

# A Dispersão do Intervalo QT Regional como Preditor Precoce de Reperusão em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio Pós-terapia Fibrinolítica

*Regional QT Interval Dispersion as an Early Predictor of Reperfusion in Patients with Acute Myocardial Infarction after Fibrinolytic Therapy*

Gabriel Dotta, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar, Marco Tullio de Souza, Flavio Tocci Moreira, Luiz Fernando Muniz Pinheiro, Adriano Henrique Pereira Barbosa, Adriano Mendes Caixeta, Rui Manoel Santos Póvoa, Antônio Carlos Carvalho, Henrique Tria Bianco<sup>ID</sup>

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Pacientes com infarto do miocárdico com elevação do segmento-ST atendidos em centros de atendimento primário e tratados de acordo com a estratégia fármaco-invasiva são submetidos à fibrinólise seguida de coronariografia em período de 2-24h. Neste cenário, o conhecimento de marcadores de reperusão como a redução em 50% do segmento-ST é fundamental.

**Objetivo:** Analisar o desempenho da dispersão do intervalo QT em adição aos critérios clássicos, como marcador precoce de reperusão pós-terapia trombolítica.

**Métodos:** Estudo observacional com a inclusão de 104 pacientes tratados com tenecteplase (TNKase) e referenciados a hospital de atendimento terciário. A análise dos eletrocardiogramas (ECG) consistiu em mensuração do intervalo QT e sua dispersão nas 12 derivações, e também apenas na região com supradesnivelamento-ST antes e 60min pós-TNKase. A angiografia foi realizada em todos os pacientes com obtenção do fluxo TIMI e Blush da artéria culpada. Foram considerados significantes valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Observamos aumento da dispersão do intervalo QT, corrigido pela frequência cardíaca, regional (dQTcR) 60min pós-lise ( $p = 0,006$ ) em infartos de parede anterior nos casos com fluxo TIMI 3 e Blush 3 [T3B3(+)]. Adicionando a dQTcR ao critério ECG (redução do ST > 50%) de reperusão, a área sob a curva aumentou para 0,87 [(0,78-0,96), IC95%,  $p < 0,001$ ] em pacientes com fluxo coronário T3B3(+). Nos pacientes com critério de ECG para reperusão e dQTcR > 13 ms a sensibilidade e especificidade foram 93% e 71%, respectivamente, para reperusão em T3B3(+), possibilitando reclassificar 6% dos pacientes com sucesso de reperusão.

**Conclusão:** Os dados sugerem a dQTcR como instrumento promissor na identificação não invasiva de reperusão na artéria coronária culpada, 60min pós-trombólise. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):20-29)

**Palavras-chave:** Infarto do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST; Eletrocardiografia; Reperusão Miocárdica; Intervenção Coronária Percutânea; Biomarcadores.

## Abstract

**Background:** Patients with ST-elevation acute myocardial infarction attending primary care centers, treated with pharmaco-invasive strategy, are submitted to coronary angiography within 2-24 hours of fibrinolytic treatment. In this context, the knowledge about biomarkers of reperfusion, such as 50% ST-segment resolution is crucial.

**Objective:** To evaluate the performance of QT interval dispersion in addition to other classical criteria, as an early marker of reperfusion after thrombolytic therapy.

**Methods:** Observational study including 104 patients treated with tenecteplase (TNK), referred for a tertiary hospital. Electrocardiographic analysis consisted of measurements of the QT interval and QT dispersion in the 12 leads or in the ST-segment elevation area prior to and 60 minutes after TNK administration. All patients underwent angiography, with determination of TIMI flow and Blush grade in the culprit artery. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

**Results:** We found an increase in regional dispersion of the QT interval, corrected for heart rate (regional QTcD) 60 minutes after thrombolysis ( $p = 0.06$ ) in anterior wall infarction in patients with TIMI flow 3 and Blush grade 3 [T3B3(+)]. When regional QTcD was added to the electrocardiographic criteria for reperfusion (i.e., > 50% ST-segment resolution), the area under the curve increased to 0.87 [(0.78-0.96). 95% IC.  $p < 0.001$ ] in patients with coronary flow of T3B3(+). In patients with ST-segment resolution >50% and regional QTcD > 13 ms, we found a 93% sensitivity and 71% specificity for reperfusion in T3B3(+), and 6% of patients with successful reperfusion were reclassified.

**Conclusion:** Our data suggest that regional QTcD is a promising non-invasive instrument for detection of reperfusion in the culprit artery 60 minutes after thrombolysis. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(1):20-29)

**Keywords:** ST Elevation Myocardial Infarction; Electrocardiography; Myocardial Reperfusion; Percutaneous Coronary Intervention; Biomarkers.

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

**Correspondência:** Henrique Tria Bianco •

Disciplina de Cardiologia -Universidade Federal de São Paulo - Rua Loefgren, 1350. CEP 04040-001, Vila Clementino, São Paulo, SP - Brasil

Email: henriquetria@uol.com.br

Artigo recebido em 10/02/2018, revisado em 13/07/2018, aceito em 02/08/2018

DOI: 10.5935/abc.20180239

### Introdução

A despeito dos avanços no tratamento, altas taxas de infarto agudo do miocárdio (IAM) ainda são observadas. Desta forma, a reperfusão da “coronária culpada” tornou-se o objetivo principal da terapia nos infartos do miocárdio com elevação do segmento-ST (IAMCST), sendo a reperfusão precoce com a manutenção da permeabilidade arterial, responsáveis pela redução da mortalidade na fase aguda, bem como em médio e longo prazo.<sup>1,2</sup> Entretanto, quando o fluxo arterial é reestabelecido, o miocárdio permanece “atordoado” devido ao processo de injúria-reperfusão.<sup>3,4</sup>

A intervenção coronária percutânea (ICP) primária é considerada padrão-ouro no tratamento do IAMCST.<sup>5</sup> Todavia, quando a ICP não está disponível ou não pode ser oferecida em tempo hábil, a estratégia fármaco-invasiva (EFI) é alternativa de reperfusão, constituída por fibrinólise intravenosa em centros de cuidados primários ou pré-hospitalar, seguida de angiografia e ICP, quando apropriada.<sup>6-8</sup> Os critérios clássicos de reperfusão incluem a redução da intensidade ou alívio dos sintomas isquêmicos e a redução da elevação do segmento-ST (maior que 50% na derivação com maior elevação), avaliada em 60 a 90 minutos após a fibrinólise.<sup>9,10</sup>

Existem alguns aspectos controversos sobre o comportamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) após o IAMCST. Alguns estudos relataram aumento desta variável na fase aguda e subsequente diminuição pós-reperfusão, e em outros, um aumento do QTc esteve associado à não reperfusão.<sup>11,12</sup> A dispersão do intervalo QTc (dQTc) esteve reduzida em pacientes com IAM após terapia fibrinolítica bem sucedida e aumentada naqueles com artéria não reperfundida. A redução da dQTc pós-fibrinólise foi preditiva de reperfusão coronária.<sup>13</sup> Há evidências de que a recanalização após um evento agudo esteja associada à diminuição da dQTc, como observado nos estudos TEAM-2 e TEAM-3.<sup>14,15</sup> Ao nosso conhecimento, não houve nenhum estudo de dQTc após EFI associado à perfusão angiográfica [fluxos TIMI e Blush] pós-trombólise com tenecteplase (TNKase).

Desta forma, nosso estudo teve como objetivo avaliar o comportamento da dQTc como marcador precoce de reperfusão pós-terapia trombolítica, em adição aos critérios clássicos, em eletrocardiogramas (ECG) pré e 60 min pós-trombólise conforme EFI.

### Métodos

Estudo observacional, com dados coletados prospectivamente. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram termo de consentimento informado.

### Casuística

Foram selecionados pacientes com IAMCST atendidos em unidades de pronto-atendimento no município de São Paulo, submetidos a trombólise com TNKase, referenciados a hospital terciário para estudo angiográfico e que apresentaram ou não critério eletrocardiográfico de reperfusão (redução > 50% do supra-desnívelamento do segmento-ST). Foram incluídos apenas pacientes atendidos com diagnóstico de primeiro

infarto e elegíveis para tratamento trombolítico em EFI, e de forma consecutiva. Iniciamos com 110 pacientes, mas seis foram excluídos por razões eletrocardiográficas. Os critérios de exclusão foram as contra-indicações formais para fibrinólise ou condições eletrocardiográficas que pudessem afetar as medidas do intervalo QT, como bloqueio de ramo, fibrilação atrial ou infarto prévio do miocárdio.

Neste estudo foram incluídos, portanto, 104 pacientes de ambos os sexos, com primeiro IAM e tratados com TNKase em centros de cuidados primários de saúde nas primeiras 6h de início de sintomas e referenciados posteriormente à hospital terciário para realização da coronariografia em 2-24 horas após fibrinólise, ou imediatamente se a terapia de resgate fosse necessária. O funcionamento da rede IAMCST de São Paulo foi publicada previamente.<sup>7,8</sup>

Características clínicas e demográficas da população estudada foram obtidas. Um ecocardiografista experiente e que desconhecia os dados clínicos prévios aferiu a fração de ejeção ventricular no quinto dia pós-IAM de todos os pacientes.

### Análise eletrocardiográfica

A análise eletrocardiográfica consistiu de ECGs pré e 60 minutos pós-fibrinólise, em dispositivos certificados e calibrados, com o paciente em posição supina. Dois observadores independentes e que desconheciam as características clínicas dos pacientes interpretaram os ECGs. O critério de reperfusão eletrocardiográfico foi definido pela redução do segmento-ST maior que 50% na derivação com maior elevação do segmento, enquanto que a falha na reperfusão foi definida como redução do segmento-ST inferior a 50% pós 60 minutos da fibrinólise.

O intervalo QT foi medido manualmente usando-se paquímetro digital em um sistema linear sem contato e com resolução de 0,1 mm / 0,01"; precisão de  $\pm 0,2$  mm / 0,001" (< 100 mm) e  $\pm 0,03$  mm / 0,01" (> 100 - 200 mm) e com índice de repetibilidade de 0,1 mm / 0,01". Os valores obtidos do intervalo QT foram convertidos em milissegundos (ms) e corrigidos para a frequência cardíaca (QTc) pelo método linear de Hodges utilizando a fórmula:  $[QTc = QT + 1,75 (RR - 60)]$ . Com o propósito de minimizar a variabilidade intra-observador, o valor do intervalo QT foi calculado pela média de três mensurações em complexos QRS consecutivos e em todas as derivações do ECG. Para minimizar a variabilidade inter-observadores, calculou-se o coeficiente de reprodutibilidade de Kappa. O método da tangente foi usado para medir o QT, onde o final da onda T foi definido pelo ponto de interseção da linha tangente, desenhado no ponto de maior inclinação da porção final da onda T com a linha de base.<sup>16</sup> Na presença de onda U, a tangente foi desenhada pelo ponto de contato entre as ondas T e ondas U. Outro aspecto importante foi a exclusão na análise das derivações do ECG onde havia imprecisão em determinar algumas variáveis, notadamente a identificação adequada do intervalo QT.

A dispersão do intervalo QT foi definida como a diferença entre o QT máximo ( $QT_{m\acute{a}x}$ ) e o QT mínimo ( $QT_{m\grave{m}n}$ ) no ECG de 12 derivações. A dispersão regionalizada do intervalo QT (dQTcR) foi calculada como a diferença entre  $QT_{m\acute{a}x}$  e  $QT_{m\grave{m}n}$  somente nas derivações com elevação do segmento-ST.

Consideramos IAM de parede anterior a elevação do segmento-ST nas derivações DI, aVL, V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>, ou V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>; e IAM de outras paredes como “não anterior” para elevação do segmento-ST nas derivações DII, DIII, aVF, e V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>.

### Análises angiográficas

Estudos angiográficos foram realizados em hospital terciário de acordo com o protocolo de EFI descrito previamente. Dois hemodinamicistas independentes, com mais de 15 anos de experiência e sem informações que pudessem influenciar o estudo angiográfico, realizaram as análises de fluxo em nível epicárdico de acordo com a definição de fluxo TIMI,<sup>17</sup> e também a análise de microperfusão miocárdica de acordo com a graduação de Blush.<sup>18</sup> O Blush miocárdico – definido como a densidade de contraste na microcirculação miocárdica (Quadro 1) – foi analisado apenas em pacientes que apresentaram fluxo TIMI grau 3.

### Análise estatística

Os dados numéricos foram expressos como média e desvio padrão (DP) para variáveis com distribuição normal, ou como medianas e intervalo interquartil (md e IIQ) para variáveis quantitativas com distribuição não Gaussiana. Para avaliação de normalidade foram utilizados testes como o Shapiro-Wilk e o Kolmogorov-Smirnov, sendo verificadas também a curtose e a assimetria. As variáveis categóricas foram expressas como número (n) e porcentagem (%) e comparadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson, ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Variáveis contínuas foram comparadas entre grupos por teste *t* de Student para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Comparações intra-grupo foram feitas pelo teste *t* para amostras relacionadas, ou teste de Wilcoxon. Todos os testes foram bicaudais e um *p* < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*), baseadas na estatística C, foram construídas para determinar o melhor ponto de corte para algumas variáveis e da observância das áreas sob a curva. Todos os testes foram realizados utilizando-se o programa

*Statistical Package for Social Sciences* (SPSS)<sup>®</sup> versão 17.0, da SPSS Inc, Chicago, IL, EUA.

## Resultados

### Características da população no período basal

Foram incluídos 104 pacientes atendidos em unidades de atenção primária, com o diagnóstico clínico e eletrocardiográfico de IAMCST, que receberam tratamento com agente fibrinolítico (TNKase) e posterior angiografia coronária em 2-24 horas. As principais características demográficas e clínicas desses pacientes são apresentadas na Tabela 1. O intervalo de idade variou de 35 a 74 anos, com maior prevalência do sexo masculino. O tempo entre o início dos sintomas e o início da terapia trombolítica foi 180 minutos (120-240 minutos) (med e IIQ).

### Localização do infarto

IAM foi classificado de acordo com a parede ventricular afetada. Para simplificar a análise estatística, foram agrupados como parede anterior (n = 42) e infartos de parede não anterior (n = 62).

### Distribuição do QTc e da dQTc segundo critério de reperfusão pelo ECG

A partir de uma amostra de 104 pacientes, 67 (64%) apresentaram critério de reperfusão eletrocardiográfico. Dois observadores independentes analisaram os traçados eletrocardiográficos, com um coeficiente de concordância Kappa de 0,84. Os pacientes foram categorizados em dois grupos: aqueles com sinais de reperfusão e aqueles sem sinais, considerando apenas a redução do segmento-ST em pelo menos 50%. Valores do QTc e da dQTc pré e pós-fibrinólise são mostrados na Tabela 2. O intervalo QTc e a dQTc nas 12 derivações não diferiram entre os grupos. A dQTcR aumentou nos pacientes com critério de reperfusão pelo ECG. Quando analisado pela parede ventricular afetada, observou-se um aumento significativo na dQTcR em infartos de parede anterior com critério de reperfusão (*p* = 0,023) (Tabela 3).

**Tabela 1 – Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes (n = 104) no período basal**

Idade (anos)	Homens n (%)	DM2 n (%)	HAS n (%)	Dislipidemia n (%)	Tabagistas n (%)	Início dos sintomas (min), m ± DP
55,6 ± 8,78	66 (62,9)	21 (20)	60 (57,1)	36 (34,3)	51 (48,6)	192,16 ± 94,35

Dados expressos como média e desvio padrão (m ± DP), ou número e porcentagem n (%), DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

### Quadro 1 – Definições de perfusão miocárdica (microperfusão) – pela graduação do Blush miocárdico

**Grau 0 (sem microperfusão):** ruborização miocárdica pelo contraste ausente

**Grau 1 (microperfusão mínima):** ruborização miocárdica pelo contraste mínima.

**Grau 2 (microperfusão parcial):** ruborização miocárdica pelo contraste moderada, porém menor que a ruborização obtida na injeção de contraste de uma artéria coronária contralateral ou ipsilateral sem relação com o infarto.

**Grau 3 (microperfusão completa):** ruborização miocárdica pelo contraste normal, comparável com a ruborização obtida na injeção de contraste de uma artéria coronária contralateral ou ipsilateral sem relação com o infarto.

Adaptado de van 't Hof et al.<sup>18</sup>

**Tabela 2 – Comportamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc), da dispersão do QTc (dQTc) nas 12 derivações, e somente nas derivações com supradesnívelamento de ST (dQTc regional) entre os grupos com e sem critério eletrocardiográfico de reperfusão**

Variável	Com redução do segmento-ST (n = 67)	Valor de p	Sem redução do segmento-ST (n = 37)	Valor de p
QTc (ms), m ± DP	Pré-TNKase 423,79 ± 27,89	0,25	Pré-TNKase 416,10 ± 26,17	0,06
	Pós-TNKase 429,02 ± 44,60		Pós-TNKase 424,86 ± 24,12	
dQTc (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 59,0 (45-84)	0,28	Pré-TNKase 61 (42-73,5)	0,29
	Pós-TNKase 63,0 (47-76)		Pós-TNKase 64 (44,5-90)	
QTcR (ms), ± DP	Pré-TNKase 420,30 ± 26,27	0,12	Pré-TNKase 420,00 ± 30,67	0,24
	Pós-TNKase 430,00 ± 45,70		Pós-TNKase 423,89 ± 31,95	
dQTcR (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 28 (16-44)	0,01	Pré-TNKase 11,5 (23-44)	0,13
	Pós-TNKase 33 ± (20-59)		Pós-TNKase 42 (20-64)	

Dados expressos como média e desvio padrão (m ± DP); mediana e intervalo interquartil, md (IIQ); QTcR: QTc regional, ou seja, QTc na região do infarto (derivações com supra de ST); dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional (derivações com supra de ST); TNKase: tenecteplase. Teste t de Student para amostras relacionadas, ou teste de Wilcoxon, conforme apropriado.

**Tabela 3 – Comportamento do intervalo QT regional, corrigido pela frequência cardíaca (QTcR), e da dispersão do QTcR em infartos de parede anterior, entre os grupos com e sem redução do segmento-ST, e grupos com e sem TIMI 3 e Blush 3 (n = 42)**

	Com redução do segmento-ST n = 23	Valor de p	Sem redução do segmento-ST n = 19	Valor de p
QTcR (ms), m ± DP	Pré-TNKase 428,54 ± 28,24	0,35	Pré-TNKase 419,56 ± 28,44	0,17
	Pós-TNKase 429,75 ± 42,59		Pós-TNKase 424,26 ± 30,55	
dQTcR (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 28 (17,5-51,25)	0,023	Pré-TNKase 21,5 (9,5-39,25)	0,07
	Pós-TNKase 40 (30-66,7)		Pós-TNKase 38,5 (17,5-59)	
	<b>T3B3 (+) n = 18</b>	<b>Valor de p</b>	<b>T3B3 (-) n = 24</b>	<b>Valor de p</b>
QTcR (ms), m ± DP	Pré-TNKase 425,53 ± 28,24	0,26	Pré-TNKase 421,66 ± 28,44	0,70
	Pós-TNKase 439,88 ± 42,59		Pós-TNKase 417,62 ± 30,55	
dQTcR (ms), md (IIQ)	Pré-TNKase 23 (15,75-39,25)	0,006	Pré-TNKase 25 (18-46)	0,07
	Pós-TNKase 38 (24,25-73,0)		Pós-TNKase 42 (21-61)	

Dados são expressos como média e desvio padrão (m ± DP); mediana e intervalo interquartil, md (IIQ); QTcR: média do intervalo QTc regional (parede anterior); dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional (parede anterior); TNKase: tenecteplase; T3B3 (+): TIMI fluxo 3 e Blush 3; T3B3 (-): TIMI fluxo < 3 e Blush < 3. Teste t de Student para amostras relacionadas, ou teste de Wilcoxon, conforme apropriado.

### Distribuição da dQTc segundo dados da angiografia

Os pacientes foram categorizados de acordo com os escores TIMI e Blush em dois grupos. Pacientes com reperfusão ótima, isto é, fluxo TIMI grau 3 e Blush 3 chamado grupo T3B3 (+); e aqueles com nível TIMI < 3 e Blush < 3 chamado grupo T3B3 (-). A dQTcR para infartos de parede anterior aumentou no grupo com T3B3 (+) na angiografia ( $p = 0,006$ ), mas não nos infartos da parede não anterior ( $p = 0,77$ ). Para descartar a possibilidade de viés de aferição em IAM não anteriores, a dQTcR das derivações unipolares no ECG ( $V_1-V_6$ ) foi comparada com a dQTcR nas derivações bipolares e não houve diferenças significativas desta variável.

### Distribuição do fluxo coronário de acordo com fluxos TIMI/Blush

A distribuição de fluxo da artéria coronária culpada de acordo com os escores TIMI de grau 0, 1, 2 e 3 foi de: 20,2%; 7,7%; 13,5% e 58,7%, respectivamente. Na (Figura 1), podemos observar: (a) a distribuição porcentual dos pacientes de acordo com a classificação de TIMI fluxo associado ao critério eletrocardiográfico de reperfusão (redução do segmento-ST); (b) distribuição dos pacientes, em frequência absoluta, segundo escores de TIMI e Blush (T3B3) e critério eletrocardiográfico de regressão do segmento-ST. Poucos pacientes com fluxo TIMI 3 não apresentaram microperfusão adequada com base no escore de Blush miocárdio. A distribuição do Blush miocárdio 0, 1, 2 e 3 foi respectivamente: 4,9%; 3,3%; 4,9% e 86,9%, em pacientes com fluxo TIMI 3.

Na predição da reperfusão coronária ideal [T3B3 (+)], o critério de reperfusão pelo ECG com análise da dQTc mostrou valor preditivo positivo de 73%, valor preditivo negativo de 89%, sensibilidade de 93% e especificidade de 71%. As características demográficas basais dos pacientes de

acordo com os fluxos TIMI/Blush não foram significativamente diferentes entre os grupos T3B3 (+) e T3B3 (-), com exceção da fração de ejeção ventricular esquerda que estava menor no grupo T3B3 (-) [(52,6 ± 9,8 vs 47,8 ± 8,5;  $p = 0,009$ )] (Tabela 4). As medidas dos ECGs foram semelhantes entre os ECGs pré e pós-fibrinólise (Tabela 5). As curvas ROC foram construídas para analisar a capacidade de estratificação da dQTcR e determinar o melhor ponto de corte, como mostrado na (Figura 2).

Considerando-se apenas os pacientes em que o critério clássico de reperfusão pelo ECG falhou em distinguir a reperfusão coronária, houve 18 pacientes com diminuição do segmento-ST que não alcançaram reperfusão angiográfica ideal (reperfusão falsa por ECG), e quatro pacientes sem diminuição do ST tiveram fluxo TIMI de grau 3 e Blush 3 (falso resgate). No grupo de falsa reperfusão pelo ECG, não observamos diferença na dQTcR entre ECG pré e pós-lise ( $p = 0,46$ ), como mostrado na (Figura 3). Desta forma, de 104 casos pós-trombólise com TNKase, observamos dados de reperfusão incorreta pelo ECG em 22 casos (21%).

### Discussão

O intervalo QT varia entre as derivações do ECG e tem sido considerado um índice de dispersão espacial da recuperação ventricular sinalizando, desta forma, a heterogeneidade da repolarização.<sup>19</sup> Vários estudos mostraram que os pacientes com a dQTc aumentada (aproximadamente > 60 ms) tinham 2 a 3,4 vezes maior risco de mortalidade cardiovascular. Em análise multivariada desses estudos, houve 34% de aumento do risco cardiovascular a cada 17 ms de incremento na dQTc, ou quando superior a 60 ms em pacientes com diabetes com ou sem IAM prévio.<sup>20-22</sup>

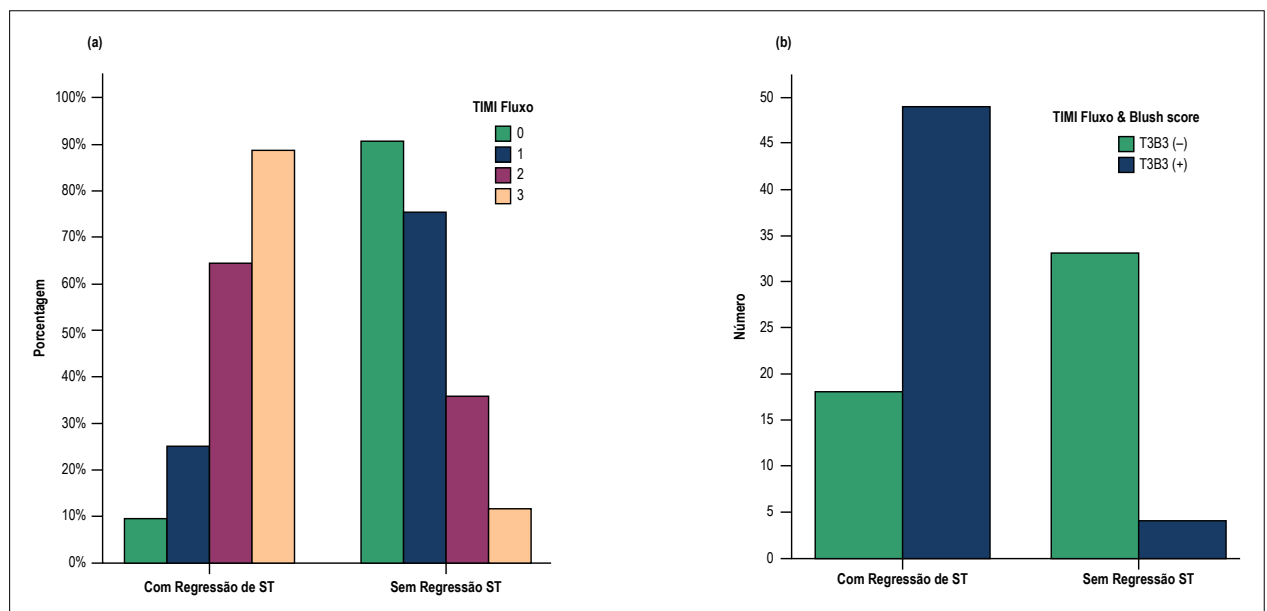


Figura 1 – Distribuição dos pacientes com base no critério de reperfusão eletrocardiográfica clássica (regressão do supra-ST) e no perfil angiográfico do fluxo TIMI na artéria culpada (1a) ou no padrão de perfusão (fluxo TIMI e Blush score); T3B3 (+): pacientes com TIMI 3 e Blush 3; e T3B3 (-): pacientes com TIMI < 3 e Blush < 3 na artéria culpada (1b).

**Tabela 4 – Distribuição das características clínicas entre os grupos com ou sem critérios angiográficos de adequada reperfusão, de acordo com fluxo TIMI e escore Blush**

Características	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
	n = 53	n = 51	
Idade (anos): md (IQR)	54 (47-63)	56 (52-62)	0,51
Gênero masculino: n (%)	28 (52,8)	38 (74,5)	0,02
DM2*: n (%)	8 (15,1)	13 (25,5)	0,19
Hipertensão: n (%)	27 (50,9)	33 (64,7)	0,16
Dislipidemia: n (%)	15 (28,3)	21 (41,2)	0,17
Tabagistas, n (%)	24 (45,3)	27 (53)	0,43
Tempo para o início do TNKase, (min): md –IIQ	185 (137-257)	138 (110-240)	0,18
Tempo <180, (min), n (%)	32 (60)	22 (43)	0,12
Fração de ejeção, (%), m ± DP	52,6 ± 9,8	47,8 ± 8,5	0,009
IAM anterior, n (%)	18 (34)	24 (47)	0,17
IAM "não anterior", n (%)	35 (66)	27 (53)	0,17

Os dados são expressos como média e desvio padrão (m ± DP), mediana e intervalo interquartil (md - IIQ), número e porcentagem, n (%); T3B3 (+): grupo com artéria coronária culpada com fluxo TIMI 3 e Blush 3; T3B3 (-): grupo com artéria coronária culpada com fluxo TIMI < 3 ou Blush < 3; DM2\*: diabetes mellitus Tipo 2; IAM: infarto agudo do miocárdio; TNKase: tenecteplase. Variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos pelo teste do qui-quadrado de Pearson, ou teste exato de Fisher e as variáveis numéricas contínuas comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

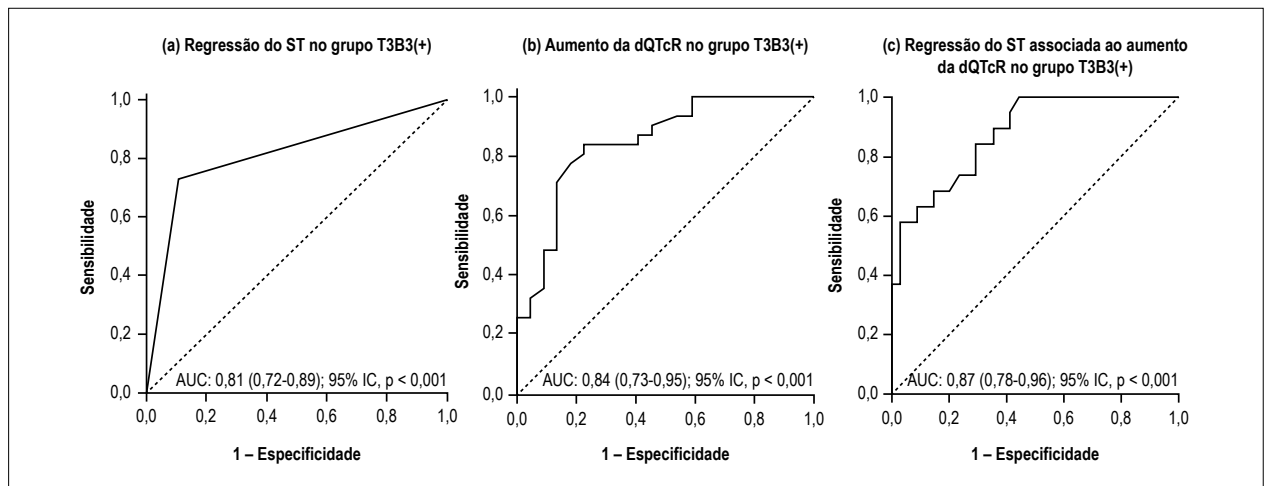
**Tabela 5 – Variáveis eletrocardiográficas medidas antes e após administração de tenecteplase (TNKase) nos pacientes com TIMI 3 e Blush 3 [T3B3 (+)] e TIMI <3 e Blush < 3 [T3B3 (-)] na artéria culpada**

Pré-TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	53	51	
QTc (ms), m ± DP	421,56 ± 28,51	423,29 ± 25,77	0,72
dQTc (ms), md (IIQ)	59 (44-82)	59 (43-81)	0,97
QTcR (ms), m ± DP	418,86 ± 27,01	423,55 ± 30,41	0,38
dQTcR (ms), md (IIQ)	25 (11,5-40)	29 (18-50)	0,09
Pré – TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	18	24	
dQTcR anterior (ms), md (IIQ)	23 (11,75-39,25)	25 (18-46)	0,65
Pós –TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	53	51	
QTc (ms), m ± DP	426,90 ± 43,98	431,94 ± 27,47	0,42
dQTc (ms), md (IIQ)	62 (49-75)	66 (40-91)	0,62
QTcR (ms), m ± DP	430,53 ± 44,01	424,14 ± 36,12	0,19
dQTcR (ms), md (IIQ)	33 (20-59)	42 (19-63)	0,71
Pós –TNKase	T3B3 (+)	T3B3 (-)	Valor de p
N	18	24	
dQTcR anterior (ms), md (IIQ)	38 (24,25-73)	42 (21-61)	0,05

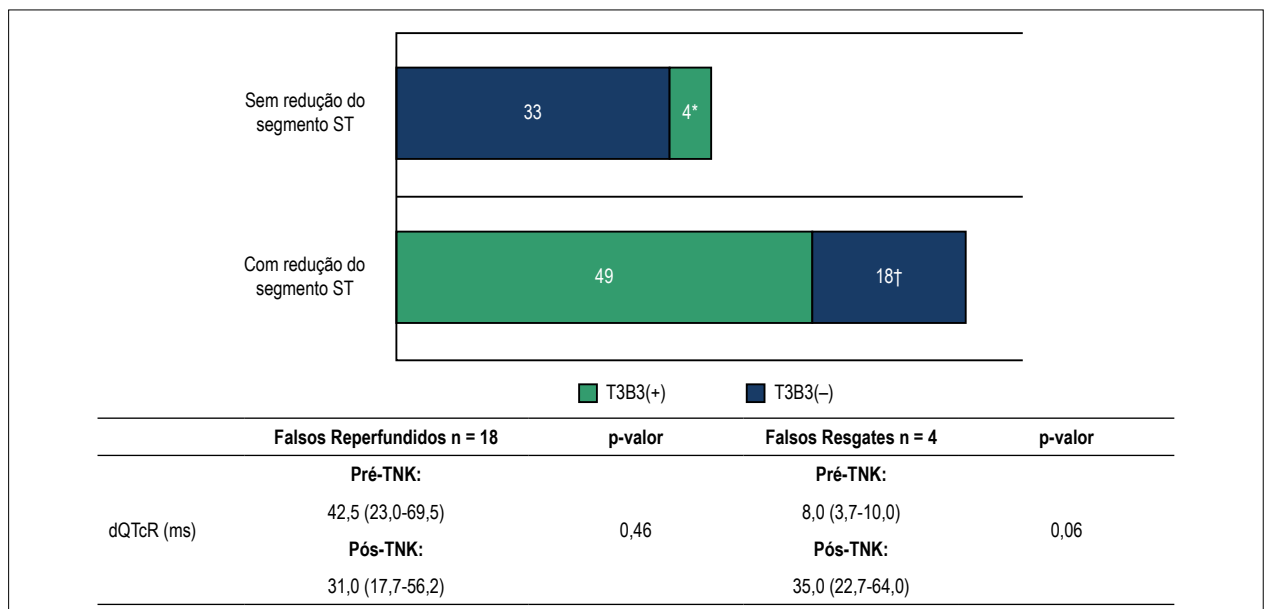
Os dados são expressos como média e desvio padrão (m ± DP), mediana e intervalo interquartil (md – IIQ). QTc: média do intervalo QT, corrigido pela frequência cardíaca, nas 12 derivações; dQTc: dispersão do intervalo QTc nas 12 derivações; QTcR: média do intervalo QTc regional em infartos de parede anterior; dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional em infartos de parede anterior. Variáveis numéricas contínuas, comparadas pelo teste t de Student para amostras independentes, ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

A dQTc varia durante os primeiros dias do IAM. A dQTc aumenta nas primeiras horas e reduz dias depois, sobretudo após tratamento fibrinolítico<sup>23-25</sup> ou procedimento de revascularização.<sup>26,27</sup> A redução da dQTc nos dias seguintes à fibrinólise demonstra a eficácia da terapia.<sup>28</sup> Diante da

especulação de que as alterações da dQTc poderiam prever a reperfusão 90 minutos pós fibrinólise, um pequeno estudo com 47 pacientes registrou a dispersão apenas nas derivações precordiais e encontrou uma dQTc maior no grupo com critério de reperfusão pelo ECG. No entanto, dQTc não foi



**Figura 2** – Curvas ROC para o critério eletrocardiográfico clássico (redução do segmento-ST), dispersão regional do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc), e associação do critério de redução ST com dispersão regional do intervalo QTc em pacientes com padrão ótimo de reperfusão [T3B3 (+)]. A) nos pacientes com critério clássico de reperfusão pelo ECG obteve-se área sob a curva de 0,81 [(0,72-0,89); IC 95%,  $p < 0,001$ ] para detectar o fluxo TIMI grau 3 e Blush 3 [T3B3 (+)]; B) o aumento da dQTcR 60 minutos pós-lise mostrou área sob a curva de 0,84 [(0,73-0,95); IC 95%,  $p < 0,001$ ] para detectar T3B3 (+). Assumindo um ponto de corte da dQTcR > 13 ms obteve-se sensibilidade de 94% e especificidade de 74%; C) a dQTcR aumentada associada ao critério clássico de reperfusão de ECG 60 minutos pós-lise mostrou área sob a curva de 0,87 [(0,78-0,96); IC 95%,  $p < 0,001$ ] para detectar T3B3 (+). Com o ponto de corte para dQTcR > 13 ms, a sensibilidade foi de 93% e a especificidade de 71%. Foi possível reclassificar seis pacientes (aproximadamente 6%) pelos dados derivados apenas do ECG, validados por critérios angiográficos de reperfusão coronária nesta coorte tratada pela estratégia fármaco-invasiva.



**Figura 3** – Comportamento da dQTcR em subgrupos de pacientes com falsa reperfusão ou falso resgate; dados expressos com mediana e intervalo interquartil (m - IIQ); dQTcR: dispersão do intervalo QTc regional; TNK: tenecteplase; T3B3 (+): grupo com artéria coronária culpada com TIMI 3 e Blush 3; T3B3 (-): grupo com artéria coronária culpada com TIMI <3 ou Blush <3. Utilizado teste de Wilcoxon. \*Falso resgate: pacientes sem redução do segmento ST e com fluxo coronário e tecidual ótimos [T3B3 (+)]; †Falsa reperfusão: pacientes com redução do segmento ST e sem fluxo coronário e tecidual ótimos [T3B3 (-)]

preditiva de reperfusão angiográfica.<sup>29</sup> Uma limitação deste estudo foi o pequeno número de pacientes e a análise da dQTc apenas nas derivações precordiais. Outra análise com 36 pacientes não mostrou diferença da dQTc no grupo com critério de reperfusão pelo ECG no primeiro dia do IAM. Curiosamente, notou-se uma diminuição da dQTc a partir do segundo dia pós-trombólise, particularmente no grupo de infarto de parede anterior.<sup>30</sup> Uma análise de seis meses após o IAM também encontrou uma diminuição na dQTc.<sup>31</sup>

Nossos achados indicam um aumento na dQTc no ECG 60 min pós-fibrinólise em pacientes com achados angiográficos de recanalização vascular e tecidual completa (fluxo TIMI 3 e Blush 3), especialmente em infartos de parede anterior. Por conseguinte, novas considerações devem ser feitas. De forma diferente de estudos anteriores com estreptoquinase e alteplase,<sup>31,32</sup> nosso estudo usou TNKase, ativador recombinante do plasminogênio, específico para fibrina e com melhores resultados de reperfusão coronária. Além disso, incluímos

um número maior de pacientes do que em estudos prévios. A dQTcR nos infartos da parede anterior aumentou significativamente no ECG obtido 60 min pós-lise nos pacientes com reperfusão adequada (TIMI 3 e Blush 3), enfatizando a teoria de que a dQTc após IAM depende de permeabilidade da coronária culpada, bem como da dimensão e localização da parede ventricular acometida.

Um possível mecanismo para explicar nossos achados é baseado nos efeitos do atordoamento cardíaco causado pela injúria de reperfusão. Além disso, existem evidências de processos vasculares, metabólicos, mitocondriais, neuronais, térmicos e elétricos que contribuem para a disfunção pós-reperfusão.<sup>33-35</sup> No entanto, o mecanismo exato, a prevenção adequada da lesão de isquemia-reperfusão e, acima de tudo, a correlação com os achados eletrocardiográficos ainda não estão claros na literatura científica.<sup>36</sup>

Diante da correlação entre as derivações ECG e a área infartada, é possível analisar o padrão de repolarização unicamente na área lesada. O cálculo da dQTcR estima a heterogeneidade da repolarização ventricular na área em risco. Desta forma, a necessidade de uma ferramenta de decisão em relação ao sucesso da terapia fibrinolítica enfatiza a relevância dos marcadores de reperfusão eletrocardiográficos pós-lise. O ECG tem papel crucial e muito mais importante no cenário da EFI do que na ICP primária. A decisão de classificar qual paciente atende aos critérios de reperfusão ou qual deveria ser encaminhado para ICP de resgate deve ser feita rapidamente e em curto período de tempo. Uma questão fundamental é o custo-benefício do sistema e o atraso de tempo ideal entre fibrinólise e ICP. Apesar da grande variação desta janela de tempo nos ensaios clínicos, recomenda-se um intervalo de tempo de 2-24h pós-fibrinólise bem sucedida.<sup>37</sup>

O critério eletrocardiográfico clássico de reperfusão tem sensibilidade e especificidade, respectivamente, em torno de 60% e 80%.<sup>38</sup> Nosso estudo revelou um ganho de sensibilidade e especificidade quando adicionamos a dQTcR à redução do segmento-ST, o que mostra uma possível utilidade do método para estratificar os pacientes de forma mais acurada.

Analisando subgrupos de pacientes que tiveram pelo menos 50% de redução da elevação do segmento-ST e com o estudo angiográfico evidenciando fluxo não adequado [T3B3 (-)], isto é, os pacientes com falsa reperfusão; e os que não reduziram a elevação do segmento-ST, mas demonstraram reperfusão angiográfica [T3B3 (+)], ou seja, os falsos resgates, não encontramos diferença significativa na dQTcR.

Nosso estudo evidenciou aumento de dQTc e dQTcR em infartos de parede anterior, especialmente em pacientes T3B3(+). Conforme demonstrado em outro estudo, a dQTc depende da localização do IAM e maiores dispersões foram observadas na parede anterior em comparação com IAM de parede inferior.<sup>39</sup> A grande área de infarto nesse subgrupo deve ter maior influência nos vetores de repolarização do que nos infartos da parede não anterior.

Este estudo indica uma possibilidade de evolução na análise das variáveis eletrocardiográficas, dada a existência de casos discrepantes com a angiografia. O grupo T3B3(-) apresentou pior

fração de ejeção e dQTc aumentada em comparação ao grupo T3B3(+); esse achado também pode ter implicações prognósticas.

Embora a dQTc ainda seja um assunto controverso em eletrocardiologia,<sup>40</sup> ainda restam questões não esclarecidas na literatura especializada. O estudo do comportamento de variáveis eletrocardiográficas com melhores métodos de medição pode trazer informações interessantes em vários cenários clínicos.

### Relevância e limitações

Até o presente momento, não há estudos publicados direcionados especificamente ao comportamento da dQTcR no IAM submetido à EFI. Portanto, nossos dados precisam de validação e replicação em outros estudos. Nossa coorte de pacientes foi relativamente pequena, embora maior do que estudos anteriormente publicados. Ainda é necessário avançar na metodologia de medição do intervalo QT e da repolarização ventricular. A falta de padronização e sistematização na aferição do segmento-ST e onda T na presença de isquemia prejudica a precisão, especialmente no final da onda T. A análise da dQTc nos ECG de seguimento tardio poderia trazer informações interessantes sobre o comportamento desta variável.

### Conclusões

Nosso estudo sugere que o aumento da dQTcR parece identificar reperfusão adequada 60 minutos após a fibrinólise, tornando-se um potencial método não invasivo para a avaliação de perfusão regional especialmente nos infartos da parede anterior.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Dotta G, Póvoa RMS, Bianco HT; obtenção de dados: Dotta G, Souza MT, Pinheiro LFM, Barbosa AHP, Carvalho AC; análise e interpretação dos dados: Fonseca FAH, Izar MC, Moreira FT, Pinheiro LFM, Barbosa AHP, Caixeta AM, Póvoa RMS, Carvalho AC, Bianco HT; análise estatística: Fonseca FAH, Izar MC, Bianco HT; redação do manuscrito: Dotta G, Souza MT, Moreira FT; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Dotta G, Fonseca FAH, Izar MC, Moreira FT, Póvoa RMS, Carvalho AC, Bianco HT.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Gabriel Dotta pela Universidade Federal de São Paulo.



### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo sob o número de protocolo 2.000.970. Todos os procedimentos envolvidos

nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

1. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L, et al; FAST-MI 2005 Investigators. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation*. 2014;129(16):1629-36.
2. Shavadia J, Zheng Y, Dianati Maleki N, Huber K, Halvorsen S, Goldstein P, et al. Infarct size, shock, and heart failure: does reperfusion strategy matter in early presenting patients with ST-segment elevation myocardial infarction? *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002049.
3. Weir RA, McMurray JJ, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol*. 2006;97(10A):13F-25F.
4. Schipke JD, Korbmayer B, Schwanke U, Frehen D, Schmidt T, Arnold G. Basal metabolism does not account for high O<sub>2</sub> consumption in stunned myocardium. *Am J Physiol*. 1998;274(3 Pt 2):H743-6.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
6. Avezum Junior A, Feldman A, Carvalho AC, Sousa AC, Mansur A de P, Bozza AE, et al; Brazilian Society of Cardiology. [V Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Acute Myocardial Infarction Treatment with ST Segment Elevation]. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2 Suppl 1):1-105.
7. Caluza AC, Barbosa AH, Gonçalves I, Oliveira CA, Matos LN, Zeefried C, et al. ST-Elevation myocardial infarction network: systematization in 205 cases reduced clinical events in the public healthcare system. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1040-8.
8. Falcão FJ, Alves CM, Barbosa AH, Caixeta A, Sousa JM, Souza JA, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(12):1516-20.
9. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
10. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.
11. Nikiforos S, Hatzisavvas J, Pavlides G, Voudris V, Vassilikos VP, Manginas A. QT-interval dispersion in acute myocardial infarction is only shortened by thrombolysis in myocardial infarction grade 2/3 reperfusion. *Clin Cardiol*. 2003;26(6):291-5.
12. İlkay E, Yavuzkir M, Karaca I, Akbulut M, Pekdemir M, Aslan N. The effect of ST resolution on QT dispersion after interventional treatment in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2004;27(3):159-62.
13. Lopes NH, Grupi C, Dina CH, de Gois AF, Hajjar LA, Ayub B, et al. QT interval dispersion analysis in acute myocardial infarction patients: coronary reperfusion effect. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):91-8.
14. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction, TEAM-2 Study Investigators. *Circulation*. 1994;90(1):94-100.
15. Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, Sorensen SG. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. TEAM-3 Investigators. Third trial of Thrombolysis with Eminase in Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 1998;135(6 Pt 1):1027-35.
16. Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm*. 2008;5(7):1015-8.
17. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
18. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic Assessment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction: Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
19. Horan LG, Flowers NC, Brody DA. Principal factor waveforms of the thoracic QRS complex. *Circ Res*. 1964;15:131-45.
20. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1998;97(5):467-72.
21. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart study. *Circulation*. 2000;101(1):61-6.
22. Bianco HT, Izar MC, Póvoa RM, Bombig MT, Fonseca HA, Helfenstein T, et al. Left ventricular hypertrophy and QTc dispersion are predictors of long-term mortality in subjects with type 2 diabetes. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):1170-2.
23. Ciolli A, Di Lorenzo M, Bevilacqua U, Lo Sardo G, Tripi M, Fidati R, et al. QT dispersion and early arrhythmic risk during acute myocardial infarction. *G Ital Cardiol*. 1999;29(12):1438-44.
24. Shah CP, Thakur RK, Reisdorff EJ, Lane E, Auferheide TP, Hayes OW. QT dispersion may be a useful adjunct for detection of myocardial infarction in the chest pain center. *Am Heart J*. 1998;136(3):496-8.
25. Glancy JM, Garratt CJ, de Bono DP. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischaemia. *Int J Cardiol*. 1996; 57(1):55-60.
26. Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, Sorensen SG. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. TEAM-3 Investigators. Third trial of Thrombolysis with Eminase in Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 1998;135(6 Pt 1):1027-35.
27. Chander S, Kumar R, Jorapur V, Desai N, Rao M, Yeragani VK. Effect of mechanical coronary reperfusion on QT dispersion in acute coronary syndrome. *Indian Heart J*. 2005; 57(3):233-6.
28. Kelly RF, Parillo JE, Hollenberg SM. Effect of coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J*. 1997;134(3):399-405.

29. Gegeshidze ND, Tabukashvili RI, Tsikarishvili SS, Pagava ZT, Mamaladze GT. Predictor of early thrombolysis in acute coronary syndrome by estimation of the QT interval variability on 12 lead standard electrocardiogram. *Georgian Med News*. 2005;(128):35-7.
30. Gligić B, Romanović R, Raden G, Tavciovski D, Duran P, Obradović S. Relation between QT dispersion and reperfusion in acute myocardial infarct. *Vojnosanit Pregl*. 2003;60(1):19-27.
31. Bodí V, Sanchis J, Navarro A, Plancha E, Chorro FJ, Berenguer A, et al. QT dispersion within the first 6 months after an acute myocardial infarction: relationship with systolic function, left ventricular volumes, infarct related artery status and clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2001;80(1):37-45.
32. Rahimi Darabad B, Vatandust J, Pourmousavi Khoshknab MM, Seyed Mohammad Zad MH. Survey of the effect of streptokinase on ventricular repolarization by examining the QT dispersion in patients with acute myocardial infarction in Seyed-Al-Shohada hospital, Urmia. *Glob J Heal Sci*. 2014;6(7 Spec No):74-82.
33. Pomblum VJ, Korbmacher B, Cleveland S, Sunderdiek U, Klocke RC, Schipke JD. Cardiac stunning in the clinic: the full picture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(1):86-91.
34. Kloner RA. Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. *Circ Res*. 2013;113(4):451-63.
35. van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. *Br J Pharmacol*. 2008;154(7):1474-81.
36. Sinning C, Westermann D, Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark Med*. 2017;11(11):11031-40.
37. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al; GRACIA (Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045-53.
38. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, Wagner NB, Quigley PS, Grande P, et al. Changes in standard electrocardiographic ST segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(20):1407-11.
39. Prenner SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer AJ. Repolarization heterogeneity: beyond the QT interval. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5). pii: e003607.
40. Macfarlane PW, Norrie J; WOSCOPS Executive Committee. The value of the electrocardiogram in risk assessment in primary prevention: experience from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *J Electrocardiol*. 2007;40(1):101-9.

