

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

**VALOR PROGNÓSTICO DO INTERVALO QT_c E OUTRAS
MEDIDAS DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR EM
PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

**TESE DE DOUTORADO
CATARINE BENTA LOPES DOS SANTOS**

Orientador:

Prof. Dr. Maurício Pimentel

PORTO ALEGRE, JUNHO DE 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**VALOR PROGNÓSTICO DO INTERVALO QT_c E OUTRAS
MEDIDAS DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR EM
PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

Tese apresentada por **Catarine Benta Lopes dos Santos**
para obtenção do GRAU DE DOUTORA em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Pimentel

Porto Alegre, junho de 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Lopes dos Santos, Catarine Benta
VALOR PROGNÓSTICO DO INTERVALO QTc EOUTRAS MEDIDAS
DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR EM PACIENTES COM ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL. / Catarine Benta Lopes dos Santos.
-- 2024.
84 f.
Orientador: Maurício Pimentel.

Tese (Doutorado) -- 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, 2024.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2.
Eletrocardiograma. 3. Alterações da Repolarização
Ventricular. I. Pimentel, Maurício, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Ao grande incentivador desde o início desta trajetória,
meu grande amor, Dr. Alan Nelson Arenhart Heberle.

Aos meus pais, Ângela e Vitor, pelo apoio incondicional em
todos os momentos da minha vida.

À minha melhor amiga e presente da vida, minha irmã Verônica.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, ao Prof. Dr. Maurício Pimentel, um exemplo de professor, médico e pessoa. Orientador com uma paciência inestimável, preocupado e empático. Professor, o Sr. pode ter certeza de que foi uma inspiração de como ser um professor brilhante de forma humilde e ética. Espero um dia poder retribuir toda a ajuda.

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina, Mariele Mouro e Marcelo Angst, pelo empenho e imensa ajuda na coleta de dados e revisão de artigos para este trabalho.

À estimada professora Sheila Ouriques, por ceder o banco de dados originário desde estudo, sem o qual este trabalho não seria concretizado.

Aos acadêmicos e doutorandos que há anos suprem este banco de dados tão amplo em neurologia, da forma mais completa possível.

Ao Prof. Rogério Boff Borges e à Professora Vânia Nakata, por todos os ensinamentos estatísticos, esclarecimentos e acolhida em todos momentos de dúvidas.

Ao Dr. Anderson Donelli da Silveira, pelas sugestões e auxílios em estatística e bancos de dados.

Ao Dr. Sandro Cadaval pelas sugestões no exame geral de qualificação.

Ao Dr. Gustavo Glotz de Lima, pela ajuda nos primeiros passos da pesquisa e da cardiologia, pelos ensinamentos e incentivo desde a universidade até a residência médica e, por fim, nos primeiros passos da carreira de cardiologista.

Ao Prof. Dr. Tiago Luiz Luz Leiria, por todos os ensinamentos em cardiologia e eletrofisiologia, e olhar crítico e minucioso às pesquisas publicadas

À Prof. Dra. Ana Letícia Amorim Albuquerque, com quem aprendi muito de neurologia na residência médica e na vida prática, uma grande amiga, inspiração de médica e ser humano.

Ao amigo e colega Sergio Ferreira de Ferreira Filho, pelo apoio ao projeto, incansável incentivo e ajuda ao longo do projeto.

À minha família por todas as palavras de carinho e toda a torcida pela minha felicidade e crescimento pessoal e profissional.

Aos amigos, Fernanda, Victor, Júlia, Luíza, Henrique, Nágila e Bernardo. Amigos são aquelas pessoas que nos reenergizam em momentos que descansar é preciso. Obrigada por terem me ensinado isto e por compartilharem momentos importantes para que eu pudesse prosseguir.

Esta tese de Doutorado segue o formato proposto pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS, sendo apresentada na forma de artigo de revisão e artigo original sobre o tema da tese:

1. Artigo de Revisão como marco teórico sobre o tema, a ser submetido em revista de circulação internacional, conforme normas do mesmo;
2. Artigo Original referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito, que deverá ser submetido para publicação em periódico científico de circulação internacional, conforme normas do mesmo.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 artigo de revisão e artigo original– ilustração do intervalo Qt, QTc e Tpeak-Tend-----	21
Figura 2 artigo original – recrutamento dos pacientes-----	41
Figura 3 – Distribuição dos pacientes conforme a escala de Rankin -----	42
Quadro 1– Tabela resumo dos principais artigos da revisão-----	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 artigo original – características principais da população -----	43
Tabela 2 artigo original – Análise univariada e multivariada do Rankin pelas variáveis eletrocardiográficas -----	44
Tabela suplementar – Análise univariada e multivariada da Mortalidade pelas variáveis eletrocardiográficas-----	48

SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC Acidente Vascular Cerebral

ECG Eletrocardiograma

IBM SPSS Statistic Package for the Social Sciences

NIHSS National Institute of Health Stroke

Rankin Escala de avaliação funcional pós AVC

QT Intervalo do início da onda Q ao final da onda T no ECG

QTc Intervalo do início da onda Q ao final da onda T , corrigido pela frequência cardíaca

Tpe Tpeak-Tend Intervado do pico da onda T ao final da onda T

SUMÁRIO

1. Justificativa de Pesquisa -----	14
2. Hipóteses -----	15
3. Objetivo -----	16
4. Artigo de Revisão – Marco Histórico -----	17
5. Artigo Original em Inglês -----	35
6. Artigo Original em Português -----	58
7. Anexos -----	80

ARTIGO DE REVISÃO – MARCO TEÓRICO

**ECG parameters of ventricular repolarization in
patients with stroke**

Catarine Benta Lopes dos Santos¹; Marcelo Bender Agnst¹; Anderson Donelli Silveira¹;
Maurício Pimentel¹

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre . Ramiro Barcelos, 2350 Bloco A, Av.
Protásio Alves, 211 - Bloco B e C - Santa Cecília, Porto Alegre - RS, 90035-903

catarinelopes.401@gmail.com

Abstract

In recent decades, changes in parameters related to ventricular repolarization in patients with stroke have been studied. It is believed that the changes that occur in acute neurological insult cause sympathetic and parasympathetic changes and, together with these, changes in cardiac ventricular repolarization.

The most frequently studied variations have been QT, QTc, QT and QTc dispersion, Tpeak-Tend, and the Tp-e/QTc ratio. The studies that evaluated these parameters are quite heterogeneous and demonstrate very different cutoff values.

This demonstrates the need for studies to better understand the relationship between these values in patients with acute stroke. It is necessary to define cutoff values that can predict a higher risk of unfavorable neurological evolution or mortality, in order to act more intensively in the care and rehabilitation of these patients. Patients at higher risk of unfavorable stages may benefit from longer monitoring in an intensive care unit or in beds with telemetry.

Introduction

Acute stroke is among the leading causes of death and disability worldwide.^{1,2} An estimated 9.4 million Americans ≥ 20 years of age self-report having had a stroke. Overall stroke prevalence between 2017 and 2020 was an estimated 3.3%. Each year, approximately 795 000 people experience a new or recurrent stroke.³ In Brazil, data from a national prospective study indicated an incidence annual rate of 108 cases per 100 thousand in habitants.² It is necessary to recognize patients with a higher risk of having worse clinical outcomes, and with this, design better plans for post-stroke care.⁴

Cardiovascular diseases (CVD) are common in patients with stroke, but some people can present with abnormal findings on electrocardiogram (ECG) during stroke without CVD underlying.⁵ ECG is a useful tool in the cardiac evaluation, and some changes are often presents in stroke patients. Previous studies have shown that up to 90% of ECG may be altered in the acute event, even in patients with previously normal ECG.^{6,7} Is possible to assess the presence of atrial fibrillation and other arrhythmias, left ventricular hypertrophy, atrial overload, repolarization abnormalities and presence of conduction abnormalities.⁷

Since first studies addressing ECG and stroke have been published, there are critical issues about these interactions could be explained. The term heart-brain axis has been used in attempt to understand these interactions.⁸⁹ The sympathetic and parasympathetic control that the central nervous system exerts over the cardiac system seems to be related to the electrocardiographic changes seen in patients with brain injury, such as stroke.⁸ Other mechanisms are myocardial stunning and injuries mediated by catecholamines such as nor-epinephrine.¹⁰¹¹¹²

Repolarizations abnormalities have been described in the last decades, as well as their relationship with worse prognosis in stroke patients. The abnormalities more described are: ST elevation and depression, inverted T wave, prolonged corrected QT interval (QTc) , QT interval dispersion and more recently the variables Tpeak-end (Tp-e) and the ratio between Tp-e and QT or QTc (Tp-e/QT or Tp-e/QTc)¹³¹⁴¹⁵¹⁰ [Figure 1]

This manuscript aims to review the relationship between QT interval and other repolarization parameters in stroke patients. It is necessary to understand the main electrocardiographic changes present in this group of patients and their clinical implications, in order to prevent worse neurological outcomes and morbimortality.

JUSTIFICATIVA DE PESQUISA

O acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte no mundo, além de ter potencial elevado para incapacidade clínica a longo prazo devido aos déficits neurológicos, como afasia, disfasias, plegias e paresias.

Alterações eletrocardiográficas relacionadas ao AVC têm sido descritas há muitas décadas e se mostram frequentes nos estudos. Sabe-se que pacientes que internam por quadro de AVC agudo e apresentam alterações do QTc tendem a ter mais desfechos neurológicos desfavoráveis e parecem apresentar maior mortalidade. Contudo, ainda não há pontos de corte de valores de QTc claramente relacionados com estes piores desfechos. Além disto, mais recentemente, tem se estudado outras variáveis que sugerem apresentar relevância neste grupo de pacientes: dispersão do QTc, Tp-e, Tp-e/QT e Tp-e/QTc.

O eletrocardiograma é, portanto, uma ferramenta de baixo custo, que pode fornecer informações prognósticas em pacientes com AVC. As variáveis do QTc, dispersão do QTc, Tp-e, Tp-e/QT e Tp-e/QTc, apesar de não serem amplamente revisadas nos pacientes que se apresentam nos serviços de neurologia e cardiologia, podem alertar sobre pacientes que possam apresentar maior risco de perda de funcionalidade neurológica. Neste contexto, pode-se criar estratégias de cuidados neurológicos intensivo e de reabilitação mais prolongados.

HIPÓTESES

As variáveis QTc, dispersão do QTc , Tp-e, Tp-e/QT e Tp-e/QTc podem ser utilizadas para avaliação em pacientes com Acidente Vascular Cerebral Agudo e prever maior risco de desfecho neurológico desfavorável, com importante perda de funcionalidade e maior risco de mortalidade.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar se as variáveis QTc, dispersão do QTc , Tp-e, Tp-e/QT e Tp-e/QTc estão relacionadas com pior funcionalidade neurológica, a qual será avaliada utilizando a Escala de Rankin Modificada.

Objetivo secundário

Determinar se as variáveis QTc, dispersão do QTc , Tp-e, Tp-e/QT e Tp-e/QTc estão relacionadas com maior mortalidade na internação .

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

**PROGNOSTIC VALUE OF QTC AND OTHER REPOLARIZATION
PARAMETERS IN ACUTE STROKE**

Catarine Benta Lopes dos Santos¹; Sérgio Ferreira de Ferreira Filho; Marcelo Bender Agnst¹; Marielle Moro¹; Anderson Donelli Silveira¹; Sheila Cristina Ouriques Martins¹; Maurício Pimentel¹

(1) Hospital de Clínicas de Porto Alegre . Ramiro Barcelos, 2350 Bloco A, Av. Protásio Alves, 211 - Bloco B e C - Santa Cecília, Porto Alegre - RS, 90035-903

catarinelopes.401@gmail.com

Background: The prognostic value of the QTc interval and other measures of ventricular repolarization has been evaluated in patients hospitalized for stroke.

Objectives: to evaluate the association of QTc, QTc dispersion (QTc-d), Tpeak- and (Tpe) and Tpe/QTc with neurological disability - assessed by Modified Rankin Scale (mRS) - and hospital mortality.

Methods: retrospective cohort of patients admitted with acute stroke from January 2018 to December 2019. The QTc variable was evaluated in three ways: mean value; the cutoff point of 480ms and the cutoff point by gender (450 for men and 470 for women). The Hazard Ratio (HR) was used to calculate the risk of outcomes in a univariate and multivariate analysis.

Results: 565 patients were included, 50.1% men, with a mean age of 65 ± 13 years. There were 69 hospital deaths (12.5%).

Patients with a higher mean QTc had a greater risk of presenting a worse neurological prognosis in the univariate (HR; 1.01; 95% CI, 1.00 - 1.01; $p < 0.001$) and in the multivariate analysis, adjusted for age and NIHSS of arrival (HR; 1.009; 95% CI, 1.00 - 1.01; $p < 0.001$). Patients with QTc > 480 ms had a higher risk of presenting a worse neurological prognosis in the univariate (HR; 2.43; 95% CI, 1.17 - 5.04; $p < 0.017$) and in multivariate analysis, adjusted for age and NIHSS at arrival (HR; 2.87; 95% CI, 1.13 - 6.30; $p < 0.02$).

Conclusion: Higher mean QTc and QTc > 480ms were associated with higher risk of unfavorable neurological outcome but were not associated with higher mortality in this cohort.

Keywords: QTc Interval; QTc dispersion; Tpeak-Tend; Tpe/QTc Ventricular Repolarization; Stroke.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Introdução: O valor prognóstico do intervalo QTc e de outras medidas de repolarização ventricular tem sido avaliado em pacientes hospitalizados por acidente vascular cerebral.

Objetivos: avaliar a associação do QTc, dispersão do QTc (QTc-d), Tpeak-and (Tpe) e Tpe/QTc com a incapacidade neurológica - avaliada pela Escala de Rankin Modificada (mRS) - e mortalidade hospitalar.

Métodos: coorte retrospectiva de pacientes admitidos com AVC agudo no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2019. A variável QTc foi avaliada de três maneiras: valor médio; o ponto de corte de 480ms e o ponto de corte por sexo (450 para homens e 470 para mulheres). O Hazart Ratio (HR) foi utilizado para calcular o risco de desfechos em uma análise univariada e multivariada.

Resultados: Foram incluídos 565 pacientes, 50,1% homens, com média de idade de 65 ± 13 anos. Ocorreram 69 óbitos hospitalares (12,5%).

Pacientes com QTc médio mais alto tiveram maior risco de apresentar pior prognóstico neurológico na univariada (HR; 1,01; IC 95%, 1,00 - 1,01; $p < 0,001$) e na análise multivariada, ajustada para idade e NIHSS de chegada (HR; 1,009; IC 95%, 1,00 - 1,01; $p 0,001$). Pacientes com QTc > 480 ms tiveram maior risco de apresentar pior prognóstico neurológico na univariada (HR; 2,43; IC 95%, 1,17 - 5,04; $p < 0,017$) e na análise multivariada, ajustada para idade e NIHSS na chegada (HR; 2,87; IC 95%, 1,13 - 6,30; $p 0,02$).

Conclusão: QTc e QTc >480 ms médios mais altos foram associados a maior risco de desfecho neurológico desfavorável, mas não foram associados a maior mortalidade nesta coorte.

ANEXOS



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

	Cadastro no GPPG
--	-----------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, ___ de _____ de 201_.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Coorte de pacientes com AVC atendidos no hospital de clínicas de porto alegre: monitoramento de indicadores assistenciais e de desfecho

O(A) Senhor(a) ou seu(sua) familiar, foi atendido neste hospital devido a ocorrência de um Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou outra doença cerebrovascular (doença da circulação cerebral). O AVC é uma emergência médica que tem tratamento e quanto mais rápido e melhor o atendimento, maior a chance de ficar sem sequelas. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre avalia continuamente os casos de atendimento de AVC para que possa progressivamente melhorar os bons resultados para os pacientes.

Por isso, gostaríamos de solicitar a sua autorização (ou do seu familiar) para coletar os dados do seu atendimento, do seu tratamento e do seu quadro neurológico. Estas informações também serão verificados em seu prontuário hospitalar (ou do seu

familiar). Após a alta hospitalar você (ou o seu familiar) pode ser contatado por telefone ou por email para ver como você (ou seu familiar) está.

O(A) senhor(a), ou seu(sua) familiar, não será submetido a qualquer procedimento adicional por participar deste estudo e não sofrerá nenhum risco adicional aos normalmente presentes durante o tratamento do AVC.

Sua participação ou de seu familiar no estudo poderá não trazer benefício direto para você (ou seu familiar) mas contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o AVC e sobre o atendimento no hospital e poderá auxiliar outros pacientes no futuro.

A sua participação, ou de ou seu(sua) familiar, é voluntária e é garantido o seu direito de não aceitar participar (ou recusar que seu familiar participe) ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou consequência pela sua decisão.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o (a) senhor (a), ou seu familiar, não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Durante a pesquisa, o(a) senhor(a) ou seu(sua) familiar, tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores ou com o Comitê de Ética em Pesquisa.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Mais informações

Se você quiser qualquer informação adicional sobre este estudo você pode contatar o pesquisador Dra Sheila Martins no telefone 05133596356.

Informações sobre o Comitê de Ética em Pesquisa e contato:

A realização deste estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O Comitê de Ética em Pesquisa é formado por um grupo de pessoas responsáveis por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos e tem a missão de defender os interesses das pessoas que participam da pesquisa, garantindo seus direitos e dignidade. Qualquer dúvida a respeito deste estudo você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de segunda à sexta, das 8 às 17h (Rua Ramiro Barcelos 2350, segundo andar, fone 51 33597640 ou pelo email CEP@hcpa.ufrgs.br.

CONSENTIMENTO

Eu,.....

(nome)

Residente na.....

(endereço)

Telefone.....

declaro que li e entendi o termo de consentimento Livre e esclarecido referente a **Coorte de pacientes com AVC atendidos no hospital de clínicas de porto alegre: monitoramento de indicadores assistenciais e de desfecho.**

Declaro que fui informado(a) dos objetivos do estudo acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar (ou de que meu familiar participe) se assim o desejar.

Declaro que, após esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar (ou concordo que meu familiar participe) desse estudo. Ainda, recebi uma via deste TCLE.

Eu permito a estas pessoas o acesso às informações a respeito da minha doença e tratamento (ou à doença e tratamento do meu familiar) que sejam necessárias ao estudo. Eu entendo que estas informações permanecerão confidenciais. Eu tive oportunidade de perguntar e estou satisfeito com as respostas que recebi. Eu entendo que receberei uma via assinada deste documento. Eu decidi livremente participar deste estudo (ou autorizar a participação de meu familiar) e compreendi que eu (ou meu familiar) posso sair deste estudo a qualquer momento.

Eu concordo em participar da **Coorte de pacientes com AVC** (ou eu concordo com a participação de meu familiar).

Paciente:.....

Assinatura:

Data.....

Nome do Representante do paciente

Assinatura.....Data

.....

Nome do Pesquisador que obteve o consentimento:.....

Assinatura:.....Data

.....

Nome da Testemunha:.....

Assinatura:.....

Data.....