP de complexo QRS foi $151,3 \pm 28$ ms, e de intervalo PR, $179,5 \pm 43,7$ ms. O intervalo HV médio encontrado foi $66,38 \pm 14,50$ ms. As medidas manual e eletrônica do QRS foram feitas por 2 examinadores independentes, com grande concordância e $R > 0,8$. Para o QRS médio, o CCI foi de 0,918 (IC 95% 0,850 a 0,952 – p 5^{-18}) e, para o máximo, de 0,901 (ICC 95% 0,839 a 0,938 – p 1^{-24}).

Ainda que seus valores oscilem, a associação com o desfecho foi constante em todos os cenários (QRS máximo vs. médio, medida manual vs. eletrônica).

Tabela 3 – Avaliação dos exames complementares por grupo (caso-controle), descritas por média \pm DP, mediana (IIQ) ou frequência (percentual), com p correspondente.

	Grupo controle (n 52)	HV \geq 70ms (n 42)	p
ECG – Aferição manual			
QRS máximo	150,00 (140,00 a 170,00)	180,00 (160,00 a 197,50)	< 0,001
QRS médio	144,71 \pm 20,64	165,48 \pm 28,93	< 0,001
ECG – Aferição eletrônica			
QRS máximo	156,85 \pm 21,57	183,05 \pm 31,95	< 0,001
QRS médio	148,38 \pm 22,41	170,88 \pm 26,81	< 0,001
Intervalo PR	180,00 (160,00 a 198,00)	204,00 (174,00 a 228,00)	0,003
Ecocardiograma			
FEVE	49,00 (32,00 a 60,50)	36,00 (28,25 a 59,50)	0,198
Trombo em VE	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Aneurisma de VE	0 (0,0)	3 (7,9)	0,159
Volume do átrio esquerdo	38,00 (30,50 a 47,50)	41,50 (36,00 a 49,75)	0,241
Holter			
Extrassístoles ventriculares frequentes	18 (40,0)	13 (37,1)	0,977
TVS	1 (2,2)	0 (0,0)	1,000
TVNS	6 (13,3)	9 (26,5)	0,236
EEF			
BAV avançado	2 (3,8)	0 (0,0)	0,583
Indução de AVM	11 (21,2)	12 (29,3)	0,510
Intervalo HV	60,00 (55,00 a 60,00)	75,00 (70,00 a 80,00)	< 0,001
Indicação subsequente de dispositivo	15 (28,8)	36 (85,7)	< 0,001

AVM – Arritmias ventriculares malignas

BAV – Bloqueio atrioventricular

ECG – Eletrocardiograma

EEF – Estudo eletrofisiológico

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

TVNS – Taquicardia ventricular não sustentada

TVS – Taquicardia ventricular sustentada

VE – Ventrículo esquerdo

IC 95% – Intervalo de confiança 95%

OR – *Odds ratio*

p – Valor de p

Para as medidas manual e eletrônica de QRS, sequencialmente, valores máximos de 180 e 183,05ms e valores médios de 165,48 e 170,88ms apresentaram nexos estatísticos com o desfecho primário. De modo complementar, intervalo PR a partir de 204ms também foi significativo. A cada 10ms de incremento nas durações de QRS e PR, a chance de intervalo HV \geq 70ms aumentava em 39,8% e em 27,1%.

Na análise univariada, o uso de amiodarona e a FEVE reduzida esboçaram potencial conexão com o desfecho, o que não se perpetuou nos modelos de regressão logística *stepwise* ($p > 0,05$). O melhor desempenho foi exclusividade dos parâmetros eletrocardiográficos (Tabela 4). A medida informatizada de QRS médio \geq 165ms aumentava em quase 8 vezes o risco de intervalo HV prologado ($p < 0,01$), e o PR \geq 220ms, em 7 vezes ($p < 0,01$), nos pacientes com BRE e síncope.

Tabela 4 – Variáveis com melhor performance ao modelo de regressão logística, com valores de OR e p.

	OR	Limite inferior	Limite superior	p
QRS médio (eletrônico)				
\geq 165ms vs. < 165ms	7,80	2,56	26,87	0,0005
PR \geq 220ms vs. < 220ms	7,10	2,05	29,99	0,003
AUC ROC (IC 95%)	0,80	0,70	0,89	

AUC ROC – Área abaixo da curva ROC

IC 95% – Intervalo de confiança 95%

OR – *Odds ratio*

ms – Milissegundos

p – Valor de p

vs. – Versus

Os pontos de corte das variáveis foram selecionados para um balanço ideal entre S e E. Quanto ao alcance de prever intervalo HV \geq 70ms na população alvo, o QRS médio (medida eletrônica) \geq 165ms teve aproximadamente 60% de S e 90% de E, contra quase 50% de S e 86% de E para o intervalo PR \geq 220ms. Mais uma vez, o QRS foi superior ao PR em valor preditivo positivo (82,14% vs. 76%) e negativo (71,92% vs. 66,67%) para o desfecho (Tabela 5).

Tabela 5 – S, E, valores preditivos e AUC ROC (IC 95%) dos itens vinculados a intervalo HV \geq 70ms.

	S	E	Valor preditivo		AUC ROC (IC 95%)
			Positivo	Negativo	
QRS médio (eletrônico) \geq 165ms	58,97%	89,13%	82,14%	71,92%	0,70
PR \geq 220ms	48,71%	86,95%	76,0%	66,67%	0,66

AUC ROC – Área abaixo da curva ROC

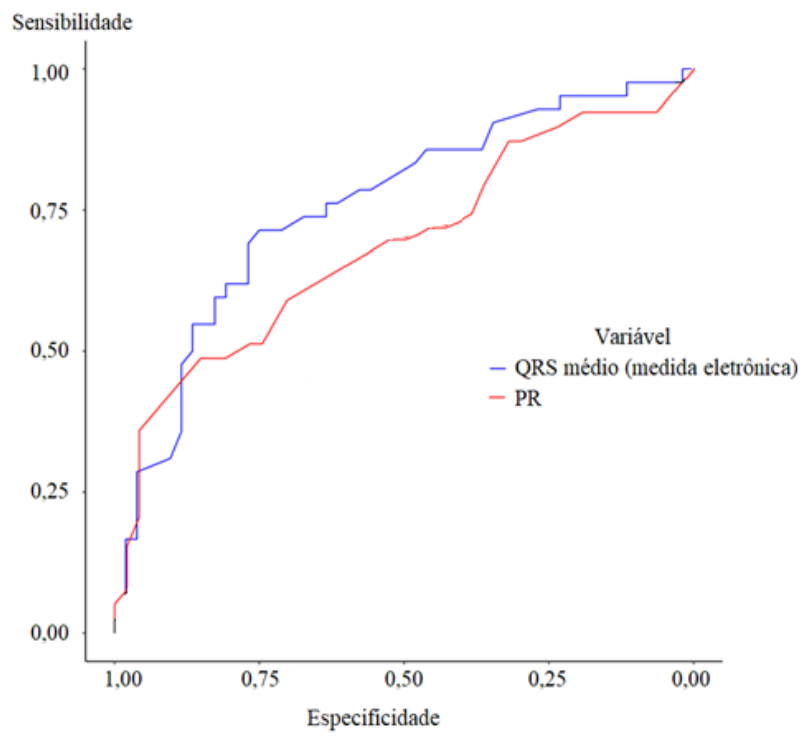
E – Especificidade

IC 95% – Intervalo de confiança 95%

ms – Milissegundos

S – Sensibilidade

A AUC ROC foi novamente máxima para o QRS médio \geq 165ms (0,703 – IC 95% 0,590 a 0,815), o que corroborou sua boa capacidade preditiva de desfecho no contexto de BRE e síncope. No tocante ao intervalo PR, a AUC ROC foi de 0,658 (IC 95% 0,540 a 0,773), denotando capacidade preditiva moderada (Figura 10). A cargo dos pesquisadores, o modelo final adotado levou em consideração somente o QRS médio pela aferição eletrônica. Esta simplificação não acarretou qualquer prejuízo científico, em vista da homogeneidade descoberta na análise dos complexos QRS.

Figura 10 – Curva ROC para as variáveis ligadas a intervalo HV ≥ 70 ms.

5. DISCUSSÃO

Observações feitas na década de 80 apontaram para mortalidade de até 30% em 4 anos na eventualidade de síncope em pacientes com bloqueio de ramo. Portanto, o aparecimento do sintoma é um grande sinal de alerta⁽³⁴⁾. Embora taquiarritmias sejam descritas no engenho da síncope, estas frequentemente decorrem de cardiopatia estrutural. Em particular, nos distúrbios de condução intraventricular, a massa dos episódios sincopais e sintomas de lipotimia se deve a progressão espontânea para BAV avançado, seja este intermitente ou permanente.

No presente conjunto de portadores de BRE com expressão de síncope, a duração do complexo QRS e a do intervalo PR se relacionaram ao alargamento do intervalo HV. De tal sorte, foi possível detectar os indivíduos sob risco aumentado de síncope por BAV avançado. Em termos práticos, são estes os pacientes que parecem ter maior benefício com o implante de MP^(16,17,33).

Alguns padrões eletrocardiográficos são ligados a desfechos negativos na síncope, mas raramente de forma isolada. O BRD carece de concomitância com hemibloqueios, o alargamento do intervalo PR potencializa o valor preditivo de outros achados, e as anomalias de Q, ST e T se confundem à isquemia que representam. Em contraste, o BRE completo tem despontado como preditor independente de risco na síncope^(18,40).

Ao que se conhece, não há na literatura pesquisa dedicada especialmente a essa população. Estudos voltados para a descoberta de preditores de risco na síncope como um todo, no EEF ou no bloqueio de ramo separadamente se aproximam da dúvida que motivou o presente trabalho. Em anos recentes, dogmas sobre o impacto de variáveis clínicas ou de métodos suplementares têm sido colocados em xeque.

Para os extremos de EEF positivo ou negativo (estabelecido pelo intervalo HV), dois artigos espanhóis encontraram que apenas elementos eletrocardiográficos se associavam com significância estatística ao resultado do estudo na comunidade com bloqueio de ramo e síncope. Em nenhuma situação houve impacto de características de base ou comorbidades. Nem mesmo a disfunção ventricular esquerda, quase sempre apontada como agravante da síncope, demonstrou valor prognóstico^(40,41).

O intervalo HV médio neste trabalho foi $66,38 \pm 14,50$ ms. A FEVE foi reduzida em quase metade da população. Comparativamente, estes valores foram maiores do que os descritos em outras séries. Uma vez que o presente estudo englobou tão-somente

indivíduos atendidos num centro de nível terciário de Cardiologia, as discrepâncias se justificam.

Para esta casuística, os principais preditores foram QRS médio $\geq 165\text{ms}$ ($p < 0,001$) e intervalo PR $\geq 220\text{ms}$ ($p < 0,005$). De início, imaginou-se que a FEVE $\leq 40\%$ apresentasse a mesma performance. Todavia, isto não foi confirmado na análise multivariada ($p 0,95$). Supõe-se que a elevada prevalência de FEVE reduzida tenha sido fator de confusão, com menor significância consequencial. Uma interpretação alternativa é que a disfunção ventricular esquerda pode não ter, de fato, peso estatístico na predição de risco da síncope com bloqueio de ramo esquerdo, conforme evidências mais atuais⁽⁴⁰⁾.

O complexo QRS se alarga em resposta a bloqueio divisional ou dos ramos principais. De modo semelhante, o intervalo PR é aumentado por distúrbios desde a despolarização atrial até a despolarização ventricular. Logo, é plausível a hipótese de que o ECG de 12 derivações possa trazer indícios de doença do sistema His-Purkinje, outrora comprovada apenas pelo EEF. Até o momento, não é claro na literatura o vínculo entre a duração do QRS e a alteração do intervalo HV em pacientes com BRE e síncope.

Para intervalo HV $\geq 70\text{ms}$ na referida população, a capacidade preditiva do QRS $\geq 165\text{ms}$ (medida eletrônica) foi boa (AUC ROC 70,3%). Já o intervalo PR $\geq 220\text{ms}$ teve moderado poder preditivo (AUC ROC 65,8%). Estas descobertas são preciosas. Munido de nada mais que um simples ECG, o clínico consegue identificar os pacientes com maior probabilidade de intervalo HV prolongado e, por conseguinte, inferir a vantagem do implante de MP. Conclusões que só seriam obtidas no último passo da investigação de síncope arritmica podem, assim, ser esboçadas já na primeira instância da avaliação.

A presente pesquisa é limitada por ser de centro único e transversal. A casuística compreendida é eminentemente cardiopata, já com acompanhamento em serviço especializado. Ao se tratar de um estudo piloto, o tamanho amostral proposto foi diminuto. Conquanto tenha sido demonstrado que a duração do QRS e do intervalo PR são os principais determinantes para o encontro de intervalo HV prolongado ao EEF, não é prudente expandir suas conclusões para outras populações. A influência que o aumento do intervalo HV exerceu sobre o implante de dispositivos cardíacos não foi avaliada neste trabalho, por se considerar este um desfecho cuja determinação é inerentemente clínica, pelo médico assistente.

Como perspectiva futura e para maior aplicabilidade clínica, destacamos a importância da documentação eletrônica do ECG. No próprio Instituto de onde o banco de dados foi extraído, aparelhos modernos são amplamente disponíveis, porém utilizados

em poucos setores. Trata-se de um exame não invasivo e de fácil obtenção, que agrega força de associação e permite padronizar medidas, além de prevenir a perda de dados (quase 14% dos sujeitos triados precisaram ser excluídos por não haver ECG legível do período do estudo). Ademais, embora não fosse o objetivo atual, uma análise aprofundada dos pacientes com BAV de primeiro grau (de localização supra ou infra-His, de ocorrência de progressiva ou abrupta no EEF) poderia aumentar o poder preditivo do intervalo PR na alteração do EEF e complementar os achados do presente trabalho.

6. CONCLUSÃO

- ✓ O alargamento do QRS relacionou-se, de maneira independente, à ocorrência de intervalo HV ≥ 70 ms em pacientes com síncope e BRE.
 - A cada incremento de 10ms na medida eletrônica do QRS, houve aumento de 39,8% de chance de intervalo HV ≥ 70 ms.
 - Duração de QRS (medida eletrônica) ≥ 165 ms teve boa capacidade preditiva frente ao desfecho HV ≥ 70 ms (IC 95% – AUC ROC 70,3%).
- ✓ O prolongamento do intervalo PR relacionou-se, de maneira independente, à ocorrência de intervalo HV ≥ 70 ms em pacientes com síncope e BRE.
 - A cada incremento de 10ms na medida do intervalo PR, houve aumento de 27,1% de chance de intervalo HV ≥ 70 ms.
 - Duração de intervalo PR ≥ 220 ms teve moderada capacidade preditiva frente ao desfecho HV ≥ 70 ms (IC 95% – AUC ROC 65,8%).

REFERÊNCIAS*

1. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med.* 1982;73(1):15–23.
2. Silverstein MD, Singer DE, Mulley AG, Thibault GE, Barnett GO. Patients With Syncope Admitted to Medical Intensive Care Units. *JAMA J Am Med Assoc.* 1982;248(10):1185–9.
3. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Kardiol Pol [Internet].* 2018;76(8):1119–98. Available from: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/12329>
4. Sun BC, Emond JA, Camargo CA. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2005;95(5):668–71.
5. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med [Internet].* 2002;347(12):878–85. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012407>
6. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 Study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J.* 2000;21(11):935–40.
7. Kappor W, Karpf M, Maher Y, Miller R, Levey G. Syncope of Unknown Origin - The Need for a More Cost-effective Approach to Its Diagnostic Evaluation. *J Am Med Assoc.* 1982;
8. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: The OESIL risk score. *Eur Heart J.*

- 2003;24(9):811–9.
9. Quinn J V, Stiell IG, Mcdermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to Predict Patients With Short-Term Serious Outcomes. *Ann Emerg Med.* 2004;(February).
 10. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: The EGSYS score. *Heart.* 2008;94(12):1620–6.
 11. Reed MJ, Hir BC, Newby DE, Coull AJ, Bs C, Prescott RJ, et al. The ROSE (Risk Stratification of Syncope in the Emergency Department) Study. *JAC [Internet].* 2010;55(8):713–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.049>
 12. Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, Murad MH. Accuracy and Quality of Clinical Decision Rules for Syncope in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *YMEM [Internet].* 2010;56(4):362-373.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.05.013>
 13. Costantino G, Casazza G, Reed M, Bossi I, Sun B, Del Rosso A, et al. Syncope risk stratification tools vs clinical judgment: An individual patient data meta-analysis. *Am J Med [Internet].* 2014;127(11):1126.e13-1126.e25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.022>
 14. Costantino G, Sun BC, Barbic F, Bossi I, Casazza G, Dipaola F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: A consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1493–8.
 15. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-civera R, Tognarini S. Mechanism of Syncope in Patients With Isolated Syncope and in Patients With Tilt-Positive Syncope. *Circulation.* 2001;1261–7.
 16. Krol RB, Morady F, Flaker GC, Dicarolo LA, Baerman JM, Hewett J, et al.

- Electrophysiologic Testing in Patients With Unexplained Syncope : Clinical and Noninvasive Predictors of Outcome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1987;10(2):358–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(87\)80019-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(87)80019-0)
17. Scheinman MM, Peters RW, Modin G, Brennan M, Mies C, O'Young J. Prognostic value of infranodal conduction time in patients with chronic bundle branch block. *Circulation*. 1987;56(2):240–4.
 18. Nishijima DK, Lin AL, Weiss RE, Yagapen AN, Malveau SE, Adler DH, et al. ECG Predictors of Cardiac Arrhythmias in Older Adults With Syncope. *Ann Emerg Med*. 2018;71(4):452-461.e3.
 19. Baron-Esquivias G, Martínez-Alday J, Martín A, Moya A, García-Civera R, Paz López-Chicharro M, et al. Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study. *Europace*. 2010;12(6):869–76.
 20. Pérez-Rodon J, Martínez-Alday J, Barón-Esquivias G, Martín A, García-Civera R, Del Arco C, et al. Prognostic value of the electrocardiogram in patients with syncope: data from the group for syncope study in the emergency room (GESINUR). *Heart Rhythm* [Internet]. 2014;11(11):2035–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.06.037>
 21. Rosen KM, Ehsani A, Rahimtoola SH. H-V intervals in left bundle-branch block. Clinical and electrocardiographic correlations. *Circulation*. 1972;46(4):717–23.
 22. Rodríguez-Entem F, González-Enríquez S, Olalla-Antolín JJ, Cobo-Belaustegui M, Expósito-García V, Llano-Cardenal M, et al. Management of Syncope in the Emergency Department Without Hospital Admission: Usefulness of an Arrhythmia Unit Coordinated Protocol. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2008;61(1):22–8.

23. Chang N, Shah P, Bajaj S, Virk H, Bikkina M, Shamoan F. Diagnostic Yield of Echocardiography in Syncope Patients with Normal ECG. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016.
24. Forssmann W. Die Sondierung des Rechten Herzens. *Klin Wochenschr.* 1929;8(45):2085–7.
25. Helfant R, Stein E, Damato A, Berkowitz W, Scherlag B, Lau S. Catheter Technique for Recording His Bundle Activity in Man. *Circulation.* 2012;39(1):13–8.
26. Wellens HJ, Schuilenburg RM, Durrer D. Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia. *Circulation.* 1972;46(2):216–26.
27. Koulouris S, Cascella M. Electrophysiologic Study Interpretation [Internet]. StatPearls Publishing. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560784/?report=classic>
28. Anderson RH, Yanni J, Boyett MR, Chandler NJ, Dobrzynski H. The anatomy of the cardiac conduction system. *Clin Anat.* 2009;22(1):99–113.
29. Kupersmith J, Krongrad E, Waldo AL. Conduction intervals and conduction velocity in the human cardiac conduction system. Studies during open-heart surgery. *Circulation.* 1973;47(4):776–85.
30. Josephson M. Intraventricular Conduction Disturbances. In: *Clinical C.* 4th ed. 2002.
31. Narula O, Cohen L, Samet P. Localization of A-V conduction delay in man by recording of His bundle electrogram. *Am J Cardiol.* 1978;19(2):187–97.
32. Castellanos A, Castillo CA, Agha AS. Symposium on Electrophysiologic Correlates of Clinical Arrhythmias. 3. Contribution of His bundle recordings to the understanding of clinical arrhythmias. *Am J Cardiol [Internet].* 1971;28(5):499–

508. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5116967>
33. McAnulty J, Rahimtoola S, Murphy E, DeMots H, Ritzman L, Kanarek P, et al. Natural History of “High-Risk” Bundle-Branch Block - Final Report of a Prospective Study. *N Engl J Med*. 1982;307.
 34. Scheinman MM, Peters RW, Sauvi MJ, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q Interval in Patients With Bundle Branch Block and the Role of Prophylactic Permanent Pacing. 1982;50(December):1316–22.
 35. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, et al. Mechanism of Syncope in Patients With Bundle Branch Block and Negative Electrophysiological Test. *Circulation*. 2007;104(17):2045–50.
 36. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-civera R, Wieling W, et al. Reproducibility of Electrocardiographic Findings in Patients With Suspected Reflex Neurally-Mediated Syncope. *AJC* [Internet]. 2008;102(11):1518–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.043>
 37. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Samara M Al, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death : Clinical and Research Implications. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2008;51(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2008.06.003>
 38. Lorga A, Sp F, Alves A, Ba F, Roberto Á, Barros C, et al. Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (DCEI). 2007;89(6):210–38.
 39. Roca-Luque I, Francisco-Pascual J, Oristrell G, Rodríguez-García J, Santos-Ortega A, Martin-Sanchez G, et al. Syncope, conduction disturbance, and negative electrophysiological test: Predictive factors and risk score to predict pacemaker implantation during follow-up. *Hear Rhythm* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.12.015>
 40. Roca-Luque I, Oristrell G, Francisco-Pasqual J, Rodríguez-García J, Santos-

- Ortega A, Martin-Sanchez G, et al. Predictors of positive electrophysiological study in patients with syncope and bundle branch block: PR interval and type of conduction disturbance. *Clin Cardiol*. 2018;41(12):1537–42.
41. Roca-luque I, Francisco-pascual J, Oristrell G, Rodríguez-garcía J, Santos-ortega A, Martin-sanchez G, et al. Syncope, conduction disturbance, and negative electrophysiological test: predictive factors and risk score to predict pacemaker implantation during follow-up. *Hear Rhythm* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.12.015>

MATERIAL SUPLEMENTAR

FORMULÁRIOS PARA COLETA DE DADOS

Características de base					
Gênero	<input type="checkbox"/> Feminino		<input type="checkbox"/> Masculino		
Idade					
Comorbidades	<input type="checkbox"/> Hipertensão arterial	<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> Tabagismo	<input type="checkbox"/> DAC	<input type="checkbox"/> AVE ou AIT
NYHA	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV	
Medicações	<input type="checkbox"/> IECA ou BRA		<input type="checkbox"/> BB	<input type="checkbox"/> Amiodarona	<input type="checkbox"/> Diurético
	<input type="checkbox"/> NOACS		<input type="checkbox"/> Marevan®	<input type="checkbox"/> AAS	<input type="checkbox"/> Estatina

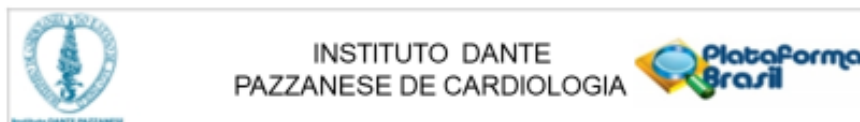
Características ecocardiográficas		
FEVE	<input type="checkbox"/> < 50%	<input type="checkbox"/> ≥ 50%
Trombo em VE	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Aneurisma de VE	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Volume do átrio esquerdo (ml)		

Características eletrocardiográficas			
Ritmo	<input type="checkbox"/> Sinusal	<input type="checkbox"/> FA	<input type="checkbox"/> Estimulação por dispositivo
Duração do intervalo PR (ms)	Duração do complexo QRS (ms), medidas manual e eletrônica		

Características do Holter			
Arritmias	<input type="checkbox"/> > 30 extrassístoles ventriculares por hora	<input type="checkbox"/> TVS	<input type="checkbox"/> TVNS

Características do EEF			
Intervalo HV (ms)	<input type="checkbox"/> BAV	<input type="checkbox"/> AVM	
Indicação de dispositivos	<input type="checkbox"/> MP	<input type="checkbox"/> CDI	<input type="checkbox"/> Ressincronizador

PROTOCOLO DE APROVAÇÃO NO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Correlação entre Intervalo HV e Achados Eletrocardiográficos

Pesquisador: MAITA PRETTI NUNES FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11605819.0.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.269.666

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 4941/2019

Nº DE PARTICIPANTES DA PESQUISA: 100

Duração do estudo: 16/04/2019 à 05/05/2019

Esta pesquisa objetiva analisar a relação entre características clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e de estudo eletrofisiológico (principalmente duração do intervalo HV) em pacientes do serviço de Eletrofisiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. O pesquisador coletará dados clínicos e de exames complementares com o intuito de predizer grupos de pacientes com maior ou menor potencial de indicação de implante de marcapasso por síncope arritmogênica. A metodologia envolverá a revisão de todos os prontuários de pacientes submetidos a estudo eletrofisiológico entre os anos de 2013 e 2017, de forma sequencial, que se apresentaram com síncope e bloqueio do ramo esquerdo ao serviço. A análise de dados abrangerá a sistematização das informações obtidas para gerar resultados com potencial estatístico. Os resultados serão organizados em dois eixos: Fatores associados a estudo eletrofisiológico alterado e Fatores sem impacto comprovado sobre o

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: 3.209.666

desfecho do estudo eletrofisiológico. O perfil que poderá ser configurado dos pacientes selecionados para este estudo deverá expor informações que podem auxiliar na conduta de cardiopatas que se apresentam com síncope. O conjunto de dados apreendidos do ponto de vista clínico e eletrocardiográfico permitirá capturar o quão importante um ou outro achado pode ser no encaminhamento do paciente ao estudo eletrofisiológico, pelo potencial aumentado de se indicar um dispositivo de marcapasso.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar as informações fornecidas em fases iniciais da avaliação cardiológica (anamnese, eletrocardiograma e ecocardiograma), realizada por médicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e correlacioná-las aos resultados obtidos no estudo eletrofisiológico diagnóstico para traçar um perfil de risco aumentado para indicação de marcapasso por síncope arritmogênica em pacientes portadores de bloqueio de ramo esquerdo e síncope

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de estudo retrospectivo baseado em dados já existentes e exames já realizados no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, não há risco adicional imposto aos participantes

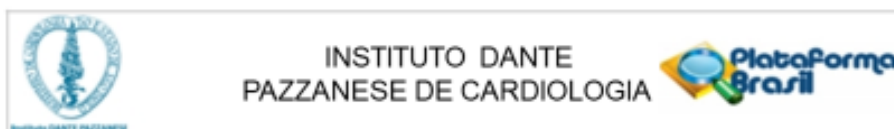
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Traçar um perfil de risco mais pormenorizado para síncope arritmogênica em pacientes portadores de bloqueio de ramo esquerdo e apresentados ao serviço cardiológico com síncope, pela chance de bloqueio atrioventricular. Ao identificar neste heterogêneo grupo de pacientes aqueles com risco verdadeiramente aumentado de arritmia, é possível:

- Priorizar a indicação do estudo eletrofisiológico, exame custoso e pouco disponível no Sistema Único de Saúde
- Reduzir as filas de espera pelo encaminhamento para centros especializados a partir da exclusão de pacientes de menor probabilidade de arritmia
- Agilizar o manejo terapêutico dos pacientes do Sistema Único de Saúde
- Minimizar os custos com exames negativos
- Otimizar o alocamento de recursos financeiros com exames de alto custo

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar

Bairro: Ibirapuera	CEP: 04.012-009
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040	Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br



Continuação do Parecer: 3.209.666

- Indicar com maior precisão um exame invasivo e com potencial de complicações

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as declarações foram entregues adequadamente

Recomendações:

Informar imediatamente:

Relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido.

Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE 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:

Projeto aprovado com recomendação: O CEP reforça que o todos os contatos feitos por telefone com os pacientes devem ser registrados em prontuário, incluindo o aceite do paciente em participar da pesquisa descrita.

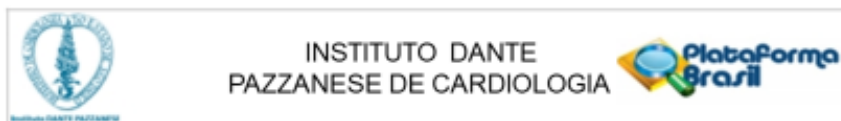
Considerações Finais a critério do CEP:

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, em reunião ordinária de 16/04/2019 manifesta-se pela aprovação do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1276535.pdf	11/04/2019 08:27:32		Aceito
Parecer Anterior	CODIP.pdf	11/04/2019 08:27:13	MAITA PRETTI NUNES FERREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DocsAssinados.pdf	11/04/2019 08:26:48	MAITA PRETTI NUNES FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDoRosto.pdf	10/04/2019 20:38:28	MAITA PRETTI NUNES FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.docx	09/04/2019 14:24:47	MAITA PRETTI NUNES FERREIRA	Aceito

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
 Bairro: Itapuera 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: 3.269.666

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhadoPB.docx	09/04/2019 14:24:10	MAITA PRETTI NUNES FERREIRA	Aceito
---	-------------------------	------------------------	--------------------------------	--------

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SAO PAULO, 17 de Abril de 2019

Assinado por:
Pedro Sílvia 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