

## TpTe e TpTe/QT: novos marcadores para prever morte súbita cardíaca na DRT?

TpTe and TpTe/QT: novel markers to predict sudden cardiac death in ESRD?

### Autores

Basil M. Saour<sup>1,2,3</sup>  
 Jeffrey H. Wang<sup>4</sup>  
 Michael P. Lavelle<sup>1</sup>  
 Roy O. Mathew<sup>5</sup>  
 Mandeep S. Sidhu<sup>2,3</sup>  
 William E. Boden<sup>2,3</sup>  
 Joseph D. Sacco<sup>2,3</sup>  
 Eric J. Costanzo<sup>6</sup>  
 Mohammad A. Hossain<sup>6</sup>  
 Tuhsar Vachharanji<sup>7</sup>  
 Anas Alrafeae<sup>6</sup>  
 Arif Asif<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Albany Medical College, Albany, NY, USA.

<sup>2</sup> Stratton VA Medical Center, Department of Medicine, Division of Cardiology, Albany, NY, USA.

<sup>3</sup> Albany Medical College, Department of Medicine, Division of Cardiology, Albany, NY, USA.

<sup>4</sup> Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Division of Nephrology, Minneapolis, MN, USA.

<sup>5</sup> WJB Dorn VA Medical Center, Department of Medicine, Division of Nephrology, Columbia, SC, USA.

<sup>6</sup> Jersey Shore University Medical College, Seton Hall Hackensack-Meridian School of Medicine, Department of Medicine, Neptune, New Jersey, USA.

<sup>7</sup> Salisbury VA Health Care System, Department of Nephrology, North Carolina, USA.

Data de submissão: 12/08/2017.

Data de aprovação: 28/05/2018.

### Correspondência para:

Arif Asif.  
 E-mail: arif.asif@hackensackmeridian.org

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2017-0021

### RESUMO

**Introdução:** Marcadores confiáveis para prever morte súbita cardíaca (MSC) em pacientes com doença renal terminal (DRT) permanecem elusivos, mas os parâmetros do ecocardiograma (ECG) podem ajudar a estratificar os pacientes. Devido a seus papéis como marcadores para a dispersão miocárdica, especialmente em populações de alto risco, como aquelas com síndrome de Brugada, nós hipotetizamos que o intervalo pico da onda T ao final da onda T (TpTe) e TpTe/QT são fatores de risco independentes para MSC na DRT. **Métodos:** Revisão retrospectiva do prontuário foi realizada em uma coorte de pacientes com DRT iniciando a hemodiálise. Os pacientes eram veteranos de guerra americanos que utilizavam os centros médicos do Veterans Affairs para atendimento médico. A idade média de todos os participantes foi de 66 anos e a maioria era do sexo masculino, consistente com uma população veterana dos EUA. ECGs que foram realizados dentro de 18 meses após o início da diálise, e foram avaliados manualmente para TpTe e TpTe/QT. Os desfechos primários foram MSC e mortalidade por todas as causas, e estes foram avaliados até 5 anos após o início da diálise. **Resultados:** Após o critério de exclusão, foram identificados 205 pacientes, dos quais 94 com TpTe prolongado e 61 com intervalo TpTe/QT prolongado (não mutuamente exclusivo). A mortalidade geral foi de 70,2% em 5 anos e a MSC foi de 15,2%. Nenhuma diferença significativa foi observada nos desfechos primários ao se avaliar o TpTe (MSC: prolongado 16,0% versus normal 14,4%,  $p = 0,73$ ; mortalidade por todas as causas: prolongado 55,3% versus normal 47,7%,  $p = 0,43$ ). Da mesma forma, nenhuma diferença significativa foi encontrada para TpTe/QT (MSC: prolongado 15,4% versus normal 15,0%,  $p = 0,51$ ; mortalidade por todas as causas: prolongado 80,7% versus normal 66,7%,  $p = 0,39$ ). **Conclusões:** Em pacientes com insuficiência

### ABSTRACT

**Introduction:** Reliable markers to predict sudden cardiac death (SCD) in patients with end stage renal disease (ESRD) remain elusive, but echocardiogram (ECG) parameters may help stratify patients. Given their roles as markers for myocardial dispersion especially in high risk populations such as those with Brugada syndrome, we hypothesized that the Tpeak to Tend (TpTe) interval and TpTe/QT are independent risk factors for SCD in ESRD. **Methods:** Retrospective chart review was conducted on a cohort of patients with ESRD starting hemodialysis. Patients were US veterans who utilized the Veterans Affairs medical centers for health care. Average age of all participants was 66 years and the majority were males, consistent with a US veteran population. ECGs that were performed within 18 months of dialysis initiation were manually evaluated for TpTe and TpTe/QT. The primary outcomes were SCD and all-cause mortality, and these were assessed up to 5 years following dialysis initiation. **Results:** After exclusion criteria, 205 patients were identified, of whom 94 had a prolonged TpTe, and 61 had a prolonged TpTe/QT interval (not mutually exclusive). Overall mortality was 70.2% at 5 years and SCD was 15.2%. No significant difference was observed in the primary outcomes when examining TpTe (SCD: prolonged 16.0% vs. normal 14.4%,  $p=0.73$ ; all-cause mortality: prolonged 55.3% vs. normal 47.7%,  $p=0.43$ ). Likewise, no significant difference was found for TpTe/QT (SCD: prolonged 15.4% vs. normal 15.0%,  $p=0.51$ ; all-cause mortality: prolonged 80.7% vs. normal 66.7%,  $p=0.39$ ). **Conclusions:** In ESRD patients on hemodialysis, prolonged TpTe or TpTe/QT was not as-

renal terminal em hemodiálise, TpTe ou TpTe/QT prolongados não foram associados a um aumento significativo da morte súbita ou mortalidade por todas as causas.

**Palavras-chave:** Morte Súbita; Falência Renal Crônica; TpTe.

sociated with a significant increase in SCD or all-cause mortality.

**Keywords:** Death, Sudden; Kidney Failure, Chronic; TpTe.

## INTRODUÇÃO

A morte súbita cardíaca (MSC) é a principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal terminal (DRT) tratados com hemodiálise, sendo responsável por 26,9% de todas as mortes nessa população.<sup>1</sup> Nos Estados Unidos, a incidência de MSC na população geral é DE 53/100.000; os fatores de risco primários identificáveis são função sistólica reduzida com fração de ejeção do ventrículo esquerdo deprimida ou história de parada cardíaca súbita prévia.<sup>2-4</sup> Essas características não apresentam a mesma capacidade preditiva na doença renal terminal. Bleyer et al. relataram que 75% dos pacientes em diálise que faleceram de MSC apresentam uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo > 35% .<sup>5</sup> Até o momento, não há um marcador confiável de estratificação de risco para identificar pacientes em diálise com alto risco arritmico de parada cardíaca súbita.<sup>5-7</sup>

Os esforços atuais que visam identificar os marcadores de estratificação de risco da MSC têm se concentrado nos dados do ECG. Na população geral, achados de ECG com evidência validada para apoiar a prevenção primária de MSC com um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) são aqueles ligados a uma cardiomiopatia subjacente ou função iônica comprometida, como o padrão de Brugada, Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito com uma onda Épsilon ou QT prolongado.<sup>8</sup> Os deslocamentos de eletrólitos e de fluidos durante a hemodiálise, combinados com o aumento da prevalência de miofibrose nessa população, parecem predispor os indivíduos a arritmias ventriculares, que podem se manifestar como desequilíbrios nos parâmetros do ECG.<sup>6,9</sup> Alterações, como intervalos prolongados de PR, QRS ou QTc, podem ser preditores de risco independentes para morte cardiovascular (CV) em pacientes com doença renal crônica.<sup>10-12</sup>

Os intervalos Tpeak-Tend (TpTe) e TpTe/QT são marcadores de ECG da arritmogênese, que refletem o grau de heterogeneidade da repolarização no miocárdio.<sup>13</sup> Na população geral, um TpTe prolongado está associado a um risco duas vezes maior de MSC.<sup>14</sup>

Além disso, TpTe prolongado ou intervalos TpTe/QT prolongados têm demonstrado utilidade potencial para prever a MSC em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, síndrome do QT longo e submetidos à intervenção coronária percutânea.<sup>15,16</sup> Embora a hemodiálise tenha demonstrado prolongar o intervalo TpTe, nenhum estudo avaliou a capacidade preditiva de um intervalo TpTe basal em pacientes com DRT.<sup>17</sup> Hipotetizamos que TpTe e TpTe/QT sejam fatores de risco independentes para MSC na DRT. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico de TpTe e TpTe/QT para MSC em pacientes com doença renal terminal, independente do mecanismo de prolongamento do intervalo TpTe.

## MÉTODOS

### POPULAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo de coorte retrospectivo incluiu veteranos com DRT de 5 centros médicos de veteranos de guerra do norte do estado de Nova Iorque. Todos os dados foram obtidos a partir de informações clínicas que já foram coletadas e armazenadas no banco de dados dos centros médicos de veteranos, nenhum paciente foi formalmente entrevistado ou examinado, pois o estudo era de natureza retrospectiva. Todos os pacientes consecutivos que iniciaram a hemodiálise ambulatorial no centro entre 1 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2007 e dialisados por pelo menos 90 dias foram incluídos.

Embora seja rotina que um eletrocardiograma seja realizado antes do início da hemodiálise, isso infelizmente nem sempre é feito em nossa amostra de pacientes. Além disso, dada a natureza dinâmica dos ECGs em pacientes, especialmente naqueles com doença renal avançada, o primeiro ECG que foi examinado muitas vezes não foi interpretável para a avaliação do segmento TpTe. Assim, definimos o ECG “basal” como o primeiro ECG adequado após o início da diálise.

Os critérios de inclusão foram idade > 18 anos e ECG dentro de 18 meses após o início da diálise. Os critérios de exclusão foram pacientes não dialisados

no período do estudo, falta de dados sobre o início da diálise, ECG inadequado (não em ritmo sinusal, má qualidade técnica, bloqueio de ramo esquerdo, QRS > 120ms), CDI pré-existente ou marca-passo permanente (MPC), gravidez, transplante renal, ou tratados com hemodiálise peritoneal ou domiciliar.

O Conselho de Revisão Institucional do Albay Stratton VA Medical Center e o Comitê de Pesquisa e Desenvolvimento aprovaram este estudo sob revisão acelerada.

#### ANÁLISE ELETROCARDIOGRÁFICA

Os ECGs foram analisados a 25 mm/s de velocidade do papel e 10 mm/mV de amplitude. Todas as medidas foram realizadas por um cardiologista certificado. Os parâmetros da linha de base do ECG incluíram medições manuais do segmento TpTe e intervalo QT. O TpTe foi calculado a partir da diferença do intervalo QT e do complexo QRS para o intervalo Tpeak (Figura 1). O intervalo QT foi medido desde o início do complexo QRS até o final da onda T. O intervalo QT corrigido (QTc) foi obtido pela fórmula de Bazett (intervalo QTc = QT/ $\sqrt{RR}$ ). Um segmento TpTe prolongado foi definido como > 85 ms, enquanto um segmento TpTe/QT prolongado foi definido como > 0.25.<sup>14</sup> O eixo, presença de hipertrofia ventricular esquerda (via critério de Sokolow-Lyon), bloqueio de ramo direito, intraventricular não específico, atraso de condução e bloqueio fascicular anterior ou posterior esquerdo foram registrados. A duração do QRS, a frequência cardíaca e o intervalo PR foram obtidos a partir da medição computadorizada de ECG. De acordo com estudos anteriores, o eletrodo V5 foi usado para as medições.<sup>14-16</sup> Se V5 não fosse interpretável, usaríamos o V4, depois o V6.

#### ANÁLISE DE POTÊNCIA

Não há relato prévio na literatura sobre a taxa de MSC em pacientes em diálise com intervalo TpTe normal para orientar o cálculo do tamanho da amostra. Embora reconheçamos que os pacientes com doença renal terminal representem um substrato diferente da população geral, usando dados da população geral, estimamos que um paciente em diálise com TpTe normal tenha 19% de probabilidade de morrer de MSC 5 anos após o início da diálise.<sup>14</sup> Hipotetizamos que ter um intervalo TpTe prolongado aumenta em 5 vezes a probabilidade de MSC em 2,2 vezes. Assim, se tivéssemos 2 controles

por caso, precisaríamos de 135 pacientes (45 com TpTe prolongada e 90 com TpTe não-prolongado) para rejeitar a hipótese nula com poder de 0,8. A probabilidade de erro tipo 1 associada a este teste de hipótese nula é de 0,05. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o Power and Sample Size Program 3.0 (Vanderbilt University, Nashville, TN).

#### ADJUDICAÇÃO DE MORTE SÚBITA CARDÍACA

O status de mortalidade e a causa da morte foram obtidos do formulário 2746 de notificações de morte do Centers for Medicare and Medicaid Services, através de uma solicitação de dados ao registro do Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos. Morte por arritmia cardíaca ou parada cardíaca, causa desconhecida, foi considerada critério de inclusão para MSC. Os resultados foram avaliados até um máximo de 5 anos após o início do tratamento com hemodiálise.

#### ANÁLISE DE DADOS

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o SigmaPlot 12 (San Jose, CA). As características basais entre indivíduos com um TpTe prolongado (e TpTe/QT) foram comparadas usando o teste-t de Student não pareado bicaudal para variáveis contínuas, e o teste  $\chi^2$  de Pearson para dados categóricos. A análise de tempo para evento foi realizada usando o método de Kaplan-Meier com teste de log-rank. Significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

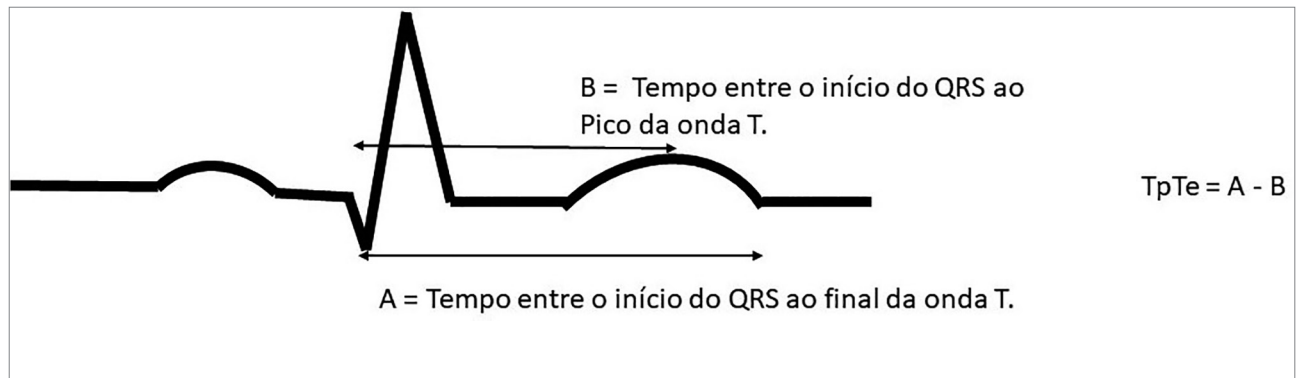
#### SELEÇÃO DE PACIENTES

A pesquisa inicial do banco de dados do VA resultou em 402 pacientes. Após critérios de exclusão, 205 indivíduos permaneceram. As principais razões para a exclusão foram a ausência de um ECG aceitável dentro de 18 meses após o início da diálise (N = 59), uso de diálise peritoneal (N = 36) e ECG tecnicamente inadequado (N = 37) (Figura 2). Dos 205 que permaneceram, 94 tinham um TpTe prolongado, enquanto 61 tiveram um TpTe/QT prolongado.

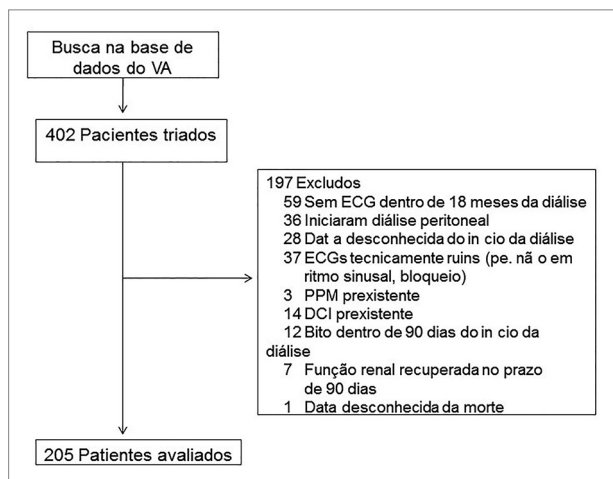
#### CARACTERÍSTICAS BASAIS

Dos 205 pacientes identificados, 99,5% eram do sexo masculino, 66,8% eram caucasianos e a média de idade foi de 66,6 +/- 12,3 anos (Tabela 1). A duração média em diálise antes do primeiro ECG a ser obtido foi de 104 +/- 11,7 dias.

**Figura 1.** Representação pictórica ilustrando como o TpTe foi calculado.



**Figura 2.** Seleção de pacientes.



#### TPTE NORMAL VS. PROLONGADO

Os caucasianos foram mais propensos a ter intervalos TpTe prolongados (66/137 [48%] normais *vs.* 71/137 [52%] prolongados,  $p = 0,022$ ), enquanto não houve diferença estatisticamente significativa no número de afro-americanos com TpTe ou TpTe/QT prolongado ou normal. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes com TpTe prolongado ou normal com hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva ou outras comorbidades (Tabela 1). A duração do QRS foi significativamente maior no grupo com TpTe prolongado comparado ao TpTe normal (98 ms *vs.* 90 ms,  $p = 0,01$ ). Não houve diferença estatística entre os grupos TpTe normal ou prolongado em relação a qualquer outro parâmetro do ECG avaliado.

#### TPTE/QT NORMAL VS. PROLONGADO

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes TpTe/QT normais e prolongados em qualquer condição demográfica ou co-mórbida

(Tabela 1). Em contraste com as comparações TpTe, não houve diferença na distribuição da categoria étnica entre os grupos TpTe/QT e TpTe/QT normais. A duração do QRS foi significativamente maior no grupo TpTe/QT prolongado (98 ms prolongados *vs.* 92 ms normais,  $p = 0,046$ ), mas nenhum outro parâmetro do ECG foi significativamente diferente entre os dois grupos.

#### RESULTADOS - TPTE NORMAL VS. PROLONGADO

Os indivíduos foram seguidos por uma média de 3,5 anos. Os tempos médios de sobrevivência para pacientes com intervalo TpTe normal e prolongado após o início da diálise foram de 2,91 e 2,83 anos, respectivamente (Figura 3A). Nenhuma diferença significativa foi observada nas taxas de MSC ou mortalidade por todas as causas entre os pacientes com TpTe prolongado em comparação com um intervalo normal (Figuras 3a e 3b). Mortalidade por todas as causas em pacientes com um TpTe *vs.* normal prolongado foi de 72,3 *vs.* 68,5% ( $p = 0,76$ ). MSC em pacientes com TpTe prolongado *vs.* normal foi de 16,0 *vs.* 14,4% ( $p = 0,52$ ).

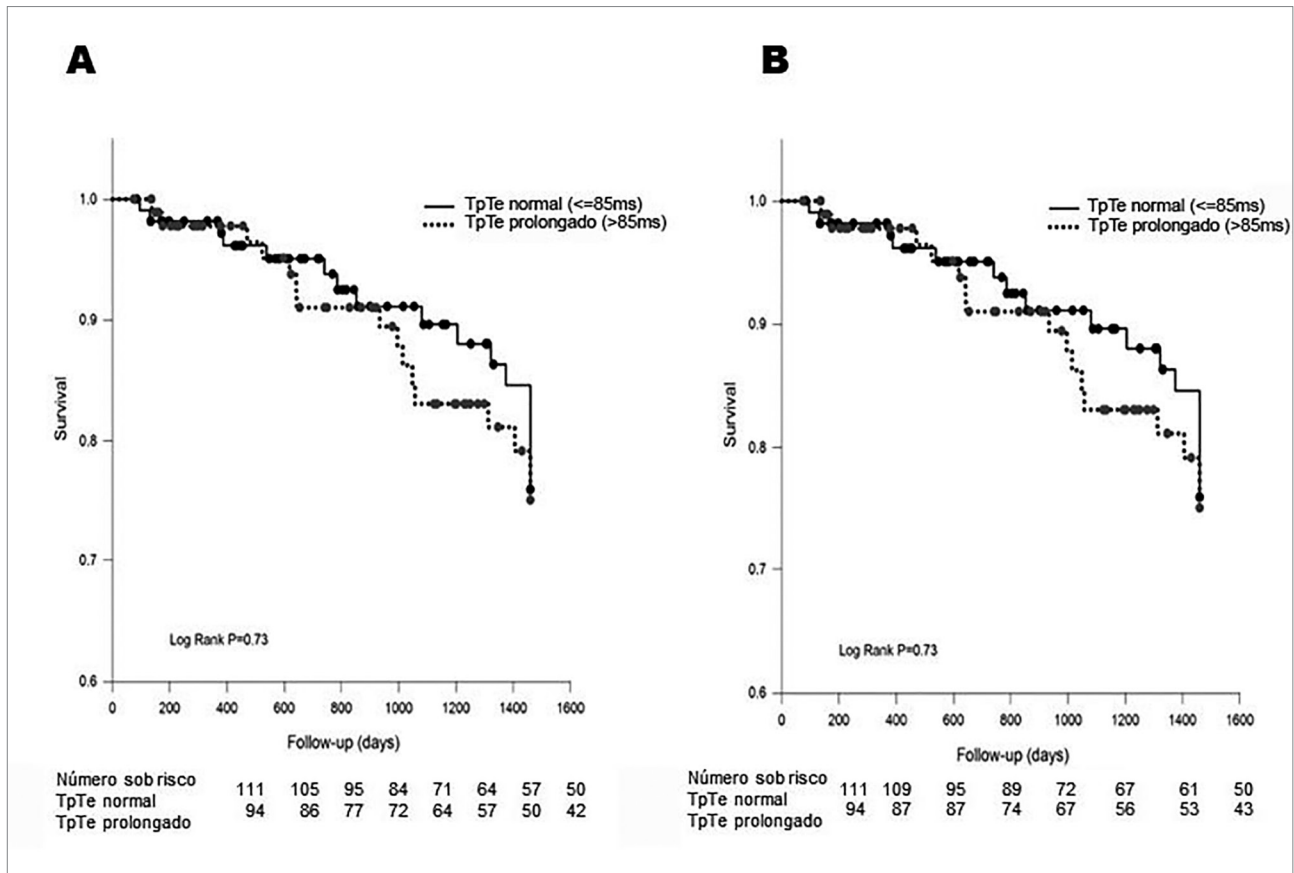
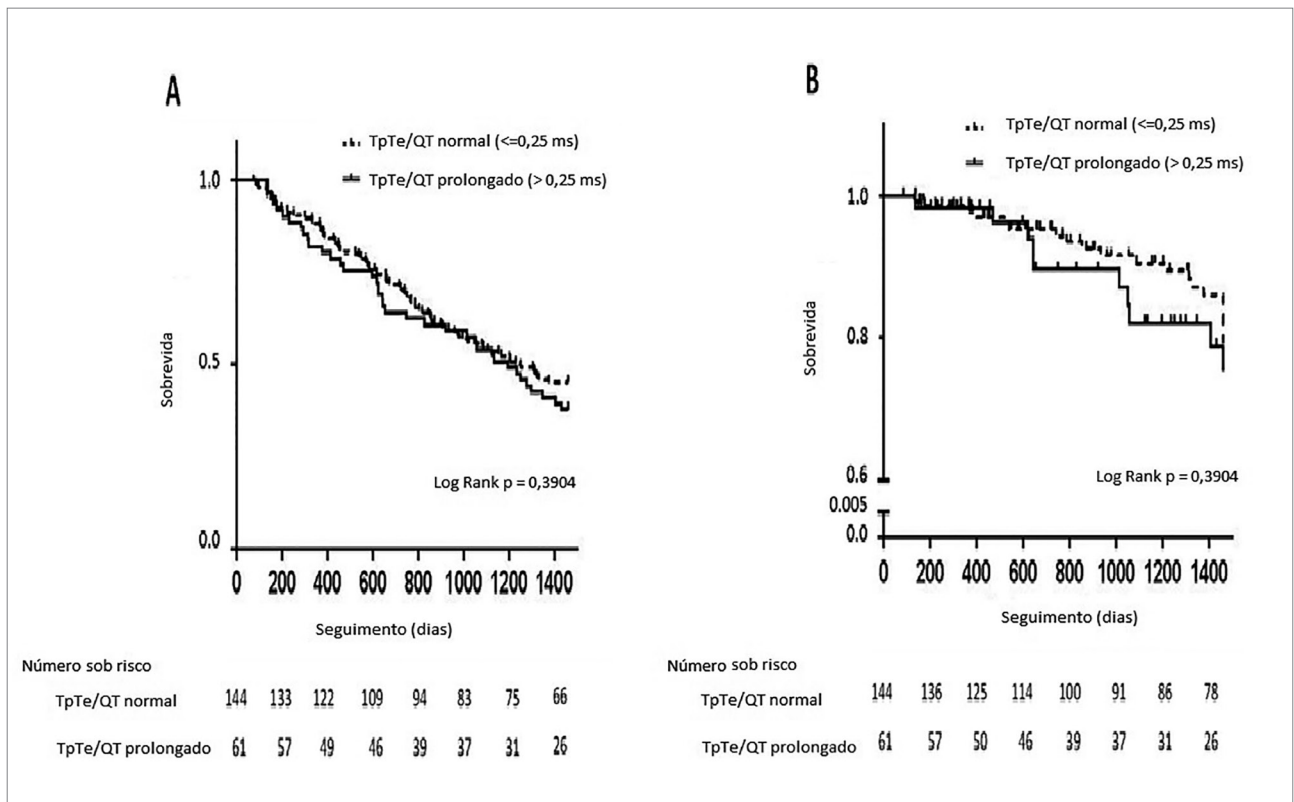
#### RESULTADOS - TPTE/QT NORMAIS VS. PROLONGADOS

O tempo médio de sobrevivência para pacientes com intervalo TpTe / QT normal e prolongado foi de 2,94 e 2,67 anos, respectivamente. Mais uma vez, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de MSC ou mortalidade por todas as causas entre os grupos TpTe/QT normais e prolongados. A mortalidade por todas as causas foi de 68,8 *vs.* 70,8% nos pacientes com TpTe/QT prolongado em comparação ao TpTe/QT normal ( $p = 0,26$ ) (Figura 4A). MSC esteve presente em 13,1 *vs.* 16% de pacientes com TpTe/QT prolongado em comparação com TpTe/QT normal ( $p = 0,51$ ) (Figura 4B).

**TABELA 1** DADOS DEMOGRÁFICOS BÁSIS. DADOS RELATADOS COMO MÉDIA ± DP, A MENOS QUANDO MENCIONADO O CONTRÁRIO

	Todos (n = 205)	TpTe normal (n = 111)	TpTe Prolongado (n = 94)	Valor de p (Normal vs. Prolongado pTpTe)	TpTe/QT normal (n = 144)	TpTe/QT prolongado (n = 61)	Valor de p (TpTe/QT Normal vs. Prolongado)
Idade, anos	66,6 ± 12,3	65,9 ± 12,4	67,3 ± 12,2	0,40	65,7 + 1,1	67,5 + 1,5	0,36
Gênero, homens (%)	99,5	100	98,9	0,93	100	98,4	0,66
Tempo até o ECG, dias	104 ± 11,7	95 ± 11,9	115 ± 11,4	0,069	94 + 9,6	128 + 15,3	0,055
Etnia, n (%)							
Branco	137 (66,8)	66 (59,5)	71 (75,5)	0,022	93 (64,6)	44 (72,1)	0,58
Negros	61 (29,8)	41 (36,9)	20 (21,3)	0,18	45 (31,3)	15 (24,6)	0,55
Causa da DRT, n (%)							
Nefropatia diabética	94 (45,9)	51 (45,9)	43 (45,7)		64 (44,4)	30 (49,2)	
Hipertensão	24 (11,7)	15 (13,5)	9 (9,6)		18 (12,5)	6 (9,8)	
Doença glomerular	22 (10,7)	11 (9,9)	11 (11,7)		17 (11,8)	5 (8,2)	
Lesão renal aguda	15 (7,3)	10 (9)	5 (5,3)		12 (8,3)	3 (5)	
Obstrução	8 (3,9)	2 (1,8)	6 (6,4)		4 (2,8)	4 (4,9)	
Nefropatia isquêmica	5 (2,4)	5 (4,5)	0 (0)		5 (3,5)	0 (0)	
Rim policístico	5 (2,4)	3 (2,7)	2 (2,1)		3 (2,1)	2 (3,3)	
Desconhecido/Outro	32 (15,6)	14 (12,6)	18 (19,2)		21 (14,6)	11 (18)	
ECG (média, 95% IC)							
Intervalo PR		170 (152, 194)	168 (151, 194)	0,99	172 (152, 194)	166 (148, 194)	0,47
Duração QRS, ms		90 (84, 102)	98 (89,5, 112)	0,01	92 (84, 102)	98 (90, 114)	0,05
Hipertrofia ventricular esquerda, n (%)		8 (7,2)	12 (12,8)	0,27	12 (8,3)	8 (13,1)	0,41
Bloqueio fascicular		9 (8,1)	9 (9,6)	0,9	3 (8,1)	5 (8,2)	1
BFRD		12 (10,8)	13 (13,8)	0,66	3 (8,1)	5 (8,2)	1
Intervalo QTc, ms		451 (426, 470)	453 (434, 476)	0,3	447 (426, 473)	457 (434, 475)	0,2
Intervalo TpTe, ms		71,3 (56,3, 80,5)	103,5 (93,8, 120)	< 0,001	n/a	n/a	
Intervalo TpTe/QTc, ms		n/a	n/a		0,18 (0,15, 0,21)	0,28 (0,26, 0,32)	< 0,001
Comorbidades n (%)							
Hipertensão	182 (88,8)	97 (87,4)	85 (90,4)	0,64	128 (88,9)	54 (88,5)	0,87
Diabetes	135 (65,9)	74 (66,7)	61 (64,9)	0,91	96 (66,7)	39 (63,9)	0,83
DAC	87 (42,4)	46 (41,4)	41 (43,6)	0,86	63 (43,8)	24 (39,3)	0,67
ICC	80 (39,0)	37 (33,3)	43 (45,7)	0,09	54(37,5)	26 (42,6)	0,6
IMC (Média, 95% IC)		27,4 (24,8, 32,3)	28,9 (24,3, 32,3)	0,54	28,2 (25,1, 32,3)	28,4 (23,9, 32)	0,75

IMC: índice de massa corporal; DAC: doença da artéria coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IC: intervalo de confiança; ECG: eletrocardiograma; DRT: doença renal terminal; PR: intervalo PR; QTc: intervalo QT corrigido; BFRD: bloqueio do feixe do ramo direito; TpTe: intervalo do pico de T ao final de T; TpTe/QT: intervalo TpTe corrigido para o intervalo QT.

**Figura 3.** Sobrevida global (A) e sobrevida sem morte súbita cardíaca (B) entre pacientes em hemodiálise com intervalo TpTe normal e prolongado.**Figura 4.** Sobrevida global (A) e sobrevida sem morte súbita cardíaca (B) entre pacientes em hemodiálise com intervalo TpTe/QT normal e prolongado.

**TABELA 2** CAUSAS DE ÓBITO

Causa Mortis	Todas (N = 205)	TpTe normal (N = 111)	TpTe prolongada (N = 94)	Valor de <i>p</i> (TpTe normal vs. prolongado)	TpTe/QT normal (N = 144)	Prolonged TpTe/QT (N = 61)	Valor de <i>p</i> (TpTe/QT normal vs. prolongado)	Valor de <i>p</i> (TpTe prolongado v.s. TpTe/QT prolongado)
MSC, n (%)	31 (15,1)	16 (14,4)	15 (15,9)	0,52	23 (16)	8 (13,1)	0,51	0,94
Infecção, n (%)	22 (10,7)	14 (12,6)	8 (8,5)	0,09	18 (12,5)	4 (6,5)	0,88	0,87
Cardíaca não MSC, n (%)	17 (8,2)	10 (9,0)	7 (7,4)	0,28	12 (8,3)	5 (8,1)	0,82	0,65
Desconhecida, n (%)	18 (8,7)	11 (9,9)	7 (7,4)	0,19	12 (8,3)	6 (9,8)	0,54	0,42
Outra, n (%)	56 (27,3)	25 (22,5)	31 (32,9)	0,86	37 (25,6)	19 (31,1)	0,13	0,70
Mortalidade por todas as causas, n (%)	144 (70,2)	76 (68,5)	68 (72,3)	0,76	102 (70,8)	42 (68,8)	0,41	0,26

MSC: morte súbita cardíaca; TpTe: intervalo do pico de T ao final da onda T; TpTe/QT: intervalo TpTe corrigido para o intervalo QT.

### CAUSA MORTIS

Não houve diferença estatística na causa do óbito entre pacientes com TpTe normal e prolongado (Tabela 2). No entanto, houve uma tendência de aumento da mortalidade por infecção em pacientes com TpTe normal ( $p = 0,09$ ). Não houve diferença significativa na causa da morte quando se comparam os grupos TpTe/QT normais e prolongados.

### DISCUSSÃO

Nesta análise de 205 pacientes em hemodiálise de manutenção, o achado de TpTe prolongado ou TpTe/QT prolongado no início ou próximo do momento de iniciar a diálise não foi associado a um aumento estatisticamente significativo na morte súbita ou mortalidade por todas as causas.

Está bem estabelecido que há uma alta incidência de morbidade e mortalidade cardiovascular na população com insuficiência renal terminal.<sup>1,18</sup> Infelizmente, os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (CV), que são onipresentes entre os pacientes com DRT, fornecem pouca discriminação preditiva para aqueles com maior risco de desenvolver eventos CV, especialmente MSC.<sup>5-7</sup> Os marcadores tradicionais fornecem avaliações gerais da saúde vascular e podem não ser específicos o suficiente para influenciar medidas adequadas de redução de risco em relação à MSC em pacientes com DRT. Presume-se que a maioria dos casos de MSC esteja relacionada a arritmias ventriculares, embora a possibilidade de ocorrência de AESP/assistolia ou parada bradicárdica não seja descartada nas análises com

foco nos parâmetros basais do ECG, como o nosso. Pacientes com doença renal terminal, especialmente aqueles em hemodiálise, estão cronicamente expostos a alterações homeostáticas que podem alterar a condutância elétrica do miocárdio. Tais alterações devem ser prontamente evidentes em um ECG em repouso, mas investigar a capacidade preditiva dos achados do ECG em pacientes com DRT não é novidade. Em uma subanálise do estudo de diálise diabética alemã (4D), 9 parâmetros de ECG foram avaliados quanto à sua capacidade de prever mortalidade em pacientes com doença renal terminal.<sup>19</sup> Os autores descobriram que o único parâmetro de ECG preditivo de aumento da mortalidade foi a ausência de ritmo sinusal, enquanto os sinais de IM, frequência cardíaca, eixo QRS, bloqueio AV, BRE completo ou BRE e intervalo QT não tiveram associação significativa com os desfechos. Diversas possibilidades podem explicar esses achados. Primeiro, os defeitos estruturais são talvez mais importantes do que as anormalidades de condução na gênese da MSC na DRT. Em segundo lugar, a uremia e as subsequentes alterações cardiovasculares com o estresse adicional do procedimento de diálise são os principais determinantes da MSC e, portanto, indiferentes aos defeitos elétricos e estruturais subjacentes do coração. Terceiro, as medições de ECG de rotina não são específicas o suficiente para as anormalidades de condução de alto risco no ambiente altamente alterado da DRT. Nossa investigação procurou avaliar essa última possibilidade. Nós avaliamos a capacidade preditiva de TpTe, um marcador de ECG de arritmogênese que foi provado ser preditivo de MSC em outras populações.

É importante primeiro entender a base para a medição do TpTe para entender seu significado. O intervalo TpTe representa a velocidade de dispersão do potencial de repolarização do epimiocárdio para o endomiocárdio.<sup>20,21</sup> Um atraso nesse intervalo permite a possibilidade de pré-excitação e indução de arritmia.<sup>22</sup> Essa medida demonstrou prever não somente a taquicardia ventricular sustentada pós-res-sincronização cardíaca e disparo do CDI em pacientes que necessitaram de colocação de estimulação Bi-V e CDI, como também prever mortalidade geral e TV/FV em pacientes com disfunção sistólica e implante de CDI para prevenção primária.<sup>23,24</sup> a diferença nos potenciais elétricos (ou seja, dispersão) entre as linhas celulares sempre estará presente, aumentos na dispersão têm sido associados a piores desfechos nos estados de doença.<sup>14-16,25</sup> Uma explicação sobre por que o TpTe pode ser prolongado em pacientes com DRT é a presença de um aumento da fibrose miocárdica nessa população. A fibrose pode levar a zonas heterogêneas de repolarização no miocárdio, o que pode induzir arritmias ventriculares.<sup>26</sup>

Nosso estudo não conseguiu demonstrar uma associação significativa entre TpTe prolongado e os resultados em nossa população de estudo com DRT, apesar de haver mais eventos numericamente (mortalidade por todas as causas e MSC) nos grupos de intervalo prolongado. Alguns estudos mostraram melhor precisão na previsão da MSC quando o TpTe é ajustado para frequência cardíaca.<sup>27</sup> Outra possível razão é que o próprio tratamento da diálise exerce um efeito semelhante na função e condução cardíacas em todos os pacientes. Em uma análise dos efeitos da diálise em TpTe e TpTe/QT, Kalantzi et al., descobriram que ambos os intervalos aumentaram de duração após uma única sessão de hemodiálise.<sup>17</sup> O prolongamento de TpTe ou TpTe/QT não foi associado a alterações nos eletrólitos, o que sugere que as alterações no TpTe não foram relacionadas aos grandes deslocamentos de eletrólitos que ocorrem rotineiramente em pacientes recebendo hemodiálise. Outros autores avaliaram o efeito da hemodiálise na dispersão do QT, que é outro marcador da dispersão da repolarização ventricular. Eles também descobriram que a dispersão do QT aumentava após as sessões de HD.<sup>28</sup> Além disso, outros autores descobriram que a duração do QRS de alta frequência aumentou significativamente após as sessões de HD, reforçando a premissa de que a própria diálise altera os parâmetros do ECG<sup>29</sup>,

e tem mais efeito sobre aqueles com anormalidades pré-existentes nos parâmetros de condução. A questão então se torna: essas mudanças são parâmetros de risco consistentes ao longo do tempo? É possível que o controle urêmico ao longo do tempo com diálise possa alterar esses parâmetros: alguns pacientes que começaram com TpTe ou TpTe/QT prolongados podem ter melhora ao longo do tempo, ou todos os pacientes podem desenvolver TpTe prolongado ou TpTe/QT prolongado, eliminando qualquer potencial capacidade preditiva ao longo do tempo. Alterações no ECG ao longo do tempo em hemodiálise ou diálise peritoneal podem ser mais importantes na evolução da mortalidade cardiovascular relacionada à doença renal terminal. Assim, nosso estudo pode não ter sido capaz de detectar um efeito significativo na mortalidade sem acompanhar a duração do TpTe ao longo de muitos tratamentos de diálise. Talvez, a quantidade pela qual o TpTe muda ao longo do tempo, e não um valor absoluto, possa prever com mais precisão a mortalidade. Outros sugeriram que marcadores únicos como o TpTe não seriam eficazes como medida preditiva como uma combinação de muitos parâmetros simultâneos do ECG.<sup>7,30</sup>

Houve uma proporção maior de afro-americanos dentro do grupo TpTe normal em comparação com o grupo TpTe prolongado. Diferenças raciais nos parâmetros padrão do ECG foram previamente mostradas.<sup>31</sup> De fato, um estudo recente como parte da Women's Health Initiative descobriu que o limite superior normal para TpTe é 10 ms mais longo em mulheres afrodescendentes em comparação com caucasianas, hispânicas e asiáticas. Embora esse estudo visasse apenas as mulheres, parece contradizer nossas descobertas que homens afrodescendentes sejam mais propensos a ter um intervalo TpTe mais curto. Futuras investigações sobre a importância da etnia e do gênero nesses parâmetros do ECG são necessárias.

Existem várias limitações neste estudo. Devido à forma como definimos o ECG basal, não podemos descartar um efeito direto da duração da hemodiálise no TpTe; no entanto, a restrição da população àqueles que tiveram um ECG dentro de 60 dias após o início da diálise, demonstrou resultados semelhantes, sem diferença significativa na mortalidade ou anemia falciforme em 5 anos após o início da hemodiálise (dados não mostrados). Não coletamos dados sobre o motivo da obtenção do ECG (ou seja, verificação de rotina v.s. suspeita de um evento agudo, por exemplo,



depuração pré-operatória versus infarto do miocárdio); isso pode ter introduzido um viés de seleção. Também não fomos capazes de obter informações sobre o uso de medicamentos no início do estudo, o que é importante, pois certos medicamentos demonstraram afetar o intervalo TpTe. Outra limitação é que nossa taxa de eventos relacionados a MSC observada foi menor do que a relatada anteriormente. A taxa de MSC no grupo TpTe normal em 4 anos foi de 14,4% em comparação com a taxa de 19% que foi usada na análise de potência a priori e pode ter levado a uma perda de potência. Outro item que vale a pena mencionar é que quase 15% dos pacientes selecionados foram excluídos por não terem um ECG dentro de 18 meses após o início da diálise. Como esses pacientes apresentam alto risco de eventos cardíacos adversos e provavelmente se beneficiariam de um eletrocardiograma basal no início da diálise, essa deve ser uma área de foco para nefrologistas e cardiologistas. Isso também resultou em uma população relativamente pequena, com tempo de acompanhamento limitado. Por fim, deve-se notar que este estudo representa uma população da Virginia (EUA) predominantemente masculina e caucasiana, o que limita a generalização desses achados.

## CONCLUSÃO

Nossa hipótese é que, em uma população com doença renal terminal, a presença de um segmento TpTe ou TpTe/QT prolongado seria preditivo de aumento da mortalidade por todas as causas e/ou MSC. Nosso estudo foi incapaz de mostrar uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de eventos entre os grupos com segmentos TpTe ou TpTe/QT prolongados e normais.

## AGRADECIMENTOS

O suporte para dados VA/CMS é fornecido pelo Departamento de Assuntos de Veteranos, Administração de Saúde de Veteranos de guerra, Escritório de Pesquisa e Desenvolvimento, Pesquisa e Desenvolvimento de Serviços de Saúde, VA Information Resource Center (Números de Projeto SDR 02-237 e 98-004).

Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

## REFERÊNCIAS

- Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1 Suppl):A7.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):557-63.
- Association EHR, Society HR, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
- Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;69(12):2268-73.
- Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2012;23(12):1929-39.
- Waks JW, Tereshchenko LG, Parekh RS. Electrocardiographic predictors of mortality and sudden cardiac death in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *Journal of electrocardiology*. 2016;49(6):848-54.
- Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA, 3rd, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. [corrected]. *Circulation*. 2012;126(14):1784-800.
- Pun PH, Leirich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int*. 2011;79(2):218-27.
- Deo R, Shou H, Soliman EZ, Yang W, Arkin JM, Zhang X, et al. Electrocardiographic Measures and Prediction of Cardiovascular and Noncardiovascular Death in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015.
- Tereshchenko LG, Kim ED, Oehler A, Meoni LA, Ghafoori E, Rami T, et al. Electrophysiologic Substrate and Risk of Mortality in Incident Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(11):3413-20.
- Guney M, Ozkok A, Caliskan Y, Pusuroglu H, Yazici H, Tepe S, et al. QT dispersion predicts mortality and correlates with both coronary artery calcification and atherosclerosis in hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2014;46(3):599-605.
- Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007;293(4):H2024-38.
- Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(4):441-7.

15. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clinical cardiology*. 2002;25(7):335-9.
16. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of electrocardiology*. 2009;42(6):555-60.
17. Kalantzi K, Gouva C, Letsas KP, Vlachopanou A, Foulidis V, Bechlioulis A, et al. The impact of hemodialysis on the dispersion of ventricular repolarization. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2013;36(3):322-7.
18. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1 Suppl 1):Svii, S1-305.
19. Krane V, Heinrich F, Meesmann M, Olschewski M, Lilienthal J, Angermann C, et al. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(2):394-400.
20. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart rhythm*. 2007;4(8):1114-6; author reply 6-9.
21. Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W. Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: the Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *Journal of electrocardiology*. 1999;32 Suppl:158-65.
22. Akar FG, Yan GX, Antzelevitch C, Rosenbaum DS. Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation*. 2002;105(10):1247-53.
23. Barbhaiya C, Po JR, Hanon S, Schweitzer P. Tpeak - Tend and Tpeak - Tend /QT ratio as markers of ventricular arrhythmia risk in cardiac resynchronization therapy patients. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2013;36(1):103-8.
24. Rosenthal TM, Stahls PF, 3rd, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM, et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. *Heart rhythm*. 2015;12(8):1789-97.
25. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, et al. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(3):320-8.
26. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, Westenberg JJ, Marsan NA, Kaandorp TA, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(3):183-90.
27. Chua KC, Rusinaru C, Reinier K, Uy-Evanado A, Chugh H, Gunson K, et al. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Heart rhythm*. 2016;13(11):2181-5.
28. Morris ST, Galiatsou E, Stewart GA, Rodger RS, Jardine AG. QT dispersion before and after hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1999;10(1):160-3.
29. Morales MA, Gremigni C, Dattolo P, Piacenti M, Cerrai T, Fazi A, et al. Signal-averaged ECG abnormalities in haemodialysis patients. Role of dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(3):668-73.
30. Abdelghani SA, Rosenthal TM, Morin DP. Surface Electrocardiogram Predictors of Sudden Cardiac Arrest. *The Ochsner journal*. 2016;16(3):280-9.
31. Macfarlane PW, Katibi IA, Hamde ST, Singh D, Clark E, Devine B, et al. Racial differences in the ECG--selected aspects. *Journal of electrocardiology*. 2014;47(6):809-14.
32. Rautaharju PM, Zhang ZM, Gregg RE, Haisty WK, Jr., M ZV, Curtis AB, et al. Normal standards for computer-ECG programs for prognostically and diagnostically important ECG variables derived from a large ethnically diverse female cohort: the Women's Health Initiative (WHI). *Journal of electrocardiology*. 2013;46(6):707-16.