

Há Alguma Relação entre os Parâmetros de Repolarização do Miocárdio e a Frequência de Contrações Ventriculares Prematuras?

Is There any Relationship Between Myocardial Repolarization Parameters and the Frequency of Ventricular Premature Contractions?

Kayihan Karaman,¹ Metin Karayakali,¹ Arif Arisoy,¹ Ilker Akar,² Mustafa Ozturk,³ Ahmet Yanik,⁴ Samet Yilmaz,¹ Atac Celik¹

Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine, Department of Cardiology,¹ Tokat - Turquia

Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery,² Tokat - Turquia

Erzurum Territorial Training and Research Hospital, Cardiology Clinic,³ Erzurum - Turquia

Samsun Training and Research Hospital, Cardiology Clinic,⁴ Samsun - Turquia

Resumo

Fundamento: As contrações ventriculares prematuras (CVPs) podem provocar arritmias ventriculares letais em pacientes com doença cardíaca estrutural, no entanto o papel das CVPs em indivíduos saudáveis permanece controverso, já que não há muitos estudos clínicos disponíveis. Recentemente, alguns marcadores de repolarização do miocárdio, tais como o intervalo Tp-e e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc, foram relatados como úteis para prognosticar arritmias ventriculares letais em diversos transtornos clínicos sem doença cardíaca estrutural.

Objetivo: Neste estudo, o objetivo foi investigar a relação entre os marcadores de repolarização do miocárdio e as CVPs frequentes em indivíduos sem doença cardíaca estrutural.

Métodos: Este estudo incluiu 100 pacientes com queixas de tonturas e palpitações. Eletrocardiografia de 12 derivações e registros de Holter ambulatorial de 24 horas foram obtidos de todos os pacientes. A carga de CVP foi calculada como o número total de CVPs dividido pelo número de todos os complexos de QRS no tempo de registro total. Foram considerados significativos valores $p < 0,05$.

Resultados: O intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc foram significativamente mais altos em pacientes com carga de CVP mais alta do que nos pacientes com carga de CVP inferior, e encontrou-se correlação positiva entre esses marcadores e a carga de CVP. Tp-e ($\beta = 1,318$, $p = 0,043$) e Tp-e/QTc ($\beta = -405,136$, $p = 0,024$) na derivação V5 foram identificados como preditores independentes da carga de CVP aumentada.

Conclusões: O intervalo Tp-e e a razão Tp-e/QTc foram mais altos em pacientes com um valor mais alto de CVP. Nosso estudo mostrou que CVPs podem ter um efeito negativo na repolarização do miocárdio. Essa interação pode resultar em risco aumentado de arritmias malignas. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):534-541)

Palavras-chave: Complexos Ventriculares Prematuros; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia / métodos; Doenças Cardiovasculares; Obesidade; Disfunção Ventricular Esquerda.

Abstract

Background: Ventricular premature contractions (VPCs) may trigger lethal ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease. However, this role of VPCs in healthy people remains controversial once that not enough clinical trials are available. Recently, some myocardial repolarization markers, such as Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratios, have been reported to be useful for predicting lethal ventricular arrhythmias in various clinical disorders without structural heart disease.

Objective: In this study, we aimed to investigate the relation between VPC frequent and myocardial repolarization markers in individuals without structural heart disease.

Methods: This study included 100 patients who had complaints of dizziness and palpitations. Twelve-lead electrocardiography and 24-hour ambulatory Holter recordings were obtained from all patients. VPC burden was calculated as the total number of VPCs divided by the number of all QRS complexes in the total recording time. P-values < 0.05 were considered significant.

Results: Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio were significantly higher in patients with higher VPC burden than in patients with lower VPC burden, and a positive correlation was found between these markers and VPC burden. Tp-e ($\beta = 1.318$, $p = 0.043$) and Tp-e/QTc ($\beta = -405.136$, $p = 0.024$) in the lead V5 were identified as independent predictors of increased VPC burden.

Conclusions: Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio increased in patients with high VPC number. Our study showed that VPCs may have a negative effect on myocardial repolarization. This interaction may lead to an increased risk of malignant arrhythmias. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(6):534-541)

Keywords: Ventricular Premature Complexes; Arrhythmias, Cardiac; Electrocardiography / methods; Cardiovascular Diseases; Obesity; Ventricular Dysfunction, Left.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Kayihan Karaman •

Gaziosmanpasa University School of Medicine Training and Research Hospital, 60100, Tokat - Turquia

E-mail: drkkaraman55@gmail.com, kay55han@hotmail.com

Artigo recebido em 19/06/2017, revisado em 18/10/2017, aceito em 18/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180079

Introdução

As contrações ventriculares prematuras (CVPs) costumam ser observadas na eletrocardiografia (ECG) de pacientes com hipertensão, obesidade e doença cardíaca estrutural. Alguns estudos relataram que as CVPs ocorrem em aproximadamente 4% da população geral.^{1,2} Enquanto alguns pacientes podem ser assintomáticos, muitos sofrem de sintomas relacionados às CVPs, tais como palpitação, tontura, dispneia e dor torácica. Além desses sintomas, CVPs frequentes podem causar distúrbios mais graves. Estudos recentes sobre adultos com CVPs frequentes (> 20.000/24 h) relataram dilatação e/ou disfunção ventricular esquerda,^{3,4} disfunção diastólica⁵ e arritmias ventriculares malignas em pacientes com doença cardíaca estrutural,⁶ no entanto não há certeza se as CVPs frequentes estão associadas com arritmias malignas em indivíduos sem doença cardíaca estrutural.

A onda T costuma ser utilizada para avaliar a repolarização do miocárdio. A dispersão transmural aumentada da repolarização do miocárdio em um coração regular associa-se com uma tendência para arritmias cardíacas. Recentemente, alguns marcadores de repolarização do miocárdio, tais como intervalo QT (QT), QT corrigido (QTc), dispersão de QT (QTd), intervalo Tp-e (Tp-e) e relação Tp-e/QT, foram considerados úteis para prever arritmias cardíacas potencialmente fatais em diversos distúrbios clínicos sem doença cardíaca estrutural. Certos estudos mostraram que Tp-e, Tp-e/QT e Tp-e/QTc aumentados foram relacionados ao risco elevado da ocorrência de arritmias ventriculares malignas.^{7,8} Neste estudo, investigou-se a relação entre a carga de CVP e a repolarização do miocárdio, utilizando alguns marcadores de ECG em indivíduos sem doença cardíaca estrutural.

Métodos

População do estudo

Cem pacientes com no mínimo uma CVP na ECG de 12 derivações, diagnosticados com tontura, síncope e palpitação sem doença cardíaca estrutural, hospitalizados no setor de cardiologia de nosso hospital universitário, entre julho de 2016 e março de 2017, foram incluídos neste estudo transversal. Obtiveram-se registros de Holter ambulatorial durante 24 horas de todos os pacientes. A carga de CVP foi calculada como o número total de CVPs dividido pelo número de todos os complexos de QRS no tempo de registro total. A frequência de < 1% de CVPs/24 horas foi indicada como “grupo raro 1 (n = 32)”, 1–5% de CVPs/24 horas foi indicada como “grupo ocasional 2 (n = 36)” e > 5% de CVPs/24 horas foi indicada como “grupo frequente 3” (n = 32)”.

Os critérios de exclusão para todos os grupos foram: ondas T não confiáveis na ECG, fibrilação atrial, bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, doenças cardíacas valvulares graves ou moderadas, distúrbios tireoidianos, cardiomiopatias, doenças cardíacas congênitas, malignidade, hipertensão pulmonar, distúrbios eletrolíticos, síndromes coronárias agudas, insuficiência cardíaca, histórico de infarto do miocárdio, histórico de ponte aorto-coronária, marca-passo permanente implantado e defeito de movimento segmentar do ventrículo esquerdo na ecocardiografia. A aprovação

do comitê de ética local e o termo de consentimento foram obtidos de todos os pacientes.

Eletrocardiografia e registros do Holter

ECGs de 12 derivações foram obtidas em repouso numa taxa de amplitude de 10 mm/mV e 25 mm/seg (Cardiofax V; Nihon Kohden Corporation, Tóquio, Japão), com o paciente na posição decúbito dorsal. Todas as ECGs foram transferidas para um computador por meio de um escâner e, em seguida, utilizadas para a amplificação $\times 300\%$, utilizando-se o *software Paint*. Os registros de Holter foram realizados com gravadores Lifecard CF (Del Mar Reynolds Medical, Irvine, Estados Unidos). Os pacientes foram advertidos para não fumarem nem consumirem café e/ou álcool durante o registro do Holter. Mensuraram-se as medidas no computador por dois cardiologistas que estavam cegos com relação aos dados clínicos de cada paciente. A taquicardia ventricular (TV) foi definida como a escalação de, no mínimo, três ou mais CVPs consecutivas. O *couplet* ventricular (Cv) foi definido como a ordenação sequencial de duas CVPs.

O intervalo RR e a duração de QRS, QT e QTd foram medidos em todas as derivações. O QT foi definido como o período desde o início do QRS até o ponto em que a onda T retorna à linha isoeletrica. O valor médio de, no mínimo, duas leituras foi calculado para cada derivação. O QTc foi calculado utilizando-se a fórmula de Bazett:⁹ $QTc = QT/\sqrt{R}$ – intervalo R. O QTd foi definido como a diferença entre o intervalo de QT mais longo e o mais curto das 12 derivações. Indivíduos com ondas U em suas ECGs foram excluídos do estudo.

Na medida do intervalo Tp-e, os métodos de cauda e tangente podem ser utilizados, mas o primeiro é um preditor melhor de mortalidade do que o último.¹⁰ Desse modo, o método de cauda foi utilizado neste estudo. O método de cauda foi definido como o intervalo entre o pico até o fim da onda T ao ponto onde a onda alcançou a linha isoeletrica.⁹ A medida do intervalo Tp-e foi obtida das derivações V2 e V5, que foram corrigidas para a frequência cardíaca (cTp-e).¹¹ As relações Tp-e/QT foram calculadas com base nas medidas.

Exame ecocardiográfico

Todos os exames de ecocardiografia (General Electric Vivid S5, Milwaukee, Estados Unidos) foram realizados em todos os indivíduos, por um cardiologista experiente, utilizando-se um transdutor de 2.5–3.5 MHz na posição de decúbito ventral esquerda. Duas medições dimensionais e de Doppler pulsado foram obtidas utilizando-se os critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagens Cardiovasculares.¹² A fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) foi avaliada por intermédio do método de Simpson.

Análise estatística

Todos os testes foram realizados utilizando-se o PASW Statistics (SPSS 18.0 para Windows, Inc., Chicago, Estados Unidos). O teste de Shapiro–Wilk foi usado para avaliar a distribuição normal. As variáveis contínuas foram descritas como a média (\pm desvio padrão), e as variáveis categóricas, como a frequência (porcentagem). Compararam-se todos os parâmetros contínuos entre grupos por meio da ANOVA

one-way. O teste de Tukey *post hoc* foi empregado para verificar as diferenças significativas intergrupos. Os fatores categóricos foram comparados entre grupos por meio do teste de χ^2 para independência. As correlações entre as duas variáveis foram realizadas por meio da correlação de Pearson. A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar a associação entre a carga de CVP aumentada e variáveis independentes que se diferiam significativamente nas análises de correlação de Pearson ($p < 0,1$). Fez-se uma análise de regressão logística multivariada para demonstrar o efeito da presença de doença arterial coronariana (DAC) nos parâmetros de ECG. Foram considerados significativos valores $p < 0,05$.

Resultados

As características laboratoriais e demográficas da linha basal dos três grupos estão resumidas na Tabela 1. Não foi encontrada diferença significativa entre os três grupos com relação às características laboratoriais ou demográficas da linha basal. Alguns parâmetros da ECG ambulatorial e da linha basal entre os grupos são mostrados na Tabela 2.

De acordo com a comparação dos parâmetros de ECG entre os três grupos na derivação V2, o intervalo QT foi significativamente mais longo nos grupos 2 e 3 do que no grupo 1. O intervalo Tp-e no grupo 3 foi significativamente mais longo do que nos grupos 1 e 2. A relação Tp-e/QTc aumentou significativamente nos grupos 2 e 3 em comparação

com o grupo 1. Quando os grupos foram comparados, não houve diferença significativa no intervalo QTc nem na relação Tp-e/QT (Tabela 2).

Segundo a comparação dos parâmetros de ECG entre os três grupos na derivação V5, o intervalo QT foi significativamente mais longo no grupo 3 do que no grupo 1. O intervalo Tp-e foi significativamente mais longo no grupo 3 do que nos grupos 1 e 2. A relação Tp-e/QTc estava significativamente aumentada no grupo 3 quando comparada ao grupo 1. Quando os grupos foram comparados, não foi encontrada diferença significativa no intervalo QTc nem na relação Tp-e/QT (Tabela 2).

No total, 28 pacientes tinham DAC (7, 10 e 11 pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente). Lesões não graves que não causaram estreitamento significativo estavam evidentes nos relatórios angiográficos. A presença de DAC foi maior no grupo 3 do que nos grupos 1 e 2, mas não foi observada significância estatística ($p = 0,538$). Na análise de regressão logística multivariada, a DAC não teve efeito nos parâmetros da ECG. Observou-se Cv em 51 pacientes (9, 21 e 21 pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente) e TV em 26 pacientes (3, 11 e 12 pacientes nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente). A duração QTd do grupo 3 foi significativamente mais longa do que aquelas nos grupos 1 e 2 ($p = 0,001$, $p = 0,015$, respectivamente).

De acordo com o teste de correlação de Pearson, foram observadas correlações positivas entre a carga CVP e Tp-e (nas derivações V2 e V5) e Tp-e/QTc (nas derivações V2 e V5)

Tabela 1 – Características da linha basal e parâmetros laboratoriais e ecocardiográficos da população do estudo

Variáveis	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 36)	Grupo 3 (n = 32)	p*
Idade, anos	49,60 ± 16,50	51,40 ± 17,00	52,10 ± 12,90	0,805
Sexo feminino, n (%)	16,00 (50,00)	19,00 (52,80)	14,00 (43,80)	0,752
Índice de massa corpórea, kg/m ²	24,10 ± 2,50	23,60 ± 3,60	23,40 ± 4,40	0,657
Hipertensão, n (%)	8,00 (25,00)	12,00 (33,30)	10,00 (31,30)	0,743
Diabetes melito, n (%)	1,00 (3,10)	4,00 (11,10)	5,00 (15,60)	0,240
Doença arterial coronária, n (%)	7,00 (21,90)	10,00 (27,80)	11,00 (34,40)	0,538
Tabagismo, n (%)	6,00 (18,80)	5,00 (13,90)	7,00 (21,90)	0,687
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125,40 ± 15,40	125,10 ± 14,30	122,80 ± 14,00	0,737
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,70 ± 7,50	77,50 ± 8,10	76,70 ± 8,90	0,638
Fração de ejeção ventricular esquerda (%)	62,80 ± 3,70	61,30 ± 4,20	60,90 ± 4,70	0,167
Septo interventricular (mm)	9,80 ± 0,70	10,20 ± 0,80	10,00 ± 0,80	0,460
Creatinina, mg/dL	0,82 ± 0,22	0,85 ± 0,22	0,83 ± 0,21	0,816
Relação neutrófilo-linfócito	1,90 ± 0,57	2,36 ± 1,05	2,26 ± 1,67	0,267
Hemoglobina, gr/dL	14,60 ± 1,60	14,00 ± 1,40	14,20 ± 1,80	0,345
β-bloqueadores, n (%)	15,00 (46,90)	16,00 (44,40)	11,00 (34,40)	0,559
Inibidores de enzima conversora de angiotensina, n (%)	8,00 (25,00)	9,00 (25,00)	6,00 (18,80)	0,787
Bloqueadores de receptores de angiotensina, n (%)	4,00 (12,50)	5,00 (13,90)	4,00 (12,50)	0,981
Número de pacientes com Cv, n (%)	9,00 (28,10)	21,00 (58,30)	21,00 (65,60)	0,006
Número de pacientes com TV, n (%)	3,00 (9,40)	11,00 (30,60)	12,00 (37,50)	0,028

Cv: *couplet ventricular*; TV: *taquicardia ventricular*. Os dados estão apresentados como média ± DP ou n (%). Os valores p estatisticamente significativos estão mostrados em negrito. *Os testes de ANOVA e χ^2 foram realizados para estudar as diferenças entre os três grupos.

Tabela 2 – Parâmetros eletrocardiográficos de Holter ambulatorial e da linha basal da população do estudo

Variáveis	Grupo 1 (n = 32)	Grupo 2 (n = 36)	Grupo 3 (n = 32)	Valores p (grupos)*		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Frequência cardíaca máxima (batimentos/minuto)	123,60 ± 17,10	120,40 ± 20,10	116,80 ± 13,20	0,720	0,259	0,671
Frequência cardíaca mínima (batimentos/minuto)	58,90 ± 7,40	54,90 ± 8,60	57,10 ± 7,30	0,097	0,638	0,481
Frequência cardíaca média (batimentos/minuto)	73,40 ± 13,40	72,40 ± 14,60	73,90 ± 12,00	0,940	0,980	0,855
Número de CVPs (mediana/24 horas)	543,00 ± 288,00	2.779 ± 1.041	8.358 ± 2.911	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Número de CVPs (mediana/hora)	22,80 ± 12,40	117,50 ± 46,30	358,00 ± 125,20	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Percentual do número de CVP (24 h)	0,50 ± 0,23	2,76 ± 1,03	7,90 ± 2,72	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Derivação V2						
QT (ms)	358,00 ± 22,80	378,10 ± 35,50	387,00 ± 25,30	0,013	< 0,001	0,419
QTc (ms)	414,30 ± 32,20	410,50 ± 27,00	427,30 ± 33,80	0,867	0,222	0,071
Tp-e (ms)	94,30 ± 9,40	100,50 ± 9,70	106,50 ± 7,90	0,016	< 0,001	0,023
cTp-e (ms)	108,60 ± 14,80	110,00 ± 16,30	117,70 ± 11,50	0,923	0,038	0,079
Tp-e/QT	0,26 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,854	0,239	0,493
Tp-e/QTc	0,23 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,007	0,001	0,689
Derivação V5						
QT (ms)	363,70 ± 26,20	380,50 ± 41,50	389,30 ± 20,50	0,075	0,004	0,485
QTc (ms)	421,00 ± 37,00	413,00 ± 29,30	429,70 ± 29,10	0,554	0,524	0,084
Tp-e (ms)	91,30 ± 9,20	94,00 ± 12,20	101,10 ± 8,80	0,519	0,001	0,015
cTp-e (ms)	106,50 ± 15,10	102,3 ± 13,9	112,0 ± 14,0	0,453	0,280	0,018
Tp-e/QT	0,25 ± 0,02	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,03	0,895	0,372	0,163
Tp-e/QTc	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,03	0,24 ± 0,03	0,244	0,021	0,465
QTd (ms)	23,30 ± 6,40	26,3 ± 13,1	34,3 ± 13,4	0,537	0,001	0,015

QTc: QT corrigido; QTd: dispersão de QT; Tp-e: intervalo do pico-ao-final da onda T; cTp-e: Tp-e corrigido; ms: milissegundo; CVP: contração ventricular prematura; os dados estão apresentados como média ± DP. Valores p estatisticamente significativos estão em negrito; *o teste de ANOVA foi realizado para estudar as diferenças entre os três grupos. O teste de Tukey post hoc foi realizado após a ANOVA para estudar as diferenças entre grupos para o grupo 1 vs. grupo 2, grupo 1 vs. grupo 3 e grupo 2 vs. grupo 3.

($r = 0,476$, $p < 0,001$; $r = 0,395$, $p < 0,001$; $r = 0,296$, $p = 0,003$; e $r = 0,256$, $p = 0,010$, respectivamente) (Tabela 3, Figura 1). A Tabela 3 mostra os resultados das análises de regressão linear múltipla realizadas para identificar os parâmetros da ECG que afetam a carga da CVP. Desse modo, o intervalo Tp-e ($\beta = 1,318$, $p = 0,043$) e a relação Tp-e/QTc ($\beta = -405,136$, $p = 0,024$) na derivação V5 foram preditores independentes da carga de CVP.

Discussão

Neste estudo, demonstramos que o intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc foram significativamente mais altos em pacientes com carga de CVP mais alta do que naqueles pacientes com carga de CVP inferior. Além disso, encontrou-se correlação positiva entre esses marcadores e a frequência de CVP, no entanto não se viu associação entre a relação Tp-e/QT e a carga de CVP. O intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc na derivação V5 foram identificados como preditores independentes da carga de CVP aumentada. O prolongamento da duração da repolarização do miocárdio em pacientes com carga de CVP aumentada é importante, porque essa condição pode estar relacionada

a um risco aumentado de arritmia potencialmente fatal. Segundo nossos resultados, os parâmetros de repolarização do miocárdio deterioraram-se com a frequência de CVP crescente. Portanto, concluímos que tanto a frequência de CVP quanto o estágio da repolarização do miocárdio foram afetados por causas semelhantes.

CVPs idiopáticas, que são normalmente consideradas uma condição benigna em indivíduos saudáveis sem doença cardíaca estrutural, são formadas pela propagação do estímulo precoce, originário de um foco ectópico. As CVPs podem causar complicações sérias, tais como angina, síncope ou insuficiência cardíaca, quando o número de batimentos ectópicos aumenta.¹³⁻¹⁶ Embora as CVPs sejam conhecidas por serem benignas em indivíduos com um coração normal estruturalmente, elas têm sido conhecidas por causarem arritmias malignas em alguns casos, no entanto a significância clínica da frequência de CVP nesses indivíduos permanece incerta, já que não foram realizados estudos apropriados em seres humanos.¹⁷ Tilz et al.,¹⁸ chegaram à conclusão de que a fibrilação ventricular (FV) foi estimulada pelas CVPs após um desfibrilador cardioversor implantável ser utilizado em um paciente de 29 anos que foi ressuscitado após uma

Tabela 3 – Relação entre a carga das contrações prematuras ventriculares (CVPs) e os parâmetros clínicos e eletrocardiográficos

Variáveis	Carga de CVP			
	Coefficiente de correlação de Pearson	Valor p*	Coefficiente de regressão Beta	Valor p
Idade	-0,026	0,797	-	-
Sexo feminino	0,089	0,380	-	-
DAC	0,065	0,520	-	-
QTd	0,256	0,010	0,035	0,190
Derivação V2				
QT	0,362	< 0,001	0,067	0,749
QTc	0,243	0,015	0,148	0,382
Tp-e	0,476	< 0,001	-0,665	0,260
Tp-e/QT	0,171	0,088	-48,643	0,734
Tp-e/QTc	0,296	0,003	-366,464	0,059
Derivação V5				
QT	0,292	0,003	-0,151	0,449
QTc	0,173	0,085	-0,154	0,309
Tp-e	0,395	< 0,001	1,318	0,043
Tp-e/QT	0,185	0,066	-100,943	0,585
Tp-e/QTc	0,256	0,010	-405,136	0,024

QTc: QT corrigido; QTd: dispersão de QT; Tp-e: intervalo do pico ao fim da onda T; DAC: doença arterial coronariana. Análises de regressão linear e correlação de Pearson.

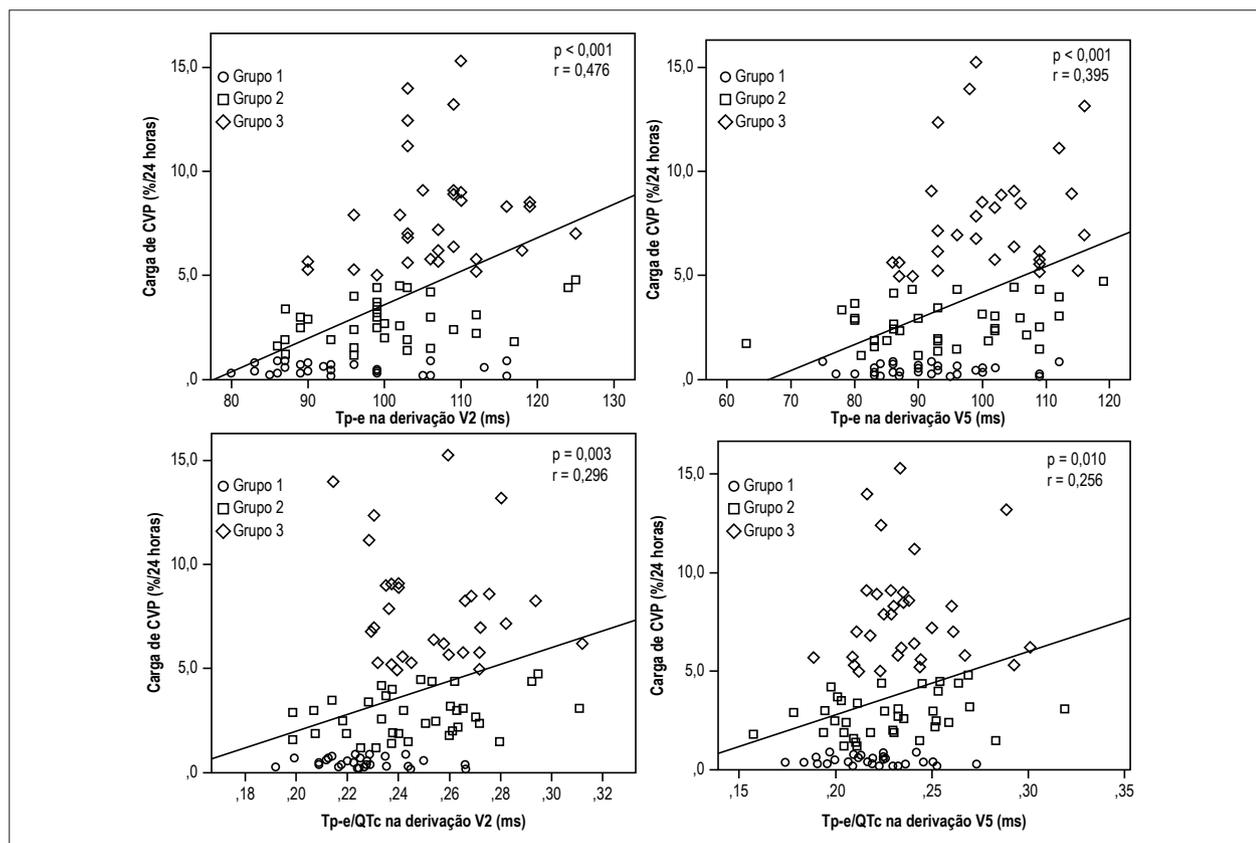


Figura 1 – Análise de dispersão da correlação entre o intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QTc (nas derivações V2 e V5) e a carga de CVP. Ms: milissegundos; QTc: QT corrigido; Tp-e: intervalo do pico ao fim da onda T; CVP: contração ventricular prematura.

parada cardíaca. Todos os exames, inclusive ecocardiografia, angiografia, teste de ajmalina e biópsia miocárdica, estavam normais. Ao mesmo tempo, alguns casos demonstraram que a TV polimórfica e a FV idiopática foram induzidas, pois CVPs específicas sem intervalos de acoplamentos curtos poderiam promover sobrecarga de cálcio intracelular.^{19,20} Em um estudo que avaliou os registros de 21 pacientes que passaram por parada cardíaca durante o registro da ECG ambulatorial, a frequência cardíaca e a frequência de CVP aumentaram antes do início da FV.²¹ Savelieva et al.,²² encontraram turbulência de QT significativa após a CVP em indivíduos com um coração saudável estruturalmente. Embora esses dados forneçam informações sobre a causa das arritmias malignas de CVP, eles não apontam informações suficientes sobre a importância da frequência de CVP.

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a relação entre CVP e arritmias potencialmente fatais. A CVP pode ter papel importante no início das arritmias cardíacas malignas. Diversos fatores, como tônus simpático aumentado, estado hemodinâmico alterado ou desequilíbrios dos eletrólitos (por exemplo, hipocalemia e hipercalcemia), que interrompem a estabilidade do miocárdio, podem causar transição de CVP para arritmia maligna.¹⁷ O tônus simpático aumentado por conta da ansiedade ou do estresse fisiológico pode causar a liberação de catecolaminas, tais como a adrenalina. Essa condição causa o fluxo de cálcio de um espaço extracelular para dentro das células de miócitos, aumentando a produção de adenosina monofosfato (AMP) cíclica (AMPC). A força de contração dos miócitos aumenta, e o miócito é rapidamente depolarizado. Por isso, os miócitos tornam-se mais sensíveis do que o normal e podem se depolarizar espontaneamente sem a depolarização do nódulo sinoauricular. Desse modo, a formação e a frequência de CVP podem aumentar.^{23,24} Armaganian et al.,²⁵ relataram a relação entre ativação simpática e pacientes com arritmias ventriculares e sugeriram a efetividade da denervação simpática renal pelo cateter para reduzir a carga arritmica.

Outro fator que aumenta a frequência de CVP é o consumo de cafeína em excesso. A cafeína, um inibidor de fosfodiesterase, é também um estimulador central que pode aumentar a atividade simpática e a concentração de cálcio intracelular, inibindo a enzima que catalisa a decomposição de AMPC. Estudos em animais mostraram que a administração de cafeína em altas doses pode induzir e aumentar a frequência de CVPs.^{26,27}

O prolongamento na dispersão da repolarização do miocárdio predispõe à arritmia ventricular maligna e tem importância prognóstica em termos de parada cardíaca (SCD). O prolongamento das durações QT e QTd pode estar associado com taquicardia ventricular polimórfica, *torsades de pointes* e SCD.^{28,29} Recentemente, alguns marcadores de repolarização do miocárdio, tais como intervalo Tp-e e relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc, foram relatados como úteis para prognosticar arritmias ventriculares letais em diversos transtornos clínicos sem doença cardíaca estrutural.^{7,30,31} O intervalo Tp-e é considerado um novo marcador de risco aumentado de SCD. Yamaguchi et al.,³² mostraram que o intervalo Tp-e é mais significativo do que QTd ou QTc em prever *torsades de pointes* em pacientes com síndrome de QT longa adquirida. Ao mesmo tempo, constatou-se que o

aumento no intervalo Tp-e e nas relações Tp-e/QT estava associado com a síndrome de Brugada.⁸ As relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc foram consideradas como relativamente mais constantes do que outros marcadores, pois não foram afetadas por mudanças na frequência cardíaca nem no peso corporal.⁹

Embora tenhamos observado aumento no intervalo Tp-e e nas relações Tp-e/QTc conforme a frequência de CVP se elevava, o aumento discreto na relação Tp-e/QT não foi estatisticamente significativo. Yayla et al.,³³ avaliaram os parâmetros de repolarização do miocárdio antes e após ablação por radiofrequência (RFA) em pacientes com carga de CVP superior a 5% em um registro do Holter de 24 horas. Após o procedimento bem-sucedido, o intervalo Tp-e, a relação Tp-e/QT e a relação Tp-e/QTc diminuíram significativamente mais do que antes do RFA (todos com $p < 0,001$). De acordo com esses dados, a alta detecção do intervalo Tp-e em pacientes com frequência de CVP aumentada sugere que o risco de arritmias malignas pode ser mais alto nesses pacientes. Em nosso estudo, arritmias malignas, tais como Cv e TV, foram observadas mais nos pacientes do grupo 3, o que está de acordo com as nossas previsões. Essa importante relação pode ser usada para seguir de perto e administrar o modo de tratamento dos pacientes com frequência de CVP aumentada.

Limitações do estudo

Nosso estudo tem diversas limitações importantes. Primeiramente, ele foi unicêntrico e incluiu um pequeno número de pacientes. Portanto, o poder estatístico foi limitado. Os resultados devem ser verificados em um estudo de coorte prospectiva maior. Em segundo lugar, por não termos outras medidas de Holter ambulatoriais, tais como variabilidade da frequência cardíaca e turbulência da frequência cardíaca, não foi possível excluir os efeitos dessas medidas na frequência de CVP. Em terceiro lugar, não tínhamos dados sobre as taxas de eventos cardíacos para este estudo, porque não conseguimos seguir os pacientes de modo prospectivo para futuros eventos arritmicos. Em quarto lugar, nosso objetivo foi registrar um perfil de pacientes relativamente jovens para excluir DAC oculta, no entanto abandonamos essa meta em função do número limitado de pacientes. Outros estudos compreensivos devem ser conduzidos com número maior de pacientes e período de seguimento mais longo para aumentar a consistência de nossos resultados.

Conclusões

O intervalo Tp-e e as relações Tp-e/QTc foram mais altos em pacientes com valor de CVP mais alto. Nosso estudo mostrou que é possível que CVPs tenham efeito negativo na repolarização do miocárdio. Essa interação pode resultar em um risco aumentado de arritmias malignas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Karaman K, Karayakali M, Arisoy A; Obtenção de dados: Karaman K, Akar O, Ozturk M, Yanik A, Yilmaz S; Análise e interpretação dos dados: Karaman K, Karayakali M, Arisoy A, Yilmaz S, Celik A; Análise estatística: Karaman K, Karayakali M, Arisoy A, Akar O, Celik A; Obtenção de financiamento: Karaman K, Arisoy A,

Akar O; Redação do manuscrito: Karaman K, Arisoy A, Yanik A; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Karaman K, Karayakali M, Ozturk M, Yanik A, Celik A.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Gaziosmanpasa University Faculty of Medicine sob o número de protocolo 83116987-252. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med*. 1985;312(4):193-7.
2. Cheriya P, He F, Peters I, Li X, Alagona P Jr, Wu C, et al. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death: the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):151-5.
3. Bogun F, Crawford T, Reich S, Koelling TM, Armstrong W, Good E, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. *Heart Rhythm*. 2007;4(7):863-7.
4. Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(5):430-3.
5. Topaloglu S, Aras D, Cagli K, Yildiz A, Cagirci G, Cay S, et al. Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract. *Heart Vessels*. 2007;22(5):328-34.
6. Moss AJ, Akiyama T. Prognostic significance of ventricular premature beats. *Cardiovasc Clin*. 1974;6(1):273-98.
7. Karaman K, Altunkas F, Çetin M, Karayakali M, Arisoy A, Akar I, et al. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tpe/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(4):338-44.
8. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567-74.
9. Antzelevitch C, Viskin S, Shimizu W, Yan G-X, Kowey P, Zhang L, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm*. 2007;4(8):1114-9.
10. Tatlisu MA, Özcan KS, Güngör B, Ekmekçi A, Çekirdekçi EI, Aruğarslan E, et al. Can the T-peak to T-end interval be a predictor of mortality in patients with ST elevation myocardial infarction? *Coron Artery Dis*. 2014;25(5):399-404.
11. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázaga F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and TpeakTend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1828-34.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
13. Simpson RJ Jr, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;143(3):535-40.
14. Wang K, Hodges M. The premature ventricular complex as a diagnostic aid. *Ann Intern Med*. 1992;117(9):766-70.
15. Shiraishi H, Ishibashi K, Urao N, Tsukamoto M, Hyogo M, Keira N, et al. A case of cardiomyopathy induced by premature ventricular complexes. *Circ J*. 2002;66(11):1065-7.
16. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(3):328-9.
17. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1187-97.
18. Tilz RR, Lin T, Makimoto H, Ouyang F. Successful epicardial ablation of electrical storms due to recurrent ventricular fibrillation triggered by premature ventricular contractions. *Heart Rhythm*. 2014;11(1):146-9.
19. Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Shoda M, Kautzner J, Arentz T, et al. Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibrillation. *Lancet*. 2002;359(9307):677-8.
20. Tsuchiya T, Nakagawa S, Yanagita Y, Fukunaga T. Transition from Purkinje fiber-related rapid polymorphic ventricular tachycardia to sustained monomorphic ventricular tachycardia in a patient with a structurally normal heart: a case report. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(1):102-5.
21. Nikolic G, Bishop RL, Singh JB. Sudden death recorded during Holter monitoring. *Circulation*. 1982;66(1):218-25.
22. Savelieva I, Wichterle D, Camm JA. QT-interval turbulence induced by atrial and ventricular extrastimuli in patients with ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005 Jan;28 Suppl 1:S187-92.
23. Adams JC, Srivathsan K, Shen WK. Advances in management of premature ventricular contractions. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(2):137-49.
24. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):229-36.
25. Armaganian LV, Staico R, Moreira DA, Lopes RD, Medeiros PT, Habib R, et al. 6-month outcomes in patients with implantable cardioverter-defibrillators undergoing renal sympathetic denervation for the treatment of refractory ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):984-90.

26. DeBacker G, Jacobs D, Prineas R, Crow R, Vilandre J, Kennedy H, et al. Ventricular premature contractions: a randomized non-drug intervention trial in normal men. *Circulation*. 1979;59(4):762-9.
27. Dobmeyer DJ, Stine RA, Leier CV, Greenberg R, Schaal SF. The arrhythmogenic effects of caffeine in human beings. *N Engl J Med*. 1983;308(14):814-6.
28. Sari İ, Zengin S, Özer O, Davutoğlu V, Yıldırım C, Aksoy M. Chronic carbon monoxide exposure increases electrocardiographic P-wave and QT dispersion. *Inhal Toxicol*. 2008;20(9):879-84.
29. Shimizu H, Ohnishi Y, Inoue T, Yokoyama M. QT and JT dispersion in patients with monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. *J Electrocardiol*. 2001;34(2):119-25.
30. Soyulu K, İnci S, Aksan G, Nar G, Yüksel EP, Ocal HS, et al. Evaluation of inhomogeneities of repolarization in patients with psoriasis vulgaris. *Arch Med Sci*. 2016;12(6):1225-31.
31. Kaplan O, Kurtoglu E, Nar G, Yasar E, Gozubuyuk C, Dogan C, et al. Evaluation of Electrocardiographic T-peak to T-end Interval in Subjects with Increased Epicardial Fat Tissue Thickness. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):566-72.
32. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci*. 2003;105(6):671-6.
33. Yayla Ç, Özcan F, Aras D, Turak O, Özeke Ö, Çay S, et al. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio before and after catheter ablation in patients with premature ventricular complexes. *Biomark Med*. 2017;11(4):339-46.

