

Valor Prognóstico de um Novo Marcador da Repolarização Ventricular em Pacientes Cirróticos

Prognostic Value of a New Marker of Ventricular Repolarization in Cirrhotic Patients

Angelo Antunes Salgado, Paulo Roberto Benchimol Barbosa, Alinne Gimenez Ferreira, Camila Aparecida de Souza Segrégio Reis, Carlos Terra

Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: Ainda há debate sobre a relação de alterações da repolarização ventricular ao eletrocardiograma de superfície e a gravidade da cirrose.

Objetivo: Estudar a relação entre variáveis relacionadas à repolarização ventricular e a gravidade clínica da doença cirrótica.

Métodos: Foram selecionados 79 sujeitos com cirrose hepática, classificados segundo os critérios Child-Pugh-Turcotte (Child A, B e C). Foram medidos intervalos QT e QT corrigido (QTc), o intervalo entre o ápice e o final da onda T (TpTe) e identificados os respectivos valores mínimos, máximos e médios nas 12 derivações do eletrocardiograma. Foram calculados também as dispersões dos intervalos QT (DQT) e QTc (DQTc).

Resultados: Em 12 meses de acompanhamento clínico, nove sujeitos foram submetidos a transplante hepático (Child A: 0 (0%); Child B: 6 (23,1%); Child C: 3 (18,8%); $p=0,04$) e 12 faleceram (Child A: 3 (12,0%); Child B: 4 (15,4%); Child C: 5 (31,3%); $p=0,002$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos cirróticos relacionadas aos valores mínimos, máximos e médios dos intervalos QT, QTc, TpTe, DQT e DQTc. O intervalo TpTe mínimo ≤ 50 ms foi preditor de desfecho composto de óbito ou transplante hepático com sensibilidade de 90% e especificidade de 57% ($p=0,005$). Na análise multivariada de Cox, grupos Child e TpTe mínimo ≤ 50 ms foram preditores independentes de desfechos compostos.

Conclusão: Os intervalos QT, QTc, DQT, DQTc e TpTe apresentam distribuições semelhantes entre diferentes estágios de gravidade da doença cirrótica. O intervalo TpTe mostra-se marcador prognóstico em sujeitos cirróticos, independente da gravidade da doença. (NCT01433848). (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):523-531)

Palavras-chave: Cirrose Hepática / etiologia; Cirrose Hepática / mortalidade; Cardiomiopatias / fisiopatologia; Eletrocardiografia; Prognóstico; Disfunção Ventricular Esquerda / fisiopatologia.

Abstract

Background: There is still debate about the relationship between changes in ventricular repolarization on the surface electrocardiogram and cirrhosis severity.

Objective: To study the relationship between variables related to ventricular repolarization and the clinical severity of the cirrhotic disease.

Methods: We selected 79 individuals with hepatic cirrhosis, classified according to the Child-Pugh-Turcotte criteria (Child A, B, and C). We measured the QT and corrected QT (QTc) intervals, and the interval between the peak and the end of the T wave (TpTe), and we identified their minimum, maximum, and mean values in the 12-lead electrocardiogram. We also calculated the dispersion of the QT (DQT) and QTc (DQTc) intervals.

Results: In 12 months of clinical follow-up, nine subjects underwent hepatic transplantation (Child A: 0 [0%]; Child B: 6 [23.1%]; Child C: 3 [18.8%]; $p = 0.04$) and 12 died (Child A: 3 [12.0%]; Child B: 4 [15.4%]; Child C: 5 [31.3%]; $p = 0.002$). No significant differences were observed between the cirrhotic groups related to the minimum, maximum, and mean values for the QT, QTc, TpTe, DQT, and DQTc intervals. A minimum TpTe interval ≤ 50 ms was a predictor for the composite endpoints of death or liver transplantation with a sensitivity of 90% and a specificity of 57% ($p = 0.005$). In the Cox multivariate analysis, the Child groups and a minimum TpTe of ≤ 50 ms were independent predictors of the composite endpoints.

Conclusion: The intervals QT, QTc, DQT, DQTc, and TpTe have similar distributions between different severity stages in cirrhotic disease. The TpTe interval proved to be a prognostic marker in subjects with cirrhosis, regardless of disease severity (NCT01433848). (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(6):523-531)

Keywords: Liver Cirrhosis / etiology; Liver Cirrhosis / mortality; Cardiomyopathies / physiopathology; Electrocardiography; Prognosis; Ventricular Dysfunction, Left / physiopathology.

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

Correspondência: Angelo Antunes Salgado •

Rua Magalhães Couto 237 apt:101, Méier. CEP 20735-180, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: angeloasalgado@gmail.com; nadia.pinto@bol.com.br

Artigo recebido em 07/02/16; revisado em 05/05/16; aceito em 08/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20160181

Introdução

A cirrose hepática é definida como uma desorganização difusa da arquitetura hepática decorrente de agressão crônica ao fígado, com produção de fibrose e nódulos regenerativos. A fibrose é potencialmente reversível se a causa de agressão for removida. Em estágios avançados, quando se observam alterações significativas no leito vascular e celular, torna-se irreversível.¹

A cardiomiopatia cirrótica é caracterizada por disfunção cardíaca crônica em pacientes cirróticos caracterizada por resposta contrátil inadequada ao estresse, alteração na função diastólica e/ou anormalidades eletrofisiológicas, na ausência de doença cardíaca conhecida.^{2,3} Estudos envolvendo modelos animais demonstraram múltiplos mecanismos envolvidos, como alterações nos canais iônicos de membrana dos cardiomiócitos, redução da densidade e da funcionalidade dos receptores beta-adrenérgicos, comprometimento da estrutura das proteínas contráteis e da matriz extracelular, e maior concentração intersticial de substâncias com efeito vasodilatador e pró-apoptótico, como óxido nítrico, citocinas pró-inflamatórias e canabinóides endógenos.⁴

Entre as anormalidades elétricas comumente descritas, destacam-se alterações dos intervalo QT e QT corrigido (QTc) associadas aos estágios evolutivos da cirrose.⁵ Sugere-se que o intervalo QT possa representar marcador prognóstico para disfunção autonômica e sobrevida na cardiomiopatia cirrótica.⁵ Apesar dos estudos correlacionando alterações mecânicas, tais como disfunção sistólica e diastólica, e alterações elétricas que caracterizam a cardiopatia cirrótica, o prognóstico dos sujeitos com cirrose hepática e QT longo tem-se mostrado indefinido, com resultados ainda controversos em relação à mortalidade.⁶⁻⁸

Várias hipóteses têm sido levantadas para justificar a aparente indefinição entre resultados dos diferentes estudos. Entre elas destacam-se heterogeneidade das amostras, não uniformidade da metodologia, além de diferentes tempos de seguimento clínico.

Por outro lado, novos marcadores elétricos, entre eles o TpTe (intervalo entre o ápice da onda T e o final da onda T), se destacam devido à capacidade de inferir a presença de dispersão de refratariedade transmural, com aplicação potencial na estratificação de risco arritmogênico em diversas populações.⁹⁻¹¹ Pouco se conhece sobre este o comportamento desde marcador nos estágios da cirrose.

Assim, considerando as implicações clínicas da cardiomiopatia cirrótica, o presente trabalho teve por objetivo avaliar um conjunto de medidas da repolarização ventricular ao eletrocardiograma de superfície relacionando-as aos diversos estágios de gravidade clínica da doença, estimada através da classificação de Child-Pugh-Turcotte.¹²

Métodos

População do estudo

Estudo prospectivo, observacional, estratificado de acordo com a classificação de Child-Pugh-Turcotte (classes A, B e C), realizado em um centro de referência do SUS para tratamento de doença hepática, incluiu 79 sujeitos com

idade entre 18 e 80 anos e de ambos os sexos. Os critérios de inclusão foram: i) Cirrose hepática confirmada por método de imagem (ultrassonografia/ressonância, laboratório, endoscopia digestiva alta e/ou biópsia hepática.); e ii) ritmo sinusal. Os critérios de exclusão foram: i) hipertensão arterial sistêmica em tratamento, ii) insuficiência cardíaca congestiva; iii) doença cardíaca isquêmica, orovalvar ou de qualquer outra causa; iv) doença pulmonar obstrutiva crônica, v) doença vascular arterial periférica, vi) infecção ou sangramentos recentes (nas duas últimas semanas antecedendo a potencial consideração para inclusão ao estudo), vii) anemia caracterizada por níveis de hemoglobina < 9 g/dL; viii) diabetes insulínica independente; ix) doença renal crônica, x) desvio porto-sistêmico intra-hepático transjugular; xi) gravidez; ou xii) uso de drogas ilícitas. Betabloqueadores foram mantidos devido ao risco de sangramento por hipertensão porta.

A classificação de Child-Pugh-Turcotte é um índice clássico de mortalidade do paciente cirrótico, que foi inicialmente utilizado para definição prognóstica do paciente cirrótico submetido à cirurgia de hipertensão porta e desde então vem sendo utilizado como referência prognóstica dos pacientes cirróticos em geral. Este índice inclui três variáveis laboratoriais (dosagem de bilirrubina, albumina e tempo de protrombina) e duas variáveis clínicas (ascite e encefalopatia), sendo atribuída uma escala de pontos, classificando o paciente em estágio inicial da cirrose doença cirrótica (Child A), estágio intermediário (Child B) e estágio avançado (Child C).

Os sujeitos foram acompanhados ambulatorialmente por até 12 meses, em visitas programadas a cada 3 meses. Durante seguimento, foram avaliados os seguintes desfechos: i) óbito; ii) óbito ou realização de transplante hepático. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de investigação e ética em pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto-UERJ (CEP/HUPE 2857-2010) e incluído na base de dados Clinicaltrials.gov sob o registro NCT01433848. Termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os sujeitos.

Protocolo do estudo

Foram analisados eletrocardiogramas de repouso com 12 derivações, impresso em papel quadriculado, na velocidade de 25mm/s e devidamente calibrados 1mv=10mm (N). Os exames foram realizados com o sujeito confortavelmente deitado, em posição supina, durante o período da manhã. Os seguintes padrão foram utilizados para avaliar a qualidade dos traçados: i) qualidade de impressão do traçado, ii) onda T mal visualizada, impossibilitando a correta medição do segmento ST e do final da onda T, iii) presença de extrassístoles interpoladas comprometendo a medida dos intervalo RR usado para o cálculo do intervalo QT corrigido, iv) registros de ECG com apenas um batimento sinusal por derivação; v) eletrocardiogramas com exclusão de mais de três derivações.

Os intervalos QT e TpTe foram medidos em todas as derivações. Definiu-se linha isoeletrica como a linha traçada entre intervalo PR daquele batimento e o intervalo TP imediatamente após a respectiva onda T. O final da onda T foi definido como a interseção entre a maior tangente da fase terminal da onda T e a linha isoeletrica.¹³ O pico da onda T foi medido com a maior amplitude vertical da onda T, em

relação à linha isoeétrica. Se a onda U estivesse presente, o ponto final da onda T era medido como o nadir entre as ondas T e U. Se a amplitude da onda T fosse $<1,5$ mm em um derivação, esta derivação era excluída da análise. O intervalo QT foi medido como a distância entre o início da primeira deflexão referente ao complexo QRS e o final da onda T. Em cada derivação, intervalos QT e TpTe foram calculados como a média de três batimentos distintos. Para cada batimento analisado foi feita a medida da intervalo RR imediatamente precedente, para correção do intervalo QT, utilizando a fórmula de Bazett.¹⁴ A dispersão dos intervalos QT (DQT) e QTc (DQTc) foram calculados como a diferença entre os respectivos valores máximos e mínimos nas 12 derivações. Assim, para cada eletrocardiograma, foi calculado, em geral, trinta e seis intervalos QT, QT corrigidos e TpTe. Considerou-se como valor normal do intervalo QT $\leq 0,44$ s para homens e $\leq 0,46$ s para mulheres após a puberdade. A dispersão do intervalo QT foi considerada normal $\leq 0,06$ s. Um especialista externo, alheio ao estado clínico do sujeitos avaliou os traçados eletrocardiográficos. A figura 1 ilustra as medias dos intervalo QT e TpTe de uma derivação do ECG.

Foram realizados teste *t* de Student emparelhado e de Bland-Altman para avaliar a reprodutibilidade das medidas do intervalo TpTe. O motivo para tal avaliação foi que o ápice da onda T apresenta um aspecto ovalado quase-plano em seu topo, o que poderia influenciar o valor aferido. Quanto ao intervalo QT, a reprodutibilidade desta variável é bem conhecida e, no pior cenário, a avaliação da reprodutibilidade do TpTe infere a reprodutibilidade da primeira. Para cada derivação do ECG foram feitas três medidas dos intervalos QT e TpTe pelo mesmo observador. Foi solicitado ao observador que reposicionasse a régua após cada medida. Foram feitas comparações entre a primeira e a segunda e entre a segunda e a terceira medidas de cada intervalo. De 2304 medidas do intervalo TpTe realizadas a cada passagem, 1695, 1443 e 1443 na primeira, segunda e terceira preencheram os

critérios de qualidade e foram incluídas no estudo. A diferença entre a primeira e a segunda e entre a segunda e a terceira medidas foram, respectivamente, $-0,3\text{ms} \pm 12\text{ms}$ ($p=0,59$) e $-0,3\text{ms} \pm 11\text{ms}$ ($p=0,55$). O teste de Bland-Altman revelou diferenças $>1,96$ DP em 1,7% das medidas entre a primeira e a segunda avaliações e 1,8% entre a segunda e a terceira avaliações.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram expressas como media \pm DP. Variáveis nominais foram expressas como valores absolutos ou frequência (percentagem). O grupos foram comparados pelos testes One-Way ou Kruskal-Wallis ANOVA, para variáveis contínuas, e tabelas de contingência (testes qui-quadrado ou teste exato de Fisher, para variáveis categóricas, quando apropriado). O teste de Fisher para simetria de distribuição avaliou normalidade. O teste de Levine avaliou homocedasticidade entre os grupos. As curvas ROC foram analisadas para avaliar a capacidade diagnóstica de cada variável e identificar valores ótimos de normalidade para TpTe. O teste da área sob a curva ROC (AUC) foi feito usando a variável *z*. Modelos de risco proporcional de Cox univariado e multivariado foram usados para avaliar valor prognóstico quanto ao risco de eventos das variáveis envolvidas. Considerando a quantidade de desfechos observados, a fim de evitar "overfitting", a análise de sobrevida multivariada foi realizada somente sobre os desfechos compostos de óbito e transplante. Somente foram admitidas no modelo multivariado as variáveis que apresentaram coeficientes beta significativos na análise univariada. A avaliação do ajuste dos dados ao modelo multivariado foi feito pelo teste de Wald. A hipótese de risco proporcional foi testada pela análise da correlação (variável rho) entre os resíduos Schoenfeld ponderados e o tempo de sobrevida. A hipótese de proporcionalidade foi aceita quando rho era não significativamente diferente de zero. Nos modelos de

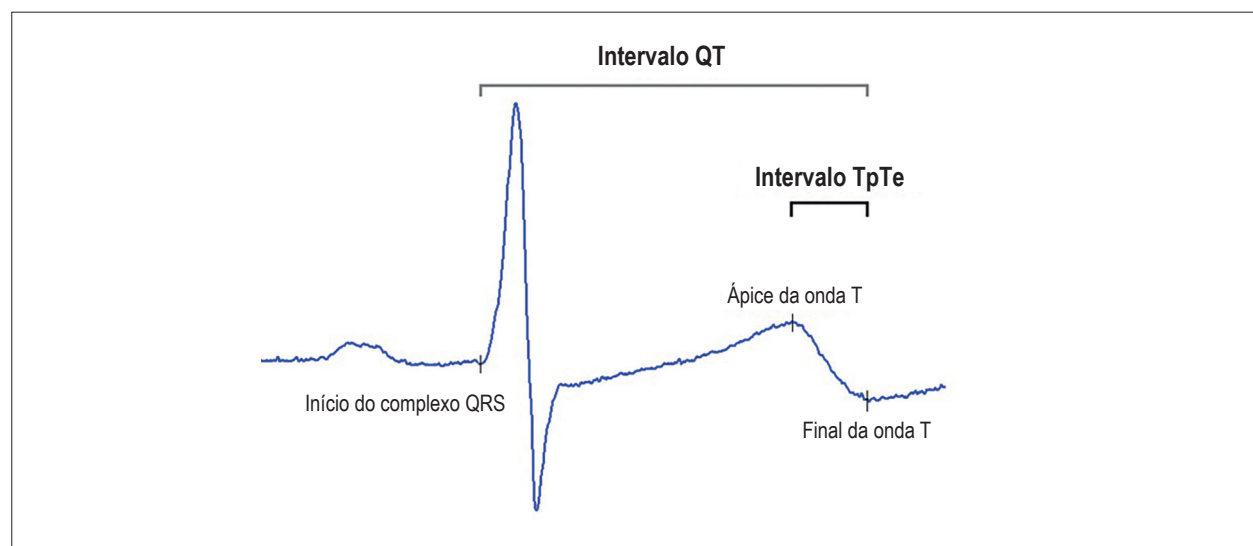


Figura 1 – Ilustração das medidas dos intervalos QT (intervalo entre o início do complexo QRS e o final da onda T) e TpTe (intervalo entre o ápice da onda T e o final da onda T) em uma derivação do eletrocardiograma de superfície.

Cox, o risco atribuído à variável Child foi estudado entre o grupo Child C e os grupos Child A e B agregados (Child A+B). Os cálculos estatísticos foram realizados e as tabelas preparadas com os softwares R versão 3.2.3 (R Core Team, 2015, Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e Medcalc 11.3.3.0 (MedCalc Software bvba, Belgium). O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

Resultados

As características demográficas e clínicas dos sujeitos dos estudos estão apresentadas na tabela 1, de acordo com a classificação Child à admissão.

Após um tempo mediano de 12 meses (quatro a 13 meses) de acompanhamento clínico, correspondendo a 659 pacientes-mês, nove sujeitos foram submetidos a transplante de fígado (Child A: 0 (0%); Child B: 6 (23,1%); Child C: 3 (18,8%); $p=0,04$) e 12 faleceram (Child A: 3 (12,0%); Child B: 4 (15,4%); Child C: 5 (31,3%); $p=0,002$). As taxas globais de transplantes e de óbito foram, respectivamente, $2,9\% \cdot \text{ano}^{-1}$ e $2,6\% \cdot \text{ano}^{-1}$. A taxa de transplante e óbito agregados foi $3,2\% \cdot \text{ano}^{-1}$. Durante o seguimento, a ocorrência de desfechos compostos óbitos e transplantes hepáticos foi maior no grupo Child C do que nos grupos A e B (Child A: 10,0%; Child B: 35,5%; Child C: 50,0% $p=0,008$; p tendência linear=0,002).

De 79 eletrocardiogramas de repouso analisados, 12 (15,2%) foram excluídos por qualidade inadequadas, sendo 5 Child A, 5 Child B e 2 Child C. Assim, foram analisados 67 traçados eletrocardiográficos, sendo 25 Child A, 26 Child B e 16 Child C.

O testes de Fisher (para simetria de distribuição) e de Levine confirmaram, respectivamente, distribuição normal das variáveis e homocedasticidade entre os grupos analisados, nos limites do erro alfa estabelecido. Não houve diferença entre os grupos cirróticos quanto aos intervalos QT, QTc, e TpTe e as dispersões QT e QTc (Tabela 2). Os percentuais de intervalos QT, QTc e de dispersões QT e QTc anormais foram, respectivamente, no grupo Child A, 8%, 20%, 16% e 24%, Child B, 7,4%, 22,2%, 14,8% e 22,2%, e Child C, 0%, 25,0%, 0% e 6,3% (comparações intergrupos Child A, B e C, respectivamente, $p=0,52$, $p=0,77$, $p=0,39$ e $p=0,38$).

As curvas ROC revelaram que somente TpTe médio $\leq 60\text{ms}$ e TpTe mínimo $\leq 50\text{ms}$ foram preditores de óbito, respectivamente, com 60% e 90% de sensibilidade e 79,3% e 57% especificidade (respectivamente, $\text{AUC}=0,76$; $p=0,03$ e $\text{AUC}=0,69$; $p=0,006$). Igualmente, TpTe máximo $\leq 80\text{ms}$ e TpTe mínimo $\leq 50\text{ms}$ foram preditores do desfecho composto óbito e transplante, evidenciando, respectivamente, 84% e 73% de sensibilidade e 33% e 59% de especificidade (respectivamente, $\text{AUC}=0,64$; $p=0,04$ e $\text{AUC}=0,64$;

Tabela 1 – Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes cirróticos de acordo com os critérios Child-Plugh-Turcotte

Variáveis*	Cirróticos (N = 67)	Child A (N=25)	Child B (N=26)	Child C (N=16)
Idade (ano)	54,0 ± 12,9	55,2 ± 12,6	53,4 ± 38,6	53,2 ± 9,7
Sexo masculino (%)	35 (52,2%)	13 (52%)	16 (61,5%)	8 (50%)
Etiologia da cirrose				
Alcólica (%)	A: 16 (23,9%)	A: 5 (20%)	A: 6 (23,1%)	A: 4 (25%)
Viral (%)	I: 27 (40,3%)	I: 8 (32%)	I: 9 (34,6%)	I: 8 (50%)
Alcólica/viral (%)	M: 4 (6,0%)	M: 3 (12%)	M: 3 (11,5%)	M: 0 (0%)
Outras (%)	O: 20 (29,9%)	O: 9 (36%)	O: 8 (30,8%)	O: 4 (25%)
Beta-bloqueador (%)	30 (44,8%)	0 (0%)	14 (53,8%)	16 (100%)
Ascite (%)	38 (52,2%)	2 (8%)	17 (65,4%)	16 (88,9%)
Bilirrubina sérica total(mg/dl)	2,1 ± 2,0	0,9 ± 0,5	2,2 ± 2,0	3,8 ± 2,3
Albumina sérica (g/dl)	3,3 ± 0,7	3,8 ± 0,6	3,1 ± 0,6	2,8 ± 0,7
INR	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,6 ± 0,4
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,4
Hematócrito (%)	35,6 ± 5,1	37,4 ± 4,9	35,2 ± 4,5	32,8 ± 5,4
Atividade de renina plasmática (ng/ml/h)	7,0 ± 9,7	3,0 ± 2,5	8,3 ± 10,0	13,0 ± 14,8
Norepinefrina plasmática (pg/ml)	196,2 ± 134,9	143,9 ± 106,0	220,8 ± 132,1	258,1 ± 164,2
Troponina (ng/ml)	0,05 ± 0	0,05 ± 0	0,05 ± 0	0,05 ± 0
BNP (pg/ml)	38,1 ± 42,3	28,7 ± 41,2	40,5 ± 34,2	54,6 ± 57,0
Transplantes hepáticos	9 (13,4%)	0 (0,0%)	6 (23,1%)	3 (18,8%)
Óbitos	12 (17,9%)	3 (12,0%)	4 (15,4%)	5 (31,3%)

* Variáveis contínuas: Média±DP; variáveis categóricas: valor absoluto, percentual entre parênteses. INR: international normalized ratio; BNP: peptídeo natriurético tipo B.

Tabela 2 – Características das variáveis relacionadas à repolarização ventricular em sujeitos cirróticos, avaliadas quanto à gravidade da doença e ao desfecho clínico

Variável	Child A (N: 25)	Child B (N: 26)	Child C (N: 16)	p*	Sobreviventes (N=)	Óbito/transp (N=)	p†
Intervalo RR (ms)	922±138	955±130	866±141	0,12	922±135	911±134	0,69
QT máximo (ms)	413,6±32,1	425,3±27,3	413,3±32,9	0,40	419,0±32,4	417,9±26,3	0,96
QT mínimo (ms)	369,7±31,5	383,8±29	376,5±30,7	0,34	376,7±30,6	376,8±26,5	0,99
QT médio (ms)	394,2±32,7	407,1±25,3	395,3±31,8	0,34	399,8±32,2	400,5±23,7	0,99
QT > 460 ms (%)	8,0%	7,4%	0,0%	0,52	8,2%	0,0%	0,48
DQT (ms)	43,9±17,7	41,5±21,9	36,9±9,9	0,52	41,8±19,2	41,1±14,9	0,91
DQT > 60 ms (%)	16,0%	14,8%	0,0%	0,39	6,1%	10,5%	0,92
QTc máximo (ms)	447,5±72,7	442,1±23,6	447,6±22,9	0,91	446,9±54,4	441,6±20,9	0,54
QTc mínimo (ms)	387,7±30,8	393,2±31,5	403,9±22,8	0,28	393,1±31,7	395,3±25,7	0,97
QTc médio (ms)	414,6±33,8	418±20,9	426,4±21,8	0,45	417,8±27,9	421,6±22,9	0,73
QTc > 460 ms	20,0%	22,2%	25,0%	0,77	22,4%	10,5%	0,44
DQTc (ms)	59,8±59,7	48,8±22,9	43,7±12,1	0,44	53,5±44,8	46,8±16,0	0,36
DQTc > 60 ms	24,0%	22,2%	6,3%	0,38	18,4%	15,8%	0,92
TpTe máximo (ms)	87,2±17,3	85,3±11,4	82±12,3	0,36	86,3±15,1	78,4±9,6	0,015
TpTe mínimo (ms)	54,3±8,5	50,8±8,3	56,1±10,7	0,23	54,7±9,4	50,5±7,1	0,028
TpTe médio (ms)	70±6,9	67,9±6,7	71,1±8,8	0,45	70,8±7,3	66,8±8,2	0,029
TpTe ≤ 50 ms ‡	32,0%	51,9%	37,5%	0,50	40,8%	73,7%	0,03

* Teste One Way-Anova; † Teste t de Student não-emparelhado; ‡ valor ótimo de corte calculado após análise da curva respectiva ROC; dados como média±DP ou percentual; TpTe: intervalo entre o ápice e o final da onda T; QT: intervalo QT; QTc: intervalo QT corrigido; DQT: dispersão do intervalo QT; DQTc: dispersão do intervalo QTc; Child: classificação Child-Plugh-Turcotte; Transp: transplante hepático (veja texto para detalhes).

p=0,03). Tomando os valores do intervalo TpTe ≤50ms como indicadores de anormalidade, os respectivos percentuais nos grupos formam Child A, 32%, Child B, 51,9%, e Child C, 35,7% (comparações intergrupos Child A, B e C; p=0,50).

Na análise de sobrevida pelo modelo proporcional de Cox se ajustou bem aos dados e mostrou que somente intervalo TpTe mínimo ≤50ms (HR 6,5; IC 95% [1,4-30,6]; p=0,02) e intervalo TpTe médio ≤60ms (HR 4,6; IC 95% [1,3-16,2]; p=0,02) foram preditores para óbito (Tabela 3). Em relação ao desfecho composto de óbito e transplante, somente as variáveis grupos Child (Child C vs Child A+B; HR 6,3; IC 95% [1,5-27,2]; p=0,01) e intervalo TpTe mínimo ≤50ms foram preditores (HR 3,9; IC 95% [1,5-10,4]; p=0,006; Tabela 3). Grupo Child não foi preditor de óbito e TpTe máximo ≤80ms não foi preditor de desfecho composto óbito e transplante hepático.

Análise multivariada revelou que somente o intervalo TpTe mínimo ≤50ms, na presença do grupo Child, foi preditor independente para desfecho composto óbito e transplante (Tabela 3, Figuras 2 e 3).

Discussão

A classificação de Child-Plugh-Turcotte é um índice clássico de mortalidade do paciente cirrótico, inicialmente utilizado para definição prognóstica do paciente cirrótico submetido à cirurgia de hipertensão porta e hoje utilizado como referência

prognóstica dos pacientes cirróticos em geral.¹⁵ Apesar de diferentes índices prognósticos em cirrose terem sido criados ao longo das últimas décadas, uma revisão sistemática da European Association for the Study of the Liver (EASL) que avaliou a história natural da cirrose bem como os seus indicadores prognósticos concluiu que a classificação de Child-Pugh foi o fator preditivo de mortalidade independente mais frequentemente encontrado em 67 estudos que incluíram análises multivariadas de preditores de mortalidade.¹⁶

Em uma série consecutiva de pacientes cirróticos realizadas em centro de referência para tratamento de doenças hepáticas, o presente estudo mostrou que as variáveis de repolarização ventricular, mais especificamente QT, QTc, TpTe, DQT, DQTc, não apresentam variações significativas relacionadas com a gravidade da doença. Este fato é clinicamente relevante, visto que o aumento do intervalo QT podem estar relacionados a eventos arritmogênicos malignos e, portanto, a prognóstico reservado.¹⁷

Vários estudos experimentais em pacientes cirróticos demonstraram que o comprometimento cardiovascular não se restringe apenas às alterações hemodinâmicas na circulação periférica. Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para justificar as alterações observadas no coração dos pacientes cirróticos: bloqueio do receptor β-adrenérgico, aumento na fluidez da membrana plasmática celular pela composição de diferentes lipídios, exposição dos cardiomiócitos a substâncias cardiopressoras, alterações

Tabela 3 – Análise de risco proporcional de Cox Univariada e Multivariada das variáveis

Variáveis	Análise Univariada						Análise Multivariada		
	Desfecho óbito			Desfecho composto			Desfecho composto		
	Beta	HR	IC 95%	Beta	HR	IC 95%	Beta	HR	IC 95%
Grupo Child†	1,0	2,7	0,6-12,4	1,8*	6,3	1,5-27,2	1,4*	4,1	1,6-10,3
TpTe mínimo ≤ 50ms	1,9*	6,5	1,4-30,6	1,4*	3,9	1,5-10,4	1,2*	3,4	1,4-8,6
TpTe médio ≤ 60ms	1,5*	4,6	1,3-16,2	0,9	2,4	0,9-6,7	-	-	-
TpTe máximo ≤ 80ms	-0,6	0,5	0,1-2,5	-1,0	0,4	0,1-1,3	-	-	-

* $p < 0,05$; † Child C vs Child A+B; análise multivariada: teste de Wald χ^2 2gl = 15,68, $p = 0,0004$; teste de correlação dos resíduos Shoenfeld: grupo Child: $\rho = -0,21$; $p = 0,40$; TpTe mínimo ≤ 50 ms: $\rho = -0,03$; $p = 0,91$; beta: coeficiente beta do modelo de risco proporcional de Cox; HR: razão de risco (Hazard ratio); IC 95%: intervalo de confiança a 95%; gl: graus de liberdade; ρ : coeficiente de correlação (veja texto para detalhes).

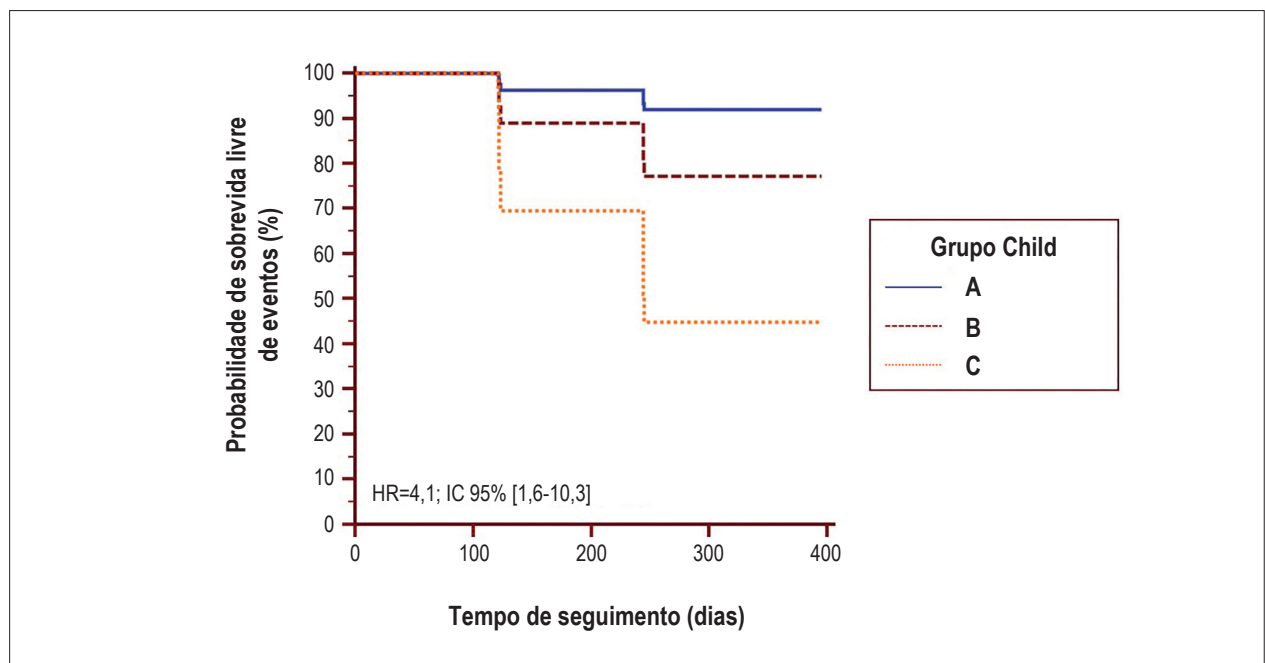


Figura 2 – Curvas KM ajustadas ao modelo multivariado de risco proporcional de Cox para os grupos Child A, B e C relativas ao desfecho composto óbito e transplante hepático. Razão de risco entre Child [C] e Child [A+B] (HR=4,1; IC 95% [1,6-10,3]; $p = 0,003$). HR: razão de risco (hazard ratio), IC 95%: intervalo de confiança 95%. (Vide tabela 3 e texto para detalhes)

da dinâmica do cálcio intracelular, modificações estruturais e funcionais nos canais de potássio, dentre outras.¹⁸

A associação entre gravidade da doença hepática e o comprometimento cardíaco não está totalmente esclarecida. Alguns trabalhos sugerem que o intervalo QT e QTc se correlacionam com a classe de Child-Pugh, sendo ambos um marcador prognóstico na cardiomiopatia cirrótica.⁵

Hendricks et al. observaram evidências de neuropatia vagal associada ao prolongamento do intervalo QTc em mais de 50% dos pacientes com cirrose.¹⁹ Kempler et al. analisaram o QTc e os índices da atividade parassimpática através de diversas manobras (handgrip, Valsalva, inspiração profunda e ortostatismo) em 83 pacientes com cirrose de etiologia alcoólica, encontrando correlação significativa

através da regressão linear entre o QTc e o grau de disfunção autonômica com valor médio do QTc de 408ms nos pacientes com performance normal nos testes de função autonômica, e de 497ms naqueles com anormalidades em todos os índices de disfunção autonômica.²⁰

O TpTe corresponde a dispersão transmural da repolarização miocárdica ventricular, um período em que a região epicárdica encontra-se repolarizada, estando as células M ainda em processo de repolarização e, portanto, vulneráveis a ocorrência de eventos de pós-despolarização precoce.^{21,22} Valores elevados de TpTe tem sido associados a eventos arrítmicos em várias condições clínicas, podendo, portanto, ser fator de mau prognóstico em vários eventos clínicos. Particularmente, alargamento do intervalo TpTe tem observado na síndrome do QT longo adquirido ou

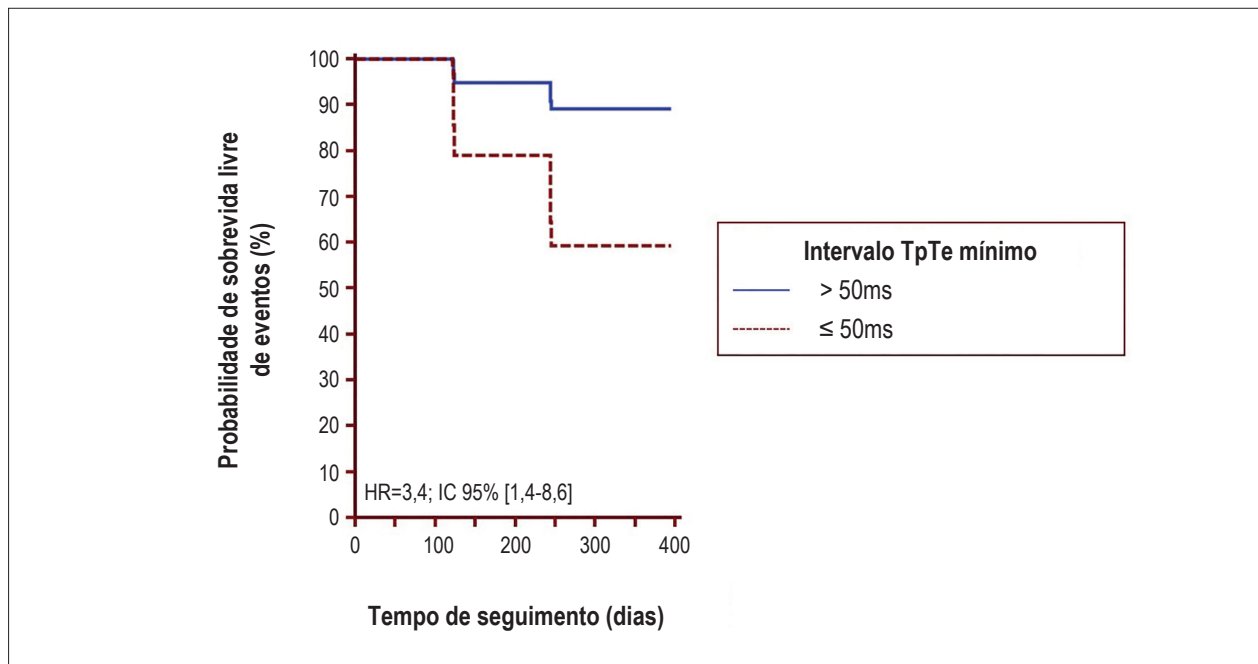


Figura 3 – Curvas KM ajustadas ao modelo multivariado de risco proporcional de Cox para o intervalo TpTe mínimo relativas ao desfecho composto óbito e transplante hepático (HR=3,4; IC 95% [1,4 -8,6]; p=0,008). HR: razão de risco (hazard ratio), IC 95% intervalo de confiança 95%. (Vide tabela 3 e texto para detalhes).

congenito, em cardiomiopatias hipertróficas com mutação da troponina I²³ e em pacientes submetidos à intervenção primária coronariana percutânea para infarto agudo do miocárdio.²⁴

Em nosso estudo, não foi observado associação entre as alterações das variáveis eletrocardiográficas da repolarização ventricular e a gravidade da doença cirrótica. Os intervalos QT e QTc, descritos na literatura com valores elevados conforme a progressão da doença, não se mostraram diferenças entre os grupos analisados, bem como valores acima dos limites de normalidade. Também não foram observadas tanto diferenças nos valores das variáveis do TpTe entre grupos cirróticos quanto em relação aos valores de normalidade. Uma possível explicação para esse fato está representada no número reduzido de pacientes com maior gravidade da doença (Child C) que foram analisados, já que este grupo, pelas suas características clínicas, apresentam maior mortalidade e são rapidamente encaminhados para transplante ou procedimentos paliativos como implante de TIPS, o que certamente contribuiu para inviabilizar o aumento do tamanho da amostra deste grupo.

Em relação ao valor prognóstico, observou-se que o TpTe mínimo, máximo e médio foi indicador prognóstico de sobrevida total e sobrevida livre de transplante no período analisado, com especificidade de 79,3%, enquanto o TpTe mínimo menor que 50ms foi indicador de mal prognóstico com sensibilidade de 90%. Esses parâmetros podem, futuramente, servirem de referência para evidenciar grupos, dentre os pacientes cirróticos, que poderiam evoluir para o óbito e, portanto, poderia indicar necessidade de intervenção precoce (transplante). Já em relação ao QT e

suas variáveis não foram observados impactos prognósticos nos seus valores.

A literatura nos mostra que o TpTe aumentado está mais relacionado a eventos arrítmicos, por conta da maior dispersão da repolarização ventricular transmural, o que ocasiona substratos para arritmia de reentrada. No nosso estudo, evidenciamos de forma estatisticamente significativa que o TpTe curto, e não longo, está relacionado à maior taxa de óbito/transplante. Uma possível explicação para este achado é que o TpTe curto seria um sinal de gravidade de doença dos pacientes cirróticos, sendo uma característica elétrica nesse grupo de sujeitos. Especulamos que diversas causas poderiam contribuir para este achado, tais como, modificações da repolarização da membrana dos cardiomiócitos por substâncias cardiodepressoras que se acumulam nos pacientes cirróticos, além das alterações da dinâmica do cálcio intracelular e dos canais de potássio.

Este estudo, segundo o nosso conhecimento, foi o primeiro a demonstrar relação entre o TpTe baixo e mal prognóstico dos pacientes cirróticos, o que pode ocasionar importante mudança de conduta em sujeitos que apresentem esse indicador (transplante precoce). Acreditamos que com o prosseguimento desse e com o surgimento de novos estudos, a relação desse novo marcador eletrocardiográfico da repolarização ventricular e da sobrevida dos pacientes será melhor avaliada e seu verdadeiro papel clínico será estabelecido.

Limitações

As limitações do presente estudo são: 1) trata-se de uma casuística de conveniência, ainda que de um centro

de assistência especializado do Sistema Único de Saúde, 2) A dificuldade de localizar o ápice e o final da onda T quando a onda T tem um aspecto mais achatado ou é bifásica pode afetar tanto a medida do intervalo QT quanto TpTe. No entanto, a análise de reprodutibilidade mostrou que a medida foi satisfatória. 3) O intervalo TpTe tem sido descrito na literatura como marcador de desfechos adversos. No presente trabalho, valores mais baixos do intervalo TpTe mostraram-se marcadores prognóstico independente para eventos adversos na população de sujeitos com cirrose hepática. Em outras populações, o intervalo TpTe tem apresentado valores acima de certos limites de normalidade. Nenhuma informação eletrofisiológica sobre o comportamento da dispersão transmural da repolarização em sujeitos com cardiopatia cirrótica estava disponível na literatura até o momento em que este trabalho foi realizado. Ainda que objeto de especulação, as presentes observações indicam que, em sujeitos cirróticos, o gradiente transmural da repolarização ventricular, representado pelo intervalo TpTe, esteja fortemente atenuado como consequência do cancelamento eletrotônico, possivelmente influenciado pelo ambiente humoral relacionado com a doença cirrótica. De fato, foi verificado que indivíduos classificados com maior gravidade quanto à doença cirrótica tiveram percentualmente mais valores abaixo de 50 ms o que os classificados com menor gravidade. O impacto da concentração sanguínea da amônia e outros metabólitos, bem como do pH, no comportamento da refratariedade transmural necessita ser investigado. A questão ainda está aberta e precisa ser confirmada em futuros estudos. 4) Não foi possível relacionar causa de óbito (arrítmico vs não arrítmico) com a duração do intervalo TpTe. Assim, é possível que o intervalo TpTe tenha se comportando como um "bystander", ou seja, obtido de forma aleatória na presente casuística, não por causalidade. Novos estudos são necessários para confirmar estes achados. 5) Não foi possível interromper do uso de beta-bloqueadores, uma vez que poderia precipitar a ocorrência de sangramento gastrointestinal pelas varizes esofageanas. Assim, por questões éticas, optamos por manter a medicação. Beta-bloqueadores tem vários efeitos cardíacos, incluindo redução da frequência cardíaca basal, o que potencialmente poderia afetar as medidas dos intervalos QT e TpTe. 6) A aferição foi feita por uma especialista, que fez três medidas não-sequenciais de uma mesma derivação. Portanto, houve controle da variabilidade intraobservador. Não obstante a

variabilidade intra-observador ter sido baixa, concordamos da possibilidade de um possível viés de aferição. 7) O presente estudo foi desenvolvido para avaliar o impacto da função ventricular na sobrevida de indivíduos com cirrose. Portanto a amostra aferida e o estudo de variáveis eletrocardiográficas foram consequências naturais de seus desenvolvimento. Assim, considerando a gravidade da doença cirrótica propriamente dita, entendemos desnecessária a utilização de um grupo controle saudável e empregamos como grupo controle aquele com classificação Child A.

Conclusão

Na presente análise prospectiva de pacientes cirróticos classificados de acordo com os critérios de Child-Plugh-Turcotte, os intervalos QT, QTc e TpTe e as dispersões QT e QTc não se relacionam com a gravidade da doença. Valores do intervalo TpTe ≤ 50 ms e gravidade da doença segundo os critérios Child-Plugh-Turcotte são marcadores prognósticos independentes para óbito e/ou transplante hepático nesta população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Salgado AA, Barbosa PRB, Terra C; Obtenção de dados: Salgado AA, Ferreira AG, Reis APSS; Análise e interpretação dos dados: Salgado AA, Barbosa PRB; Análise estatística: Barbosa PRB; Redação do manuscrito: Salgado AA, Barbosa PRB.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Angelo Antunes Salgado pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Referências

- Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004;40(5):860-7.
- Silvestre OM. Efeito do metoprolol na reversão da disfunção cardíaca em cirróticos não alcoólicos. Estudo randomizado. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.
- Sampaio FP. Análise da função miocárdica sistólica e diastólica na cirrose hepática. [Tese]. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2014.
- Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis*. 2007;39(6):507-15.
- Rivas MB, Cotrim S, Pontes AC, Sá RL, Albuquerque DC, Albanesi Filho FM. QT interval analysis in different stages of post viral liver cirrhosis. *Rev SOCERJ*. 2005;18(3):214-9.
- Moaref A, Zamirian M, Yazdani M, Salehi O, Sayadi M, Aghasadeghi K. The correlation between echocardiographic findings and QT interval in cirrhotic patients. *Int Cardiovasc Res J*. 2014;8(2):39-43.

- Bernardi M, Maggolia C, Dibraa V, Zaccherinia G. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(1):57-66.
- Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol*. 2015;7(4):662-72.
- Cellert KS, Rautaharju P, Snyder ML, Whitsel EA, Matsushita K, Heiss G, et al. Short-term repeatability of electrocardiographic Tpeak-Tend and QT intervals. *J Electrocardiol*. 2014;47(3):356-61.
- Rautaharju PM, Zhang ZM, Gregg RE, Haisty WK Jr, Z Vitolins M, 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). *J Electrocardiol*. 2013;46(6):707-16.
- 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):441-7.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Petroni MC, Williams R. Transection of the esophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
- Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):174-9.
- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1997;2(2):177-94.
- Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31.
- Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, et al. Risk of cardiac events in family members of patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1685-91.
- Timoh T, Protano MA, Wagman G, Bloom M, Vittorio TJ. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1649-53.
- Hendricksse MT, Thulluvat PJ, Trigger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet*. 1992;339(8807):1462-4.
- Kempler P, Váradi A, Szalay F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver disease. *Lancet*. 1992;340(8814):318.
- Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, et al. Heterogeneity within the ventricular wall: electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res*. 1991;69(6):1427-49.
- 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.
- Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, et al. T-peak to T-end interval maybe a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol*. 2002;25(7):335-9.
- 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. *J Electrocardiol*. 2009;42(6):555-60.