

Alterações eletrocardiográficas em espondiloartrites e uso de anti-TNF- α : estudo retrospectivo em 100 pacientes

Electrocardiographic changes in spondyloarthritis and use of anti-TNF- α drugs: a retrospective study with 100 patients

Betânia Longo¹, Luziel Andrei Kirchner², Juliana Simioni¹, Ana Paula Beckhauser de Campos¹, Thelma Larocca Skare¹

¹ Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

² Serviço de Cardiologia, Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019AO4539

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de alterações eletrocardiográficas em pacientes com espondiloartrites, correlacionando-as com o uso de medicações antifator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e presença do HLA-B27. **Métodos:** Estudo retrospectivo com 100 pacientes com diagnóstico de espondiloartrites pelo critério *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) e 50 controles. Foram coletados nos prontuários dos pacientes, dados epidemiológicos, clínicos, exames de atividade inflamatória, presença do HLA-B27, e uso de medicamentos. A atividade de doença foi avaliada pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). Todos foram submetidos a eletrocardiograma realizado com aparelho de 12 derivações, sendo analisados ritmo, frequência cardíaca, distúrbios de condução e intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett. **Resultados:** Dos 100 pacientes com espondiloartrites, 49 não usavam anti-TNF- α e 51 utilizavam este medicamento. O HLA-B27 estava presente em 53,1% da amostra. A frequência cardíaca foi mais baixa ($p=0,06$), o intervalo QT foi mais prolongado ($p<0,0001$) e existia mais perturbação de condução do ramo direito ($p=0,014$) nos pacientes com espondiloartrites do que nos controles. Uma modesta correlação de tempo de doença com frequência cardíaca foi encontrada ($Rho=0,26$; $IC95\%: 0,06-0,44$; $p=0,008$). A presença do HLA-B27 aumentou a prevalência de perturbação de condução do ramo direito. Nenhum dos parâmetros eletrocardiográficos analisados alterou-se com uso de anti-TNF- α . **Conclusão:** Pacientes com espondiloartrites tiveram frequência cardíaca menor, maior intervalo QT e prevalência maior de perturbação de condução do ramo direito do que controles. O HLA-B27 influi no aparecimento de perturbação de condução do ramo direito. O uso de anti-TNF- α não influenciou nos achados eletrocardiográficos.

Descritores: Espondiloartropatias; Eletrocardiografia; Bloqueio de ramo; Antígeno HLA-B27; Anti-TNF- α ; Fator de necrose tumoral alfa

ABSTRACT

Objective: To investigate the prevalence of electrocardiographic changes in patients with spondyloarthritis and to correlate these changes with use of anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) drugs and HLA-B27 positivity. **Methods:** Retrospective study including 100 patients diagnosed with spondyloarthritis according to *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) criteria and 50 controls. Epidemiological and clinical features, results of inflammatory activity tests, HLA-B27 positivity, and medication use data were extracted from medical records. Disease activity was assessed using the *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). All participants were submitted to electrocardiogram performed using a 12-lead device; rhythm,

Como citar este artigo:

Longo B, Kirchner LA, Simioni J, Campos AP, Skare TL. Alterações eletrocardiográficas em espondiloartrites e uso de anti-TNF- α : estudo retrospectivo em 100 pacientes. *einstein* (São Paulo). 2019;17(2):eAO4539. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4539

Autor correspondente:

Betânia Longo
Rua Luiz Leitner, 50 - Bigorilho
CEP: 80710-390 - Curitiba, PR, Brasil
Tel.: (41) 3240-5000
E-mail: betania_1301@hotmail.com

Data de submissão:

21/4/2018

Data de aceite:

29/10/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

heart rate, conduction disorders and QT interval corrected using the Bazett formula were analyzed. **Results:** Of 100 patients with spondyloarthritis, 51 were on anti-TNF- α drugs and 49 were not. HLA-B27 was detected in 53.1% of patients in the sample. Patients with spondyloarthritis had lower heart rate ($p=0.06$), longer QT interval ($p<0.0001$) and higher prevalence of right bundle branch block ($p=0.014$) compared to controls. Duration of disease was weakly correlated with heart rate ($Rho=0.26$; 95%CI: 0.06-0.44; $p=0.008$). The prevalence of right bundle branch block was positively correlated with HLA-B27 positivity. Use of Anti-TNF- α drugs did not interfere with electrocardiographic parameters. **Conclusion:** Patients with spondyloarthritis had lower heart rate, longer QT interval and a higher prevalence of right bundle branch block compared to controls. HLA-B27 positivity was associated with the prevalence of right bundle branch block. Anti-TNF- α drugs had no impact on electrocardiographic findings.

Keywords: Spondylarthropathies; Electrocardiography; Bundle-branch block; HLA B27 antigen; Anti TNF- α ; Tumor necrosis factor-alpha

INTRODUÇÃO

As espondiloartrites (EpA) compõem um grupo de doenças crônicas no qual se incluem a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriática (AP), a artrite reativa (ARe), a EpA juvenil, a EpA associada à doença inflamatória intestinal e a EpA indiferenciada.^(1,2) Embora as principais queixas de um paciente com EpA sejam musculoesqueléticas, essas enfermidades apresentam várias manifestações extra-articulares, como as cardíacas, que aparecem em torno de 10% dos pacientes. Destacam-se a aortite, a insuficiência aórtica, os distúrbios de condução e os bloqueios de condução atrioventricular.⁽¹⁾ Geralmente o envolvimento cardíaco é subclínico e associa-se à doença de longa data,^(1,3) não estando relacionado à atividade de doença articular.⁽¹⁾ Dependendo da gravidade de cada caso, a implantação de marca-passos e a substituição valvar podem ser necessárias.⁽⁴⁾ A EA é a forma de EpA melhor estudada neste contexto, no qual também são descritos bloqueios atrioventriculares (BAVs), arritmias e disfunção ventricular por fibrose. Bloqueios atrioventriculares de primeiro grau aumentam o risco para a fibrilação atrial (FA),⁽⁵⁾ a qual se associa com acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca e aumento de mortalidade.⁽⁶⁾

Em estudo europeu⁽⁷⁾ em pacientes com EA, as arritmias supraventriculares foram os achados mais frequentes; a duração e a dispersão da onda P prolongados estiveram associadas com atividade inflamatória medida pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI).

Existe forte ligação entre as EpAs, especialmente da EA, e o antígeno leucocitário humano (HLA) B27,⁽⁴⁾ o qual está presente em até 90% dos casos.⁽³⁾ A simples

ocorrência de BAV de terceiro grau com necessidade de marca-passo sem causa definida em homens jovens parece estar associada ao HLA-B27,⁽¹⁾ e 15 a 20% dos indivíduos com implante definitivo de marca-passos apresentavam esse antígeno.⁽³⁾ Todavia, Forsblad-d'Elia et al.,⁽⁴⁾ não encontraram associação entre presença do HLA-B27 com anormalidades de condução, gerando controvérsias sobre este dado.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória que desempenha importante papel na patogênese das EpAs. Alguns agentes farmacológicos possuem ação que bloqueia esse mecanismo inflamatório – os chamados anti-TNF α , medicamentos que podem ser utilizados no tratamento das EpAs.⁽⁸⁾

Apesar de existirem vários estudos sobre a influência dos anti-TNF- α em insuficiência cardíaca e na aterogênese de doenças reumáticas crônicas, muito pouco é pesquisado acerca de sua atuação sobre os distúrbios de condução.

OBJETIVO

Avaliar a prevalência de alterações eletrocardiográficas em pacientes com espondiloartrite, correlacionando-as com o uso de medicações de efeito anti-TNF- α e presença de HLA-B27.

MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo abrangendo amostra de conveniência formada por pacientes que se consultaram no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba entre os anos de 2016 e 2017. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de EpA pelo critério *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS)⁽⁹⁾ e idade acima de 18 anos. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, sob parecer 1.779.523, CAAE: 60727616.9.0000.0103, com isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os prontuários foram revisados para dados epidemiológicos, clínicos, presença de comorbidades, valores de velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) e presença do HLA-B27. A atividade de doença foi avaliada pelo BASDAI,⁽¹⁰⁾ que analisa fadiga, dor na coluna, artrite periférica, entesite, intensidade e duração da rigidez matinal.⁽⁷⁾ Este instrumento pontua de zero a 10, sendo valores ≥ 4 sugestivos de doença em atividade.⁽¹⁰⁾ Anotaram-se os medicamentos em uso, e os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com uso ou não de anti-TNF- α que foram comparados entre si.

O Grupo Controle foi composto por pacientes que procuravam atendimento no Serviço de Clínica Médica para realizar *check-up* sem apresentar sintomatologia que pudesse ser atribuída a doenças reumatológicas e que continham os mesmos exames anexados em seus prontuários. Os grupos foram pareados de acordo com sexo e idade, uso de fumo e presença de hipertensão e *diabetes mellitus*.

Excluíram-se mulheres grávidas, pacientes com insuficiência renal crônica, doença hepática crônica, doenças neurológicas, doença cardíaca estrutural e em uso de medicações com efeitos sobre o sistema nervoso autônomo, além daqueles com dados faltantes no prontuário.

Todos os eletrocardiogramas analisados foram realizados por um único indivíduo após repouso por 15 minutos, com aparelho de superfície de 12 derivações, velocidade de 25mm/seg e calibração (ganho) de 10mm/mV, sendo feitos de maneira sistemática. O intervalo QT foi corrigido (QTc) pela frequência cardíaca conforme fórmula de Bazett.^(11,12) Para avaliação da perturbação de condução do ramo direito (PCRD), foram analisados: alargamento do QRS com duração $\geq 0,12$ s, ondas S empastadas em D1, aVL, V5 e V6, ondas qR em aVR com R empastadas, rSR' ou rsR' em V1 com R' espessado, eixo elétrico de QRS variável, tendendo para a direita no plano frontal, e onda T assimétrica em oposição ao retardo final de QRS.⁽¹³⁾ Todas as leituras foram feitas por um único pesquisador, o qual se encontrava cego para os dados clínicos.

Foram considerados valores limites de normalidade do intervalo QTc de 0,46 segundo (460 milissegundos), para homens, e 0,47 segundo, (470 milissegundos) para mulheres, assim como frequência cardíaca normal foi aquela com intervalo entre 50 e 100bpm.

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e de contingência. As medidas de tendência central foram expressas em média e desvio padrão em amostras gaussianas, e mediana e intervalos interquartis em amostras não gaussianas. A normalidade das amostras foi julgada pelo teste de Shapiro-Wilk. A comparação de dados nominais foi feita pelos testes de Fisher ou de χ^2 e de dados numéricos pelos testes *t* de Student ou de Mann-Whitney. Estudos de correlação foram feitos pelo teste de Spearman. A significância adotada foi de 5% ($p=0,05$). Os cálculos foram feitos com auxílio do *software* Medcalc10.0.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 150 indivíduos, sendo 51 com EpA usando anti-TNF- α , 49 com EpA sem uso de anti-TNF- α e 50 controles. Os dados da amostra estudada podem ser apreciados na tabela 1.

Tabela 1. Dados descritivos da amostra estudada de 100 pacientes com espondiloartrites

Dados descritivos	n=100
Formas de EpA	
Espondilite anquilosante	53
Artrite psoriática	31
Forma indiferenciada	7
Associada à DII	4
EpA juvenil	2
Artrite reativa	2
EpA não radiográfica	1
Envolvimento	
Axial	30
Periférico	19
Axial e periférico	51
Sexo	
Masculino	53
Feminino	47
Idade, anos	16-73; média 48,9 \pm 11,9
Tempo de doença, anos	1-30; mediana de 7; IIQ=3,2-12,0
HLA-B27 positivo	42*
Medicamentos em uso	
Anti-inflamatórios não hormonais	43
Metotrexato	25
Leflunomida	51
Anti-TNF- α	51
Etanercepte	17
Adalimumabe	20
Infliximabe	14
BASDAI	0-8, mediana de 2,0 (IIQ=1,0-3,4)
Proteína C-reativa, mg/dL	0-43, mediana de 6,0 (IIQ=2,3-6,0)
VHS, mm	1-100, mediana de 16,5 (IIQ=6,2-26,7)

* Dado disponível em apenas 79 pacientes. DII: doença inflamatória intestinal; BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; IIQ: intervalo interquartil; VHS: velocidade de hemossedimentação; EpA: espondiloartrites.

Os dados de pareamento mostraram que pacientes de EpA e controles eram similares quanto a sexo (razão homens/mulheres de 57% *versus* 58%; $p=0,90$), idade (média de 48,9 \pm 11,9 anos *versus* 46,0 \pm 13,4 anos; $p=0,19$), tabagismo (21% *versus* 28%; $p=0,33$), etilismo (10% em cada grupo; $p=1,0$), prevalência de hipertensão arterial (32% *versus* 36%; $p=0,46$), *diabetes mellitus* (10% *versus* 4%; $p=0,21$) e hipotireoidismo (14% *versus* 8%; $p=0,42$).

Na tabela 2, está a comparação dos achados eletrocardiográficos entre pacientes e controles. A frequência cardíaca foi mais baixa nos pacientes com EpA e aqueles com EpA apresentaram mais PCRD do que controles. Também o intervalo QT dos pacientes com EpA estava mais prolongado; o QTc mostrou tendência a ser mais prolongado nos pacientes que controles.

Tabela 2. Análise dos achados eletrocardiográficos dos pacientes com espondiloartrites em comparação ao Grupo Controle

ECG	Grupo EpA (n=100)	Grupo Controle (n=50)	Valor de p
Ritmo sinusal, n (%)	100 (100)	50 (100)	
Frequência cardíaca, bpm	47-96, mediana de 68 (59-76)	51-101, mediana de 73,5 (66,7-82,0)	0,006
Frequência cardíaca, segundos	0,61-1,28, média 0,90±0,14	0,59-1,18, média de 0,83±0,12	0,009
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau, n (%)	3 (3)	0	0,55
Alteração de repolarização ventricular, n (%)	54 (54)	20 (40)	0,10
Perturbação de condução do ramo direito, n (%)	37 (37)	6 (12)	0,014*
QT, segundo	0,32-0,49, mediana de 0,40 (0,37-0,40)	0,32-0,48, mediana de 0,36 (0,36-0,40)	<0,0001
QTc, segundo	0,36-0,49, mediana de 0,41 (0,39-0,43)	0,34-0,49, mediana de 0,40 (0,38-0,43)	0,08

* Odds ratio: 4,3; intervalo de confiança de 95% 1,67-11. ECG: eletrocardiograma; QTc: intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett; EpA: espondiloartrites.

Uma modesta correlação de tempo de doença com frequência cardíaca foi encontrada, com $p=0,008$ ($Rho=0,26$; intervalo de confiança de 95% – IC95%: 0,06-0,44). Em relação ao estudo da PCRD, a presença do HLA-B27 aumentou sua prevalência ($p=0,03$), não sendo observada associação de sua presença com atividade de doença medida por BASDAI, PCR e VHS (todos com $p=ns$).

O estudo das demais alterações eletrocardiográficas, de acordo com o HLA-B27, está na tabela 3.

Analisando-se os dados obtidos de eletrocardiogramas de maneira comparativa, o uso do anti-TNF- α não alterou os achados eletrocardiográficos (Tabela 4).

Na amostra de pacientes com EpA, três pacientes do sexo masculino tinham intervalo QTc $\geq 0,46$ segundo. Destes, dois faziam uso de anti-TNF- α , e um não utilizava este tipo de medicamento. Nenhum controle apresentou QTc alterado.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi possível constatar que pacientes com EpA, quando comparados a indivíduos controle, apresentavam frequência cardíaca menor, maior prevalência de PCRD e maiores valores de QTc. Em relação ao intervalo QTc, três pacientes apresentavam valores iguais ou superiores aos considerados normais. Não foi possível associar estas alterações ao HLA-B27, salvo o número de PCRD. O uso do anti-TNF- α não alterou a frequência destes achados.

A amostra em estudo tem algumas peculiaridades. A primeira delas é que, diferentemente dos demais estudos, ela abrangeu pacientes com vários tipos de EpA e não somente aqueles com EA, o que acontece na maioria das pesquisas.^(3,4,7,10) Como a frequência do HLA-B27 é maior na EA,⁽³⁾ entende-se que esta amostra tenha menor presença deste antígeno de histocompatibilidade, o que talvez justifique sua não associação

Tabela 3. Características eletrocardiográficas e presença do HLA-B27 no grupo dos pacientes com espondiloartrites

Característica	HLA-B27 positivo (n=42)	HLA-B27 negativo (n=37)	Valor de p
Frequência cardíaca, bpm	47-94, média de 67,5±12,4	50-97, média de 69,2±10,0	0,52
Frequência cardíaca, duração em segundos	0,64-1,28, média de 0,91±0,16	0,62-1,2, média de 0,88±0,12	0,33
QT, segundos	0,32-0,49, média de 0,39±0,03	0,32-0,44, média de 0,38±0,02	0,70
QTc, segundos	0,38-0,49, mediana de 0,41 (0,39-0,42)	0,36-0,48, mediana de 0,42 (0,40-0,43)	0,12

QTc: intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett.

Tabela 4. Comparação de achados eletrocardiográficos de pacientes com espondiloartrites com e sem uso de anti-TNF- α

Característica	Com anti-TNF- α n=51	Sem anti-TNF- α n=49	Valor de p
Frequência cardíaca, bpm	47-98, mediana de 68 (58-77)	47-97, mediana de 68 (60-75)	0,77
Frequência cardíaca, duração em segundos	0,61-1,28, média de 0,90±0,15	0,62-1,28, média de 0,89±0,14	0,71
QT, segundo	0,32-0,49, mediana de 0,40 (0,37-0,40)	0,32-0,46, mediana de 0,40 (0,37-0,40)	0,62
QTc, segundo	0,36-0,48, média de 0,41±0,02	0,36-0,49, média de 0,41±0,025	0,53
Perturbação de condução de ramo direito, n/n total	20/51	17/49	0,63

QTc: intervalo QT corrigido pela fórmula de Bazett.

com alterações eletrocardiográficas encontradas por outros autores. Uma segunda explicação, ainda ligada a menor prevalência de HLA-B27, é a de que a população estudada é brasileira. Em nosso meio, observa-se menor presença de HLA-B27 do que na população majoritariamente caucasiana, devido ao alto grau de miscigenação racial local.⁽¹⁾

Não foi possível observar alterações dos resultados eletrocardiográficos quando pacientes com e sem anti-TNF- α foram estudados, incluindo nisto as PCRD. Duas teorias, ainda sem comprovação, tentam explicar os distúrbios de condução no presente contexto: anomalias na artéria do nó atrioventricular e inflamação no septo intraventricular.⁽³⁾ A endarterite de pequenos vasos, que suprima a válvula aórtica e o nó atrioventricular, com obliteração dos mesmos por processo inflamatório – muito semelhante ao encontrado em articulações –, tem sido descrita.⁽⁴⁾ Caso o processo inflamatório causasse as alterações eletrocardiográficas, seria possível hipotetizar que a correção deste, pelo anti-TNF- α , melhorasse tais alterações. Nossos resultados apontam que isto não acontece. Todavia, o tempo de duração de doença na amostra estudada era relativamente longo, possibilitando que muitas das possíveis alterações inflamatórias fossem substituídas por fibrose irreversível. Embora modesta, uma correlação entre tempo de doença e PCRD foi encontrada. Estudos em pacientes logo após o diagnóstico e que tenham recebido anti-TNF- α precocemente podem ajudar a esclarecer este ponto.

Uma frequência cardíaca mais baixa foi vista nos pacientes com EpA. O mesmo foi observado por Dik et al.,⁽¹⁴⁾ que encontraram bradicardia em 30% de sua amostra de 130 pacientes com EA. Anormalidades da função autonômica, principalmente da parassimpática, têm sido encontradas em pacientes com artrite psoriática⁽¹⁵⁾ e poderiam ser uma explicação para este achado. Outra explicação é a de que a bradicardia é apenas um reflexo dos demais distúrbios de condução observados.⁽¹²⁾

Este estudo também demonstrou tendência para aumento do intervalo QTc independente do uso de anti-TNF- α . Nossos resultados contrastam com os de DI Franco et al.,⁽¹⁶⁾ que observaram que o tratamento com anti-TNF- α aumentava de maneira assintomática o intervalo e a dispersão do QT em pacientes com poliartrite inflamatória. Em nossa amostra de EpA, três pacientes tinham intervalo QTc acima da normalidade, o que aumenta o risco para taquicardias do tipo *torsade de pointes*.⁽¹²⁾ Destes, somente um fazia uso de anti-TNF- α .

Este estudo tem várias limitações: não possuir dosagem de HLA-B27 nos indivíduos controles e ter uma amostra de pequeno tamanho. Outra limitação foi seu desenho retrospectivo, o qual não leva em conta

o tempo de uso de anti-TNF- α . Estudos de desenho prospectivo podem completar o conhecimento na área. Entretanto, nossos achados realçam a alta prevalência de alterações eletrocardiográficas nestes pacientes, os quais já são desfavorecidos do ponto de vista cardiovascular, por portarem uma doença inflamatória crônica,⁽¹⁷⁾ exigindo do médico atendente um cuidado especial neste aspecto.

CONCLUSÃO

Pacientes com espondiloartrite apresentaram frequência cardíaca menor, maior intervalo QT corrigido e prevalência maior perturbação de condução do ramo direito do que controles. O uso de anti-TNF- α não alterou os achados eletrocardiográficos.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Longo B: <http://orcid.org/0000-0002-5202-1597>
 Kirchner LA: <http://orcid.org/0000-0003-3204-8300>
 Simioni J: <http://orcid.org/0000-0001-9850-6621>
 Campos AP: <http://orcid.org/0000-0002-3151-0711>
 Skare TL: <http://orcid.org/0000-0002-7699-3542>

REFERÊNCIAS

- Rodrigues C, Vieira WP, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva J, Ximenes AC, et al. Baixa prevalência das manifestações extra-articulares renais, cardíacas, pulmonares e neurológicas nas espondiloartrites: análise do Registro Brasileiro de Espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(3):375-83.
- Gallinaro AL, Ventura C, Barros P, Gonçalves CR. Espondiloartrites: análise de uma série brasileira comparada a uma grande casuística Ibero-americana (estudo RESPONDIA). *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(5):581-9.
- Restrepo JP, Molina MD. Bloqueio cardíaco completo em espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):800-3.
- Forsblad-d'Elia H, Wallberg H, Klingberg E, Carlsten H, Bergfeldt L. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:237.
- Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA.* 2009;301(24):2571-7.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429. Erratum in: *Eur Heart J.* 2011;32(9):1172.
- Aksoy H, Okutucu S, Sayin BY, Ercan EA, Kaya EB, Ozdemir O, et al. Assessment of cardiac arrhythmias in patients with ankylosing spondylitis by signal-averaged P wave duration and P wave dispersion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(6):1123-9.
- Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GR, Laurindo IM, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(3):281-309.

9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
10. Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SC, Carvalho MA, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(4):233-42.
11. Oliveira NA Jr, Andréa EM, Maciel WA, Siqueira LR, Atié J, Consenza R. O eletrocardiograma e a síndrome de QT longo. *Rev Bras Cardiol*. 2004;17(3):117-82.
12. Lemos LF. Medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT e precauções a ter na prática clínica com a sua utilização. Experiência profissionalizante na vertente de farmácia comunitária e investigação [Dissertação]. Covilhã: Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior; 2013.
13. Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):1-19.
14. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, Van der Weijden MA, De Vries MK, Dijkmans BA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(1):38-41.
15. Syngle A, Verma I, Garg N, Krishan P. Autonomic dysfunction in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1059-64.
16. Di Franco M, Paradiso M, Ceccarelli F, Scrivo R, Spinelli FR, Iannuccelli C, et al. Biological drug treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: effects on QT interval and QT dispersion. *J Rheumatol*. 2012;39(1):41-5.
17. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):523-38.