

**MORTALIDADE E ARRITMIA VENTRICULAR EM PACIENTES
COM REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR PRECOCE**

Dissertação de Mestrado

Hugo Leonardi Baldisserotto

Porto Alegre, RS, Brasil

2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**MORTALIDADE E ARRITMIA VENTRICULAR EM PACIENTES
COM REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR PRECOCE**

Autor: Hugo Leonardi Baldisserotto

Orientador: Prof. Dr. Tiago Luiz Luz Leiria

Professor coorientador: Dr. Anderson Donelli da Silveira

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre ao programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Área de concentração: Cardiologia e ciências cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Porto Alegre, RS, Brasil

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Leonardi Baldisserotto, Hugo
MORTALIDADE E ARRITMIA VENTRICULAR EM PACIENTES COM
REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR PRECOCE / Hugo Leonardi
Baldisserotto. -- 2023.

41 f.

Orientador: Tiago Luiz Luz Leiria.

Coorientador: Anderson Donelli da silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Repolarização precoce. 2. Arritmia ventricular.
3. Mortalidade. I. Luiz Luz Leiria, Tiago, orient.
II. Donelli da silveira, Anderson, coorient. III.
Título.

Hugo Leonardi Baldisserotto

**MORTALIDADE E ARRITMIA VENTRICULAR EM PACIENTES COM
REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR PRECOCE**

Trabalho apresentado ao Programa de Mestrado Profissional em PPG do
Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre.

Aprovado em: 13/11/2023

BANCA EXAMINADORA

Dr. Maurício Pimentel

UFRGS

Dr. Marcelo Lapa Kruse

ICFUC

Dr. Luiz Carlos Corsetti Bergoli

HMV

Resumo

Introdução: Por muitos anos, a repolarização precoce (RP) foi considerado um achado benigno no ECG. No entanto, estudos recentes sugerem que esse padrão em derivações diferentes que V1-V3 (especialmente em derivações inferiores e laterais) está associado a maior incidência e recorrência de fibrilação ventricular (FV). Há carência de dados da população brasileira sobre este tema. Por conta disso, esse estudo objetivou estimar o efeito da Repolarização Ventricular Precoce na sobrevida e na ocorrência de arritmia ventricular em uma amostra de pacientes ambulatoriais e hospitalares do HCPA com diferentes tipos de repolarização precoce durante o período de 10 anos.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo. Incluídos pacientes com diagnóstico eletrocardiográfico de repolarização precoce, por análise do banco de dados do HCPA. Os desfechos estudados foram as arritmias ventriculares e o óbito por todas as causas. Inicialmente, realizou-se análise descritiva das variáveis e dos perfis dos óbitos e dos pacientes com arritmia ventricular. Em seguida, foram conduzidas análises das curvas de sobrevida utilizando o método do Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas dos diferentes tipos de repolarização precoce foram testadas através do teste de log-rank. Para isso, considerou-se significativo p -valor ≤ 0.05 . Por último, foram realizados modelos bivariados e multivariados através do método de Regressão de cox nos quais foram obtidas as razões de risco (*hazard ratio*- HR) brutas e ajustadas para potencial variáveis de confusão e seus intervalos de confiança de 95% (IC95). Essas medidas foram usadas para avaliar os riscos de morte e de ocorrência de arritmia ventricular entre pacientes com os diferentes tipos de repolarização precoce. As análises de dados foram realizadas no software R versão 4.3.0.

Resultados: A população do estudo foi composta preponderantemente por homens, com média de idade de 45.6 anos. 13 pessoas (2.7%) sofreram arritmia ventricular (5 do grupo RP lateral, 4 do grupo RP inferior e 4 do grupo RP ínfero-lateral), sendo que a idade ($p = 0.0519$), o sexo ($p = 0.0255$) e a ICFer ($p = 0.0221$) demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Quanto a mortalidade, 11 pessoas (2.3%) foram a óbito por todas as causas (5 do grupo RP lateral, 1 do grupo RP inferior e 5 do grupo RP ínfero-lateral), e somente a idade ($p = 0.0012$) demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O óbito e a arritmia ventricular não demonstraram diferenças estatisticamente significativas ($p = 0.7$ e $p = 0.5$, respectivamente) entre os grupos.

Conclusão: A repolarização ventricular precoce, principalmente nas derivações inferiores e laterais, neste estudo, não resultou maior incidência de arritmias ventriculares e morte por todas as causas. Mais estudos prospectivos são necessários para avaliação desta população.

Palavras-chave: repolarização ventricular precoce; mortalidade; arritmia ventricular.

Abstract

Introduction: For many years, early repolarization (PR) was considered a benign finding on the ECG. However, recent studies suggest that this pattern in leads other than V1-V3 (especially in inferior and lateral leads) is associated with a higher incidence and recurrence of ventricular fibrillation (VF). There is a lack of data on the Brazilian population on this topic. Therefore, this study aimed to estimate the effect of Early Ventricular Repolarization on survival and the occurrence of ventricular arrhythmia in a sample of patients from HCPA with different types of early repolarization over 10 years.

Methods: Retrospective cohort study. Patients with an electrocardiographic diagnosis of early repolarization were included in the analysis of the HCPA database. The outcomes studied were ventricular arrhythmias and death from all causes. Initially, a descriptive analysis of the variables and profiles of deaths and patients with ventricular arrhythmia was performed. Then, analyses of the survival curves were conducted using the Kaplan-Meier method, and the differences between the curves of the different types of early repolarization were tested using the log-rank test. For this, a p-value ≤ 0.05 was considered significant. Finally, bivariate and multivariate models were performed using the Cox regression method, in which crude and adjusted hazard ratios (HR) for potential confounding variables and their 95% confidence intervals (95%CI) were obtained. These measurements were used to assess the risks of death and the occurrence of ventricular arrhythmia among patients with different types of early repolarization. Data analysis was performed using R software, version 4.3.0.

Results: The study population was predominantly composed of men, with a mean age of 45.6 years. 13 people (2.7%) suffered ventricular arrhythmia (5 from the lateral PR group, 4 from the lower PR group, and 4 from the inferolateral PR group), and age ($p = 0.0519$), gender ($p = 0.0255$) and ICFer ($p = 0.0221$) showed statistically significant differences between the groups. Regarding mortality, 11 people (2.3%) died from all causes (5 in the lateral PR group, 1 in the lower PR group, and 5 in the inferolateral RP group), and only age ($p = 0.0012$) showed a statistically significant difference between the groups. Death and ventricular arrhythmia did not show statistically significant differences ($p = 0.7$ and $p = 0.5$, respectively) between the groups.

Conclusion: In this study, early ventricular repolarization, especially in the inferior and lateral shunts, did not result in a higher incidence of ventricular arrhythmias and death from all causes. Further prospective studies are needed to evaluate this population.

Keywords: early ventricular repolarization; mortality; Ventricular arrhythmia

SIGLÁRIO

AHA - American Heart Association

ECG – eletrocardiograma

FC – Frequência cardíaca

FA - fibrilação atrial

FV - fibrilação ventricular

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ICFer – Insuficiência cardíaca de Fração de ejeção reduzida

RP – Repolarização Precoce

QT – Intervalo QT

QTc – intervalo QT corrigido

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

TABELAS

Tabela 1. Características da amostra do estudo 29

Tabela 2. Perfil dos óbitos e das arritmias ventriculares 30

Tabela 3. Modelo bruto e ajustado (Regressão de cox) da associação entre repolarização precoce e óbito e arritmia ventricular para população do estudo 35

FIGURAS

Figura 1. Seleção da amostra	28
Figura 2. Função de sobrevivência para ocorrência de óbito de acordo com os diferentes tipos de repolarização precoce	32
Figura 3. Função de sobrevivência para ocorrência de arritmia ventricular de acordo com os diferentes tipos de repolarização precoce	33
Figura 4. Função de risco acumulado para ocorrência de óbito de acordo com os diferentes tipos de repolarização precoce	33
Figura 5. Função de risco acumulado para ocorrência de arritmia ventricular de acordo com os tipos de repolarização precoce	34

SUMÁRIO

1. BASE TEORICA E JUSTIFICATIVA	11
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	16
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	16
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
4. ARTIGO CIENTÍFICO	20
RESUMO	21
ABSTRACT	22
INTRODUÇÃO	23
MÉTODOS	24
RESULTADOS	27
DISCUSSÃO	36
CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
APÊNDICE	42
5. CONCLUSÃO	43

1. BASE TEORICA E JUSTIFICATIVA

Para a avaliação cardiológica, o eletrocardiograma (ECG) é indispensável como instrumento na prática médica. A repolarização ventricular é influenciada, principalmente, pelos canais rápidos e lentos de potássio, nas fases três e quatro do potencial de ação, e é avaliada pelo intervalo QT, segmento ST e onda T¹. Esta medida é fundamental na avaliação de doenças cardíacas arrítmicas e isquêmicas, tais como as síndromes do QT longo, do QT curto e a síndrome de Brugada². A medida da repolarização ventricular é variável conforme a frequência cardíaca. Por esta razão, corrige-se o intervalo QT pela frequência cardíaca, o chamado intervalo QT corrigido (QTc). O QTc é determinado classicamente pela fórmula de Bazze, a partir da equação: $QTc = QT / RR^{1/2}$ segundos³. Esta fórmula apresenta limitações ao fornecer resultados discrepantes nas frequências cardíacas extremas⁴. Há outros métodos, como o de Fridericia e o de Framingham⁵. Entretanto, também apresentaram limitações, permanecendo, a fórmula de Bazze, a mais utilizada na prática clínica. A referência de medidas aumentadas de QTc para adultos são ≥ 450 ms em homens e ≥ 460 ms em mulheres, e um QTc ≤ 390 ms é definido como curto⁶.

Segundo a III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos, a repolarização precoce (RP) caracteriza-se por elevação do ponto J ≥ 1 mm, levando a uma falta de coincidência entre o QRS e a linha de base, gerando um segmento ST de concavidade superior em pelo menos duas derivações precordiais adjacentes com valores também ≥ 1 mm, na ausência de infarto agudo do miocárdio ou outra cardiopatia conhecida⁷. Um consenso, visando definir melhor o conceito e critérios da RP, publicado em 2015, exclui as derivações de V1 a V3 dos critérios diagnósticos para evitar confusão com o padrão de Brugada, recomendando que a elevação do ponto J nessas derivações, sem critério diagnóstico de alguma síndrome, sejam descritas como elevação do segmento ST inespecífica⁸. Este consenso recomenda também a descrição no laudo eletrocardiográfico do ponto J em slur ou notch e do padrão do segmento ST (ascendente, horizontal ou descendente).

Registros simultâneos de ECG transmural e potenciais de ação intracardíacos mostram que a elevação do ponto J é a representação eletrocardiográfica de um gradiente de voltagem criado durante as fases iniciais da repolarização. Esse gradiente é resultado das diferentes formas do potencial de ação nas diferentes camadas cardíacas, e desempenha um papel importante na arritmogênese⁹. A elevação do ponto J é encontrada mais frequentemente em pacientes com FV idiopática do que em pacientes saudáveis, e, em menor grau, em atletas¹⁰.

A prevalência da RP é de 2,3% a 29,3% da população, variando com a raça, idade e sexo¹¹. A RP também é comumente encontrada em atletas de alta performance, e sua incidência gira em torno de 1/3. Mesmo assim, a incidência anual de morte súbita cardíaca nessa população é muito baixa (1/75.000 a 1/200.000)¹². Uma Coorte espanhola avaliou trezentos atletas de alta performance, com média de vinte anos de idade. Um terço apresentou padrão benigno de RP (segmento ST ascendente), sendo que o segmento ST retificado/descendente (relacionado ao risco de morte súbita cardíaca) foi raro. O padrão de RP persistiu em metade dos atletas após a aposentadoria do esporte profissional, e nenhum episódio de morte súbita foi observada após 24 anos de seguimento¹³. O mesmo encontrado em uma Coorte de 879 estudantes atletas recém-matriculados com padrão de RP principalmente inferior: não houve casos de morte súbita cardíaca e síncope inexplicada ou hospitalização por doenças cardiovasculares após um seguimento médio de cerca de 21 meses¹⁴.

Por muitos anos, a RP foi considerada um achado benigno no ECG¹⁵, porém estudos recentes sugerem que esse padrão em derivações diferentes que V1-V3 (especialmente derivações inferiores e laterais) está associado a maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita^{11,16,17}. Haïssaguerre et al. foram os primeiros a desafiar essa ideia, encontrando uma alta prevalência de RP (31% vs 5% nos controles) nos pacientes com morte súbita abortada por fibrilação ventricular (FV) em um estudo multicêntrico retrospectivo com mais de 200 pacientes, e, durante o acompanhamento pós-evento, os pacientes com RP apresentaram duas vezes mais risco de recorrência da FV¹⁶. No estudo CASPER, nos pacientes que tiveram morte súbita abortada, com corações estruturalmente normais ao ecocardiograma, a

causa por RP foi encontrada em 7.9% da amostra, perdendo apenas para Síndrome do QT longo, Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica e Displasia arritmogênica do Ventrículo Direito¹⁸. A taxa de recorrência de arritmias ventriculares em sobreviventes de fibrilação ventricular idiopática é alta e a recorrência pode ocorrer tardiamente (> 7 anos após o evento inicial). A RP parece ser um forte preditivo de recorrência da arritmia, e os autores destacam que esse resultado pode facilitar uma melhor estratificação de risco após um evento de fibrilação ventricular idiopática¹⁹.

Numa coorte finlandesa com mais de 10.000 pacientes, a prevalência de RP foi de 5,8%¹¹. Acompanhados por 30 anos, o risco de morte de origem cardíaca foi maior na população com RP, e o grau de elevação do ponto J nas derivações inferiores correlacionou-se com a magnitude do risco; o risco relativo de óbito foi de 1,3 naqueles com elevação do ponto J de 0,1 mV e de três vezes naqueles com elevação de 0,2 mV. O risco de arritmia ventricular foi maior somente naqueles com elevação do ponto J maior de 0,2 mV¹¹. Os mesmos autores também introduziram o conceito da inclinação do segmento ST tendo significância prognóstica na presença de RP, mostrando que um segmento ST horizontal ou descendente está associado a maior risco arritmico²⁰. Para corroborar com este achado, Rosso et al. identificou, em pacientes com FV idiopática, um predomínio do segmento ST horizontal/descendente com diferença estatisticamente significativa em relação aos demais, e, quando associado com padrão de notch (onda J), a OR da associação com FV foi de 13.8²¹. Corroborando com os achados da amplitude da onda J e da inclinação do segmento ST como fatores prognósticos de arritmia ventricular e morte, uma meta-análise mostrou que a RP pode ser um fator de risco independentemente para arritmias ventriculares e morte súbita, em pacientes com cardiopatia estrutural, e esse efeito foi ainda maior àqueles com RP inferior, maior que 2mV, morfologia de notch e com segmento ST horizontal ou descendente¹⁷.

Outra coorte finlandesa acompanhou 6631 indivíduos com idade ≥ 30 anos (idade média 50 anos, 44,5% homens) para a presença de RP (elevação do ponto J $\geq 0,1$ mV em ≥ 2 derivações inferiores/laterais), acompanhando-as por 24 anos. A prevalência de RP foi maior que o estudo prévio, de 11.1% nos indivíduos com menos de 50 anos e 12.8% em indivíduos com idade ≥ 50 anos.

Após análise, a RP também foi associada com a morte súbita cardíaca (hazard ratio [HR] 1,88; intervalo de confiança [IC] de 95% 1,16–3,07) em indivíduos com menos de 50 anos, particularmente em mulheres, mas não em indivíduos mais velhos, e não foi associada com mortalidade cardíaca ou por todas as causas em qualquer faixa etária²².

A ligação entre a repolarização precoce e arritmias malignas é sustentada tanto pela repolarização acentuada antes do início da arritmia, quanto pela origem dos batimentos cardíacos desencadeadores na região de repolarização precoce¹⁶. Segundo GUSSAK e cols, a quinidina restaurou a homogeneidade elétrica transmural e abortou a atividade arritmica nessa condição, diminuiu o padrão eletrocardiográfico e eliminou arritmias recorrentes em quatro indivíduos²³. A alta taxa de fibrilação atrial (FA) e de RP em sobreviventes de FV idiopática pode indicar uma doença cardíaca oculta ou um distúrbio elétrico miocárdico não detectável nos exames já conhecidos¹⁹. Uma meta-análise baseada em 7 estudos de coorte e em 2 caso controle, demonstrou que o padrão de RP está associado com um risco aumentado de morte por arritmia (RR 1.7), porém não se associou com morte cardíaca e morte por todas as causas²⁴.

O rastreamento e o manejo de pacientes com RP e risco de morte súbita é um desafio na prática clínica. O consenso da American Heart Association (AHA) reconheceu essa dificuldade porque a esmagadora maioria dos pacientes não apresentará arritmias ventriculares. A AHA recomenda que na detecção do padrão de RP, deverá ser investigado: síncope inexplicada ou história familiar de morte súbita e características do ECG conhecidas por serem mais arritmogênicas ventriculares, incluindo maior amplitude da onda J e segmento ST horizontal ou descendente²⁵. O rastreamento genético, ainda que limitado, pode ser uma resposta para o correto rastreamento precoce desses pacientes a fim de evitar mortes. Um grande estudo prospectivo identificou as mutações relevantes em apenas 27% dos casos de FV idiopática²⁶. As mutações genéticas descritas envolvem o gene KCNJ8 (responsável pelo canal de potássio sensível a ATP Kir6.1 - corrente IKATP); CACNA1C, CACNB2, genes CACNA2D1 (responsáveis pelo canal de cálcio cardíaco tipo L - corrente I_{CaL}); e o gene SCN5A (responsável pelo canal de sódio - corrente I_{Na})²⁷⁻³¹. Alguns autores

detectaram uma mutação missense rara, S422L em KCNJ8, associada a RP e fibrilação ventricular (FV) idiopática³⁰. Familiares de primeiro grau de pacientes com padrão de RP são mais propensos a também apresentarem RP, entretanto esse fato não foi associado a implicações clínicas²⁷.

Com o avanço da tecnologia e dos testes genéticos, a tendência é que haja um aumento no diagnóstico de RP à medida que as mutações forem mais bem conhecidas. Quanto ao manejo desses indivíduos, a baixa incidência de eventos arrítmicos também apresenta um grande desafio para intervenções eficazes e custo-efetivas que possam reduzir o risco arrítmico. Embora tanto a quinidina quanto o isoproterenol possam ser eficazes no manejo de pacientes com FV³², os dados que suportam a sua utilização permanecem limitados a pequenas amostras com seguimento limitado²⁵.

Devido a poucos dados na literatura, principalmente na população brasileira, sobre o significado prognóstico dessas alterações eletrocardiográficas na população em geral, este estudo tem como objetivo avaliar se pacientes com diferentes tipos de repolarização precoce do HCPA nos últimos 10 anos apresentam maior risco de desfechos desfavoráveis, como arritmias e óbito.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Estimar o efeito da Repolarização Ventricular Precoce na sobrevida e na ocorrência de arritmia ventricular em uma amostra de pacientes ambulatoriais e hospitalares do HCPA com diferentes tipos de repolarização precoce durante o período de 10 anos.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Descrever as características da amostra deste estudo.
- Descrever as características dos pacientes que foram a óbito ou que sofreram algum episódio de arritmia ventricular.
- Comparar as curvas de sobrevivência da amostra
- Analisar o efeito da repolarização precoce no tempo até o óbito ou arritmia ventricular, ajustado por variáveis de confundimento.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONRATH, C. E.; OPTHOF, T. Ventricular repolarization: An overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 92, n. 3, p. 269–307, 2006.
2. FISCH, C. Evolution of the clinical electrocardiogram. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 14, n. 5, p. 1127–1138, 1989.
3. SAGIE, A. et al. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). **The American Journal of Cardiology**, v. 70, n. 7, p. 797–801, 1992.
4. FUNCK-BRENTANO, C.; JAILLON, P. Rate-corrected QT interval: Techniques and limitations. **The American Journal of Cardiology**, v. 72, n. 6, p. 17–22, 1993.
5. CASTRO-TORRES, Y.; CARMONA-PUERTA, R.; KATHOLI, R. E. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. **World Journal of Clinical Cases**, v. 3, n. 8, p. 705–720, 2015.
6. RAUTAHARJU, P. M.; SURAWICZ, B.; GETTES, L. S. 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 Co. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 11, p. 982–991, 2009.
7. PASTORE, Carlos Alberto; SAMESIMA, Nelson; PEREIRA-FILHO, Horacio Gomes. III Diretrizes SBC para Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos - Resumo Executivo. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 107, n. 5, p. 392-402, Nov. 2016.
8. Macfarlane, Peter W et al. "The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 66,4 (2015): 470-7. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.033
9. G.X. Yan, C. Antzelevitch. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. **Circulation**, 93 (1996), pp. 372-379
10. Rosso R., Kogan E., Belhassen B. et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1231-1238
11. Tikkanen JT, Anttonen O, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. **N Engl J Med**. 2009 Dec 24;361(26):2529-37. doi: 10.1056/NEJMoa0907589. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19917913.
12. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349: 1064-1075.
13. Serra-Grima R, Doñate M, Álvarez-García J, Barradas-Pires A, Ferrero A, Carballeira L, Puig T, Rodríguez E, Cinca J. Long-term follow-up of early repolarization pattern in elite athletes. *Am J Med*. 2015 Feb;128(2):192.e1-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.017. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24979742.
14. Noseworthy PA, Weiner R, Kim J, et al. Early repolarization pattern in competitive athletes: clinical correlates and the effects of exercise training. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:432-440.
15. Klatsky 1. AL, Oehm R, et al. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. **Am J Med** 2003;115:171-7

16. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. **N Engl J Med** 2008; 358:2016-23.
17. Ali Diab, Osama et al. "Early Repolarization Pattern Is Associated with Increased Risk of Early Ventricular Arrhythmias during Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction." *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* vol. 20,5 (2015): 474-80. doi:10.1111/anec.12249
18. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009; 120:278.
19. Siebermair J, Sinner MF, Beckmann BM, Laubender RP, Martens E, Sattler S, Fichtner S, Estner HL, Käab S, Wakili R. Early repolarization pattern is the strongest predictor of arrhythmia recurrence in patients with idiopathic ventricular fibrillation: results from a single centre long-term follow-up over 20 years. *Europace*. 2016 May;18(5):718-25. doi: 10.1093/europace/euv301. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26759124.
20. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization. Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011;123:2666–73.
21. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, et al. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm* 2012; 9:225.
22. Holkeri A, Eranti A, Haukilahti MAE, et al. Impact of age and sex on the long-term prognosis associated with early repolarization in the general population. *Heart Rhythm* 2020; 17:621.
23. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. **J Electrocardiol**. 2000 Oct;33(4):299-309. doi: 10.1054/jelc.2000.18106. PMID: 11099355.
24. F. Wu S-H, Lin X-X, Cheng Y-J, et al. Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61: 645-650.
25. Patton K.K., Ellinor P.T., Ezekowitz M., et al. "Electrocardiographic early repolarization: a scientific statement from the American Heart Association". *Circulation* 2016;133:15: 1520-1529.
26. Bagnall R.D., Weintraub R.G., Ingles J., et al. "A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults". *N Engl J Med* 2016;374:25: 2441-2452.
27. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:93.
28. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, et al. Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:874.
29. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, et al. Gain-of-function mutation S422L in the KCNJ8-encoded cardiac K(ATP) channel Kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7:1466.
30. Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm* 2012; 9:548.
31. Burashnikov E, Pfeiffer R, Barajas-Martinez H, et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2010; 7:1872.

32. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of Recurrent Ventricular Fibrillation Associated With Inferolateral Early Repolarization. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb, 53 (7) 612–619.

4. ARTIGO CIENTÍFICO

**MORTALIDADE E ARRITMIA VENTRICULAR EM PACIENTES COM
REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR PRECOCE
MORTALITY AND VENTRICULAR ARRHYTHMIA IN PATIENTS WITH
EARLY VENTRICULAR REPOLARIZATION**

Título reduzido: Mortalidade e arritmia na repolarização precoce

Short Title: Mortality and arrhythmia in early repolarization

Hugo Leonardi Baldisserotto¹, Tiago Luiz Luz Leiria²

¹ Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

² Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Palavras-chave: repolarização ventricular precoce; mortalidade; arritmia ventricular

Keywords: early ventricular repolarization; mortality; Ventricular arrhythmia

Word-count: 4109

Autor Correspondente:

Prof. Tiago Luiz Luz Leiria

Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2400 2º andar - Porto Alegre/RS - Brasil CEP: 90035003

E-mail: drleiria@gmail.com

RESUMO

Fundamento: Estudos recentes sugerem associação da repolarização precoce (RP) com maior incidência de fibrilação ventricular (FV), especialmente em derivações V1-V3, nas regiões inferiores e laterais, mas faltam dados brasileiros sobre o assunto. **Objetivos:** Estimar o efeito da RP na sobrevida e na ocorrência de arritmias ventriculares (AV) em pacientes de hospital universitário ao longo de 10 anos. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo. Incluiu pacientes com diagnóstico de RP no ECG a partir do banco de dados. Análise descritiva das variáveis e perfis dos pacientes. Após, aplicação do método Kaplan-Meier para analisar as curvas de sobrevida, com o teste de log-rank para testar as diferenças entre os tipos de RP (p -valor $\leq 0,05$). Utilizamos modelos de regressão de Cox para avaliar os riscos de morte e AV, calculando razões de risco (HR) brutas e ajustadas. **Resultados:** A população foi predominantemente masculina, média de idade de $\geq 45,6$ anos. 13 pessoas (2.7%) sofreram AV (5 do grupo RP lateral, 4 do grupo RP inferior e 4 do grupo RP ífero-lateral). A idade, o sexo e a ICFer mostraram diferenças significativas entre os grupos. 11 pessoas (2.3%) faleceram por todas as causas (5 do grupo RP lateral, 1 do grupo RP inferior e 5 do grupo RP ífero-lateral), sendo que apenas a idade mostrou diferença significativa. O óbito e a AV diferiram significativamente ($p=0,7$ e $p=0,5$, respectivamente) entre os grupos. **Conclusão:** A RP não resultou maior incidência de AV e morte por todas as causas. Estudos prospectivos adicionais são necessários para avaliar essa população.

ABSTRACT

Background: Recent studies suggest an association of early repolarization (PR) with a higher incidence of ventricular fibrillation (VF), especially in leads V1-V3, in the inferior and lateral regions, but there is a lack of Brazilian data on the subject. **Objectives:** To estimate the effect of PR on survival and the occurrence of ventricular arrhythmias (VA) in patients at a university hospital over 10 years. **Methods:** Retrospective cohort study. Includes patients diagnosed with RP on ECG from the database. Descriptive analysis of variables and patient profiles. After applying the Kaplan-Meier method to analyze survival curves, with the log-rank test to test differences between types of PR (p-value ≤ 0.05). We used Cox regression models to assess the risks of death and VA, calculating crude and adjusted hazard ratios (HR). **Results:** The population was predominantly male, mean age ≥ 45.6 years. 13 people (2.7%) suffered AV (5 from the lateral RP group, 4 from the inferior RP group and 4 from the inferolateral RP group). Age, sex and HFrEF showed significant differences between the groups. 11 people (2.3%) died from all causes (5 from the lateral RP group, 1 from the lower RP group and 5 from the inferolateral RP group), with only age showing a significant difference. Death and VA differed significantly (p=0.7 and p=0.5, respectively) between the groups. **Conclusion:** RP did not result in a higher incidence of VA and death from all causes. Additional prospective studies are needed to evaluate this population.

INTRODUÇÃO

A repolarização precoce (RP) caracteriza-se por elevação do ponto J ≥ 1 mm, em pelo menos duas derivações precordiais adjacentes, nas derivações inferiores ou laterais, na ausência de infarto agudo do miocárdio ou outra cardiopatia conhecida. A prevalência da RP é de 2,3% a 29,3% da população, variando com a raça, idade e sexo¹. A RP também é comumente encontrada em atletas de alta performance, e sua incidência gira em torno de 1/3. Mesmo assim, a incidência anual de morte súbita cardíaca nessa população é muito baixa². Por muitos anos, a RP foi considerada um achado benigno no ECG³, porém estudos recentes sugerem que esse padrão em derivações diferentes que V1-V3 (especialmente derivações inferiores e laterais) está associado a maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita^{1,4,5}.

Haïssaguerre et al. encontrou uma alta prevalência de RP nos pacientes com morte súbita abortada por fibrilação ventricular (FV), e os pacientes com RP apresentaram duas vezes mais risco de recorrência da FV⁴. No estudo CASPER, nos pacientes que tiveram morte súbita abortada, com corações estruturalmente normais, a causa por RP foi encontrada em 7.9% da amostra⁶. O grau de elevação do ponto J nas derivações inferiores pode correlacionar-se com a magnitude do risco; o risco relativo de óbito foi de 1,3 naqueles com 0,1 mV e de três vezes naqueles com 0,2 mV. O risco de arritmia ventricular foi maior naqueles com 0,2 mV¹, e a inclinação do segmento ST resultou em significância prognóstica: horizontal ou descendente está associado a maior risco arritmico⁷.

O rastreamento e o manejo de pacientes com RP e risco de morte súbita é um desafio. A American Heart Association (AHA) recomenda que na detecção do padrão de RP, deverá ser investigado: síncope inexplicada ou história familiar

de morte súbita e características arritmogênicas do ECG conhecidas⁸. A baixa incidência de eventos arrítmicos também apresenta um grande desafio para intervenções eficazes e custo-efetivas que possam reduzir o risco arritmico. Embora tanto a quinidina quanto o isoproterenol possam ser eficazes no manejo de pacientes com FV⁹, os dados que suportam a sua utilização permanecem limitados a pequenas amostras¹⁰.

Devido a poucos dados na literatura, principalmente na população brasileira, este estudo teve como objetivo avaliar se pacientes com diferentes tipos de repolarização precoce apresentam maior risco de arritmias ventriculares e óbito.

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo. A população do estudo foi constituída de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com diagnóstico eletrocardiográfico de repolarização ventricular precoce.

Seleção da amostra

Foram incluídos no estudo 478 pacientes, com diagnóstico eletrocardiográfico de repolarização precoce, acompanhados entre os anos de 2010 e 2020. O presente estudo foi realizado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional.

Critérios de inclusão

Todos os pacientes com diagnóstico de repolarização ventricular precoce (emitido por médico cardiologista) maiores de 18 anos, que realizaram o eletrocardiograma, no hospital universitário entre os anos de 2011 e 2022.

Critérios de exclusão

Foram excluídos da amostra pacientes com:

- Impossibilidade de realização de eletrocardiograma para medidas dos parâmetros de repolarização ventricular;
- Alterações secundárias da repolarização ventricular
- Marca passo e outros dispositivos cardíacos

Variáveis do estudo

Variável de exposição: A variáveis de exposição desse estudo foi a Repolarização Ventricular Precoce (RP). O critério diagnóstico foi a elevação do ponto J ≥ 1 mm, levando a uma falta de coincidência entre o QRS e a linha de base, gerando um segmento ST de concavidade superior em pelo menos duas derivações adjacentes nas derivações laterais (V5 e V6) e nas derivações inferiores (DII, DIII e AVF). Esta informação foi retirada do prontuário eletrônico do paciente. Desta forma, classificamos em 3 grupos de RP: lateral, inferior e ínfero-lateral.

Variáveis de desfecho: Este estudo possui duas variáveis de desfecho: a arritmia ventricular sustentada (duração > 30 s), documentada em exames como Holter e Ergometria, ou descrita em prontuário eletrônico do paciente; o óbito por todas as causas. A informação do óbito foi retirada mediante revisão do prontuário eletrônico do paciente e através do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

Variáveis de confundimento: Foram utilizadas as variáveis idade e sexo para controle de confundimento. Para variável idade, considerou-se a idade inicial do paciente na entrada da coorte. Essas informações foram obtidas no prontuário eletrônico do paciente.

Relacionamento dos dados

Os dados da amostra foram obtidos diretamente do prontuário individual. Após, foi conferido no SIM pelo CPF de cada indivíduo da amostra. Estes dados foram registrados no banco de dados deste estudo.

Análise dos dados

Inicialmente, realizou-se análise exploratória das características da amostra e os resultados foram apresentados em proporção ou médias de acordo com a natureza da variável. Posteriormente, realizou-se uma análise estratificada das características da amostra segundo os óbitos e as arritmias ventriculares. As diferenças entre os grupos foram testadas através do teste de qui-quadrado para dados categóricos e teste t para dados contínuos. Foi considerado significativo p-valor ≤ 0.05 .

Para a análise de sobrevivência em relação aos diferentes tipos de repolarização precoce, foi utilizado o tempo calculado em meses (0-120 meses) e o evento (falha) foi definido como o óbito do paciente durante os 10 anos de acompanhamento. Todos os pacientes que sobreviveram após o fim do período de acompanhamento (10 anos ou 120 meses) foram considerados como dados censurados à direita.

Para a análise do tempo transcorrido até a ocorrência de arritmia ventricular em relação aos diferentes tipos de repolarização precoce, foi utilizado

o tempo calculado em meses (0-120 meses) e o evento (falha) foi definido como a ocorrência de arritmia no paciente durante os 10 anos de acompanhamento. Todos os pacientes que não apresentaram arritmia ventricular após o fim do período de acompanhamento (10 anos ou 120 meses) foram considerados como dados censurados à direita.

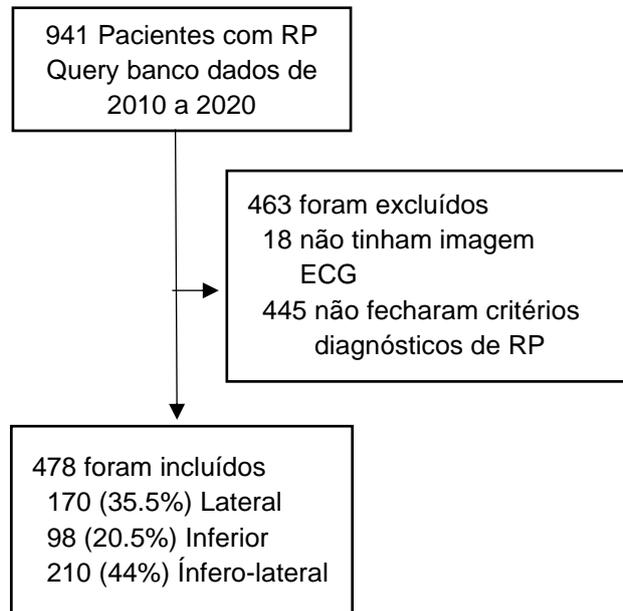
Para estimar a probabilidade de sobrevivência e o risco acumulado no tempo transcorrido até os desfechos (o óbito e a arritmia) em relação aos diferentes tipos de repolarização precoce, utilizou-se o método de Kaplan-Meier. As diferenças entre as curvas de sobrevivência tanto para óbito quanto para ocorrência de arritmia ventricular foram analisadas através do teste de log-rank e foi considerado significativo p-valor ≤ 0.05 .

Para analisar o efeito da repolarização precoce no tempo transcorrido até o óbito e até a ocorrência da arritmia nos pacientes do estudo, foi utilizada a Regressão de Cox na qual foram obtidas as razões de risco (*hazard ratio* - HR) brutas e ajustadas por variáveis de confundimento e seus intervalos de confiança de 95% (IC95). Para a análise dos dados, foi utilizado o software R versão 4.3.0¹¹.

RESULTADOS

Após realizado a busca no banco de dados de um hospital universitário, do ano de 2010 até o ano de 2020, foram selecionados 941 pacientes com diagnóstico prévio de RP no ECG registrado no sistema AGHuse. Excluídos 18 pacientes por não terem a imagem do ECG disponível no sistema. Analisados então 923 ECGs por 3 médicos cardiologistas, utilizando os critérios diagnósticos anteriormente descritos. Após análise, incluídos 478 pacientes no estudo.

Figura 1. Seleção da amostra



População

A população do estudo foi composta preponderantemente por homens (74%), com média de idade de 45.6 anos, sendo 21.5% fumante ativo. A maioria com nível baixo de escolaridade, sendo 43% com ensino fundamental incompleto e apenas 6.7% com nível superior completo (Tabela 1).

Com relação as doenças crônicas, 19.5% da amostra apresenta Diabetes mellitus, 6.5% dislipidemia, 9% doença arterial coronariana e menos de 2% insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. A prevalência de hipertensão arterial sistêmica foi de 40.4%, sendo que o grupo da RP lateral obteve uma maior prevalência (50%) em relação aos demais (33% e 36%) (Tabela 1).

Tabela 1. Características da população do estudo.

	No. (%)			
	Lateral (n = 170)	Inferior (n = 98)	Ífero-Lateral (n = 210)	TOTAL n = 478
Idade	48.5	45.5	43.2	45.57
Escolaridade				
1 grau incompleto	79 (46)	40 (41)	87 (41)	206
1 grau completo	36 (20.4)	19 (19)	45 (21)	100
2 grau completo	29 (17)	19 (19)	38 (18)	86
Superior completo	11 (6.4)	9 (9.1)	12 (5.7)	32
Ignorado	7 (4.1)	9 (9.1)	17 (8.9)	33
Sexo				
Masculino	130 (76)	70 (71)	154 (73)	354
Feminino	40 (24)	28 (29)	56 (27)	124
Diabetes Mellitus	35 (20)	16 (16)	42 (20)	93
HAS*	86 (50)	32 (33)	75 (36)	193
Dislipidemia	14 (8.2)	5 (5.1)	12 (5.7)	31
Tabagista ativo	35 (20)	19 (19)	49 (23)	103
DAC [†]	17 (10)	12 (12)	14 (6.7)	43
ICFEr [‡]	5 (3)	2 (2)	2 (1)	9

*HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; [†]DAC: Doença arterial coronariana; [‡]ICFEr:

insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

Fonte: Autor

Arritmia ventricular

No período do estudo, 13 pessoas (2.7%) sofreram arritmia ventricular em algum momento do acompanhamento. Destes, 5 do grupo RP lateral (3%), 4 do grupo RP inferior (4%) e 4 do grupo RP ínfero-lateral (1.9%). O perfil dessa população está demonstrado na tabela 2. A idade (p-valor= 0.0519), o sexo (p-valor = 0.0255) e a ICFer (p-valor =0.0221) demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 2).

Mortalidade por todas as causas

Quanto a mortalidade, 11 pessoas foram a óbito por todas as causas (2.3%). Destes, 5 do grupo RP lateral, 1 do grupo RP inferior e 5 do grupo RP ínfero-lateral. O perfil dessa população está demonstrado na tabela 2. A idade (p -valor = 0.0012) demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil dos óbitos e das arritmias ventriculares.

	No. (%)	
	Óbito por todas as causas (n=11)	Arritmia Ventricular (n=13)
Idade	59 p = 0.0012	35.3 p = 0.0519
Escolaridade	p = 0.3140	p = 0.2813
1 grau incompleto	3 (27)	8 (62)
1 grau completo	2 (18)	2 (15)
2 grau completo	6 (55)	3 (23)
Superior completo	0	1 (8)

ignorado	0	0
Tipo de RP	p = 0.6201	p = 0.4758
Lateral	5 (45)	5 (38)
Inferior	1 (9)	4 (31)
Ífero-Lateral	5 (45)	4 (31)
Sexo	p = 1	p = 0.0255
Masculino	8 (73)	13 (100)
Feminino	3 (27)	0
Diabetes Mellitus	2 (18) p = 1	1 (8) p = 0.4786
HAS*	5 (45) P= 0.9709	6 (46) p = 0.7765
Dislipidemia	0 p = 1	1 (8) p = 0.5865
Tabagista ativo	3 (27) p = 0.8334	2 (15) p = 0.1588
DAC†	0 p = 0.6099	3 (23) p = 0.1031
ICFEr‡	1 (9) p = 0.4504	2 (15) p = 0.0221

*HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; †DAC: Doença arterial coronariana; ‡ICFEr:

insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida.

Fonte: Autor

Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier

Os gráficos de função de sobrevivência ($S(t)$) do óbito e da arritmia ventricular estimados pelo método de Kaplan-Meier não demonstraram diferenças estatisticamente significativas (p-valor = 0.7 e p-valor = 0.5, respectivamente) entre os grupos de paciente com diferentes tipos de repolarização precoce (Figuras 2 e 3).

O gráfico da função de risco acumulado ($\Lambda(t)$) do óbito demonstrou haver diferença no risco acumulado entre os grupos de paciente com diferentes

tipos de repolarização precoce. A RP Lateral possui maior risco acumulado de óbito durante o início do seguimento até o 100 mês. A RP ífero-lateral possui o segundo maior risco acumulado de óbito no início de segmento e passa a ter o maior risco acumulado a partir do 100 mês. A RP Inferior possui o menor risco acumulado de óbito no segmento (Figura 4).

O gráfico da função de risco acumulado ($\Lambda(t)$) da arritmia ventricular demonstrou haver diferença no risco acumulado entre os grupos de paciente com diferentes tipos de repolarização precoce. A RP Inferior possui o maior risco acumulado de ocorrência de arritmia ventricular do seguimento. A RP Lateral possui o segundo maior risco acumulado e a RP ífero-lateral possui o menor risco acumulado de ocorrência de arritmia ventricular no segmento (Figura 5).

Figura 2. Função de sobrevivência para ocorrência de óbito de acordo com os diferentes tipos de repolarização precoce.

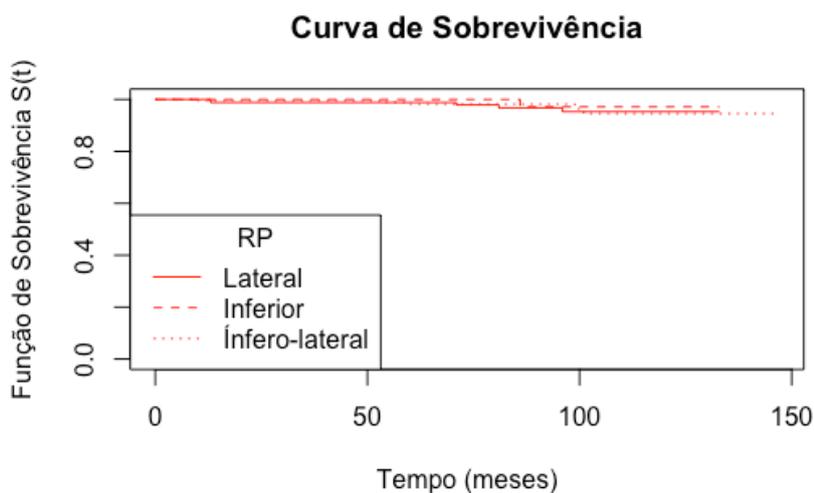


Figura 3. Função de sobrevivência para ocorrência de arritmia ventricular de acordo com os diferentes tipos de repolarização precoce.

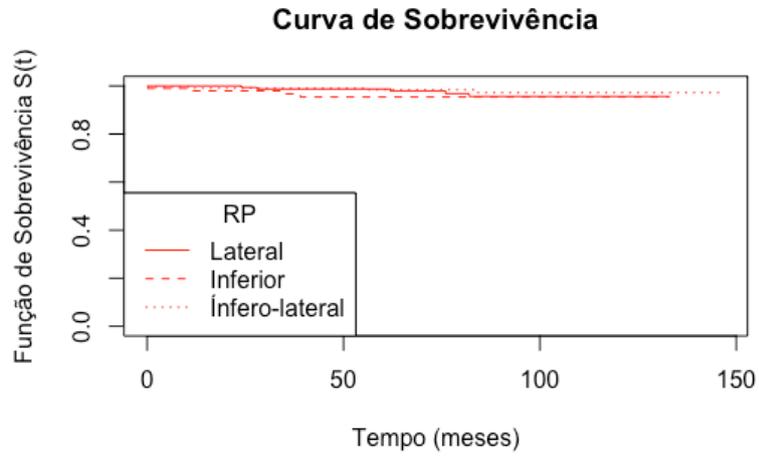


Figura 4. Função de risco acumulado para ocorrência de óbito de acordo com os diferentes tipos de repolarização precoce.

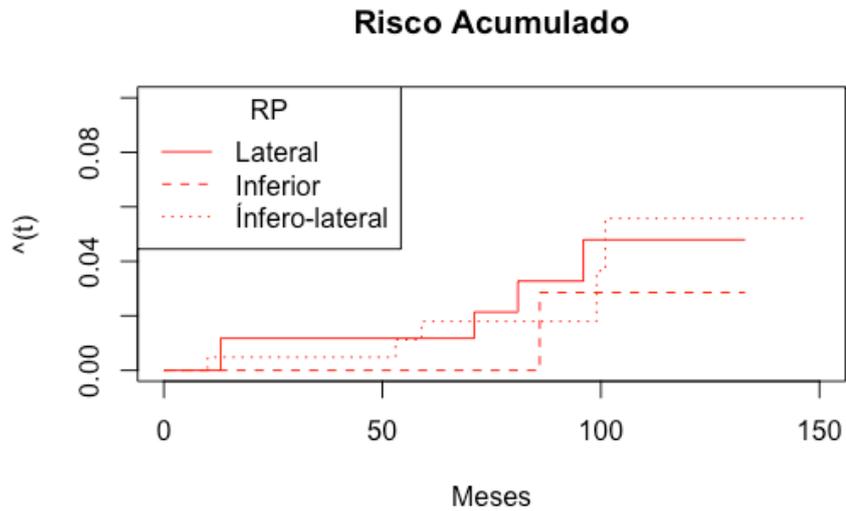
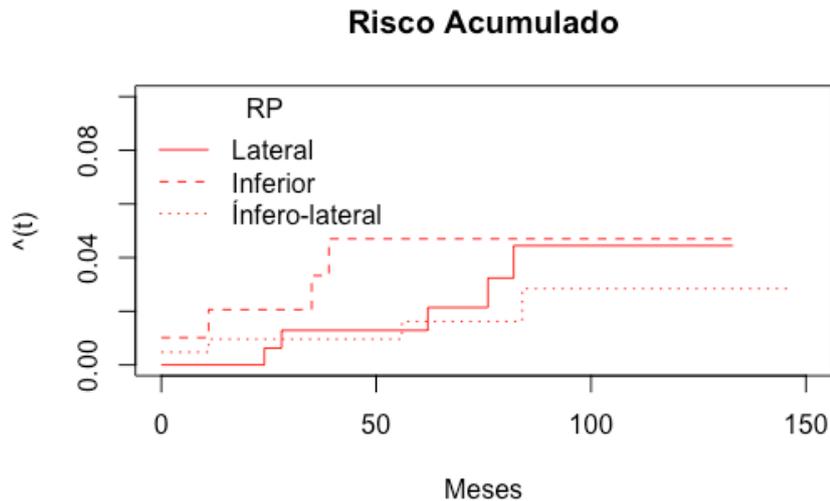


Figura 5. Função de risco acumulado para ocorrência de arritmia ventricular de acordo com os tipos de repolarização precoce.



Regressão de Cox

As razões de risco brutas e ajustadas e seus IC da relação entre os diferentes tipos de repolarização precoce e os desfechos de óbito e de ocorrência de arritmia ventricular obtidas através da Regressão de Cox estão apresentados na tabela 3. Para o desfecho de óbito, os resultados da regressão de Cox tanto bivariada quanto multivariada revelaram que nenhum dos tipos de repolarização precoce apresentou HR estatisticamente significativa. Apenas a variável de controle idade demonstrou HR estatisticamente significativo (HR= 1.080, IC= 1.027- 1.135). Para o desfecho ocorrência de arritmia ventricular, os resultados da regressão de Cox revelaram que nenhum dos tipos de repolarização precoce apresentou HR estatisticamente significativa. Apenas a variável de controle idade demonstrou HR estatisticamente significativo (HR= 0.959, IC 0.925 - 0.995) (Tabela 3).

Tabela 3. Modelo bruto e ajustado (Regressão de Cox) da relação entre *repolarização precoce* e óbito e arritmia ventricular para população do estudo

	Óbito		Arritmia	
	HR* Bruto	HR Ajustado	HR Bruto	HR Ajustado
Repolarização Precoce				
Lateral	HR= 1.000	HR=1.000	HR=1.000	HR= 1.000
Inferior	HR=0.419 (IC†= 0.049 - 3.589)	HR= 0.528 (IC=0.061 - 4.580)	HR= 1.537 (IC= 0.412 - 5.731)	HR= 1.278 (IC= 0.336 - 4.856)
Ínfero-lateral	HR=0.928 (IC= 0.268 - 3.211)	HR= 1.242 (IC= 0.354 - 4.365)	HR= 0.670 (IC= 0.180 - 2.497)	HR= 0.543 (IC= 0.143 - 2.054)
Idade		HR= 1.080 (IC= 1.027- 1.135)		HR= 0.959 (IC 0.925 - 0.995)
Sexo				
Masculino		HR=1.000		
Feminino		HR= 0.988 (IC= 0.2605 - 3.750)		

*HR: Hazard ratio; †IC: intervalo de confiança.

Fonte: Autor

DISCUSSÃO

A presença de elevação do ponto J no eletrocardiograma de 12 derivações, compatível com RP, tem sido vista como um achado inocente em pessoas saudáveis ¹⁵. Este estudo visou trazer mais informação sobre este conceito, amparado em dados recentes da literatura.

A amostra do estudo, como esperado, foi composta de pessoas de meia idade e com menos comorbidades do que habitualmente estamos acostumados em estudos da cardiologia. Apesar de não ser um estudo randomizado, as características dos grupos foram muito semelhantes (apenas o grupo RP lateral apresentou maior incidência de hipertensos), reduzindo o efeito do viés de seleção, apesar de ele ainda existir. Em estudos prévios, a média de idade da população com RP foi igual ou muito similar a amostra deste estudo ^{11,20}.

Ao analisarmos as características da amostra que foi a óbito, a idade resultou em diferença estatisticamente significativa, demonstrando o que já era esperado que o risco de óbito é maior quanto maior a idade. Quanto a parcela com arritmia ventricular, o sexo e a ICFer resultaram em diferença estatisticamente significativa. Toda a amostra com arritmia ventricular era do sexo masculino e jovem. Destes, apesar de somente 15% apresentarem ICFer, quando comparados aos outros grupos, tiveram uma diferença significativa. Este dado é coerente e faz sentido clínico, pois pacientes com disfunção ventricular são mais predispostos à arritmogênese ventricular pelos diversos mecanismos das miocardiopatias. A idade, após análise no modelo ajustado de Cox, foi fator de proteção para arritmia ventricular.

Quando analisamos as curvas de sobrevivência, pelo método de Kaplan-Meier, percebemos que, nesta amostra, a taxa de sobrevivência foi alta em todos os grupos, e não houve diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0.7$). Entretanto, o grupo ínfero-lateral possui o maior risco acumulado a partir no tempo total de acompanhamento. Tikkanen e col. em 2009, encontraram resultados semelhantes no acompanhamento de pacientes com RP, demonstrando uma maior taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes com RP inferior, com efeito acentuado quando o ponto J é maior do que 2mm. Porém, quando analisada a mortalidade por todas as causas, não foi encontrado diferença significativa entre os grupos RP lateral e RP inferior. A porcentagem da amostra livre de arritmia ventricular também foi alta em todos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0.5$). Diferente do óbito, o grupo Inferior possui o maior risco acumulado de ocorrência de arritmia ventricular do seguimento, e o grupo ínfero-lateral o menor. Tikkanen e col. em 2009 acharam o mesmo resultado em relação à arritmia ventricular, com maior incidência no grupo RP inferior quando o ponto J é maior do que 2mm.

Apesar da mortalidade não ter tido diferença significativa entre os grupos, foi interessante observar que o grupo ínfero-lateral apresentou uma diferença no HR ajustado pela idade e sexo, passando a ser potencialmente um fator risco de 1.2 vezes mais chance de óbito. Porém, o intervalo de confiança é amplo e está contido o zero, o que pode ser explicado pelo pequeno n de óbitos. Haïssaguerre et al. em 2008 observaram que, em pacientes com morte súbita abortada por taquicardia ventricular, o padrão mais frequente encontrado de RP foi o inferolateral ¹⁶, o que pode corroborar com os dados deste estudo de que esta

categoria de RP esteja relacionada a um maior risco de arritmia ventricular e óbito.

Apesar de trazer importantes contribuições para o campo de conhecimento, este estudo possui algumas limitações. Os dados foram obtidos de forma retrospectiva por meio da análise do prontuário, muitas informações foram dependentes da descrição de terceiros, o que, por vezes, pode tornar a informação incompleta ou ausente. A extração do dado do prontuário também foi limitada por questões técnicas de acesso limitado a esses documentos. Somado a isso, o uso de dados secundários, como o SIM, pela escassa informação a respeito dos óbitos, dificulta a categorização do motivo da morte. Outra limitação se refere ao baixo número de desfechos (óbito e arritmia ventricular), o que pode comprometer o poder da amostra para detectar diferenças estatisticamente significativas. Isso pode explicar, em parte, que alguns resultados neste estudo não tenham tido significância estatística, embora possam de fato ter. Isso é importante ser ressaltado pois, como já mencionado, os valores observados do HR possuem semelhança com os resultados que vem sendo apresentado na literatura ^{11,16, 20}.

É importante o médico clínico, principalmente o cardiologista, dar a devida importância para essas novas evidências, e prestar mais atenção quando seu paciente apresentar esses achados eletrocardiográficos, mesmo que essas evidências ainda não impliquem mudança de conduta, tanto a nível de consultório quanto a nível de políticas públicas. Estudos prospectivos, randomizados, são necessários para corroborar com estes resultados, para que possam ganhar mais atenção na prática clínica, gerando mudança de conduta em relação a esses pacientes.

CONCLUSÃO

A repolarização ventricular precoce, principalmente nas derivações inferiores e laterais, neste estudo, não resultou maior incidência de arritmias ventriculares e morte por todas as causas. Estudos prospectivos, randomizados, são necessários.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Bolsa de mestrado da coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

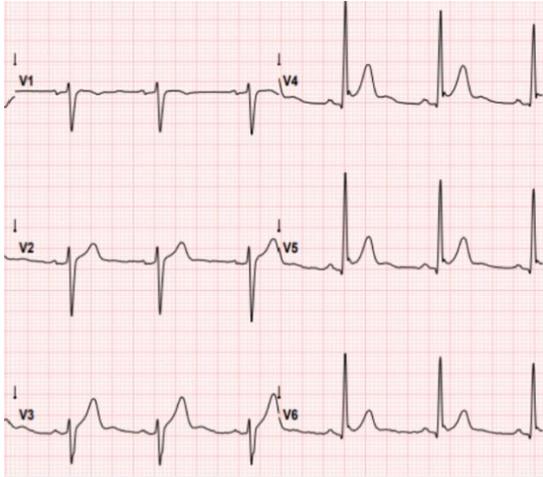
1. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-Term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009;361:2529–37. doi: 10.1056/NEJMoa0907589
2. Maron BJ. Sudden Death in Young Athletes. *N Engl J Med*. 2003;349:1064–75. doi: 10.1056/NEJMra022783
3. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al. The early repolarization normal variant electrocardiogram: Correlates and consequences. *Am J Med*. 2003;115(3):171-7. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00355-3.
4. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. *N Engl J Med*, 2008;358(19):2016-23. doi: 10.1056/nejmoa071968.
5. Ali Diab O, Abdel-Hafez Allam RM, Mohamed HG, et al. Early Repolarization Pattern Is Associated with Increased Risk of Early Ventricular Arrhythmias during Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(5):474-80. doi: 10.1111/anec.12249.
6. Siebermair J, Sinner MF, Beckmann BM, et al. Early repolarization pattern is the strongest predictor of arrhythmia recurrence in patients with idiopathic ventricular fibrillation: Results from a single centre long-term follow-up over 20 years. *Europace*. 2016;18(5):718-25. doi: 10.1093/europace/euv301.
7. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac arrest survivors with

- preserved ejection fraction registry (CASPER). *Circulation*. 2009;120(4):278-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853143.
8. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*. 2011;123(23):2666-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068.
 9. Patton KK, Ellinor PT, Ezekowitz M, et al. Electrocardiographic Early Repolarization: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(15):1520-9. doi: 10.1161/CIR.0000000000000388.
 10. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of Recurrent Ventricular Fibrillation Associated With Inferolateral Early Repolarization. Role of Drug Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):612-619. doi: 10.1016/j.jacc.2008.10.044.
 11. Team RC. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. 2021 (Accessed 30 October 2023). Available: <https://www.R-project.org>
 12. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*. 1996;93(2):372-9. doi: 10.1161/01.CIR.93.2.372.
 13. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-Point Elevation in Survivors of Primary Ventricular Fibrillation and Matched Control Subjects. Incidence and Clinical Significance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1231-8. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.010.

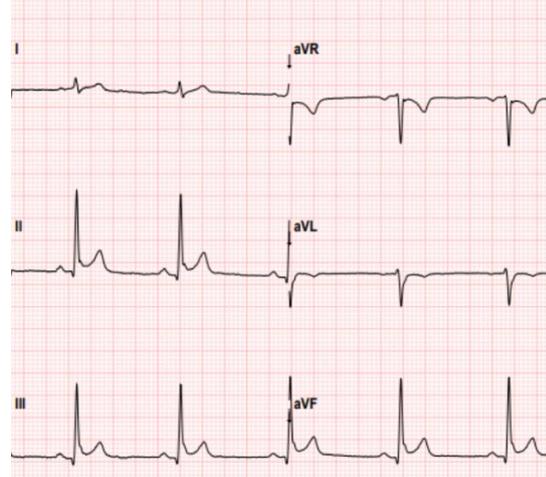
APÊNDICE

Anexo I – Exemplos de repolarização

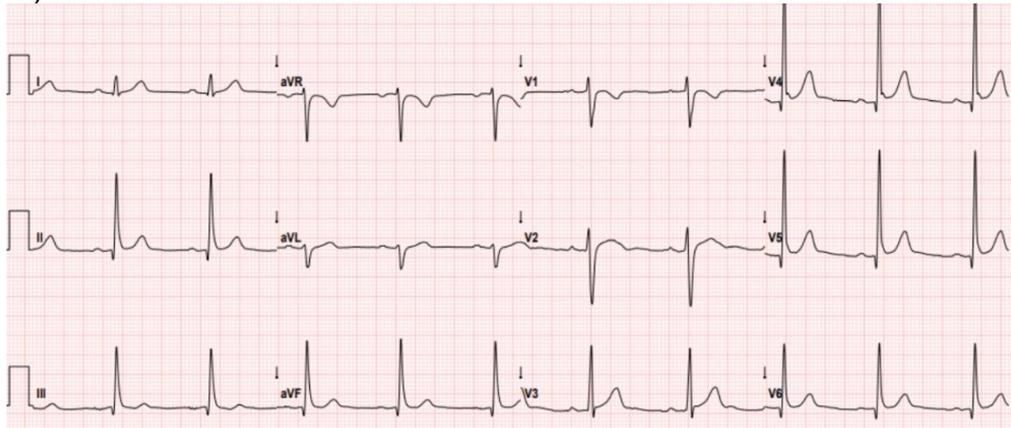
I)



II)



III)



I) RP Lateral II) RP Inferior III) RP Ínfero-lateral

5. CONCLUSÃO

A repolarização ventricular precoce, principalmente nas derivações inferiores e laterais, neste estudo, não resultou maior incidência de arritmias ventriculares e morte por todas as causas. Estudos prospectivos, randomizados, são necessários.