

Revista Portuguesa de Cardiologia

Portuguese Journal of **Cardiology**

www.revportcardiol.org



ARTIGO RECOMENDADO DO MÊS

Comentário a «Padrão de repolarização precoce e risco de morte arritmica. Meta-análise»

Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death. A meta-analysis

Membro do Corpo Redatorial da Revista Portuguesa de Cardiologia. In Journal of the American College of Cardiology 2013;61:645-50

Objectives: A meta-analysis was performed to determine the risk and incidence rate of arrhythmia death, cardiac death, and all-cause death in the general population with the early repolarization pattern (ERP).

Background: The ERP has recently been associated with vulnerability to ventricular fibrillation in case-control studies. However, the prognostic significance of the ERP in the general population is controversial.

Methods: Relevant studies published through July 31, 2012, were searched and identified in the MEDLINE and Embase databases. Studies that reported risk ratio estimates with 95% confidence intervals (CIs) for the associations of interest were included. Data were extracted, and summary estimates of association were obtained using a random-effects model.

Results: Of the 9 studies included, 3 studies reported on arrhythmia death (31,981 subjects, 1,108 incident cases during 726,741 person-years of follow-up), 6 studies reported on cardiac death (126,583 subjects, 10,010 incident cases during 2,054,674 person-years of follow-up), and 6 studies reported on all-cause death (112,443 subjects, 22,165 incident cases during 2,089,535 person-years of follow-up). The risk ratios of the ERP were 1.70 (95% CI: 1.19 to 2.42; $p=0.003$) for arrhythmia death, 0.78 (95% CI: 0.27 to 2.25; $p=0.63$) for cardiac death, and 1.06 (95% CI: 0.87 to 1.28; $p=0.57$) for all-cause death. The estimated absolute risk differences of subjects with the ERP were 70 cases of arrhythmia death per 100,000 subjects per year. J-point elevation ≥ 0.1 mV in the inferior leads and notching configuration had an increased risk for arrhythmia death in subgroup studies.

Conclusions: The ERP was associated with increased risk and a low to intermediate absolute incidence rate of arrhythmia death. Further study is needed to clarify which subgroups of subjects with the ERP are at higher risk for arrhythmia death.

Comentário

A morte súbita cardíaca (MS) constitui um problema *major* de saúde pública nos países desenvolvidos sendo responsável por 20% da mortalidade global e cerca de 50% da mortalidade cardiovascular¹. A incidência ronda os 400 000 por ano nos Estados Unidos da América e 400 000 na Europa, com uma sobrevivência $< 5\%$ ^{2,3}, afetando todas as raças, com igual importância em homens e mulheres⁴. Na maioria dos casos, os episódios de MS ocorrem fora do hospital, sendo atribuídos em grande parte a causa arritmica, com maior destaque para as taquidisritmias ventriculares (taquicardia ventricular e/ou fibrilhação ventricular)⁴. No grupo das diversas patologias associadas à ocorrência de MS evidenciam-se a doença coronária aterosclerótica, que pode ser responsável por 80% dos casos e que regista um aumento significativo com o envelhecimento, e as miocardiopatias, que estão presentes em cerca de 15%⁵. Os distúrbios eletrofisiológicos na ausência de cardiopatia estrutural (doença elétrica primária), como a síndrome de Brugada, a síndrome do QT Longo ou QT Curto, ou a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica estão descritos numa percentagem mais baixa⁵.

O padrão de repolarização precoce (PRPr), que se caracteriza pela elevação do ponto J $\geq 0,1$ mV nas derivações inferiores e/ou laterais do ECG, é um achado comum, geralmente considerado benigno. No entanto, recentemente tem sido sugerido em estudos *case-control* que, nalgumas ocasiões, este padrão pode associar-se a maior vulnerabilidade para a ocorrência de fibrilhação ventricular (FV), havendo uma potencial relação clinicamente relevante para maior risco de MS⁶⁻⁸. O interesse por esta informação tem sido crescente, com estudos mostrando uma associação com o risco de morte arritmica⁷ ou de causa cardíaca^{9,10}, identificando um aumento do risco de MS, morte de causa cardíaca ou de mortalidade global¹¹, ou não estabelecendo essa relação com valor significativo¹².

No presente artigo, os autores procuram esclarecer esta controvérsia, conduzindo uma meta-análise com nove estudos prospetivos, que envolveu $> 100 000$ indivíduos, com seguimento a muito longo prazo (*follow-up* médio de

24 anos para a morte arritmica, de 18 anos para a morte de causa cardíaca e de 20 anos para a mortalidade global)¹³. Foram considerados estudos publicados entre 2003-2012 para avaliação do risco relativo (intervalo de confiança de 95%) para a ocorrência de morte arritmica, morte de causa cardíaca ou mortalidade global numa população com e sem documentação de PRPr em ECG de 12 derivações. Foram utilizados métodos estatísticos para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, testar viés das publicações ou ajustar os resultados para os fatores de risco basal de ambos os grupos.

Três estudos (n = 31 981; 1108 eventos) reportaram a associação entre o PRPr e morte arritmica, seis estudos (n = 126 583; 10 010 eventos) consideraram a associação entre PRPr e morte cardíaca, e em seis estudos (n = 112 443; 22 165 eventos) foi avaliada a relação com mortalidade total.

A presença de PRPr associou-se a maior risco de morte arritmica (RR: 1,70; p = 0,003), mas não a morte de causa cardíaca (RR: 0,8; p = 0,64) ou aumento da mortalidade global (RR: 1,06; p = 0,57). A configuração da elevação ponto J com um entalhe (Figura 1) também se associou a aumento do risco de morte arritmica (RR: 1,48; p = 0,22). Além disso, a análise por subgrupos mostrou que aqueles com elevação do ponto J $\geq 0,1$ mV e com ponto J $\geq 0,1$ mV nas derivações inferiores tiveram maior mortalidade arritmica (RR: 3,02; p $\leq 0,001$ e RR: 1,58; p $\leq 0,001$, respetivamente) e de causa cardíaca (RR: 2,98; p $\leq 0,001$ e RR: 1,48; p $\leq 0,01$, respetivamente).



Figura 1 Elevação do ponto J com entalhe (*notching*).

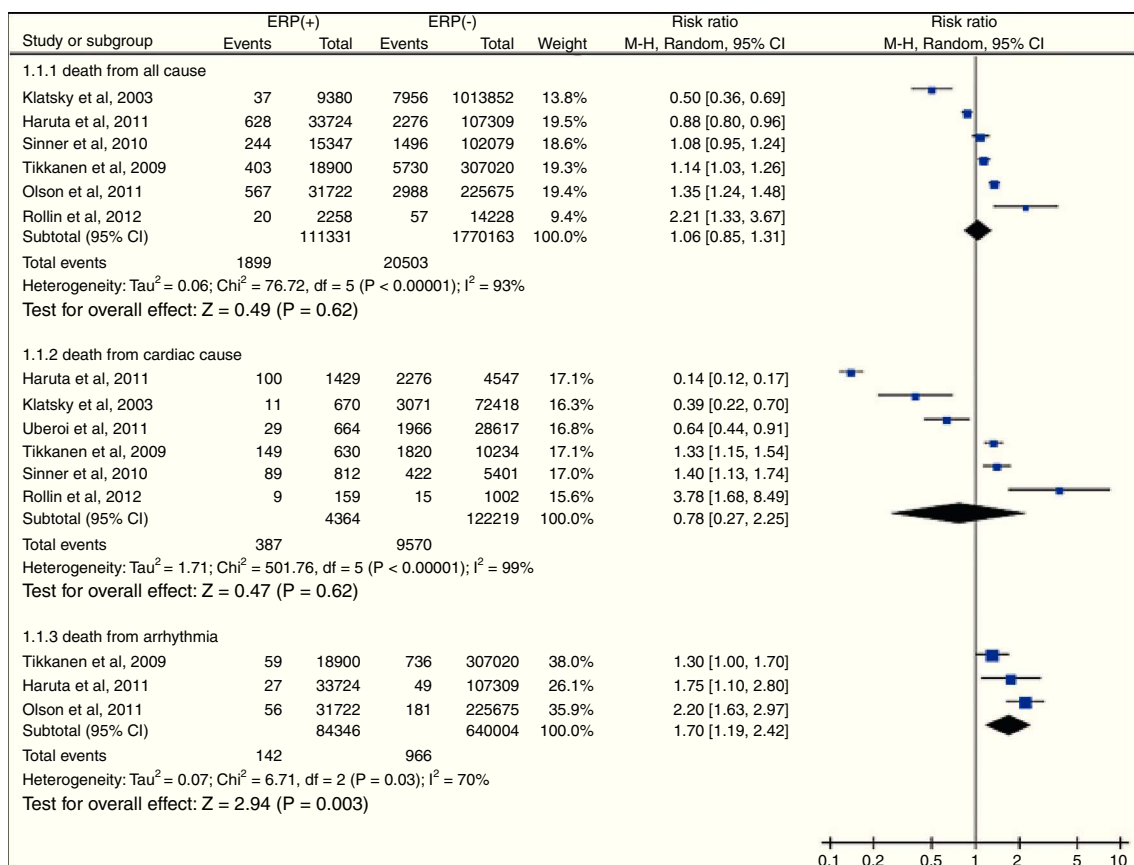


Figura 2 Incidência e risco relativo de mortalidade global, morte de causa cardíaca ou morte arritmica em indivíduos com padrão de repolarização precoce durante o *follow-up*.

Os resultados desta meta-análise sugerem de forma consistente que o PRPr se associa a maior risco de morte arritmica, mas não a morte de causa cardíaca ou mortalidade global (Figura 2). Os dados mostram também que o risco absoluto é baixo a moderado, uma vez que o número de casos com morte arritmica foi de 70 por 100 000 pessoas/ano de *follow-up* na população com PRPr.

Apesar de baseado num número relativamente pequeno de estudos, o que limita a identificação de subgrupos de maior risco ou o impacto da heterogeneidade na qualidade da análise, não se evidenciaram vieses na publicação na avaliação do risco de morte arritmica e nenhum dos estudos mostrou que individualmente pudesse influenciar significativamente os resultados obtidos. Como fatores que reforçam a importância desta meta-análise, devemos considerar a grande dimensão da amostra, a longa duração do *follow-up* e o facto de se tratarem de estudos prospetivos com variáveis e objetivos bem definidos.

O mecanismo pelo qual o PRPr aumenta o risco de morte arritmica permanece por esclarecer, sendo controversa a distinção entre variantes benignas e malignas. Neste âmbito, a identificação de subgrupos de maior risco constitui uma área de intensa investigação, admitindo-se que a elevação do ponto J possa ser um marcador de maior heterogeneidade transmural da repolarização ventricular, capaz de, na presença de fatores pró-arrítmicos ou *triggers* (alterações do tónus autonómico, hipocaliemia, dispersão da refratariedade ventricular ou potenciais tardios fragmentados) aumentar a vulnerabilidade para FV^{14,15}. Apesar de se considerar que a grande maioria dos indivíduos com PRPr terá uma evolução benigna, particularmente se assintomáticos, sem documentação de arritmias ventriculares complexas e sem história familiar de MS¹⁴, são necessários estudos clínicos e experimentais que permitam contribuir para a compreensão dos mecanismos arritmogénicos relacionados com esta entidade, mantendo uma atitude clínica de precaução por forma a identificar os elementos a ter em conta numa estratégia de estratificação de risco adequada a esta população.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: Epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med.* 1993;119:1187.
2. Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation.* 1989;79:756-65.
3. Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: A population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1500-5.
4. Buxton AE, Ellison KE, Lorvidhaya P, et al. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillators implantation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55:450-5.
5. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med.* 2001;345(20). November 15.
6. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 2008;358:2016-23.
7. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med.* 2009;361:2529-37.
8. Cappato R, Furlanello F, Giovinazzo V, et al. J wave, QRS slurring, and ST elevation in athletes with cardiac arrest in the absence of heart disease: Marker of risk or innocent bystander? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:305-11.
9. Rollin A, Maury P, Bongard V, et al. Prevalence, prognosis, and identification of the malignant form of early repolarization pattern in a population-based study. *Am J Cardiol.* 2012;110:1302-8.
10. Sinner MF, Reinhard W, Muller M, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: A population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med.* 2010;7:e1000314.
11. Tikkanen JT, Junttila JM, Anttonen O, et al. Early repolarization: Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation.* 2011;123:2666-73.
12. Uberoi A, Jain NA, Perez M, et al. Early repolarization in an ambulatory clinical population. *Circulation.* 2011;124:2208-14.
13. Su SH, Lin XX, Cheng YJ, et al. Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:645-50.
14. Barra S, Providência R, Paiva L, et al. Early repolarization patterns and the role of additional proarrhythmic triggers. *Europace.* 2013;15:482-5.
15. Myojo T, Sato N, Nimura A, et al. Recurrent ventricular fibrillation related to hypokaliemia in early repolarization syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:e234-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03460.x>.

Mário Oliveira, Su-Hua Wu, Xiao-Xiong Lin, Yun-Jiu Cheng,
Can-Can Qiang, Jing Zhang
Correio eletrónico: m.martinsoliveira@gmail.com
(M. Oliveira).