



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Da delimitação do conceito de normalidade ao reconhecimento de uma nova entidade nosológica?



## From the boundaries of normality to the acknowledgement of a new nosological entity

Álvaro D.B. Bordalo

Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa-Norte, Lisboa, Portugal

Disponível na Internet a 24 de maio de 2018

A expressão *QRS fragmentado* (QRSf) foi cunhada por Das et al. em 2006<sup>1</sup>, em doentes coronários. Esse termo passou a aplicar-se à presença de entalhes medioterminais (ou os seus equivalentes) em complexos QRS com duração inferior a 120 ms, independentemente da patologia subjacente. Foi também salientado que um padrão de QRSf pode ser uma variante do normal<sup>2,3</sup>, pode ser encontrado em 6% a 10% de indivíduos aparentemente saudáveis<sup>4,5</sup>.

A presença de tecido adiposo na superfície epicárdica é um fenómeno normal. Porém, o volume e/ou a espessura do tecido adiposo epicárdico (TAE) estão aumentados em doentes coronários e num variado conjunto de situações patológico, relacionando-se o volume do TAE com o grau de fibrose subjacente.

Pelo que conhecemos até agora do significado da presença de QRSf e do comportamento fisiopatológico do TAE, há evidência de uma associação quer da presença de QRSf quer do aumento do TAE com a existência e a gravidade de doença coronária<sup>6,7</sup>, com a gravidade da disfunção ventri-

cular esquerda em doentes com cardiomiopatia dilatada<sup>8,9</sup>, e ainda com a presença de artrite reumatoide<sup>10,11</sup> ou psoríase<sup>5,12</sup>. Sendo o denominador comum nessas situações a maior ou menor prevalência de fibrose miocárdica associada à doença de base, levanta-se uma forte suspeita de que exista uma ligação entre aumento do TAE, o consequente desenvolvimento de fibrose miocárdica e a subsequente ocorrência de QRSf em várias outras entidades nosológicas em que coexista um quadro inflamatório crónico.

Neste número da *Revista*, Mehmet Yaman et al. publicam um artigo<sup>13</sup> em que analisam a presença de TAE e avaliam a função ventricular numa população de indivíduos aparentemente saudáveis e divididos em dois grupos, conforme apresentam ou não QRSf nos seus traçados electrocardiográficos (ECG) de rotina. Trata-se de uma população maioritariamente de meia idade (idade média inferior a 60 anos), na qual a função ventricular esquerda (sistólica e diastólica) foi avaliada por ecocardiografia transtorácica convencional (EcoTT), Doppler tecidual e pelo método de *speckle-tracking*. Os autores observaram que o grupo com QRSf tinha uma espessura de TAE significativamente superior à apresentada pelo grupo sem QRSf. Além disso, por um lado, o grupo com QRSf apresentava um comportamento da função diastólica do ventrículo esquerdo inferior ao do grupo usado

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.09.022>

Correio eletrónico: [alvaroddb@hotmail.com](mailto:alvaroddb@hotmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.04.007>

0870-2551/© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

como controlo (sem QRSf); por outro lado, embora a fração de ejeção fosse normal e similar nos dois grupos (à volta de 62%), uma avaliação mais fina da função sistólica (por EcoTT com *speckle-tracking*) revelava um valor de *strain* longitudinal global (SLG) significativamente diferente no grupo com QRSf e sugestivo de um desempenho sistólico inferior ao do grupo sem QRSf. Finalmente, a análise multivariada mostrou que o número de derivações ECG com QRSf era um fator predizente independente de um aumento do TAE.

Este é, tanto quanto sei, o primeiro trabalho em que se apresenta uma relação direta entre o aumento de TAE e a ocorrência de QRSf (o aumento da espessura do TAE estava muito significativamente relacionado com o número de derivações ECG com QRSf). E considerando que a presença de QRSf pode representar (na ausência de cardiopatia isquémica) um marcador de fibrose miocárdica (pelo menos relativamente importante), interessa então questionar se o grupo com QRSf, estudado por Yaman et al., pode ser encarado como uma amostra de parte da população dita normal.

Reanalizando os dados demográficos, verificamos que nada é referido acerca do recrutamento dos indivíduos com QRSf (duração do período de recrutamento, referenciação ou não da maioria dos indivíduos, dimensão da amostra sujeita ao rastreio ECG, específicas áreas geográficas envolvidas ou não) e das características ECG globais (nomeadamente, nada nos é referido sobre a duração média dos complexos QRS, a duração da onda P e a sua morfologia, a duração média do intervalo PQ e o intervalo QT); por outro lado, nada nos é também referido acerca do perímetro abdominal, mas, como o desvio-padrão da média do índice de massa corporal é maior no grupo com QRSf, isso sugere que (apesar de não haver excesso de peso nesse grupo, como um todo, mas tendo ainda em conta que a maioria dos seus membros é do sexo masculino) um número não irrelevante de indivíduos poderá apresentar um certo grau de obesidade abdominal; por outro lado ainda, nada é referido sobre a uricemia dos indivíduos estudados.

Tenho poucas dúvidas de que a duração média dos complexos QRS não seja superior no grupo com QRSf, dada a presença de entalhes. Todavia, interessaria saber qual a percentagem de indivíduos que apresentava uma duração de QRS superior a 105 ms (e inferior a 120 ms). Uma duração superior a 105 ms representa já um transtorno franco da condução intraventricular e um indivíduo com essa característica deixaria de poder ser considerado estritamente como isento de doença cardiovascular.

Com exceção do chamado bloqueio completo de ramo esquerdo – a sua presença ou o seu aparecimento agudo provocam uma variável mas franca deterioração do SLG<sup>14,15</sup> – não há de momento dados bibliográficos acerca das modificações introduzidas no SLG pela presença de outros tipos de bloqueio intraventricular, nomeadamente os bloqueios fasciculares esquerdos e formas de bloqueio parietal.

Até recentemente, não havia valores estandardizados dos limites de normalidade do SLG, nomeadamente quando se têm em consideração os diferentes equipamentos e *softwares* usados. Por outro lado, no artigo de Yaman et al. nada é referido acerca dos valores de referência em adultos saudáveis usados no seu laboratório e, mais, não é feita menção a diferentes valores normais consoante o género. Todavia, está hoje assente que as mulheres têm um melhor

desempenho da deformação miocárdica sistólica do que os homens, apresentando valores de SLG significativamente mais elevados<sup>16,17</sup>. Se recorrermos às recomendações feitas recentemente pela *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI)<sup>17</sup> e se efetuarmos uma análise ponderada dos valores médios de SLG encontrados nos grupos QRSf(+) e QRSf(-) do trabalho de Yaman et al., fica-se com a impressão segura de que grande parte da diferença entre as médias dos dois grupos é atribuível ao predomínio de homens (excesso de 40%) no grupo QRSf(+). Porém, deve assinalar-se que o desvio-padrão da média dos valores de SLG no grupo QRSf(+) é claramente mais elevado do que o registado no grupo QRSf(-), o que significa que naquele grupo os valores são mais heterogéneos e com uma maior dispersão do que nos indivíduos sem QRSf. Em consequência – e sem olvidar a possibilidade de diferentes *softwares* e equipamentos poderem distorcer os resultados – quando cotejamos as médias e os desvios-padrão encontrados para cada grupo com os limites inferiores do normal para cada género propostos pela EACVI (17) é-nos sugerido que a grande maioria dos indivíduos do grupo sem QRSf terá apresentado valores *normais* e que um número relevante (mais de um terço) dos pertencentes ao grupo com QRSf terá revelado valores *patológicos*, inferiores aos recém-estabelecidos limites inferiores do normal. Esses valores baixos não são explicáveis pela idade: as idades médias dos indivíduos estudados nos dois grupos situavam-se entre os 55 e os 60 anos (e eram sobreponíveis) e, embora os valores de referência propostos pela *European Association of Cardiovascular Imaging* tenham sido obtidos a partir de uma população com idade média inferior a 50 anos<sup>17</sup>, e, se é verdade que o SLG diminui com a idade, as diferenças só se fazem sentir a partir dos 55 anos<sup>16</sup>.

Temos assim um grupo de indivíduos que, à primeira vista, parecem normais e saudáveis, mas que, estudados com alguma profundidade, revelam a associação de QRSf com um aumento do TAE (provavelmente associados à presença de um excesso variável de fibrose miocárdica) e, além disso, um número relevante de membros desse grupo apresenta alterações ligeiras da função diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo (embora com fração de ejeção bem conservada). O que representam? Têm doença coronária oculta (com antigo evento coronário agudo, inaugural, que passou despercebido)? Representam formas iniciais (subclínicas) de cardiomiopatia dilatada ou alguma forma pré-clínica tardia de cardiomiopatia hipertrófica? Terão ainda, ocasionalmente, outras patologias (em fase subclínica)? Que relação têm com as doenças degenerativas do sistema de condução intracardiaco? Ou estamos perante uma zona cinzenta, de transição nebulosa entre o estritamente normal e algo que começa a «deslizar» para o patológico? Se os indivíduos com QRSf forem normais, serão os indivíduos sem QRSf *mais normais do que os outros*? Ou, finalmente, estamos perante uma nova entidade nosológica, não reconhecida até agora?

Torna-se agora claro que os indivíduos do grupo QRSf(+) têm de ser exaustivamente estudados. Em primeiro lugar, é necessário analisar o metabolismo dos uratos (a hiperuricemia parece ser um fator de risco, independente, de desenvolvimento de bloqueio intraventricular em doentes com doença degenerativa do sistema de condução intraventricular, especialmente em doentes com doença coronária grave<sup>18</sup>), avaliar e confirmar a extensão da

fibrose miocárdica por tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética nuclear e efetuar um estudo angiográfico das artérias coronárias (por angio-TAC ou por coronariografia convencional) a fim de excluir a presença de doença coronária significativa. Um *follow-up* apertado durante dois a cinco anos poderá excluir formas de cardiomiopatia até agora em fase subclínica ou outras patologias mais raras que se podem acompanhar de QRSf e aumento do TAE. Será importante manter uma avaliação periódica ecocardiográfica (com Eco-Doppler e EcoTT com *speckle-tracking*) e eletrocardiográfica ao longo dos próximos dez anos (atendendo à idade média dos indivíduos), a fim de monitorizar a função ventricular esquerda sistólica e diastólica e o eventual aparecimento de defeitos da condução intraventricular de grau avançado.

Excluídas todas as outras causas possíveis (e eventualmente verificado o carácter paulatinamente progressivo das alterações descritas por Yaman et al.), poderemos então confirmar aquilo que vou admitir agora – estarmos perante uma entidade nosológica até aqui não reconhecida e que designarei por *fibrose miocárdica lipogénica idiopática*, associada a um aumento da adiposidade visceral e possivelmente pré-determinada geneticamente.

Está aberta uma nova avenida de investigação clínica. Veremos o que acontece...

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Bibliografia

1. Das MK, Khan B, Jacob S, et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q-wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2495–501.
2. Lipman BS, Dunn M, Massie E. *Clinical Electrocardiography*. 7<sup>a</sup> ed Chicago: Year Book Publishers, Inc; 1984. p. p334.
3. Bayés de Luna A. *Clinical Electrocardiography*. 4<sup>a</sup> ed Chichester: Wiley-Blackwell; 2012. p. 259–60.
4. Bayar N, Çay HF, Erkal Z, et al. The importance of fragmented QRS in the early detection of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:209–12.
5. Bas Y, Altunkas F, Seçkin HY, et al. Frequency of fragmented QRS in patients with psoriasis vulgaris without cardiovascular disease. *Arch Dermatol Res*. 2016;308:367–71.
6. Kim SH, Chung JH, Kwon BJ, et al. The associations of epicardial adipose tissue with coronary artery disease and coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2014;55:197–203.
7. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu O, et al. Predictive value of a fragmented QRS complex in patients undergoing primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20:263–72.
8. Sha J, Zhang S, Tang M, et al. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011;16:270–5.
9. Lu M, Zhao S, Jiang S, et al. Fat deposition in dilated cardiomyopathy assessed by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:889–98.
10. Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiol J*. 2012;19:114–21.
11. Fatma E, Bunyamin K, Savas S, et al. Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Afr Health Sci*. 2015;15:489–95.
12. Wang X, Guo Z, Zhu Z, et al. Epicardial fat tissue in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2016;15:103.
13. Yaman M, Arslan U, Bayramoglu A, et al. The presence of fragmented QRS is associated with increased epicardial adipose tissue and subclinical myocardial dysfunction in healthy individuals. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:469–75.
14. Dobson LE, Musa TA, Uddin A, et al. The impact of transcatheter aortic valve replacement induced left-bundle branch block on cardiac reverse remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:22.
15. Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, et al. Association between global longitudinal strain and cardiovascular events in patients with left bundle branch block assessed using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.08.016>, pii.S0894-7317(17)30650-8.
16. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, et al. Normal strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults. *Echocardiography*. 2016;33:1665–75.
17. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:833–40.
18. Bordalo ADB, Nobre AL, Pereira F, et al. O papel da hiperuricemia como factor de risco de defeitos da condução intraventricular em doentes coronários. *Rev Factores de Risco*. 2011, 6 (n° 22, Jul-Set): 10-15.