

# Repolarização Ventricular em Pacientes Diabéticos: Caracterização e Implicações Clínicas

## Ventricular Repolarization in Diabetic Patients: Characterization and Clinical Implications

David Clemente<sup>1</sup>, Telmo Pereira<sup>2,4</sup>, Susana Ribeiro<sup>3</sup>

Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados de Salvaterra de Magos<sup>1</sup>; Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra<sup>2</sup>; Unidade de Saúde Familiar de Samora Correia<sup>3</sup>, Santarém - Portugal, Universidade Metodista de Angola<sup>4</sup> - África

### Resumo

**Fundamento:** O diabetes mellitus é uma doença crônica muito comum e ultimamente tem apresentado um considerável aumento da prevalência e incidência. Os diabéticos apresentam uma grande mortalidade cardiovascular na qual as arritmias ventriculares malignas parecem estar implicadas.

**Objetivo:** Este trabalho propõe o estudo dos efeitos do diabetes nos parâmetros da repolarização ventricular responsáveis pelo aumento da suscetibilidade a arritmias ventriculares malignas e/ou morte súbita.

**Métodos:** Foi selecionado um grupo de 110 diabéticos e outro de 110 controles com a mesma distribuição de idade, sexo e raça. Avaliaram-se os parâmetros da repolarização ventricular  $QT_{\max}'$ ,  $QT_{\text{med}}'$ ,  $QT_{\min}'$ ,  $QTc_{\max}'$ ,  $QTc_{\text{med}}'$ ,  $QTc_{\min}'$ , dispersão de QT e de QTc, intervalo  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  e  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  ( $D_{II}$ ,  $V_2$  e  $V_5$ ), dispersão de  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  e de  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$ . A aquisição do eletrocardiograma (ECG) foi efetuada pelo mesmo operador e a avaliação pelos mesmos observadores. Os intervalos QT foram corrigidos segundo a fórmula de Bazett.

**Resultados:** Foram encontrados em diabéticos valores significativamente superiores aos controles de  $QTc_{\max}$  ( $p < 0,001$ ),  $QTc_{\text{med}}$  ( $p < 0,001$ ), dispersão de QT ( $p < 0,001$ ), dispersão de QTc ( $p < 0,001$ ), dispersão de  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  ( $p < 0,001$ ) e dispersão de  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  ( $p < 0,001$ ). Em diabéticos verificaram-se valores prolongados do intervalo QTc (5,5%), dispersão de QT (0,9%), dispersão de QTc (0%), intervalo  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  (7,3%), intervalo  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  (6,4%), dispersão de  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  (16,4%) e dispersão de  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  (12,7%). Nos controles não se verificaram valores prolongados de nenhum parâmetro.

**Conclusão:** Concluímos que o diabetes causa prolongação e dispersão espacial da repolarização, podendo contribuir para maior instabilidade elétrica ventricular da qual as arritmias ventriculares malignas poderão ser a expressão clínica expectável. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):1015-1022)

**Palavras-chave:** Arritmias cardíacas; diabetes mellitus; eletrocardiografia; morte súbita cardíaca.

### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus is a chronic and very common condition, and there has been lately a considerable increase in its prevalence and incidence. Diabetic patients have increased cardiovascular mortality, in which malignant ventricular arrhythmias seem to be implicated.

**Objective:** To study the effects of diabetes on ventricular repolarization parameters responsible for an increased susceptibility to malignant ventricular arrhythmias and/or sudden death.

**Methods:** We selected a group of 110 diabetic patients and a group of 110 controls with the same distribution of age, gender and race. We evaluated the following parameters of ventricular repolarization:  $QT_{\max}'$ ,  $QT_{\text{mean}}'$ ,  $QT_{\min}'$ ,  $QTc_{\max}'$ ,  $QTc_{\text{mean}}'$ ,  $QTc_{\min}'$ , QT and QTc dispersions,  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  and  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  intervals ( $D_{II}$ ,  $V_2$  and  $V_5$ ),  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  and  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  dispersions. The electrocardiograms (ECG) were performed by the same operator and reviewed by the same observers. QT intervals were corrected according to Bazett's formula.

**Results:** We found significantly higher values of  $QTc_{\max}$  ( $p < 0.001$ ),  $QTc_{\text{mean}}$  ( $p < 0.001$ ), QT dispersion ( $p < 0.001$ ), QTc dispersion ( $p < 0.001$ ),  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  dispersion ( $p < 0.001$ ), and  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  dispersion ( $p < 0.001$ ) in diabetic patients than in controls. In diabetic patients, we observed prolonged values of QTc interval (5.5%), QT dispersion (0.9%), QTc dispersion (0%),  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  interval (7.3%),  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  interval (6.4%),  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  dispersion (16.4%), and  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  dispersion (12.7%). In the controls there were no prolonged values of any of the parameters.

**Conclusion:** We concluded that diabetes causes prolongation and spatial dispersion of repolarization, and it may contribute to a greater ventricular electrical instability, whose expected clinical expression may be malignant ventricular arrhythmias. (Arq Bras Cardiol 2012;99(5):1015-1022)

**Keywords:** Arrhythmias cardiac; diabetes mellitus; electrocardiography; death; sudden; cardiac.

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

Correspondência: David da Silva Clemente •

Urbanização das Milheiras - Rua C, Lote 110 R/C Distrito de Santarém. CEP 2080-001, Santarém, Portugal

E-mail: david\_s\_clemente@hotmail.com

Artigo recebido em 13/01/12; revisado em 21/03/12; aceito em 31/07/12.

## Introdução

O *diabetes mellitus* é uma das patologias crônicas mais frequentes do mundo atingindo cerca de 6,4% da população mundial. A sua prevalência continua aumentando de forma exponencial estimando-se que em 2030 atinja 7,7% da população adulta<sup>1</sup>. Os pacientes com *diabetes mellitus* apresentam uma elevada morbidade e mortalidade cardiovascular. Esse risco permanece elevado mesmo após a normalização dos fatores de risco cardiovasculares convencionais (hipertensão, dislipidemia, inatividade física, tabagismo etc.), o que sugere a existência de outros mecanismos. A instabilidade elétrica ventricular, manifestada nas alterações do intervalo QT, parece ser outro mecanismo importante<sup>2</sup>.

O diabetes está associado à maior prolongação e dispersão espacial da repolarização ventricular que vão conduzir à maior heterogeneidade regional da repolarização em virtude das diferenças na duração do potencial de ação, constituindo o substrato para o aparecimento de arritmias ventriculares malignas, podendo resultar em morte súbita<sup>3-5</sup>.

Para a identificação dos indivíduos de maior risco têm-se desenvolvido vários marcadores com capacidade de prever o risco arritmogênico por meio dos parâmetros da repolarização ventricular do eletrocardiograma simples de 12 derivações. Alguns desses marcadores já se encontram bem fundamentados em diversos estudos, no entanto, existem outros que carecem de uma investigação mais aprofundada<sup>6</sup>.

O principal objetivo deste trabalho foi estudar o efeito do diabetes nos parâmetros da repolarização ventricular responsável por um aumento da suscetibilidade a arritmias ventriculares malignas e/ou morte súbita. Foi efetuada uma análise comparativa, entre diabéticos e controles, do intervalo QT e QTc, dispersão de QT e de QTc, intervalo  $T_{peak}-T_{end}$  e  $jT_{peak}-jT_{end}$  e a dispersão de  $T_{peak}-T_{end}$  e de  $jT_{peak}-jT_{end}$ . Finalmente, foi realizada uma análise correlacional entre algumas variáveis e os parâmetros da repolarização anteriormente referidos.

## Métodos

### Amostra

Realizou-se um estudo transversal, com base em uma amostra de 220 indivíduos, dos quais 110 eram diabéticos e 110 indivíduos saudáveis (clínica e laboratorialmente), selecionados por emparelhamento. Dos 110 indivíduos com a enfermidade, 106 tinham diabetes tipo 2, e 4 diabetes tipo 1.

A coleta dos dados foi realizada no Serviço de Cardiopneumologia das Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP) de Salvaterra de Magos e de Marinhais, em Portugal.

Os critérios de inclusão englobaram todos os indivíduos com diagnóstico de *diabetes mellitus*, no entanto, excluíram-se todos os que apresentavam fibrilação atrial crônica, flutter atrial, bloqueio completo de ramo direito/esquerdo, síndromes de pré-excitação, portadores de marca-passos, pacientes toxicodependentes e em diálise. Foram igualmente excluídos os pacientes medicados com fármacos relacionados com a prolongação do intervalo QT conforme o sugerido pela European Society of Cardiology (ESC)<sup>7</sup>.

O trabalho respeita a Declaração de Helsínki e a pesquisa foi aprovada pela comissão de ética das UCSP envolvidas. Todos os indivíduos do estudo assinaram o consentimento livre e esclarecido.

### Procedimento

Para a obtenção da amostra, inicialmente, adquiriu-se a lista dos indivíduos diabéticos inscritos em Salvaterra de Magos e estabeleceram-se os critérios de exclusão.

Foi realizado um ECG simples de 12 derivações em todos os pacientes diabéticos. O ECG foi realizado sempre com o paciente em decúbito dorsal, em repouso, a uma velocidade de 50 mm/s e voltagem de 10 mm/mV. Para a aquisição do ECG foi utilizado o eletrocardiógrafo Cardioline – Delta 1 Plus<sup>®</sup> na UCSP de Salvaterra de Magos e o eletrocardiógrafo Nihon Kohden Ecaps 12 – ECG 8119K<sup>®</sup> na UCSP de Marinhais. Para o grupo controle foram realizados também eletrocardiogramas simples de 12 derivações sob as mesmas condições e medições utilizadas para os diabéticos. Os indivíduos do grupo controle tinham obrigatoriamente de ter um ECG normal e serem saudáveis na avaliação clínica e no exame físico, sem qualquer patologia condicionante da repolarização ventricular. Para esse efeito, foi realizada uma consulta do processo clínico e somente um ECG dos indivíduos que satisfizeram as condições pretendidas. A seleção do grupo controle foi feita por emparelhamento, permitindo um ajustamento dos dois grupos à idade, sexo e etnia.

Para a análise dos ECG, fez-se uma medição manual dos valores utilizando um paquímetro digital com intervalo de medição de 0-150 mm, resolução de 0,01 mm e precisão de  $0-100 \pm 0,02$  mm. O valor obtido foi convertido posteriormente em milésimos de segundo (ms). Considerou-se o pico da onda T o ponto mais elevado, e o final da onda T, o ponto de retorno à linha de base. O final da onda T foi obtido através do ponto de intersecção da linha tangente da porção terminal da onda T com a linha isoeletrica. Sempre que a onda U estava presente, o final da onda T foi considerado o ponto mais baixo entre a onda T e a onda U. As derivações em que não foi possível definir o final da onda T pela sua baixa voltagem foram descartadas.

A medição do intervalo QT correspondente ao intervalo que vai do início do QRS até o fim da onda T foi efetuada em todas as 12 derivações, e escolheu-se o maior e o menor intervalo medido. A dispersão do intervalo QT foi obtida pela diferença entre o maior e menor intervalo QT encontrado nas 12 derivações do eletrocardiograma.

A medição do  $QT_{peak}$  correspondente ao intervalo que vai do início do QRS até ao pico da onda T foi efetuada nas derivações  $D_{II}$ ,  $V_2$  e  $V_5$ . A medição  $QT_{end}$  correspondente ao intervalo que vai do início do QRS até ao final da onda T também foi efetuada nas mesmas derivações  $D_{II}$ ,  $V_2$  e  $V_5$ . O intervalo  $T_{peak}-T_{end}$  foi obtido pela diferença entre o  $QT_{end}$  e o  $QT_{peak}$ .

O intervalo QT foi também corrigido segundo a fórmula de Bazett que consiste na divisão do intervalo QT medido pela raiz quadrada do intervalo R-R ( $QTc = QT/\sqrt{R-R}$ ), fornecendo assim o valor do intervalo QT ajustado para a frequência cardíaca.

A dispersão de QTc foi obtida pela diferença entre o QTc maior e o menor das 12 derivações do ECG.

De acordo com os *guidelines* internacionalmente admitidos, o intervalo QTc foi considerado prolongado quando superior a 440 ms no caso dos pacientes do sexo masculino e superior a 460 ms no caso dos pacientes do sexo feminino<sup>8</sup>. A dispersão de QT foi considerada prolongada quando superior a 65 ms conforme outros estudos desenvolvidos anteriormente<sup>9,10</sup>.

A medição do  $jT_{\text{peak}}$  correspondente ao intervalo que vai do ponto j até ao pico da onda T foi efetuada nas derivações  $D_{\text{II}}$ ,  $V_2$  e  $V_5$ . A medição  $jT_{\text{end}}$  correspondente ao intervalo que vai do ponto j até o final da onda T também foi efetuada nas mesmas derivações  $D_{\text{II}}$ ,  $V_2$  e  $V_5$ . O intervalo  $jT_{\text{peak}}-jT_{\text{end}}$  foi obtido pela diferença entre o  $jT_{\text{end}}$  e o  $jT_{\text{peak}}$ .

A dispersão do intervalo  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  foi obtida pela diferença entre o maior e o menor intervalo das derivações  $D_{\text{II}}$ ,  $V_2$  e  $V_5$ .

O intervalo  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  foi considerado prolongado quando superior a 100 ms, e a dispersão de  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  foi considerada prolongada quando superior a 20 ms conforme o sugerido por outros estudos<sup>11,12</sup>.

O ECG foi realizado sempre pelo mesmo operador, e as medições citadas anteriormente foram feitas por dois observadores independentes. Em caso de discordância nos valores obtidos, as medições foram repetidas por um terceiro observador com experiência na análise eletrocardiográfica preconizada.

O índice de massa corporal (IMC) foi dividido em várias classes conforme o proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>13</sup>. A hipertensão arterial foi dividida em várias classes conforme as recomendações da European Society of Cardiology (ESC) e European Society of Hypertension (ESH)<sup>14</sup>. Os valores de referência dos parâmetros bioquímicos utilizados neste estudo foram os recomendados pelo Massachusetts General Hospital<sup>15</sup>.

### Análise Estatística

Os dados recolhidos foram introduzidos no programa SPSS para Windows, versão 18.0 onde foi efetuada a sua análise estatística.

A distribuição das variáveis foi testada quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e quanto à heterogeneidade das variâncias pelo teste de Levene. Foi efetuada uma análise descritiva simples para a caracterização geral da amostra e distribuição das variáveis.

As diferenças entre os dois grupos foram analisadas por meio do Teste *t* de Student para amostras independentes. Os dados categóricos foram analisados por meio do teste do qui-quadrado ( $X^2$ ). As correlações entre as variáveis foram analisadas pelo coeficiente de Pearson (*r*).

As variáveis contínuas foram apresentadas pela média  $\pm$  desvio-padrão e as variáveis categóricas foram apresentadas em frequência (%).

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo para um intervalo de confiança de 95%.

## Resultados

### Caracterização da Amostra

A amostra utilizada para este estudo envolveu o mesmo número de diabéticos ( $n = 110$ ) e de controles ( $n = 110$ ). Todos os indivíduos da amostra eram caucasianos. Em ambos os grupos verificou-se um ligeiro predomínio de indivíduos do sexo masculino, embora sem diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,063$ ). A proporção de homens em ambos os grupos foi de 54,5% e de mulheres foi de 45,5%. Como esperado, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na idade entre o grupo de diabéticos e o grupo controle (idade média de  $67,35 \pm 9,20$  anos *versus*  $65,99 \pm 8,99$  anos respectivamente,  $p = 0,260$ ).

O grupo dos diabéticos apresentou um valor médio do IMC significativamente superior que o grupo-controle ( $28,38 \pm 3,69$  kg/m<sup>2</sup> *versus*  $26,77 \pm 3,13$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ). Em ambos os casos, o valor médio do IMC situa-se acima do limite superior de normalidade proposto pela OMS. Os valores do IMC depois de classificados segundo o grau de obesidade foram comparados entre diabéticos e controles. Os resultados mostraram que a maior percentagem de diabéticos e controles possui pré-obesidade (47,3% e 60,7%, respectivamente), com uma redução na proporção de indivíduos para classes crescentes de IMC em ambos os grupos. Nos três graus de obesidade, os diabéticos estão sempre em maior percentagem, e nas categorias peso abaixo do normal, peso normal e pré-obesidade, são os controles que estão em maior percentagem. As diferenças na distribuição dos indivíduos em cada grupo por classes de IMC foram significativas, com os diabéticos a revelarem maior proporção relativa de pacientes com peso acima do limite superior da normalidade.

Quanto ao tipo de diabetes identificado nos pacientes incluídos no grupo de diabéticos, a maioria possui diabetes do tipo 2 (96,4%), tendo os restantes diabetes do tipo 1 (3,6%). A idade média de diagnóstico da doença foi  $55,10 \pm 12,38$  anos, e a duração média da doença é atualmente de  $12,25 \pm 9,59$  anos.

Relativamente aos valores tensionais, o grupo de diabéticos possui um valor médio de pressão arterial sistólica de  $141,76 \pm 14,11$  mmHg e um valor médio de pressão arterial diastólica de  $78,05 \pm 10,25$  mmHg. O valor médio da pressão arterial sistólica está ligeiramente acima do limite superior de normalidade, no entanto, o valor médio da tensão arterial diastólica está dentro do normal. Os controles tinham todos os valores de pressão arterial sistólica e diastólica dentro da normalidade. Com a classificação da pressão arterial nos vários graus de hipertensão, observou-se que a maior percentagem de diabéticos tinha uma pressão arterial situada no nível de hipertensão arterial de grau 1 (48,2%). A percentagem de diabéticos vai diminuindo para níveis superiores de hipertensão (15,5% no grau 2 para 0,9% no grau 3). A proporção de diabéticos com valores tensionais hipertensivos foi superior à proporção de diabéticos com pressões arteriais normais (64,6% *versus* 35,5%, respectivamente).

Quanto aos parâmetros bioquímicos, no grupo dos diabéticos observou-se uma glucose com um valor médio de  $153,72 \pm 55,63$  mg/dL, uma HbA<sub>1c</sub> com um valor médio de  $7,11 \pm 1,56\%$ , colesterol HDL com um valor médio de  $49,99 \pm$

12,98 mg/dL, colesterol total com um valor médio de 180,45 ± 38,55 mg/dL, triglicerídeos com um valor médio de 153,15 ± 118,49 mg/dL e finalmente uma creatinina com um valor médio de 1,07 ± 0,42 mg/dL. Os valores médios da glicose e do HbA<sub>1c</sub> estão ligeiramente aumentados, contudo, os outros parâmetros estão em média dentro da normalidade. Os controles tinham todos os parâmetros bioquímicos com valores normais.

Em relação aos hábitos de consumo nocivos, 16,4% dos diabéticos tinha o hábito da ingestão de álcool seguido de 7,3% com hábito de tabagismo ativo. Nenhum dos diabéticos consumia drogas.

A complicação com maior proporção de diabéticos foi o acidente vascular cerebral (AVC) (12,7%), seguida pela cegueira (4,5%), enfarte do miocárdio e insuficiência renal terminal (1,8% em cada) e amputação acima do tornozelo (0,9%). A patologia mais frequentemente associada ao diabetes foi a hipertensão arterial (76,4%), seguida da dislipidemia (61,8%), da neuropatia (49,1%), retinopatia (42,7%), da nefropatia (31,8%), da doença coronariana (14,5%) e finalmente da insuficiência cardíaca (3,6%).

### Análise Comparativa

Efetou-se uma análise comparativa entre o grupo de diabéticos e controles relativamente aos intervalos QT e QTc, dispersão de QT e QTc, intervalos T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> e jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub> e dispersão de T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> e jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub>.

### Intervalo QT e QTc

A Tabela 1 apresenta a comparação dos valores médios dos intervalos máximos, mínimos e médios de QT e QTc entre diabéticos e controles. Os resultados mostraram que a média do intervalo QT<sub>máx</sub> e do intervalo QT<sub>méd</sub> é superior nos diabéticos quando comparados com os controles, embora sem diferenças significativas (p = 0,103 e p = 0,874 respectivamente). A média do intervalo QT<sub>mín</sub> é inferior nos diabéticos quando comparados com os controles, no entanto, também não se verificaram diferenças significativas (p = 0,161). Quando o intervalo QT foi corrigido para a frequência cardíaca, encontraram-se médias dos intervalos QTc<sub>máx</sub>, QTc<sub>méd</sub> e QTc<sub>mín</sub> nos diabéticos superiores aos dos controles, no entanto, as diferenças significativas entre os diabéticos e controles foram encontradas apenas no QTc<sub>máx</sub> e no QTc<sub>méd</sub> (p < 0,001 para ambos). Neste estudo, encontraram-se apenas 5,5% dos diabéticos com um intervalo QTc prolongado, no entanto, nenhum dos controles tinha um intervalo QTc prolongado.

### Dispersão de QT e QTc

A Figura 1 apresenta a comparação das médias da dispersão de QT e do QTc entre diabéticos e controles. Os resultados mostraram que os diabéticos têm uma média da dispersão de QT significativamente maior do que os controles (27,49 ± 10,10 ms versus 15,73 ± 4,18 ms, p < 0,001). Utilizando a dispersão de QT corrigida para a frequência cardíaca, observam-se que as diferenças se mantêm superiores nos diabéticos quando comparados com os controles (29,92 ± 10,57 ms versus 16,68 ± 4,48 ms, p < 0,001). A dispersão de QT prolongada, encontrou-se em apenas 0,9% dos diabéticos, porém não foi encontrado nenhum controle com uma dispersão de QT prolongada. A dispersão de QTc prolongado não foi encontrada em nenhum diabético ou controle.

### Intervalo T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> e jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub>

Quanto à comparação dos intervalos T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> e jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub> a Tabela 2 resume os resultados em diabéticos e controles. Como se pode observar, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das comparações realizadas. Comparando a frequência de indivíduos com um intervalo T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> prolongado, ou seja, acima do cut-off assumido para o estudo, os resultados mostraram que 7,3% dos diabéticos tinham um intervalo T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> prolongado, não se verificando essa situação em nenhum dos controles. O intervalo jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub> prolongado foi observado em 6,4% dos diabéticos, não havendo nenhum indivíduo do grupo controle com esse intervalo aumentado.

### Dispersão de T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> e jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub>

A Figura 2 apresenta a comparação das médias da dispersão de T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> e de jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub> entre diabéticos e controles. Os resultados mostraram que os diabéticos têm uma média da dispersão de T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> significativamente maior do que os controles (13,05 ± 9,36 ms versus 5,07 ± 3,26 ms, p < 0,001). Utilizando a dispersão de jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub> observam-se que as diferenças se mantêm superiores nos diabéticos quando comparados com os controles (12,70 ± 10,28 ms versus 5,13 ± 4,05 ms, p < 0,001). Neste estudo, encontraram-se apenas 16,4% dos diabéticos com dispersão de T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> prolongada, porém nenhum controle tinha uma dispersão de T<sub>peak-T<sub>end</sub></sub> prolongada. A dispersão do intervalo jT<sub>peak-jT<sub>end</sub></sub> prolongada foi observada em 12,7% dos diabéticos, contudo não foi observado em nenhum dos controles.

Tabela 1 – Comparação das médias dos intervalos QT e QTc entre diabéticos e controles

	Total	Diabéticos	Controles	p	
Intervalo QT (ms)	QT <sub>máx</sub>	376,65 ± 29,54	379,89 ± 33,07	373,41 ± 25,26	0,103
	QT <sub>méd</sub>	365,84 ± 28,32	366,15 ± 31,36	365,54 ± 25,05	0,874
	QT <sub>mín</sub>	355,04 ± 27,90	352,40 ± 30,40	357,67 ± 25,01	0,161
Intervalo QTc (ms)	QTc <sub>máx</sub>	404,51 ± 24,69	413,70 ± 28,10	395,31 ± 16,28	< 0,001
	QTc <sub>méd</sub>	392,86 ± 22,79	398,74 ± 26,64	386,97 ± 16,25	< 0,001
	QTc <sub>mín</sub>	381,21 ± 22,00	383,78 ± 26,18	378,63 ± 16,54	0,083

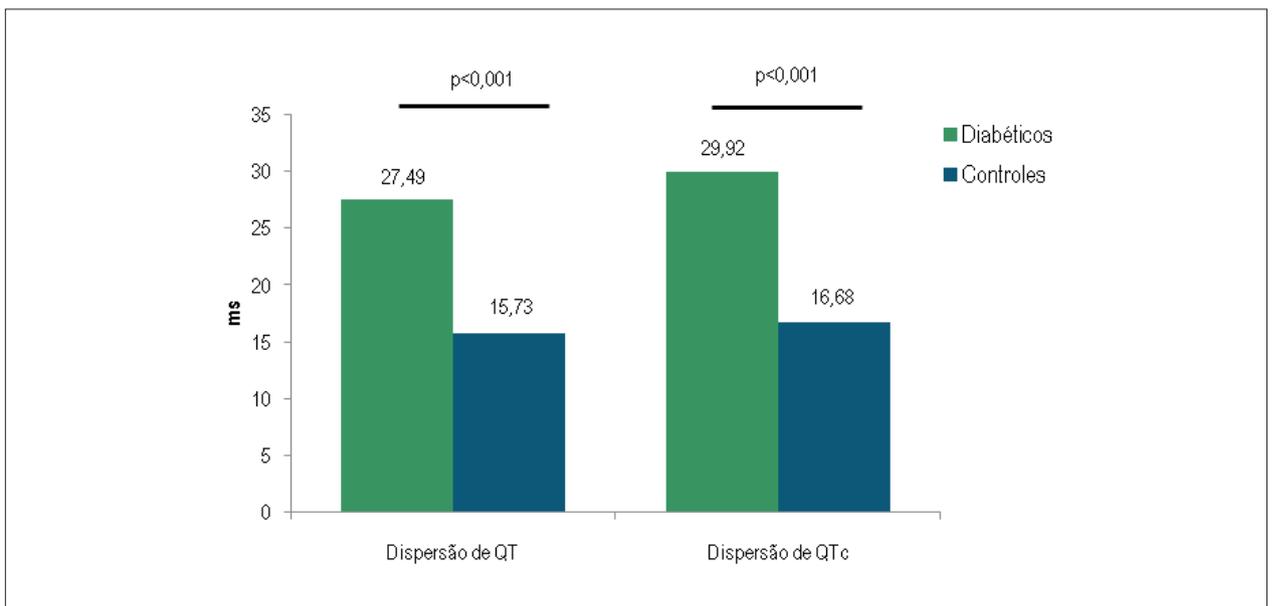


Fig. 1 – Comparação das médias da dispersão de QT e QTc entre diabéticos e controles.

Tabela 2 – Comparação do intervalo  $T_{peak} - T_{end}$  e  $jT_{peak} - jT_{end}$  entre diabéticos e controles

		Total	Diabético	Controles	p
Intervalo $T_{peak} - T_{end}$ (ms)	$D_{II}$	68,18 ± 11,33	67,24 ± 13,63	69,12 ± 8,39	0,218
	$V_2$	70,35 ± 11,84	70,67 ± 14,32	70,03 ± 8,74	0,690
	$V_5$	66,99 ± 11,91	66,13 ± 14,36	67,84 ± 8,81	0,290
Intervalo $jT_{peak} - jT_{end}$ (ms)	$D_{II}$	68,95 ± 10,25	68,06 ± 11,81	69,85 ± 8,37	0,195
	$V_2$	70,52 ± 12,30	71,02 ± 15,05	70,02 ± 8,78	0,240
	$V_5$	67,30 ± 12,02	66,34 ± 14,32	68,25 ± 9,14	0,550

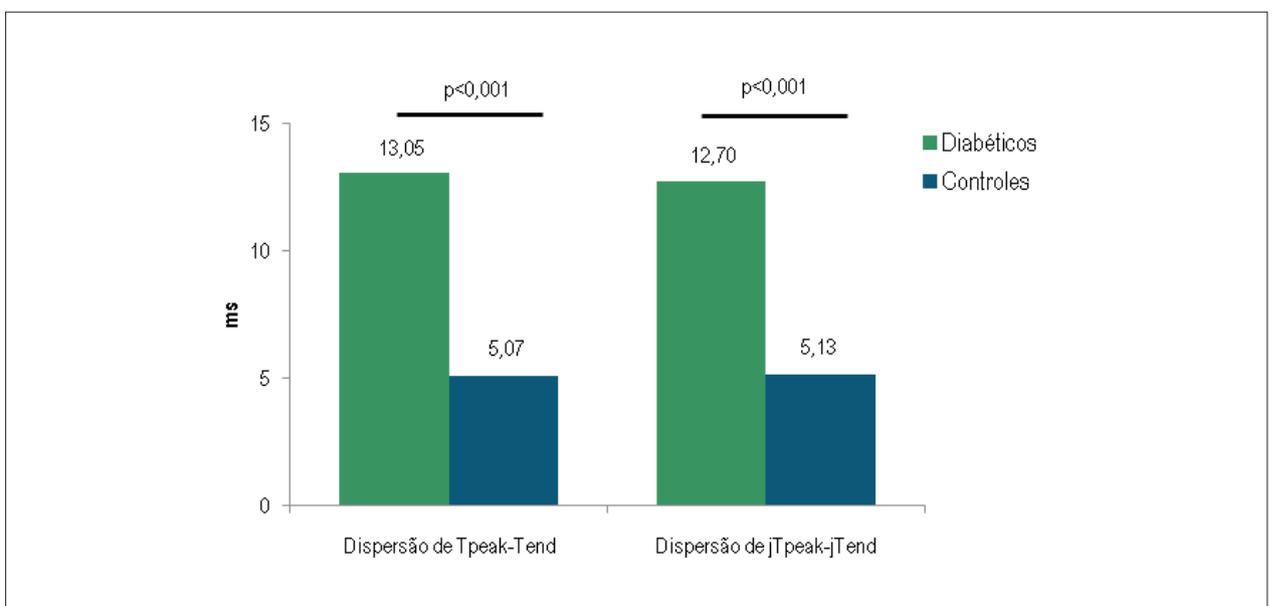


Fig. 2 – Comparação das médias da dispersão de  $T_{peak} - T_{end}$  e de  $jT_{peak} - jT_{end}$  entre diabéticos e controles.

### Análise Correlacional

Foram estudadas as correlações entre sexo, idade, índice de massa corporal, duração do diabetes, pressão arterial sistólica e diastólica, glicose, HbA<sub>1c</sub>, colesterol total e HDL, triglicerídeos e creatinina, bem como eventos cardiovasculares prévios como o AVC, o enfarte do miocárdio, a angina estável e instável, com os diferentes parâmetros eletrocardiográficos. Da análise bivariada e multivariada não se verificaram correlações significativas entre as variáveis.

### Discussão e Conclusões

O intervalo QT é o parâmetro eletrocardiográfico mais usado na avaliação da repolarização e o seu prolongamento é associado ao maior risco de arritmogênese. Por isso, no nosso estudo achamos importante a avaliação deste parâmetro no diabetes, tendo em vista avaliar o risco potencial nesses indivíduos. Quando comparamos o intervalo QT entre os diabéticos e controles, não foram encontradas diferenças significativas, no entanto, o intervalo QT não tem em conta a frequência cardíaca pelo que não deve ser dada relevância clínica a esses resultados. Todavia, quando fizemos a correção do intervalo QT à frequência cardíaca por meio da fórmula de Bazet, encontramos diferenças significativas entre diabéticos e controles, sendo o intervalo QTc<sub>máx</sub> e QTc<sub>méd</sub> significativamente superiores nos diabéticos. Foram vários os estudos encontrados que analisaram o intervalo QTc<sub>máx</sub> em diabéticos e não diabéticos. A maioria desses estudos obteve resultados semelhantes aos encontrados no nosso estudo. Alguns estudos encontraram um intervalo QTc<sub>máx</sub> significativamente superior em diabéticos quando comparados com os não diabéticos<sup>16-23</sup>. Foi encontrado apenas um estudo que analisou o intervalo QTc<sub>méd</sub> e com resultados idênticos aos nossos, apresentando um intervalo QTc<sub>méd</sub> significativamente superior em diabéticos quando comparados com os controles. Neste estudo não se encontraram diferenças significativas no intervalo QTc<sub>min</sub> tal como aconteceu no presente estudo<sup>17</sup>.

A dispersão de QT é um parâmetro representativo da dispersão espacial da repolarização e avalia as heterogeneidades da repolarização, sendo utilizado como um índice de instabilidade elétrica e como marcador de risco arritmogênico. No nosso estudo, quando comparamos os diabéticos com os controles, observamos diferenças significativas na dispersão de QT. A dispersão de QT encontrada era significativamente superior nos diabéticos em comparação com os controles. Quando essa dispersão foi avaliada com correção de acordo com a frequência cardíaca, os resultados foram idênticos, sugerindo que a dispersão de QTc é um parâmetro que não acrescenta à dispersão de QT uma maior relevância clínica na estratificação do risco dos diabéticos. As pequenas diferenças entre a dispersão de QT e a dispersão de QTc devem-se provavelmente à imprecisão da correção dos valores de acordo com a frequência cardíaca, pois quanto maior a dispersão de QT maior é a diferença entre os dois e vice-versa. Foram vários os estudos encontrados que descobriram uma dispersão de QT significativamente superior em diabéticos quando comparados com os controles<sup>16-20,24-25</sup>. Outros encontraram uma dispersão de QTc também significativamente superior em diabéticos quando comparado aos controles<sup>16-18,23,25,27,29,30</sup>. No entanto,

um estudo não encontrou diferenças significativas na dispersão de QT entre diabéticos e controles<sup>31</sup>.

O intervalo T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub> é um parâmetro representativo da dispersão transmural da repolarização, pois seu prolongamento está associado a um maior risco arritmogênico. Neste estudo, os intervalos T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub> e o jT<sub>peak</sub>-jT<sub>end</sub> dos diabéticos eram semelhantes aos dos controles, não havendo diferenças significativas. Um dos motivos que podem ter levado a esses resultados pode ter sido a utilização de apenas três derivações (D<sub>II</sub>, V<sub>2</sub> e V<sub>5</sub>), que, embora forneçam uma avaliação sensivelmente ortogonal (XYZ), podem não ser suficientes para a avaliação da dispersão transmural, representada pelo intervalo T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub>.

A dispersão de T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub> ou do jT<sub>peak</sub>-jT<sub>end</sub> caracteriza também a variação regional da dispersão transmural, e o seu prolongamento está associado também a um maior risco arritmogênico, sendo utilizados como marcadores de risco de arritmogênese. Contudo, não foi encontrado nenhum estudo sobre a dispersão desses intervalos em diabéticos. Apesar de os valores médios serem semelhantes nas derivações D<sub>II</sub>, V<sub>2</sub> e V<sub>5</sub>, nosso estudo mostrou que os diabéticos tinham uma dispersão de T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub> e de jT<sub>peak</sub>-jT<sub>end</sub> significativamente superiores à dos controles.

Gupta et al.<sup>32</sup> investigou um novo marcador de risco que não foi analisado no nosso estudo, a relação T<sub>peak</sub>-T<sub>end</sub>/QT, que apresentou valores aumentados em pacientes com eventos arritmicos que possuem síndrome de Brugada, QT curto ou QT longo, assim como em pacientes com doença cardíaca orgânica, como é o caso do enfarte do miocárdio<sup>32</sup>. Uma investigação futura da utilidade desse parâmetro na identificação dos diabéticos de maior risco de arritmogênese seria uma mais-valia<sup>33</sup>.

Essas alterações da repolarização ventricular em diabéticos são causadas por várias condições clínicas e/ou patológicas associadas ao diabetes, como é o caso da hipertensão arterial<sup>34</sup>, dislipidemias<sup>35</sup>, hiperglicemia<sup>2</sup>, hipoglicemia<sup>36</sup>, doença coronariana<sup>37</sup>, neuropatia<sup>18</sup>, nefropatia<sup>38</sup>, insuficiência cardíaca<sup>39</sup> etc. Estas são responsáveis pelo aparecimento de desordens metabólicas, distúrbios eletrolíticos, desequilíbrios do sistema nervoso autônomo, alterações estruturais, fibrose miocárdica conduzindo a mais tempo de repolarização e/ou dispersão.

Apesar de os parâmetros da repolarização serem significativamente superiores em diabéticos em relação aos controles, a porcentagem de diabéticos com valores acima do normal é relativamente pequena para qualquer um dos parâmetros. O fato de haver poucos diabéticos com valores anormais nos vários parâmetros da repolarização indica que esses indivíduos poderão estar em patamares de risco arritmico relativamente baixo, atestando uma boa orientação clínica desses pacientes por parte dos clínicos assistentes envolvidos. No entanto, não deixa de ser relevante a identificação de diferenças significativas em relação ao grupo controle em diversos dos parâmetros analisados, indicando que a repolarização nesses pacientes, mesmo que bem controlados em termos terapêuticos, é mais heterogênea do que o observado em indivíduos não diabéticos. Por outro lado, vale a pena ressaltar que uma grande parte dos diabéticos avaliados tinham uma duração da doença ainda relativamente curta, pois os efeitos da doença poderão não estar ainda suficientemente

estabelecidos para produzirem maior prolongamento dos parâmetros da repolarização.

Outro fato de grande importância é a influência da medicação nos vários parâmetros eletrocardiográficos, existindo inúmeros fármacos que causam prolongamento e/ou dispersão da repolarização. Neste estudo foram excluídos os indivíduos com medicação mais frequentemente relacionada com alterações da repolarização, no entanto, não podemos ter a absoluta certeza que todos os outros medicamentos estejam isentos de influenciar a repolarização. De fato, um estudo desenvolvido por Costa et al.<sup>33</sup> analisou a influência da metformina, medicamento muito usado em diabéticos para controle da glicemia, no intervalo QT e na dispersão de QT em ratos diabéticos. Os resultados demonstraram que em doses baixas e intermediárias de metformina não havia alterações significativas nos parâmetros eletrocardiográficos, o que não acontecia quando a dose era elevada<sup>33</sup>. Embora não estudados em humanos, não deixa de ser plausível que a sua consequência possa ser idêntica em diabéticos humanos, assim como encontrado laboratorialmente nos ratos diabéticos. Esse aspecto adquire particular relevância no presente estudo atendendo ao fato de que a maioria dos pacientes incluídos estava medicada com a metformina.

Além disso, neste estudo observou-se uma diferença estatisticamente significativa no IMC entre os diabéticos e controles. Contudo, não se encontraram correlações significativas entre o IMC e os parâmetros da repolarização, o que nos levou a concluir que a obesidade não teve influência significativa nos vários parâmetros da repolarização avaliados. Por outro lado, nos diabéticos, a tensão arterial sistólica, tensão arterial diastólica, glucose, HbA<sub>1c</sub>, colesterol total, colesterol HDL, triglicérides e creatinina também não parecem influenciar significativamente os parâmetros da repolarização avaliados, dado que não se verificaram correlações significativas entre eles. Esses resultados podem não ter relevância clínica, pois foram obtidos de uma medição pontual.

Este trabalho não esteve isento de limitações. Assim, uma amostra com maior dimensão aumentaria seguramente a

potência estatística do estudo, e provavelmente algumas diferenças se tornariam, por isso mesmo, mais expressivas. Por outro lado, a medição manual dos intervalos sem o apoio de nenhuma tecnologia que seria importante para uma medição mais rigorosa pode também constituir um aspecto a acautelar. A exatidão e a reprodutibilidade das medições dos parâmetros da repolarização estão limitadas por dificuldades na identificação do final da onda T em alguns casos. Outro dos problemas encontrados foi a falta de um consenso quanto aos valores normais dos vários parâmetros eletrocardiográficos. Outro inconveniente foi o registro eletrocardiográfico realizado em grupos de 3 derivações simultâneas, sendo que um registro em 12 derivações simultâneas permitiria uma medição mais rigorosa dos vários parâmetros da repolarização no mesmo ciclo cardíaco.

Não obstante algumas limitações metodológicas, este trabalho demonstrou claramente uma relação do diabetes com as alterações em um conjunto de parâmetros eletrofisiológicos que indiciam uma repolarização com tempos mais elevados e mais heterogênea nestes pacientes, em comparação com indivíduos saudáveis. Esse aspecto poderá estar envolvido numa vulnerabilidade maior desses pacientes a arritmias cardíacas, e, assim, a análise desses novos marcadores de risco arritmogênico poderá ser importante para melhor estratificação de risco dos diabéticos, aspecto que carece de confirmação em estudos prospectivos de maiores dimensões.

#### 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 tese de mestrado de David da Silva Clemente pela Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

## Referências

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.
2. Kumar R, Fisher M, Macfarlane PW. Diabetes and QT interval: time for debate. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2004;4:146-9.
3. 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.
4. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications.* 2003;17(4):169-78.
5. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(2):175-81.
6. Sá R, Perez C. Dispersão de QT: o seu significado clínico. *Rev SOCERJ.* 2004;17(3):183-91.
7. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21(15):1216-31.
8. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26(5):516-24.
9. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(8):777-84.
10. Salles GF, Deccache W, Cardoso CR. Usefulness of QT-interval parameters for cardiovascular risk stratification in type 2 diabetic patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005;19(3):241-9.

11. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornes Barzaga F, Dorantes Sanchez M, Dorticos Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(9):1828-34.
12. Mozos I, Serban C. The relation between QT interval and T-wave variables in hypertensive patients. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(3):339-44.
13. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res*. 2001;9 (Suppl 4):228S-33S.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62.
15. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1548-63.
16. Yoon JS, Won KC, Lee HW. The relation of QTc dispersion and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *J Korean Diabetes Assoc*. 1998;22(3):410-18.
17. Kumhar MR, Agarwal TD, Singh VB, Kochar DK, Chadda VS. Cardiac autonomic neuropathy and its correlation with QTc dispersion in type 2 diabetes. *Indian Heart J*. 2000;52(4):421-6.
18. Familoni OB, Odusan O, Raimi TH. The relationship between QT intervals and cardiac autonomic neuropathy in nigerian patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Niger Med Pract*. 2008;53(3):48-51.
19. Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM. Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent *diabetes mellitus*. *Int J Cardiol*. 1999;71(3):235-42.
20. Langen KJ, Ziegler D, Weise F, Piolot R, Boy C, Hubinger A, et al. Evaluation of QT interval length, QT dispersion and myocardial m-iodobenzylguanidine uptake in insulin-dependent diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Clin Sci (Lond)*. 1997;93(4):325-33.
21. Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Clinical usefulness of corrected QT intervals in diabetic autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2002;28(2):127-32.
22. Jermendy G, Koltai MZ, Pogatsa G. QT interval prolongation in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Acta Diabetol Lat*. 1990;27(4):295-301.
23. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Wakayama K, Nada T, Morishita S, et al. QT-interval dispersion in type 2 diabetic and non-diabetic patients with post-myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):121-6.
24. Takebayashi K, Sugita R, Tayama K, Aso Y, Takemura Y, Inukai T. The connection between QT dispersion and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(6):351-7.
25. Aytemir K, Aksoyok S, Ozer N, Gurlek A, Oto A. QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol*. 1998;65(1):45-50.
26. Galetta F, Franzoni F, Prattichizzo F, Tintori G, Cinotti F, Taccola D, et al. [QT dispersion in insulin-dependent diabetics]. *G Ital Cardiol*. 1999 Jun;29(6):675-8.
27. Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Siqueira-Filho AG. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with *diabetes mellitus*. *Int J Cardiol*. 2001;79(2-3):253-62.
28. Deyneli O, Ersoz HO, Yavuz D, Fak AS, Akalin S. QT dispersion in type 2 diabetic patients with altered diurnal blood pressure rhythm. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(2):136-43.
29. Lengyel C, Varkonyi T, Boda K, Fazekas T. [Increase of the QT interval dispersion in *diabetes mellitus*]. *Orv Hetil*. 1997;138(6):337-41.
30. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with *diabetes mellitus*. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(4):859-63.
31. Psallas M, Tentolouris N, Papadogiannis D, Doulgerakis D, Kokkinos A, Cokkinos DV, et al. QT dispersion: comparison between participants with Type 1 and 2 diabetes and association with microalbuminuria in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006;20(2):88-97.
32. 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.
33. Costa EC, Goncalves AA, Areas MA, Morgabel RG. Effects of metformin on QT and QTc interval dispersion of diabetic rats. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):232-8.
34. Vilas-Boas F, Castro Lima A, Torreão J, Feitosa GS. Dispersão Temporal do QT em Pacientes com Hipertensão Arterial Sistêmica. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68(5):343-6.
35. Faramawi MF, Wildman RP, Gustat J, Rice J, Abdul Kareem MY. The association of the metabolic syndrome with QTc interval in NHANES III. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(7):459-65.
36. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52(6):1469-74.
37. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 2002;25(4):702-7.
38. Sawicki PT. Mortality in diabetic nephropathy: the importance of the QT interval. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(8):1514-5.
39. Szejf C, Rays J, Gebara OC, Vieira NW, Pierri H, Nussbacher A, et al. Relação entre os Comportamentos das Dispersões da Onda P e do Intervalo QT em Idosos com Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:494-6.