

## Significado Clínico das Diferenças Estatísticas

### *Clinical Significance of Statistical Differences*

Luiz Maurino Abreu<sup>1,2</sup> 

Hospital dos Servidores do Estado, Cardiologia,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Estimulocor – Aval Clínica e Cardiológica,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Avaliação de Variáveis Eletrocardiográficas de Despolarização e Repolarização Ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1

Diabetes é uma condição crônica séria que ocorre quando o organismo não consegue produzir insulina (ou o faz em quantidade insuficiente) ou não consegue utilizar a insulina que produz, resultando em níveis elevados de glicose no sangue. O diabetes conhecido como do tipo 1 é causado por um conjunto de fatores genéticos, ambientais e autoimunes afetando as células beta pancreáticas produtoras de insulina.<sup>1</sup>

Valores aumentados da glicemia, mesmo abaixo do limiar de diagnóstico de diabetes, estão associados a complicações com grande impacto na morbimortalidade em pessoas com diabetes.<sup>2</sup> Revisões sistemáticas envolvendo 102 estudos prospectivos em diabéticos indicam que o risco relativo de doenças cardiovasculares (DCVs) está entre 1,6 e 2,6, sendo maior em jovens e ligeiramente maior nas mulheres.<sup>3</sup>

Dados publicados no recente Atlas da *International Diabetes Federation* (IDF Atlas) confirmam que o diabetes é uma das maiores emergências em saúde pública do século XXI. Em 2019, estima-se que 468 milhões de pessoas tenham diabetes e projeta-se para 2030, 578 milhões e para 2045 o alarmante número de 700 milhões. As estimativas impressionam: 135 milhões de casos acima de 65 anos de idade; mais de 1 milhão de crianças e adolescentes têm diabetes tipo 1; quatro milhões de óbitos relacionados ao diabetes em 2019 entre pessoas de 20 a 79 anos. Todos esses números com uma significativa variação entre as diversas regiões do mundo.<sup>4</sup>

A busca de marcadores de risco com o potencial de prever eventos adversos relacionados com diabetes é constante. O alto risco de mortalidade em indivíduos com diabetes não pode ser completamente explicado somente pelas DCVs ou pelos fatores de risco cardiovascular.<sup>5</sup>

Artigo de Inanir et al.,<sup>6</sup> neste número dos ABC analisa, de modo retrospectivo, eletrocardiogramas de pacientes portadores de diabetes tipo 1 sem comorbidades e sem qualquer medicação exceto a insulina, acompanhados no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário da

cidade de Bolu, Turquia. Os pacientes foram comparados a um grupo controle de não diabéticos pareados por idade, sexo e índice de massa corporal, ambos os grupos com menos de 45 anos. Os traçados foram analisados por dois cardiologistas cegos para as condições dos pacientes, com foco no período de despolarização/repolarização ventricular com os vários intervalos e suas correções pela frequência cardíaca e relações entre si. Foram calculados os intervalos QT, QTc, QTd, QTdc, Tp-e, JT e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc. Também foi analisada a correlação dessas variáveis com o tempo de doença e o valor de HgA1c. Os resultados apontaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, com o QTc de  $412,9 \pm 36$  ms versus  $384,2 \pm 24,6$  ms em diabéticos em comparação aos controles, respectivamente ( $p < 0,001$ ), e correlação com tempo de diabetes e níveis de HgA1c.

Existem na literatura vários estudos afirmando que um intervalo QT aumentado representa um gatilho para arritmias ventriculares e até mesmo morte súbita, com valor preditivo para mortalidade por todas as causas em indivíduos diabéticos e indivíduos não diabéticos. Entretanto, o QTc em uma população saudável incluída no Framingham Heart Study não foi preditivo de morte cardiovascular ou morte súbita cardíaca. Já outro estudo, em idosos saudáveis, QTc > 450 ms em homens e > 470 ms em mulheres foi fator de risco preditivo independente para morte súbita cardíaca.<sup>7,8</sup>

O The Polish Norwegian Study (PONS), com uma amostra de 11 068 participantes com idades entre 45 e 64 anos, distribuídos de acordo com seu status metabólico, mostrou que o intervalo QTc aumentou progressivamente, dos indivíduos com glicemia normal àqueles com tolerância à glicose diminuída, sendo ainda maiores naqueles com diabetes. Os autores concluíram que os resultados sugerem um metabolismo anormal da glicose afeta a repolarização ventricular independentemente de outros fatores de risco cardiovascular concomitantes ao diabetes.<sup>9</sup>

Uma revisão da literatura a partir de 1990 avaliando a associação entre QTc prolongado e risco de mortalidade cardiovascular e morte súbita incluiu sete estudos prospectivos com 36 031 indivíduos, onde 2677 (8,7%) apresentavam um QTc  $\geq 440$  ms. Nessa revisão qualitativa, não se identificou nenhuma associação definitiva entre o intervalo QTc e mortalidade ou morbidade cardiovascular, exceto, sem muita consistência, naqueles com doença cardiovascular prévia. A falta de coerência dos achados entre os vários subgrupos ressalta a probabilidade que o acaso, vieses e/ou fatores de confusão sejam explicações plausíveis para tais discordâncias. Além disso, o número pequeno da amostra em cada estudo reduz poder, e contribui para a imprecisão das medidas, dados

### Palavras-chave

Diabetes Mellitus/complicações; Fatores de Risco; Prevenção e Controle; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia/métodos; Interpretação Estatística de Dados.

**Correspondência:** Luiz Maurino Abreu •

Estimulocor - Aval Clínica e Cardiológica, Av Ataulfo de Paiva 135/1502, Leblon, Rio de Janeiro – Brasil

E-mail: lmaurino@globo.com, lmaurino@cardiol.br

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20200006>

os desafios técnicos e tempo de seguimento dos pacientes, além de outros fatores não controlados. Ainda, existem variações entre os protocolos usados para se obter e analisar medidas nos traçados eletrocardiográficos. Quando se utiliza somente um registro, fica clara a variabilidade individual do intervalo QTc no período de 24 horas. Contudo, tirar conclusões a partir de medidas obtidas em um só momento acerca de eventos clínicos que geralmente ocorrem anos depois ignora diversos outros fatores comuns nesta população. A observação de que pacientes com intervalo QTc  $\geq 440$  ms têm maior risco de mortalidade total ou cardiovascular em comparação àqueles com valores menores pode refletir o papel do QTc como marcador de doença cardiovascular ainda subclínica. Nesta análise, nenhum dos sete estudos foi desenhado para testar a hipótese de que o intervalo QTc esteja associado à mortalidade total ou cardiovascular. Assim, fatores de confusão decorrentes de variáveis não coletadas ou desconhecidas podem ter influenciado os resultados em qualquer direção.<sup>10</sup>

A dispersão do QT (QTd) é definida como a diferença entre o maior e menor intervalo QT em qualquer das derivações medidas. O baixo número de derivações foi certamente a principal causa da falta de reprodutibilidade repetidamente demonstrada em vários trabalhos que analisam essa medida, tornando difícil estabelecer seu significado clínico principalmente em pacientes sem doença cardíaca conhecida.<sup>11</sup>

O uso de tecnologias que permitem um maior número de derivações e registros, com tempo prolongado, e análise de vários registros em momentos diferentes é uma tendência em estudos que exploram os períodos de despolarização/repolarização. Estudo utilizando sistema de mapeamento de superfície (*body surface mapping*), o intervalo QT foi medido em 80 derivações torácicas unipolares, mostrando valores de QTc  $415,2 \pm 4,1$  ms em DM 1 e  $401,4 \pm 6,6$  ms nos controles (NS).<sup>12</sup> O método permite a análise do eletrocardiograma, do vetocardiograma, e o mapeamento da despolarização/repolarização de forma mais detalhada.<sup>13</sup> A vantagem desse procedimento é sua melhor amostragem espacial, permitido que anormalidades difíceis de serem detectadas e medidas usando-se a abordagem de 12 derivações possam ser mais bem definidas com os eletrodos adicionais.

Nos anos 90, em nosso Serviço de Cardiologia do Hospital Federal dos Servidores do Estado, tivemos a oportunidade de utilizar o sistema e colecionar uma amostra de nossos pacientes que foi apresentada em um congresso científico em Karlovy Vary, República Tcheca, país em que o método é bastante utilizado na Charles University em Praga. Deste centro, foi publicada uma importante revisão em 2015 analisando alterações eletrocardiográfica no diabetes, revelando taquicardia, encurtamento de QRS e QT, aumento da dispersão de QT, redução da amplitude de ondas de despolarização, tempo de ativação reduzido do miocárdio ventricular e achatamento das ondas T confirmado pelo menor valor máximo e mínimo nos mapas de repolarização isopotencial da superfície corporal. A maioria dessas alterações é ainda mais pronunciada em pacientes com neuropatia autonômica cardíaca. A comparação com alterações eletrocardiográficas em outras doenças sugere que aquelas presentes nos pacientes com diabetes não são específicas e são causadas por um aumento no tônus do sistema nervoso simpático, o que foi indiretamente confirmado pelos achados de variabilidade da frequência cardíaca nesses pacientes.<sup>14</sup>

Como podemos ver, a obtenção de medidas do período despolarização/repolarização tem uma longa história e constantes desafios. Algumas das disparidades nas interpretações dos achados surgem das inconsistências das medidas obtidas. Os inúmeros fatores envolvidos na imprecisão das medidas do QT e suas repercussões como preditores no contexto clínico tornam difícil avaliar o significado de pequenas alterações do QT mesmo quando estatisticamente significativas.

Em resumo, com base nessas observações, não podemos afirmar que alterações de despolarização/repolarização estimadas por traçados eletrocardiográficos possam ser utilizadas como preditores de mortalidade e desfechos cardiovasculares na população geral e em diabéticos aparentemente saudáveis. Mais pesquisas são necessárias, que devem incluir novas tecnologias para medidas seriadas desses intervalos e sua aferição por um laboratório central de eletrocardiografia. Tais estudos devem ser delineados especificamente para testar a hipótese de que essas alterações de despolarização/repolarização estão associadas com mortalidade cardiovascular.

## Referências

1. World Health Organization (WHO) and International Diabetes Federation (IDF). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016. [Cited in 2019 Dec 13] Available at: [https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/).
2. Gerstein HC. Diabetes: Dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(9):508-10.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019. [Cited in 2019 Dec 13]. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>.
5. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2503-9.
6. Inanir M, Guves Y, Sincer I, Erdal E. Avaliação de variáveis eletrocardiográficas de despolarização e repolarização ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):275-280.
7. Goldberg RJ, Bengson J, Chen Z, Anderson K, Locate E, Lew D. Duration of QT interval nad total and cardiovascular mortality in health persons (the Framingham hearth study experience) *Am J Cardiol* .1991;67(1):55.
8. Straus SMJM, Kors JÁ, De Bruin MI: Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults, *J Am Coll Cardiol*.2006;47(2):362-7.
9. Vaidean G, Vansal S, Manczuk M, Williams J. Heart-rate corrected QT interval prolongation in impaired fasting glucose and type 2 diabetes: The Polish Norwegian Study (PONS). *The FASEB Journal*. 2017; 31(1\_ Suppl):686.
10. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QT interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):943-8.
11. Kautzner J, Autzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short and long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*.1994;17:92-37.
12. Janickova-Zdarska D, Peliskova P, Charvat J, Mlcek M, Medova E, Kitnar O: ECG Body Surface Mapping (BSM) in type 1 diabetic patients. *Physiol Res*. 2007;56:403-10.
13. Ziad I, Miller JM, Zipes DP. *Clinical arrhythmology and electrophysiology* . 3rd ed. Canada:Elsevier; 2019. p.57-99.
14. Kittnar O: *Electrocardiographic changes in Diabetes Mellitus ( Review )* . *Physiol Res*. 2015; 64 (Suppl. 5): S559-S566.

