

WILMA NOIA RIBEIRO

**Avaliação dos fatores de risco de extrassístoles
supraventriculares e ventriculares em pacientes ambulatoriais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador Prof. Dr. Alfredo Jose Mansur

**SÃO PAULO
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Wilma Noia
Avaliação dos fatores de risco de extrassístoles
supraventriculares e ventriculares em pacientes
ambulatoriais / Wilma Noia Ribeiro. -- São Paulo,
2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Alfredo Jose Mansur.

Descritores: 1.Complexos cardíacos prematuros
2.Eletrocardiografia ambulatorial 3.Pacientes
ambulatoriais 4.HDL-colesterol 5.LDL-colesterol
6.Peptídeo natriurético encefálico

USP/FM/DBD-077/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedicatória

Aos meus pais, fontes de apoio e inspiração.

Aos meus irmãos, pela amizade e incentivo.

Agradecimientos

À Comissão de Pós-Graduação, nas pessoas do Prof. Dr. Roberto Kalil Filho e da Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pelo estímulo ao desenvolvimento científico e pela oportunidade de realizar este estudo no âmbito da Pós-Graduação em Cardiologia.

À Profa. Dra. Alice Tatsuko Yamada, coordenadora do setor de Métodos Gráficos do Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha, pelo convívio, orientação e apoio à nossa formação, disso resultando, entre outras aquisições, o presente estudo.

Ao Prof. Dr. Alfredo José Mansur, pelo incentivo e pela orientação no decorrer do presente trabalho.

Ao Prof. Dr. Cesar José Grupi, pelo apoio e contribuições para que este trabalho pudesse se desenvolver.

Aos colegas do Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha, pelo convívio profissional, auxílio na coleta dos dados e pelas contribuições no decorrer do estudo.

Aos médicos da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do InCor, pelo ambiente estimulante, voltado para desenvolver as dimensões de ensino e pesquisa a partir da responsabilidade institucional de assistência aos pacientes.

Ao Centro de Estatística Aplicada do Instituto de Matemática e Estatística da USP, nas pessoas da Profa. Dra. Gisela Tunes da Silva e do pós-graduando William Nilson de Amorim, por sua competência, empenho e disponibilidade na análise estatística.

Aos funcionários do Serviço de Eletrocardiografia do Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha, pela colaboração na execução dos exames.

À Profa. Marise Cukier, pela revisão e correção ortográfica deste trabalho.

À Sra. Sandra Miranda Souza, assistente administrativa da Unidade Clínica de Ambulatório Geral do InCor, pela dedicada, eficiente e cordial contribuição diária.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

	Lista de tabelas.....	
	Lista de figuras.....	
	Resumo.....	
	Abstract.....	
1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Prevalência.....	02
1.2	Fatores associados.....	04
1.3	Prognóstico.....	06
2	OBJETIVO.....	09
2.1	Objetivo geral.....	10
2.2	Objetivos específicos.....	10
3	MÉTODOS.....	11
3.1	Local do estudo.....	12
3.2	Delineamento.....	12
3.3	Casuística.....	13
3.4	Critérios de inclusão.....	14
3.5	Critérios de exclusão.....	15
3.6	Classificação dos grupos estudados.....	15
3.7	Avaliação clínica e laboratorial.....	16
3.7.1	Clínica.....	16
3.7.2	Exames laboratoriais.....	17
3.7.3	Eletrocardiograma.....	18
3.7.4	Ecocardiograma.....	18
3.7.5	Eletrocardiograma dinâmico.....	18
3.8	Variáveis estudadas.....	19
3.8.1	Clínica.....	19
3.8.2	Laboratoriais.....	19

3.8.3	Eletrocardiograma.....	20
3.8.4	Ecocardiograma.....	20
3.8.5	Eletrocardiograma dinâmico.....	20
3.9	Análise estatística.....	20
3.10	Aspectos éticos.....	22
4	RESULTADOS.....	23
4.1	Características clínicas.....	24
4.2	Extrassístoles supraventriculares.....	25
4.3	Extrassístoles ventriculares.....	27
5	DISCUSSÃO.....	30
6	CONCLUSÕES.....	37
7	ANEXOS.....	39
8	REFERÊNCIAS.....	58

Listas

Tabela 1	Variáveis clínicas dos pacientes estudados.....	40
Tabela 2	Variáveis laboratoriais dos pacientes do estudo.....	41
Tabela 3	Variáveis ecocardiográficas dos pacientes estudados.....	42
Tabela 4	Características clínicas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares.....	43
Tabela 5	Variáveis laboratoriais dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares.....	44
Tabela 6	Variáveis do eletrocardiograma de repouso dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares	45
Tabela 7	Variáveis do eletrocardiograma dinâmico de 24 horas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares.....	45
Tabela 8	Variáveis ecocardiográficas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares.....	46
Tabela 9	Análise multivariada das extrassístoles supraventriculares.....	47
Tabela 10	Características clínicas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares.....	48
Tabela 11	Variáveis laboratoriais dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares.....	49
Tabela 12	Variáveis do eletrocardiograma de repouso dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares.....	50
Tabela 13	Variáveis do eletrocardiograma dinâmico de 24 horas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares.....	50
Tabela 14	Variáveis ecocardiográficas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares.....	51
Tabela 15	Análise multivariada das extrassístoles ventriculares.....	52

Figura 1	Fluxograma dos pacientes estudados.....	53
Figura 2	Distribuição das extrassístoles supraventriculares/hora.....	54
Figura 3	Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da idade para extrassístoles supraventriculares.....	54
Figura 4	Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) do diâmetro de átrio esquerdo para extrassístoles supraventriculares.....	55
Figura 5	Distribuição das extrassístoles ventriculares/hora.....	55
Figura 6	Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da idade para extrassístoles ventriculares.....	56
Figura 7	Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) do HDL-colesterol para extrassístoles ventriculares.....	56
Figura 8	Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da frequência cardíaca no eletrocardiograma para extrassístoles ventriculares.....	57
Figura 9	Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da fração de ejeção ventricular para extrassístoles ventriculares	57

Resumo

Ribeiro WN. *Avaliação dos fatores de risco de extrassístoles supraventriculares e ventriculares em pacientes ambulatoriais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

As extrassístoles são achados frequentes em pacientes ambulatoriais, o que suscita o interesse em avaliar o seu significado clínico e fatores associados. O objetivo do estudo foi investigar as variáveis relacionadas com a presença de extrassístoles identificadas em pacientes ambulatoriais selecionados ao terem recebido a indicação de eletrocardiograma de rotina na rede básica de saúde. Foi realizado estudo transversal com 407 pacientes (idade média 55,8 anos \pm 12 anos, 56% mulheres) encaminhados de Unidades Básicas de Saúde para o Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha para realização de eletrocardiograma de repouso. Os participantes foram submetidos a questionário, exame físico, exames laboratoriais, ecocardiograma e monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas, a qual foi empregada para categorizar a frequência de extrassístoles. Depois de análise descritiva e exploratória, a regressão logística foi utilizada para avaliar as associações entre as variáveis. Extrassístoles supraventriculares (≥ 4 /hora) se relacionaram com a idade (razão de chances 1,030; intervalo de confiança 95% 1,002 – 1,059; $p=0,029$), níveis de peptídeos natriuréticos $> 20\text{mg/dL}$ (razão de chances 4,489; intervalo de confiança 95% 1,918 – 10,507; $p=0,0005$), bloqueios intraventriculares (razão de chances 4,184; intervalo de confiança 95% 1,861 – 9,406; $p=0,0005$) e diâmetro de átrio esquerdo (razão de chances 1,065; intervalo de confiança 95% 1,001 – 1,134; $p=0,046$). Extrassístoles ventriculares (≥ 5 /hora) se associaram com a idade (razão de chances 1,032; intervalo de confiança 95% 1,010 – 1,054; $p=0,004$), uso de bloqueadores de

canais de cálcio (razão de chances 2,248; intervalo de confiança 95% 1,019 – 4,954; $p=0,045$), níveis de peptídeos natriuréticos $> 20\text{mg/dL}$ (razão de chances 2,079; intervalo de confiança 95% 1,062 – 4,068; $p=0,033$), taxas de HDL-colesterol (razão de chances 0,971; intervalo de confiança 95% 0,951 – 0,992; $p=0,007$), frequência cardíaca no eletrocardiograma (razão de chances 1,019; intervalo de confiança 95% 1,001 – 1,038; $p=0,041$), hipertrofia ventricular esquerda (razão de chances 2,292; intervalo de confiança 95% 1,402 – 3,746; $p=0,001$) e fração de ejeção ventricular esquerda (razão de chances 0,938; intervalo de confiança 95% 0,900 – 0,978; $p=0,002$). Na população estudada, os batimentos prematuros foram achados recorrentes e de baixa densidade na eletrocardiografia dinâmica de 24 horas. Extrassístoles mais frequentes se associaram a níveis de peptídeos natriuréticos $> 20\text{mg/dL}$ e taxas mais baixas de HDL-colesterol; além disso, foi identificada maior dilatação atrial e hipertrofia ventricular no ecocardiograma dos pacientes com esse achado, sugerindo acometimento de órgão alvo decorrente de hipertensão arterial não controlada. Portanto, a detecção de extrassístoles frequentes na monitorização eletrocardiográfica de 24 horas, em pacientes acompanhados no nível de atenção primária, reitera as recomendações dirigidas principalmente para os cuidados com os fatores de risco associados com a sua presença.

Descritores: complexos cardíacos prematuros; eletrocardiografia ambulatorial; pacientes ambulatoriais; HDL-colesterol; LDL-colesterol; peptídeo natriurético encefálico

Abstract

Ribeiro WN. *Evaluation of risk factors of premature atrial and ventricular beats in outpatients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Premature complexes are common findings in outpatients; thus, it is important to evaluate their clinical significance and related factors. The aim of our study was to examine the variables associated with premature beats identified in outpatients who were followed by general practitioners in a primary public healthcare setting. We performed a cross-sectional study of 407 outpatients (mean age: 55.8 ± 12 years; 56% women) who were referred from Basic Health Units to Doctor Fernando Mauro Pires da Rocha Municipal Hospital to perform a resting 12-lead electrocardiogram for clinical follow-up. They answered a questionnaire and submitted the physical examination, fasting laboratory testing, transthoracic echocardiogram and 24-hour Holter monitoring, which were used to categorize the frequency of premature complexes. After the univariate analysis, logistic regression analyses were performed to evaluate the independent association among the variables. Premature atrial complexes (≥ 4 /hour) were associated with age (odds ratio 1.030; confidence interval 95% 1.002 – 1.059; $p=0.029$), peptide natriuretic levels > 20 mg/dL (odds ratio 4.489; confidence interval 95% 1.918 – 10.507; $p=0.0005$), intraventricular blocks (odds ratio 4.184; confidence interval 95% 1.861 – 9.406; $p=0.0005$) and left atrium diameter (odds ratio 1.065; confidence interval 95% 1.001 – 1.134; $p=0.046$). Premature ventricular complexes (≥ 5 /hour) were associated with age (odds ratio 1.032; confidence interval 95% 1.010 – 1.054; $p=0.004$), the use of calcium channels blockers (odds ratio 2.248; confidence interval 95% 1.019 – 4.954; $p=0.045$), peptide natriuretic levels > 20 mg/dL (odds ratio 2.079;

confidence interval 95% 1.062 – 4.068; $p=0.033$), HDL-cholesterol levels (odds ratio 0.971; confidence interval 95% 0.951 – 0.992; $p=0.007$), heart rate (odds ratio 1.019; confidence interval 95% 1.001 – 1.038; $p=0.041$), left ventricle hypertrophy (odds ratio 2.292; confidence interval 95% 1.402 – 3.746; $p=0.001$) and left ventricle ejection fraction (odds ratio 0.938; confidence interval 95% 0.900 – 0.978; $p=0.002$). In our population, premature complexes were common findings on 24-hour Holter monitoring, but of low density. Frequent ectopic beats were associated with peptide natriuretic levels $> 20\text{mg/dL}$ and lower levels of HDL-cholesterol; left atrial enlargement and ventricular hypertrophy were also identified on the echocardiograms of these patients, suggesting that target organ damage was due to uncontrolled arterial hypertension. Therefore, the identification of frequent premature complexes on 24-hour Holter monitor recording of outpatients in a primary public healthcare setting reaffirms the need for monitoring for the risk factors associated with this finding.

Descriptors: cardiac complexes, premature; electrocardiography, ambulatory; outpatients; cholesterol, HDL; cholesterol, LDL; natriuretic peptide, brain

1. Introdução

As extrassístoles são achados frequentes nos eletrocardiogramas de pacientes ambulatoriais. Podem ocorrer em indivíduos sem evidência de cardiopatia, associar-se a fatores de risco cardiovascular, ser manifestação de doença cardíaca e relacionar-se com o prognóstico. O seu diagnóstico nos exames rotineiros de serviço de eletrocardiografia de hospital geral comunitário voltado para usuários do Sistema Único de Saúde, bem como a sua interpretação clínica são objeto de demanda tanto de pacientes quanto de outros profissionais de saúde, de modo geral. Assim, para cada serviço, há necessidade de estudos que avaliem seu significado clínico e os fatores associados com a sua presença.

Examinaremos a prevalência das extrassístoles atriais e ventriculares em diferentes casuísticas, os fatores associados com a sua presença e as associações com o prognóstico no longo prazo.

1.1 Prevalência

A prevalência das extrassístoles atriais e ventriculares varia de acordo com a população estudada e com o método diagnóstico.

Extrassístoles atriais foram diagnosticadas em 3.858 de 63.197 (6,1%) participantes de população geral de uma cidade japonesa pelo emprego do eletrocardiograma de repouso¹. Em outro estudo, essa arritmia foi observada em 89 de 7.504 (1,2%) indivíduos norte-americanos de amostra da Terceira Pesquisa Nacional para Análise de Saúde e Nutrição (NHANES-III), também pelo emprego do eletrocardiograma².

Batimentos prematuros supraventriculares ocorreram em 1.724 de 1.742 (99%) indivíduos de oito regiões da Suíça, diagnosticados por meio do eletrocardiograma dinâmico (*Holter* de 24 horas)³ e em 774 de 1.273 (60,8%) voluntários saudáveis com idade entre 18 anos e 65 anos, também examinados por meio desse mesmo exame, que participaram como controles de 22 ensaios clínicos em diferentes populações⁴.

As extrassístoles ventriculares foram detectadas pelo emprego do eletrocardiograma de repouso de 12 derivações em 110 de 7.504 (1,5%) participantes norte-americanos do NHANES-III e em 133 de 11.158 (1,2%) indivíduos de 12 distritos do Japão^{2,5}.

A presença de batimentos prematuros ventriculares foi observada em 800 de 2.425 (33%) homens sem doença arterial coronariana e em 175 de 302 (58%) participantes com coronariopatia ($p < 0.001$) de amostra do estudo de Framingham que foram submetidos ao eletrocardiograma dinâmico com gravação de uma hora. Nas mulheres desse mesmo estudo, batimentos prematuros ventriculares foram detectados em 980 de 3.064 (32%) participantes sem doença arterial coronariana e em 119 de 242 (49%) mulheres com coronariopatia ($p = 0.009$)⁶.

Extrassístoles ventriculares avaliadas pelo emprego do eletrocardiograma dinâmico ocorreram em 41 de 100 (41%)⁷ adolescentes britânicos saudáveis do sexo masculino com idade entre 14 anos e 16 anos e em 179 de 260 (69%)⁸ adultos dinamarqueses com idade entre 40 anos e 79 anos.

Publicações sobre a prevalência de batimentos prematuros identificados pelo emprego do eletrocardiograma dinâmico em casuísticas

brasileiras são escassas; além disso, as amostras são relativamente pequenas (11 e 26 participantes)^{9,10}. Uma exceção foi o estudo que reuniu 625 indivíduos saudáveis com idade média de 42 anos, submetidos à monitorização eletrocardiográfica de 24h, no qual foi observada a presença de extrassístoles atriais em 509 (81,4%) participantes e extrassístoles ventriculares em 398 (63,7%)¹¹.

Portanto, podemos observar a existência de casuísticas que descrevem a prevalência de extrassístoles atriais e ventriculares na população de vários países, enquanto existem poucos estudos nacionais. Esse cenário dificulta o entendimento do comportamento dessas arritmias em nossa população.

1.2 Fatores associados

A presença de extrassístoles atriais (mediana 1,27 por hora no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas) em 1.742 indivíduos saudáveis se associou de modo independente com a idade (razão de risco 1,8; intervalo de confiança 95% 1,60 – 2,02; $p < 0,0001$), estatura (razão de risco 1,52; intervalo de confiança 95% 1,30 – 1,78; $p < 0,0001$), prática de atividade física (razão de risco 0,69; intervalo de confiança 95% 0,54 – 0,87; $p = 0,002$), antecedente de doença cardiovascular (razão de risco 2,40; intervalo de confiança 95% 1,64 - 3,51; $p < 0,0001$), taxa de HDL-colesterol (razão de risco 0,8; intervalo de confiança 95% 0,71 – 0,90; $p = 0,0002$) e pró-peptídeo natriurético cerebral (razão de risco 1,27; intervalo de confiança 95% 1,13 – 1,41; $p < 0,0001$). Por

outro lado, não se verificou associação com hipertensão arterial sistêmica, índice de massa corpórea e taxa de LDL-colesterol³.

Por sua vez, batimentos prematuros ventriculares detectados no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas de 2.048 adultos jovens (idade média 37 anos) estiveram relacionados com as variáveis: tabagismo (razão de risco 2,18; intervalo de confiança 1,21 – 4,01; $p=0,01$), atividade física (razão de risco 0,51; intervalo de confiança 95% 0,34 – 0,76; $p<0,001$), baixo nível educacional (razão de risco 3,33; intervalo de confiança 95% 1,98 – 5,60; $p<0,001$), maiores níveis de pró-peptídeo natriurético cerebral (razão de risco 1,52; intervalo de confiança 95% 1,30 – 1,76; $p<0,01$) e sobrecarga ventricular esquerda no eletrocardiograma (razão de risco 1,38; intervalo de confiança 95% 1,15 – 1,66; $p<0,01$). Também não foi observada associação com hipertensão arterial sistêmica e colesterol total¹².

Não foram encontradas, na literatura, casuísticas brasileiras avaliando os fatores relacionados com a presença de extrassístoles atriais ou ventriculares, detectadas pelo emprego do eletrocardiograma dinâmico de 24 horas na população geral. Dessa forma, esse contexto fomentou o interesse em conhecer as variáveis associadas com a presença dessas frequentes arritmias em nossa população.

Além disso, especial enfoque foi dado à análise da associação das extrassístoles com o HDL e LDL-colesterol em nossa casuística, pois foram encontrados, na literatura, poucos estudos que averiguaram essa relação; sobre outras arritmias supraventriculares e ventriculares, publicações demonstraram que as frações do colesterol vincularam-se diferentemente a

essas arritmias^{13,14}, o que suscitou o interesse em explorar o papel dessas variáveis em separado.

1.3 Prognóstico

O estudo de 428 indivíduos sem doença estrutural cardíaca revelou que participantes com > cem extrassístoles atriais por dia, acompanhados por 6,1 anos apresentaram maior incidência de fibrilação atrial (taxa de risco 3,938; intervalo de confiança 95% 3,2 – 11,1; $p < 0,001$), acidente vascular cerebral isquêmico (taxa de risco 2,1; intervalo de confiança 95% 1,1 – 4,8; $p < 0,001$), insuficiência cardíaca (taxa de risco 2,2; intervalo de confiança 95% 1,2 – 5,6; $p < 0,02$) e mortalidade (taxa de risco 1,8; intervalo de confiança 95% 1,1 – 3,6; $p < 0,02$)¹⁵.

Investigação de 1.139 participantes saudáveis portadores de extrassístoles ventriculares acompanhados por tempo médio de 15 anos evidenciou que indivíduos acima do quarto quartil (> 0,123% do total de batimentos por dia) apresentavam incidência aumentada de insuficiência cardíaca (taxa de risco 1,48; intervalo de confiança 95% 1,08 – 2,04; $p = 0,02$) e morte (taxa de risco 1,31; intervalo de confiança 95% 1,06 – 1,63; $p = 0,01$) em relação àqueles com número de extrassístoles abaixo do primeiro quartil (< 0,011% do total de batimentos por dia)¹⁶.

Assim, observamos publicações recentes que associaram a piores desfechos clínicos batimentos prematuros detectados pela utilização de pontos de corte menores no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas, ao passo que

não foram encontrados estudos de casuísticas brasileiras que avaliaram o prognóstico de extrassístoles atriais ou ventriculares identificadas na população geral.

Portanto, na literatura avaliada, verificamos:

- a) poucos estudos de casuísticas brasileiras avaliando a prevalência das extrassístoles;
- b) associações diferentes de acordo com a população estudada;
- c) ausência de casuísticas brasileiras que analisaram os fatores associados com a sua presença na população geral;
- d) associação com pior prognóstico, mesmo quando presentes em frequências menores no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas.

Esses achados suscitaram o interesse em analisar os fatores clínicos e laboratoriais associados com a presença de extrassístoles detectadas no monitorização eletrocardiográfica por 24 horas de pacientes ambulatoriais, acompanhados no nível de atenção primária numa região populosa da cidade de São Paulo.

Planejamos o presente estudo com o objetivo de contribuir para o melhor conhecimento das variáveis relacionadas com batimentos prematuros detectados pelo emprego de pontos de corte menores no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas. O conhecimento sobre esses fatores facilitaria a interpretação clínica desse achado, atendendo a demanda tanto de pacientes

quanto de outros profissionais de saúde, além disso, poderia propiciar melhor intervenção sobre essa população.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

- Avaliar as variáveis associadas com a presença de extrassístoles no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas em pacientes ambulatoriais.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar se pacientes com extrassístoles frequentes apresentam níveis mais baixos de HDL-colesterol.
- Avaliar se pacientes com extrassístoles frequentes apresentam níveis mais elevados de LDL-colesterol.

3. Métodos

3.1 Local do estudo

O Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha é um hospital secundário com 254 leitos que, além de atendimentos médicos, também é responsável pela realização de exames complementares de rotina de pacientes encaminhados de 25 unidades básicas do Sistema Único de Saúde, servindo uma população estimada de 222.301 habitantes em 2016¹⁷.

Esse hospital está localizado na região Sul de São Paulo, uma das mais populosas do estado com 2,7 milhões de habitantes¹⁸, no distrito do Campo Limpo. Esse distrito tem renda *per capita* de R\$ 722,39 (62º renda entre os 96 distritos do município de São Paulo)¹⁸ e índice de desenvolvimento humano de 0,806 (68º entre os distritos do município de São Paulo)¹⁹. Além disso, apresenta 57.443 (27,2%) habitantes da sua população com vulnerabilidade social média, alta ou muito alta; 74.971 (35,5%) têm vulnerabilidade baixa e 78.561 (37,2%) apresentam vulnerabilidade muito baixa ou baixíssima¹⁷.

O número de atendimentos médicos realizados pelo hospital em 2016 foi de 133.842 atendimentos médicos¹⁷ e seu serviço de eletrocardiografia realizou 3.567 eletrocardiogramas de repouso no ano de 2009²⁰.

3.2 Delineamento

Foi realizado um estudo transversal com pacientes que eram acompanhados em Unidades Básicas de Saúde por clínicos gerais e que foram

encaminhados ao Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha para realização de eletrocardiograma de repouso para avaliação de rotina. Eles responderam a questionário sobre antecedentes e hábitos de vida e foram submetidos a exame físico, avaliação laboratorial, ecocardiograma transtorácico e eletrocardiografia dinâmica de 24 horas em até cinco dias após a realização do eletrocardiograma.

Em nosso estudo, foram analisados os eletrocardiogramas dinâmicos de 24 horas; em seguida, os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com a frequência de extrassístoles nesse exame. Estes foram comparados quanto às suas características clínicas e laboratoriais para avaliar possíveis variáveis envolvidas com a presença de batimentos prematuros.

3.3 Casuística

Foram estudados os pacientes incluídos a partir de janeiro de 2009 no estudo prospectivo e longitudinal: “Avaliação Prognóstica da Presença de Extrassístoles no Eletrocardiograma de Repouso Eletivo”.

Essa pesquisa teve período de inclusão de janeiro de 2006 a dezembro de 2012 e selecionou indivíduos provenientes de Unidades Básicas de Saúde, encaminhados ao Serviço de Eletrocardiografia do Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha para realização de eletrocardiograma de repouso como avaliação de rotina.

Pacientes com idade superior a 18 anos e que fizeram eletrocardiograma foram convidados a participar do estudo. Para cada dois

participantes com extrassístole nesse exame, o subsequente sem batimentos prematuros foi convidado a fazer parte da pesquisa.

Foram considerados não elegíveis para esse estudo os pacientes portadores de: a) marcapasso, vias acessórias de condução atrioventricular, fibrilação ou *flutter* atrial ou taquiarritmias; b) bloqueio atrioventricular do segundo ou terceiro grau; c) doenças crônicas em estágio avançado. Também foram excluídos os participantes que haviam sofrido síndrome coronariana aguda há menos de três meses e os pacientes que estavam em uso de drogas antiarrítmicas, à exceção daqueles em uso de betabloqueadores para tratamento de hipertensão arterial.

O tamanho da amostra foi calculado com base na frequência de extrassístoles do estudo “Avaliação Prognóstica da Presença de Extrassístoles no Eletrocardiograma de Repouso Eletivo”. Baseando-se numa frequência de extrassístoles no eletrocardiograma de 67% (602 pacientes) e considerando um teste bilateral com nível de significância de 5% e erro tipo II de 0,2, foi estimada uma amostra de 375 pacientes. Para compensar eventuais perdas operacionais em processamento, a amostra foi expandida em 10%, compondo o total de 413 pacientes.

3.4 Critérios de inclusão

Foram estudados: a) os pacientes incluídos a partir de janeiro de 2009 no estudo “Avaliação Prognóstica da Presença de Extrassístoles no

Eletrcardiograma de Repouso Eletivo”; b) participantes que realizaram eletrcardiograma dinâmico de 24 horas.

3.5 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: a) pacientes com eletrcardiografia ambulatorial de duração inferior a 18 horas; b) eletrcardiograma dinâmico com a presença de artefatos (> 2%).

Dessa forma, foram excluídos seis pacientes com gravações com duração inferior a 18 horas e 12 participantes cujos exames apresentavam muitos artefatos, perfazendo um total de 18 exclusões.

3.6 Classificação dos grupos estudados

De acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares e ventriculares no eletrcardiograma dinâmico de 24 horas, os pacientes foram divididos em grupos com e sem batimentos prematuros frequentes. A escolha do ponto de corte para essa classificação baseou-se nos estudos recentes que utilizaram em torno de cem extrassístoles/dia e associaram essas arritmias a piores prognósticos^{15,16}.

Para extrassístoles supraventriculares foi utilizado o ponto de corte de quatro extrassístoles/hora. Dessa forma, o grupo com extrassístoles frequentes

foi composto por pacientes com \geq quatro extrassístoles supraventriculares/hora e o outro grupo por participantes com $<$ quatro extrassístoles supraventriculares/hora.

Para extrassístoles ventriculares foi utilizado o ponto de corte de cinco extrassístoles/hora. Participantes com \geq cinco extrassístoles ventriculares/hora foram alocados no grupo com extrassístoles frequentes e o outro grupo foi formado por pacientes com $<$ cinco extrassístoles ventriculares/hora.

Uma vez que essas arritmias podem compartilhar fatores contributivos em comum, o grupo com extrassístoles menos frequentes foi composto por participantes com $<$ quatro extrassístoles supraventriculares/hora e $<$ cinco extrassístoles ventriculares/hora.

3.7 Avaliação clínica e laboratorial

3.7.1 Clínica

Os pacientes foram submetidos ao questionário que continha informações sobre a presença de sintomas, doenças prévias, uso de medicações e hábitos de vida. Também foram aferidos peso, altura e pressão arterial.

A doença arterial coronariana foi definida pela história prévia de infarto agudo do miocárdio, angioplastia ou revascularização miocárdica cirúrgica, mas também pela presença de área eletricamente inativa no eletrocardiograma ou alteração na contratilidade segmentar no ecocardiograma.

Indivíduos em uso atual do tabaco ou que tinham cessado seu consumo há menos de um ano foram considerados tabagistas e os demais foram classificados como não tabagistas. Na padronização do consumo de álcool foi usado o número de doses/semana e, segundo o *World Health Organization* (WHO), uma dose é equivalente a 12 gramas de álcool. Então foi determinado o consumo de cada bebida multiplicada pelo seu conteúdo de álcool (4,8 gramas para cerveja, 9,6 gramas para vinho e 32 gramas para destilados), somados e transformados em dose por semana.

A atividade física foi avaliada, baseando-se no “International Physical Activity Questionnaires” (IPAQ)²¹ e foram classificados como sedentários os indivíduos que não faziam qualquer atividade física ou que faziam atividade física leve. Pacientes que faziam atividade física intensa a moderada foram considerados pessoas ativas.

O índice de massa corpórea foi calculado a partir da razão entre o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida de forma padronizada com o participante sentado.

3.7.2 Exames laboratoriais

Para obtenção das variáveis laboratoriais foram colhidas amostras de sangue após jejum noturno. O *clearance* de creatinina foi calculado pelo emprego do método de Cockcroft-Gault²² e o LDL-colesterol foi estimado pelo uso do método de Friedewald ($\text{LDL} = \text{colesterol total} - \text{HDL-colesterol} - 0,2 \times \text{triglicérides}$)²³, desde que os níveis de triglicérides fossem $< 400\text{mg/dL}$. Nos

pacientes que não preencheram esse critério, essa variável foi dosada diretamente.

3.7.3 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de repouso de 12 derivações foi realizado em registro por dez segundos a uma velocidade de 25 mm/s. Esses exames foram analisados por um cardiologista que baseou o seu diagnóstico na diretriz brasileira para emissão de laudos eletrocardiográficos de 2009²⁴.

3.7.4 Ecocardiograma

Os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico com *Doppler* colorido. O índice de massa ventricular foi calculado a partir da razão entre a massa ventricular, obtida pelo método de Devereux, e a superfície corpórea²⁵. Um ecocardiografista que desconhecia os resultados dos exames laboratoriais e do questionário interpretou esses exames de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁶.

3.7.5 Eletrocardiograma dinâmico

A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial foi realizada por 24 horas, utilizando aparelho analógico com registro em três canais. Um cardiologista revisou e corrigiu manualmente todos os traçados. Os pacientes

foram orientados a manter sua rotina diária e a preencher um diário de suas atividades e sintomas durante o período da gravação.

3.8 Variáveis estudadas

3.8.1 Clínicas

a) idade; b) sexo; c) palpitações; d) síncope; e) hipertensão arterial sistêmica; f) diabetes melito; g) dislipidemia; h) doença arterial coronariana; i) tabagismo; j) prática de atividade física; k) consumo de álcool; l) ingestão de café; m) índice de massa corpórea; n) pressão arterial sistólica; o) pressão arterial diastólica; p) uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina; q) diuréticos; r) betabloqueadores; s) bloqueadores dos canais de cálcio; t) estatinas.

3.8.2 Laboratoriais

a) glicemia de jejum; b) hemoglobina glicada; c) colesterol total; d) HDL-colesterol; e) LDL-colesterol; f) triglicérides; g) peptídeo natriurético cerebral (BNP); h) magnésio; i) potássio; j) hormônio estimulante da tireoide (TSH); l) sorologia para doença de Chagas; m) ácido úrico; n) creatinina; o) *clearance* de creatinina.

3.8.3 Eletrocardiograma

a) frequência cardíaca; b) sobrecarga atrial esquerda; c) sobrecarga ventricular esquerda; d) área eletricamente inativa; e) bloqueios intraventriculares (incluiu os bloqueios de ramos direito e esquerdo, além de bloqueio divisional ântero-superior esquerdo).

3.8.4 Ecocardiograma

a) diâmetro de átrio esquerdo; b) diâmetro da aorta; c) espessura septal; d) espessura da parede posterior; e) diâmetro sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo; f) índice de massa ventricular esquerda; g) fração de ejeção do ventrículo esquerdo; h) valvopatia; i) disfunção diastólica; j) alterações na contratilidade ventricular.

3.8.5 Eletrocardiograma dinâmico

a) frequência cardíaca média; b) intervalo QT; c) registro de sintomas no diário.

3.9 Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio padrão e as categóricas, em números absolutos e percentuais. As

características basais dos pacientes foram comparadas utilizando o teste t de *Student* para variáveis contínuas e o qui-quadrado, para as categóricas.

Para avaliar associações independentes entre as variáveis foi realizada análise multivariada pelo método de regressão logística²⁷. Essa análise foi dividida em duas diferentes partes: um modelo logístico em que o grupo com extrassístoles menos frequentes foi comparado com pacientes com extrassístoles supraventriculares frequentes e outro em que essa comparação foi realizada com participantes com extrassístoles ventriculares frequentes.

Inicialmente foram incluídas nesses modelos todas as variáveis com nível de significância $< 0,10$ em análise univariada prévia, acrescidas das variáveis: idade, gênero, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, uso de estatinas, HDL-colesterol e LDL-colesterol.

Posteriormente, para seleção das variáveis independentes foi aplicado o método de *backward*, no qual as variáveis foram sendo eliminadas de modo a permanecer nos modelos somente aquelas com nível de significância $< 0,05$.

Na análise multivariada as seguintes variáveis foram categorizadas: índice de massa corpórea (ponto de corte de $30\text{kg}/\text{m}^2$), *clearance* de creatinina ($60\text{mL}/\text{min}$), BNP ($20\text{mg}/\text{dL}$) e intervalo QT (440mseg). Utilizou-se esse ponto de corte para o BNP, pois seu valor médio em nossa população foi de $19,5\text{mg}/\text{dL}$. O índice de massa ventricular esquerdo foi outra variável também categorizada com ponto de corte para mulher de $95\text{gr}/\text{m}^2$ e $115\text{gr}/\text{m}^2$ para homens.

Para as variáveis contínuas que demonstraram associação independente com extrassístoles frequentes foram construídas curvas de Característica de Operação do Receptor (COR) para estabelecer o ponto de

corde para os quais essas associações fossem mais significativas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos e o *software* que foi utilizado para análise estatística foi o R, versão 3.3.1.

3.10 Aspectos éticos

Este projeto de estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Municipal Doutor Fernando Mauro Pires da Rocha e do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os participantes assinaram termo de consentimento após esclarecimento sobre o estudo.

4. Resultados

4.1 Características clínicas

A média de idade dos 407 pacientes do estudo foi 55,8 anos (desvio padrão 12 anos); 228 (56%) participantes eram mulheres e 179 (44%), homens. Palpitação foi queixa de 156 (38%) indivíduos e síncope, de 20 (5%).

Entre os antecedentes patológicos, verificou-se história de hipertensão arterial sistêmica em 288 (71%) participantes, de diabetes melito em 89 (22%), de dislipidemia em 70 (17%), de doença arterial coronariana em 9 (2%) e de tabagismo em 80 (20%). Trezentos e quarenta participantes (84%) informaram ser sedentários.

A estimativa do consumo de álcool e café, o índice de massa corpórea e a pressão arterial sistólica e diastólica são apresentados na tabela 1.

As medicações em uso foram os inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina em 186 (46%) participantes, os diuréticos em 166 (41%), os betabloqueadores em 63 (15%), os bloqueadores de canais de cálcio em 42 (10%) e as estatinas em 18 (4%).

Os exames sorológicos foram positivos para doença de Chagas em 16 (4%) participantes. Outras variáveis laboratoriais são mostradas na tabela 2.

A frequência cardíaca média no eletrocardiograma foi 74,1 batimentos por minuto (desvio padrão 13). Sobrecarga atrial esquerda foi diagnosticada em 136 (33%) participantes; sobrecarga ventricular esquerda, em 30 (7%); bloqueios intraventriculares, em 57 (14%) e área eletricamente inativa, em cinco (1,2%).

Foram registrados sintomas durante o eletrocardiograma dinâmico de 24 horas em 77 (19%) participantes; a frequência cardíaca média e o intervalo

QT nesse exame foram 78,6 batimentos por minuto (desvio padrão 12) e 436 milissegundos (desvio padrão 56). O tempo médio do eletrocardiograma dinâmico de 24 horas foi de 22,6 horas (desvio padrão de 1,5 horas).

As medidas das estruturas cardíacas no ecocardiograma são mostradas na tabela 3.

Disfunção diastólica foi diagnosticada em 289 (71%) participantes; hipocinesia difusa, em 10 (2,5%); hipocinesia segmentar, em 6 (1,5%) e valvopatia, em 9 (2%). Identificou-se insuficiência mitral em 3 pacientes; estenose mitral, em 1; insuficiência aórtica, em 3 e estenose aórtica, em 2.

Após análise de suas características clínicas, nossos pacientes foram divididos em grupo com e sem extrassístoles supraventriculares e ventriculares frequentes e essa classificação é mostrada na figura 1.

4.2 Extrassístoles supraventriculares

Foram avaliados 79 participantes com \geq quatro extrassístoles supraventriculares/hora (29%) e 191 com $<$ quatro extrassístoles supraventriculares/hora (71%). A distribuição dos pacientes, segundo a presença de batimentos prematuros supraventriculares, é mostrada na figura 2.

Participantes com \geq quatro extrassístoles/hora possuíam idade mais avançada e faziam uso mais frequente de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de sintomas, história de doenças prévias, hábitos de vida, quanto ao uso das

demais medicações, índice de massa corpórea ou níveis de pressão arterial (tabela 4).

Níveis significativamente mais elevados de peptídeos natriuréticos foram observados no grupo com extrassístoles supraventriculares frequentes. Não foi constatada diferença significativa entre os grupos quanto ao perfil glicêmico ou lipídico, níveis de magnésio, potássio, creatinina, ácido úrico ou de hormônio estimulante da tireoide, bem como a presença de sorologia positiva para doença de Chagas (tabela 5).

Verificou-se maior prevalência de bloqueios intraventriculares nos pacientes com batimentos prematuros supraventriculares frequentes. Não houve diferença entre os grupos quanto à: frequência cardíaca no eletrocardiograma; presença de área eletricamente inativa; sobrecarga atrial e ventricular esquerdas; duração do intervalo QT; frequência cardíaca média e registro de sintomas no eletrocardiograma dinâmico (tabelas 6 e 7).

Foi observado maior diâmetro de átrio esquerdo, maior espessura de septo e de parede posterior, além de maior índice de massa ventricular esquerda no grupo com \geq quatro extrassístoles supraventriculares/hora (tabela 8). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de valvopatia, disfunção diastólica ou hipocinesia e quanto à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (tabela 8).

As variáveis que independentemente se associaram com a presença de extrassístoles supraventriculares frequentes na análise multivariada foram: idade, peptídeos natriuréticos $> 20\text{mg/dL}$, bloqueios intraventriculares no eletrocardiograma e diâmetro de átrio esquerdo no ecocardiograma. Estes resultados são mostrados na tabela 9.

A idade e o diâmetro de átrio esquerdo foram as variáveis contínuas que se relacionaram com batimentos prematuros supraventriculares frequentes. Para essas variáveis foi calculada a curva COR para estimar o ponto de corte em que foram mais significativas suas associações com extrassístoles supraventriculares.

Para idade, esse ponto de corte foi de 67 anos, com sensibilidade de 32,9%, especificidade de 91,6% e área sobre a curva de 67,3% (figura 3). Para o diâmetro de átrio esquerdo, o melhor valor encontrado foi de 45 mm, com sensibilidade de 1,3%, especificidade de 99,5% e área sobre a curva de 59,2% (figura 4).

4.3 Extrassístoles ventriculares

Foram estudados 167 participantes com \geq cinco extrassístoles ventriculares/hora (47%) e 191 com $<$ cinco extrassístoles ventriculares/hora (53%). A distribuição dos pacientes, segundo a presença de batimentos prematuros ventriculares, é mostrada na figura 5.

Participantes com \geq cinco extrassístoles ventriculares/hora possuíam idade mais avançada, usavam mais bloqueadores de canais de cálcio e tinham maiores índices de massa corpórea. Os grupos não apresentaram diferenças significativas quanto à presença de sintomas, prevalência de enfermidades prévias, variáveis associadas ao estilo de vida, uso das demais medicações ou níveis pressóricos (tabela 10).

Níveis mais elevados de peptídeos natriuréticos e menores taxas de triglicérides foram constatados nos exames laboratoriais dos pacientes com batimentos prematuros frequentes. Os níveis séricos de magnésio, potássio, ácido úrico, creatinina e hormônio estimulante da tireoide, o perfil glicêmico e lipídico e a presença de sorologia positiva para doença de Chagas tiveram resultados semelhantes entre os grupos (tabela 11).

Nos pacientes com \geq cinco extrassístoles ventriculares/hora verificou-se maior frequência cardíaca no eletrocardiograma e maior prevalência de bloqueios intraventriculares e de sobrecarga atrial esquerda. O intervalo QT no eletrocardiograma dinâmico também foi maior nesse grupo. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de área eletricamente inativa, sobrecarga ventricular esquerda, frequência cardíaca média ou registro de sintomas no eletrocardiograma dinâmico (tabelas 12 e 13).

Foi observada menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo com extrassístoles frequentes. Nesses pacientes também foram constatados valores significativamente mais elevados das seguintes variáveis do ventrículo esquerdo: espessura de septo e parede posterior, diâmetro sistólico e diastólico e índice de massa ventricular (tabela 14).

O diâmetro de átrio esquerdo também foi significativamente maior nos pacientes \geq cinco extrassístoles ventriculares/hora e houve maior prevalência de hipocinesia nesse grupo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à presença de valvopatia ou disfunção diastólica (tabela 14).

Extrassístoles ventriculares frequentes apresentaram associação com a idade, uso de bloqueadores de canais de cálcio, níveis de HDL-colesterol,

peptídeos natriuréticos > 20mg/dL, frequência cardíaca no eletrocardiograma, hipertrofia ventricular esquerda e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (tabela 15).

Idade, HDL-colesterol, frequência cardíaca no eletrocardiograma e a fração de ejeção ventricular esquerda foram as variáveis contínuas que se relacionaram com batimentos ventriculares frequentes. Para essas variáveis foi calculada a curva COR para estimar o ponto de corte em que foram mais significativas essas associações.

Para a idade, o valor aferido foi de 65 anos, com sensibilidade de 24,6%, especificidade de 88% e acurácia de 60% (figura 6). Enquanto para o HDL-colesterol, frequência cardíaca no eletrocardiograma e fração de ejeção ventricular, os pontos de corte foram 35mg/dL (sensibilidade 18,1%, especificidade 88,4% e acurácia 54% - figura 7), 79bpm (sensibilidade 30,5%, especificidade 78,5% e acurácia 57,5% - figura 8) e 67% (sensibilidade 33,9%, especificidade de 78,5% e acurácia de 58,4% - figura 9), respectivamente.

5. Discussão

Em nossa casuística a idade média foi de 55,8 anos \pm 11 anos e 228 (56%) dos pacientes eram do sexo feminino. Setenta e nove participantes tinham quatro ou mais extrassístoles supraventriculares/hora e 167 apresentavam cinco ou mais extrassístoles ventriculares/hora. Há algumas características de nossa população que deveriam ser enfatizadas: alta prevalência de pacientes de meia-idade que estavam em acompanhamento de hipertensão arterial sistêmica no nível de atenção primária.

Foi observada associação independente entre idade e extrassístoles supraventriculares e ventriculares em nosso estudo. A chance de ocorrência de batimentos prematuros frequentes para cada elevação em um ano foi de aproximadamente 3,0% e as idades a partir das quais essas probabilidades tornaram-se maiores foram 67 anos e 65 anos, respectivamente. Esse resultado foi consistente com estudos prévios envolvendo população geral^{3,28,29} e pode ser atribuído a mudanças desencadeadas pelo envelhecimento como degeneração do tecido de condução e alterações na atividade autonômica.

Não houve diferença na prevalência de batimentos prematuros quanto ao gênero, de modo análogo a estudos que avaliaram essa arritmia na população geral^{3,29}. Diante disso, nosso resultado sugere que diferenças hormonais não desempenhariam um papel relevante no desencadeamento dessas frequências de extrassístoles.

A presença de doença arterial coronariana também não revelou associação significativa com batimentos prematuros frequentes. Embora essa relação já tenha sido previamente observada^{6,30,31}, em nossa casuística ela pode não ter ocorrido em virtude da baixa frequência de pacientes com essa enfermidade em nossa amostra, apenas 2%.

Foi evidenciada relação independente entre frequência cardíaca e extrassístoles ventriculares frequentes em nosso estudo e o melhor ponto de corte para essa associação, segundo a curva COR, foi de 79bpm. Esse achado também foi descrito por estudos prévios^{32,33}, os quais sugerem que a hiperatividade do sistema nervoso simpático desempenhe um importante papel na elevação da frequência cardíaca e no desenvolvimento dessa arritmia.

Quanto ao uso de medicações anti-hipertensivas, foi observado maior uso de bloqueadores de canais de cálcio pelos pacientes com batimentos prematuros ventriculares frequentes e o motivo dessa relação não está bem claro. A maioria desses pacientes estava utilizando a nifedipina no momento da inclusão e essa medicação causa vasodilatação periférica e elevação reflexa da frequência cardíaca, secundária ao aumento na atividade autonômica. Esse efeito poderia explicar sua associação com extrassístoles ventriculares em nosso estudo e reforçaria nosso achado que frequência cardíaca estaria relacionada com essa arritmia.

Em nossa análise, hipertrofia ventricular no ecocardiograma foi mais prevalente em pacientes com extrassístoles ventriculares frequentes, de modo semelhante a estudos prévios^{34,35}. A hipertrofia está associada com aumento na atividade do sistema nervoso autônomo e uma progressiva redução na perfusão do miocárdio levando a isquemia e formação de áreas de fibrose, os quais estão relacionados com a presença de batimentos prematuros ventriculares.

Foi observada associação significativa entre batimentos prematuros supraventriculares e diâmetro de átrio esquerdo, a qual foi mais evidente quando seu tamanho ultrapassou 45 mm. Para isso utilizamos um ponto de

corde similar a estudos prévios (> cem extrassístoles supraventriculares/dia) que relacionaram essa arritmia com fibrilação atrial^{15,36}. Uma vez que a associação entre tamanho de átrio esquerdo e fibrilação atrial é bem conhecida³⁷, a presença concomitante de diâmetro de átrio esquerdo > 45 mm e extrassístoles supraventriculares frequentes poderia selecionar um grupo de pacientes com maior risco de desenvolver fibrilação atrial e eventos tromboembólicos.

Foi evidenciado que a hipertrofia ventricular e o diâmetro de átrio esquerdo estão associados a extrassístoles ventriculares e supraventriculares frequentes, respectivamente, e como essas condições se relacionam com níveis mais elevados de BNP³⁸⁻⁴⁰, foi também observada uma associação entre este biomarcador e essas arritmias. Os níveis de BNP mais elevados no grupo com maior prevalência de arritmia provavelmente refletem pressões de enchimento elevadas e distensão atrial promovida pela hipertrofia. Portanto, a presença de BNP > 20mg/dL e extrassístoles frequentes poderia identificar um grupo de pacientes com pior prognóstico que se beneficiaria de um tratamento mais intensivo da hipertensão.

Não foi detectada maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica em pacientes com batimentos prematuros frequentes em nossa casuística. Entretanto, essa relação foi indiretamente sugerida pela associação entre essa arritmia e hipertrofia ventricular e diâmetro de átrio esquerdo, que são fatores intrinsecamente ligados à hipertensão.

Extrassístoles ventriculares frequentes se associaram com as taxas de HDL-colesterol em nossa análise. Para cada aumento em um mg/dL nessa variável, ocorreu uma redução de 2,9% na prevalência de batimentos

prematturos e essa relação foi mais significativa quando o HDL-colesterol atingiu níveis inferiores a 35mg/dL. Houve uma pesquisa que demonstrou associação entre essa lipoproteína e extrassístoles supraventriculares na população geral³ e em relação à fibrilação atrial, resultados divergentes foram observados^{14,41,42}.

A relação entre HDL-colesterol e arritmias não tem sido bem investigada, por isso, ainda não foi completamente elucidada. Prévio estudo sugeriu que a hipercolesterolemia levaria a alterações nas propriedades das membranas dos miócitos, os quais incluiriam mudanças na sua permeabilidade e no funcionamento dos canais iônicos, predispondo ao desencadeamento de arritmias⁴³. Uma vez que o papel do HDL-colesterol seria remover o colesterol da corrente sanguínea por meio do transporte reverso, níveis mais baixos dessa lipoproteína, como observado em nosso estudo, contribuiriam para o desenvolvimento do substrato arritmogênico em nossa população.

Outra possível explicação para esse achado seriam evidências recentes de que o HDL-colesterol teria propriedades anti-inflamatórias⁴⁴ e a existência de uma relação entre inflamação e arritmias, como fibrilação atrial^{45,46} e extrassístoles ventriculares⁴⁷. Portanto, níveis mais baixos dessa lipoproteína estariam associados com inflamação, o que aumentaria o risco de batimentos prematturos.

Por outro lado, nosso estudo não conseguiu evidenciar uma relação significativa entre LDL-colesterol e extrassístoles supraventriculares e ventriculares frequentes, à semelhança de estudos prévios envolvendo essas arritmias e o colesterol total na população geral^{12,29}. A possível justificativa para nosso achado seria que os níveis dessa lipoproteína não foram elevados o

suficiente em nossa população para ocasionar alterações na atividade elétrica cardíaca.

Extrassístoles supraventriculares foram independentemente relacionadas à presença de bloqueios intraventriculares no eletrocardiograma. Esses bloqueios podem ocorrer em indivíduos saudáveis, porém são mais frequentemente observados na vigência de doença cardíaca prévia que leve a alterações estruturais ou funcionais no sistema de condução. Neste contexto, a presença simultânea de batimentos prematuros supraventriculares e bloqueios poderia ajudar na identificação de um grupo de pacientes ambulatoriais em que deveríamos investigar a presença de doenças cardíacas subclínicas.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi inversamente relacionada com extrassístoles ventriculares frequentes em nosso estudo e esse achado foi corroborado por coortes prospectivas que analisaram população geral¹⁶ e pacientes sem doença estrutural cardíaca⁴⁸. Eles demonstraram por meio de ecocardiogramas seriados que batimentos prematuros ventriculares estariam associados com redução na fração de ejeção ao longo do tempo de seguimento. Entre os mecanismos que explicariam esta relação, haveria o fato que esta arritmia levaria à dissincronia ventricular com conseqüente prejuízo no desempenho ventricular. Esse argumento foi corroborado por estudo que demonstrou que o volume de ejeção no ecocardiograma de uma extrassístole ventricular foi de apenas 26% do volume apresentado por um batimento cardíaco normal⁴⁹.

Outra explicação para esse achado é que esta arritmia poderia ser um marcador de doenças cardíacas subclínicas, as quais causariam um aumento da atividade simpática e alterações na atividade elétrica ventricular. Neste

contexto, a presença de batimentos prematuros ventriculares frequentes identificaria um grupo de pacientes que necessitariam de investigação adicional para detectar a presença dessas enfermidades.

Em nosso estudo, as variáveis relacionadas com as extrassístoles supraventriculares e ventriculares foram diferentes, exceto pela idade e BNP. Portanto, nossos resultados sugerem que os mecanismos envolvidos com o surgimento dessas arritmias possam ser diferentes e que elas deveriam ser avaliadas e tratadas separadamente.

Limitações do estudo - primeiramente, as informações referentes à história médica, estilo de vida e consumo de medicações foram autorreferidas; portanto, dados como a ingestão de álcool podem não ter sido adequadamente relatados pelos participantes. O número diário de extrassístoles apresenta variabilidade que é aleatória, o que limita um pouco o nosso poder em detectar significativas associações. Além disso, tratou-se de um estudo transversal, o que nos permite determinar não relações causais, mas associações entre batimentos prematuros e suas variáveis. Enfim, novos estudos seriam necessários para avaliar se intervenções que aumentem os níveis séricos de HDL-colesterol teriam o papel de reduzir a prevalência de extrassístoles ventriculares em pacientes ambulatoriais.

6. Conclusões

Na casuística estudada, composta principalmente por hipertensos de meia-idade acompanhados no nível de atenção primária, os batimentos prematuros foram achados frequentes e de baixa densidade no eletrocardiograma dinâmico de 24 horas.

Extrassístoles frequentes associaram-se a alterações metabólicas, como níveis de peptídeos natriuréticos > 20mg/dL e taxas mais baixas de HDL-colesterol. Para o LDL-colesterol não foi possível demonstrar associação com essa arritmia.

Foi identificada maior dilatação atrial e hipertrofia ventricular no ecocardiograma dos pacientes com batimentos prematuros mais frequentes, o que poderia estar relacionado à presença de hipertensão arterial não controlada com repercussão em órgão alvo.

Portanto, a detecção de extrassístoles frequentes na monitorização ambulatorial por tempo mais prolongado em pacientes acompanhados no nível de atenção primária, ainda que não demande orientação específica para seu tratamento, reitera as recomendações dirigidas principalmente para os cuidados com os fatores de risco associados com a sua presença.

7. Anexos

Tabela 1 – Variáveis clínicas dos pacientes estudados

	Média ± DP¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Consumo de álcool, doses/semana	1,31 ± 4,9	-	-	52
Consumo de café, mL/dia	274,1 ± 327	200	-	2.000
Índice de massa corpórea, Kg/m²	27,6 ± 5,1	26,8	14,3	53,1
Pressão arterial sistólica, mm Hg	129,9 ± 17	130	90	220
Pressão arterial diastólica, mm Hg	83,1 ± 11	80	60	140

1 – DP = desvio padrão

Tabela 2 – Variáveis laboratoriais dos pacientes do estudo

	Média ± DP¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Glicemia de jejum, mg/dL	110,9 ± 41	99	51	433
Hemoglobina glicada, %	6,0 ± 0,8	6,0	4,8	11
Colesterol total, mg/dl	198,0 ± 39	199	101	341
HDL-colesterol, mg/dL	46,9 ± 14	45	11	93
LDL-colesterol, mg/dL	122,2 ± 34	125	47	210
Triglicérides, mg/dL	144,2 ± 85	124	32	641
Creatinina, mg/dL	0,95 ± 0,17	1,00	0,5	1,9
Clearance de creatinina, mL/min	86,8 ± 28	82,3	25,8	103,5
BNP¹, mg/dL	19,5 ± 23	12,5	2,0	424,7
Ácido úrico, mg/dL	5,03 ± 1,6	5,00	2,00	10,0
TSH², mU/L	2,67 ± 2.5	2,05	0,004	30,2
Potássio, mmol/L	4,38 ± 0.44	4,4	2,8	5,8
Magnésio, mg/dL	2,11± 0.31	2,1	1,2	4,6

1 – BNP = Peptídeos natriuréticos

2 – TSH = Hormônio estimulante da tireoide

3 – DP = desvio padrão

Tabela 3 – Variáveis ecocardiográficas dos pacientes estudados

	Média ± DP¹	Mediana	Mínimo	Máximo
Diâmetro de átrio esquerdo, mm	35,7 ± 4,8	36	22	55
Espessura de septo, mm	9,8 ± 1,6	10	07	14
Espessura de parede posterior, mm	9,6 ± 1,5	10	06	13
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, mm	49,9 ± 5,1	50	38	74
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, mm	30,8 ± 4,5	30	20	62
Fração de ejeção ventricular esquerda, %	68 ± 5	69	33	82
Índice de massa ventricular esquerdo, g/m²	103,3 ± 28,9	100,5	54,2	256,4

1 – DP = desvio padrão

Tabela 4 – Características clínicas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares

	< 4 ESV/h ¹ (191)	≥ 4 ESV/h ¹ (79)	Valor de p
Idade (anos)	53,7 (±11)	60,2 (±12)	<u>0,0001</u>
Gênero, n (%)	102 (53%)	45 (57%)	0,69
Palpitações, n (%)	73 (38%)	28 (36%)	0,86
Síncope, n (%)	11 (6%)	3 (4%)	0,74
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	128 (67%)	63 (80%)	0,09
Diabetes melito, n (%)	37 (19%)	19 (24%)	0,49
Dislipidemia, n (%)	28 (15%)	16 (20%)	0,34
Doença arterial coronariana, n (%)	6 (3%)	2 (3%)	1,00
Tabagismo atual, n (%)	47 (25%)	11 (14%)	0,07
Consumo de álcool, doses/semana	1,27 (±4,1)	2,32 (±8,2)	0,28
Consumo de café, mL/dia	249,9 (±303)	306,2 (±366)	0,23
Atividade física, n (%)	29 (15%)	12 (15%)	1,00
Índice de Massa Corpórea, Kg/m²	27,0 (±4,7)	27,5 (±5,1)	0,51
Pressão arterial sistólica, mmHg	128,8 (±15,6)	132,2 (±21,7)	0,24
Pressão arterial diastólica, mmHg	83,1 (±10,1)	82,4 (±12,8)	0,68
Diuréticos, n (%)	68 (36%)	33 (42%)	0,42
IECA / BRA, n (%)²	78 (41%)	50 (63%)	<u>0,001</u>
Betabloqueadores, n (%)	32 (17%)	10 (13%)	0,51
Bloqueadores de canais de cálcio, n (%)	13 (7%)	10 (13%)	0,18
Estatinas, n (%)	5 (3%)	7 (9%)	0,05

1 – ESV = extrassístoles supraventriculares

2 – IECA / BRA = inibidores da enzima conversora da angiotensina / bloqueadores do receptor da angiotensina

Tabela 5 – Variáveis laboratoriais dos pacientes de acordo com a frequência de extrasístoles supraventriculares

	< 4 ESV/h ¹ (191)	≥ 4 ESV/h ¹ (79)	Valor de p
Glicemia de jejum, mg/dL	111 (±44)	109 (±42)	0,84
Hemoglobina glicada, %	5,98 (±1,1)	5,99 (±0,8)	0,87
Colesterol total, mg/dl	200,1 (±40)	197,4 (±38)	0,61
HDL-colesterol, mg/dL	48,1 (±15)	47,2 (±11)	0,60
LDL-colesterol, mg/dL	120,3 (±36)	123,5 (±33)	0,49
Triglicérides, mg/dL	152,9 (±96)	137,7 (±82)	0,19
Creatinina sérica, mg/dL	0,93 (±0,24)	0,93 (±0,26)	0,87
Clearance de creatinina, mL/min	88,1 (± 27)	81,2 (± 28)	0,08
BNP, mg/dL²	16,6 (±16)	37,6 (±33)	<u>0,0003</u>
Ácido úrico, mg/dL	5,3 (±1,4)	5,4 (±1,8)	0,81
Sorologia positiva para doença de Chagas	7 (4%)	3 (4%)	1,00
Magnésio			
Normal	179 (96%)	75 (99%)	0,55
Hipermagnesemia	1 (1%)	0 (0%)	-
Hipomagnesemia	6 (3%)	1 (1%)	-
Potássio			
Normal	184 (96%)	76 (98%)	0,97
Hiperpotassemia	3 (2%)	1 (1%)	-
Hipopotassemia	3 (2%)	1 (1%)	-
TSH³			
Normal	173 (92%)	70 (91%)	0,97
Aumentado	13 (7%)	5 (6%)	-
Diminuído	1 (1%)	2 (3%)	-

1 – ESV = extrasístoles supraventriculares

2 – BNP = peptídeos natriuréticos

3 – TSH = hormônio estimulante da tireoide

Tabela 6 – Variáveis do eletrocardiograma de repouso dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares

	< 4 ESV/h ¹ (191)	≥ 4 ESV/h ¹ (79)	Valor de p
Frequência cardíaca, bpm	73 (±13)	73 (±12)	0,95
Sobrecarga de átrio esquerdo, n (%)	49 (26%)	29 (37%)	0,09
Sobrecarga de ventrículo esquerdo, n (%)	10 (5%)	7 (9%)	0,40
Bloqueios intraventriculares, n (%)	14 (7%)	22 (28%)	0,0001
Área eletricamente inativa no eletrocardiograma, n (%)	5 (3%)	2 (3%)	1,00

1 – ESV = extrassístoles supraventriculares

Tabelas 7 – Variáveis do eletrocardiograma dinâmico de 24 horas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares

	< 4 ESV/h ¹ (191)	≥ 4 ESV/h ¹ (79)	Valor de p
Frequência cardíaca média, bpm	78,8 (±12)	77,8 (±12)	0,51
Intervalo QT, mseg	429,9 (±59)	437,5 (± 57)	0,36
Registro de sintomas, n (%)	33 (24%)	19 (35%)	0,19

1 – ESV = extrassístoles supraventriculares

Tabela 8 – Variáveis ecocardiográficas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles supraventriculares

	< 4 ESV/h ¹ (191)	≥ 4 ESV/h ¹ (79)	Valor de p
Diâmetro de átrio esquerdo, mm	35,0 (± 4,4)	36,8 (± 5,1)	<u>0,01</u>
Diâmetro de aorta, mm	31,9 (± 4,2)	32,9 (±4,5)	0,08
Espessura do septo, mm	9,5 (± 1,6)	10,1 (± 1,5)	<u>0,004</u>
Espessura da parede posterior, mm	9,4 (± 1,5)	9,9 (± 1,5)	<u>0,004</u>
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, mm	48,9 (± 4,9)	50,1 (± 5,1)	0,09
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, mm	29,9 (± 3,9)	30,8 (± 4,6)	0,17
Disfunção diastólica, %	130 (70%)	59 (78%)	0,29
Valvopatia, %	2 (1%)	3 (4%)	0,30
Hipocinesia ventricular, %			
Ausente	184 (98%)	74 (96%)	0,11
Localizada	1 (1%)	3 (4%)	-
Difusa	1 (1%)	-	-
Fração de ejeção ventricular esquerda, %	68,7 (±5,4)	68,3 (±5,7)	0,59
Índice de massa ventricular esquerdo, g/m²	97,1 (±27,4)	112,0 (±32,9)	<u>0,001</u>

1 – ESV = extrassístoles supraventriculares

Tabela 9 – Análise multivariada das extrassístoles supraventriculares

	Razão de chances	Intervalo de confiança – 95%	Valor de p
Idade	1,030	1,002 – 1,059	<u>0,029</u>
Sexo (feminino x masculino)	1,175	0,598 – 2,307	0,640
Hipertensão arterial sistêmica	0,623	0,241 – 1,605	0,327
Doença arterial coronariana	0,568	0,096 – 3,362	0,533
IECA / BRA ¹	1,602	0,867 – 2,959	0,132
Estatinas	3,593	0,943 – 1,648	0,061
HDL-colesterol	0,998	0,974 – 1,024	0,905
LDL-colesterol	1,001	0,991 – 1,010	0,929
BNP² (≥20mg/dL)	4,489	1,918 – 10,507	<u>0,0005</u>
Clearance de creatinina (≥60mL/min)	0,612	0,248 – 1,509	0,286
Bloqueios intraventriculares	4,184	1,861 – 9,406	<u>0,0005</u>
Diâmetro do átrio esquerdo	1,065	1,001 – 1,134	<u>0,046</u>
Hipertrofia ventricular esquerda³	1,394	0,727 – 2,673	0,318

1 – IECA / BRA = inibidores da enzima conversora da angiotensina / bloqueadores do receptor da angiotensina

2 – BNP = peptídeos natriuréticos

3 – Índice de massa ventricular esquerdo em mulheres > 95gr/m² e em homens > 115gr/m²

Tabela 10 – Características clínicas dos pacientes de acordo com a frequência de extrasístoles ventriculares

	< 5 EV/h ¹ (191)	≥ 5 EV/h ¹ (167)	Valor de p
Idade (anos)	53,7 (±11)	57,7 (±10)	<u>0,0007</u>
Gênero, n (%)	102 (53%)	99 (59%)	0,31
Palpitações, n (%)	73 (38%)	66 (40%)	0,85
Síncope, n (%)	11 (6%)	6 (4%)	0,49
Hipertensão, n (%)	128 (67%)	121 (72%)	0,35
Diabetes melito, n (%)	37 (19%)	40 (24%)	0,36
Dislipidemia, n (%)	28 (15%)	34 (20%)	0,19
Doença arterial coronariana, n (%)	6 (3%)	2 (1%)	0,38
Tabagismo atual, n (%)	47 (25%)	28 (17%)	0,09
Consumo de álcool, doses/semana	1,3 (±4,1)	0,70 (±2,6)	0,12
Consumo de café, mL/dia	249,9 (±303)	290,2 (±337)	0,24
Atividade física, n (%)	29 (15%)	28 (17%)	0,79
Índice de Massa Corpórea, Kg/m²	27,0 (±4,7)	28,1 (±5,4)	<u>0,04</u>
Pressão arterial sistólica, mmHg	128,2 (±15,6)	130,3 (±16,5)	0,40
Pressão arterial diastólica, mmHg	83,1 (±10,1)	82,9 (±9,9)	0,89
Diuréticos, n (%)	68 (36%)	77 (46%)	0,05
IECA / BRA², n (%)	78 (41%)	77 (46%)	0,34
Betabloqueadores, n (%)	32 (17%)	25 (15%)	0,77
Bloqueadores de canais de cálcio, n (%)	13 (7%)	23 (14%)	<u>0,04</u>
Estatinas, n (%)	5 (3%)	9 (5%)	0,28

1 – EV = extrasístoles ventriculares

2 – IECA / BRA = inibidores da enzima conversora da angiotensina / inibidores do receptor da angiotensina

Tabela 11 – Variáveis laboratoriais dos pacientes de acordo com a frequência de extrasístoles ventriculares

	< 5 EV/h ¹ (240)	≥ 5 EV/h ¹ (167)	Valor de p
licemia de jejum, mg/dL	111 (±44)	111 (±39)	0,99
Hemoglobina glicada, %	5,97 (±1,1)	6,08 (±1,2)	0,39
Colesterol total, mg/dl	200,1 (±40)	197,8 (±38)	0,59
HDL-colesterol, mg/dL	48,1 (±15)	45,7 (±11)	0,08
LDL-colesterol, mg/dL	120,3 (±36)	126,0 (±33)	0,12
Triglicérides, mg/dL	152,9 (±96)	134,6 (±64)	0,04
Creatinina sérica, mg/dL	0,93 (±0,24)	0,93 (±0,22)	0,94
Clearance de creatinina, mL/min	88,1 (± 27)	84,9 (± 28)	0,32
Ácido úrico, mg/dL	5,3 (±1,4)	5,4 (±1,6)	0,61
BNP², mg/dL	16,6 (±16)	34,1 (±53)	0,004
Sorologia positiva para doença de Chagas	7 (4%)	8 (5%)	0,80
Magnésio			
Normal	179 (96%)	157 (97%)	0,91
Hipermagnesemia	1 (1%)	1 (1%)	-
Hipomagnesemia	6 (3%)	4 (2%)	-
Potássio			
Normal	184 (6%)	161 (98%)	0,68
Hiperpotassemia	3 (2%)	1 (1%)	-
Hipopotassemia	3 (2%)	3 (2%)	-
TSH³			
Normal	173 (91%)	152 (92%)	0,94
Aumentado	13 (7%)	10 (6%)	-
Diminuído	4 (2%)	3 (2%)	-

1 – EV = extrasístoles ventriculares

2 – BNP = peptídeos natriuréticos

3 – TSH = hormônio estimulante da tireoide

Tabelas 12 – Variáveis do eletrocardiograma de repouso dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares

	< 5 EV/h ¹ (191)	≥ 5 EV/h ¹ (167)	Valor de p
Frequência cardíaca no eletrocardiograma, bpm	73 (±13)	75,7 (±12)	0,03
Sobrecarga de átrio esquerdo, n (%)	49 (26%)	69 (41%)	0,002
Sobrecarga de ventrículo esquerdo, n (%)	10 (5%)	18 (11%)	0,08
Bloqueios intraventriculares, n (%)	14 (7%)	28 (17%)	0,01
Área eletricamente inativa no eletrocardiograma, n (%)	5 (3%)	2 (1%)	0,56

1 – EV = extrassístoles ventriculares

Tabelas 13 – Variáveis do eletrocardiograma dinâmico de 24 horas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares

	< 5 EV/h ¹ (191)	≥ 5 EV/h ¹ (167)	Valor de p
Frequência cardíaca média, bpm	78,8 (±11)	78,7 (±11)	0,91
Intervalo QT, msec	429,9 (±59)	444,1 (±47)	0,02
Registro de sintomas, n (%)	33 (24%)	32 (26%)	0,85

1 – EV = extrassístoles ventriculares

Tabela 14 – Variáveis ecocardiográficas dos pacientes de acordo com a frequência de extrassístoles ventriculares

	< 5 EV/h¹ (240)	≥ 5 EV/h¹ (167)	Valor de p
Diâmetro de átrio esquerdo, mm	35,0 (±4,4)	36,3 (±5,4)	<u>0,02</u>
Diâmetro de aorta, mm	31,9 (±4,2)	32,3 (±4,1)	0,33
Espessura do septo, mm	9,5 (±1,6)	9,9 (±1,5)	<u>0,008</u>
Espessura da parede posterior, mm	9,4 (±1,5)	9,8 (±1,5)	<u>0,005</u>
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, mm	48,9 (±4,9)	51,0 (± 5,3)	<u>0,0002</u>
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, mm	29,9 (±3,9)	31,9 (± 4,9)	<u>0,0001</u>
Disfunção diastólica, %	130 (70%)	124 (76%)	0,32
Valvopatia, %	2 (1%)	6 (4%)	0,21
Hipocinesia ventricular, %			
Ausente	184 (98%)	154 (93%)	<u>0,02</u>
Localizada	1 (1%)	5 (3%)	-
Difusa	1 (1%)	6 (4%)	-
Fração de ejeção ventricular esquerda, %	68,7 (±5,5)	66,8 (±6,2)	<u>0,003</u>
Índice de massa do ventricular esquerdo, g/m²	97,1 (±27,4)	110,0 (±29,9)	<u>0,0001</u>

1 – EV = extrassístoles ventriculares

Tabela 15 – Análise multivariada das extrassístoles ventriculares

	Razão de chances	Intervalo de confiança – 95%	Valor de p
Idade	1,032	1,010 – 1,054	<u>0,004</u>
Sexo (feminino x masculino)	0,859	0,509 – 1,453	0,572
Hipertensão arterial sistêmica	0,747	0,421 – 1,326	0,319
Doença arterial coronariana	0,304	0,056 – 1,648	0,168
Índice de massa corpórea ($\geq 30\text{Kg/m}^2$)	0,911	0,509 – 1,628	0,752
Diuréticos	1,421	0,783 – 2,579	0,248
Bloqueadores de canais de cálcio	2,248	1,019 – 4,954	<u>0,045</u>
Estatinas	2,264	0,622 – 8,240	0,215
HDL-colesterol	0,971	0,951 – 0,992	<u>0,007</u>
LDL-colesterol	1,005	0,998 – 1,012	0,174
Triglicérides	0,995	0,991 – 1,010	0,002
BNP¹ ($\geq 20\text{mg/dL}$)	2,079	1,062 – 4,068	<u>0,033</u>
Frequência cardíaca no eletrocardiograma	1,019	1,001 – 1,038	<u>0,041</u>
Intervalo QT ($\geq 440\text{mseg}$)	1,114	0,650 – 1,909	0,694
Diâmetro de átrio esquerdo	1,038	0,986 – 1,094	0,153
Fração de ejeção do ventricular esquerdo	0,938	0,900 – 0,978	<u>0,002</u>
Hipertrofia ventricular esquerda²	2,292	1,402 – 3,746	<u>0,001</u>

1 – BNP = Peptídeos natriuréticos

2 – Índice de massa ventricular esquerdo em mulheres $> 95\text{gr/m}^2$ e em homens $> 115\text{gr/m}^2$

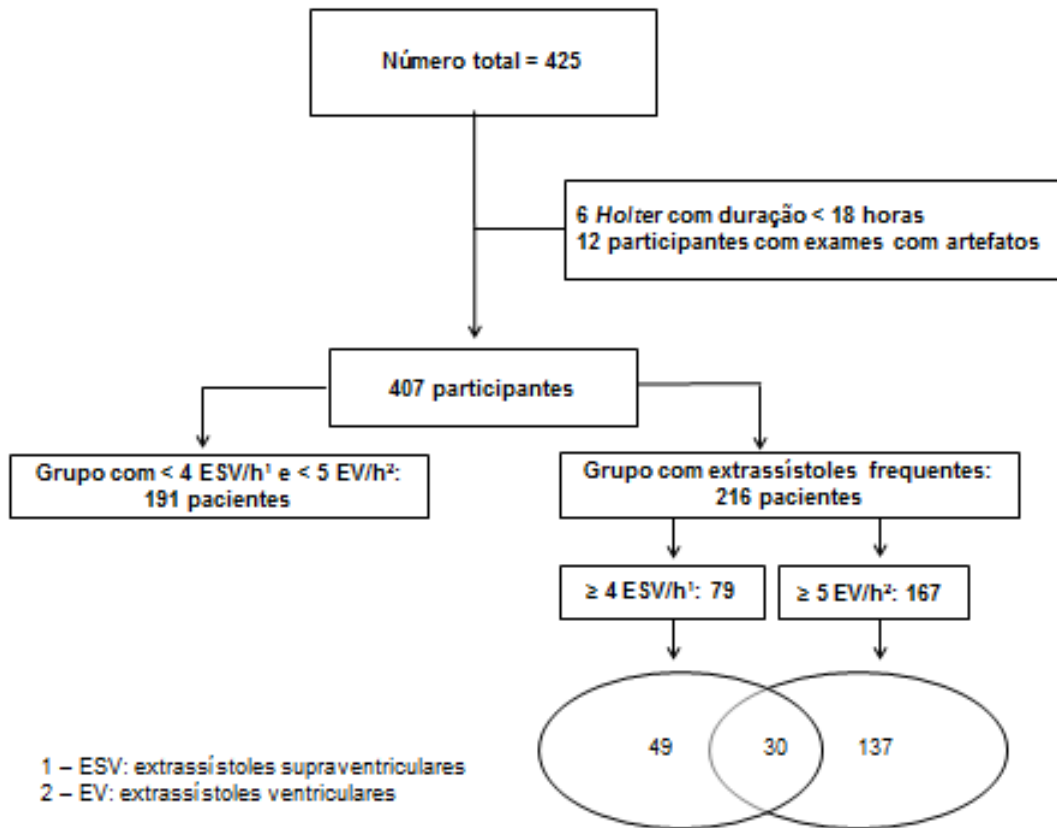


Figura 1 – Fluxograma dos pacientes estudados

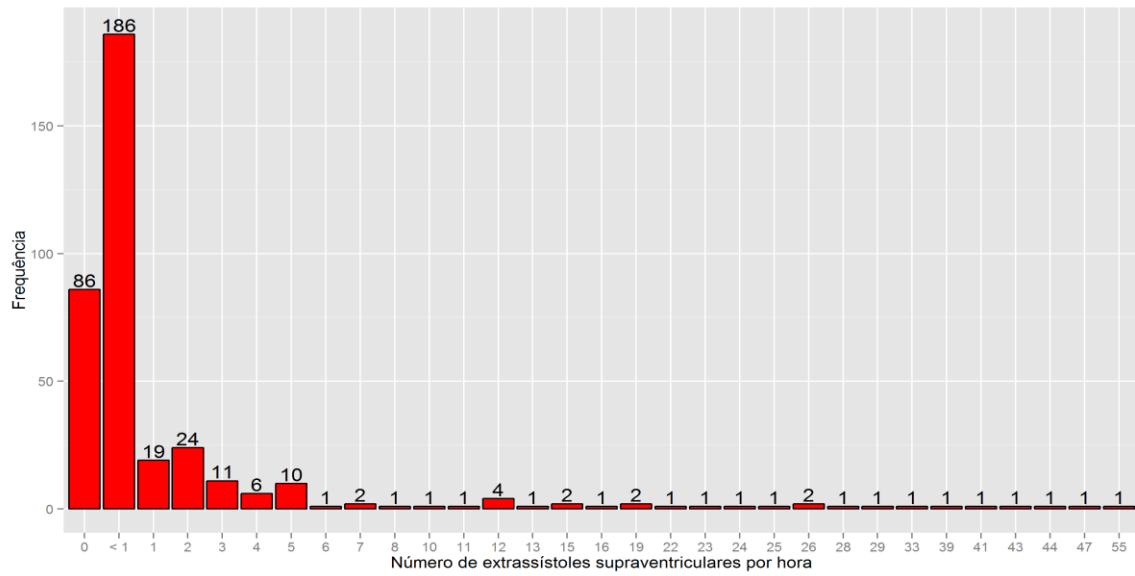


Figura 2 – Distribuição das extrasístoles supraventriculares/hora

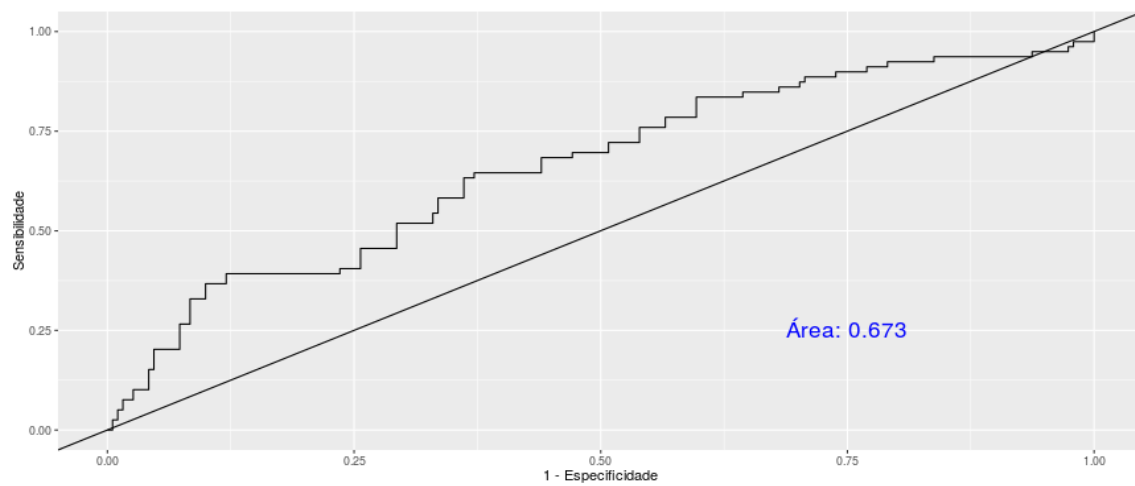


Figura 3 – Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da idade para extrasístoles supraventriculares

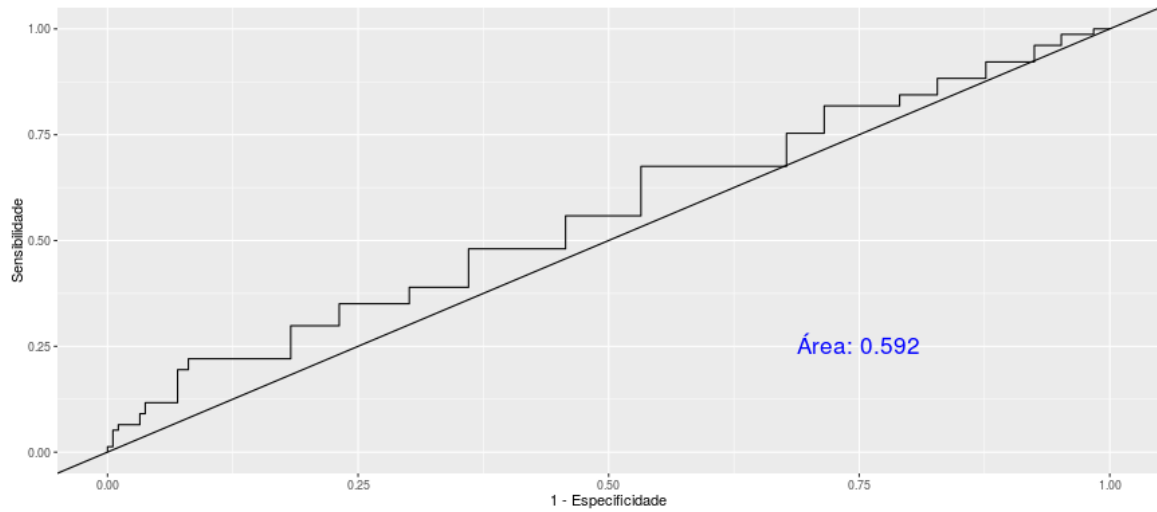


Figura 4 – Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) do diâmetro de átrio esquerdo para extrassístoles supraventriculares

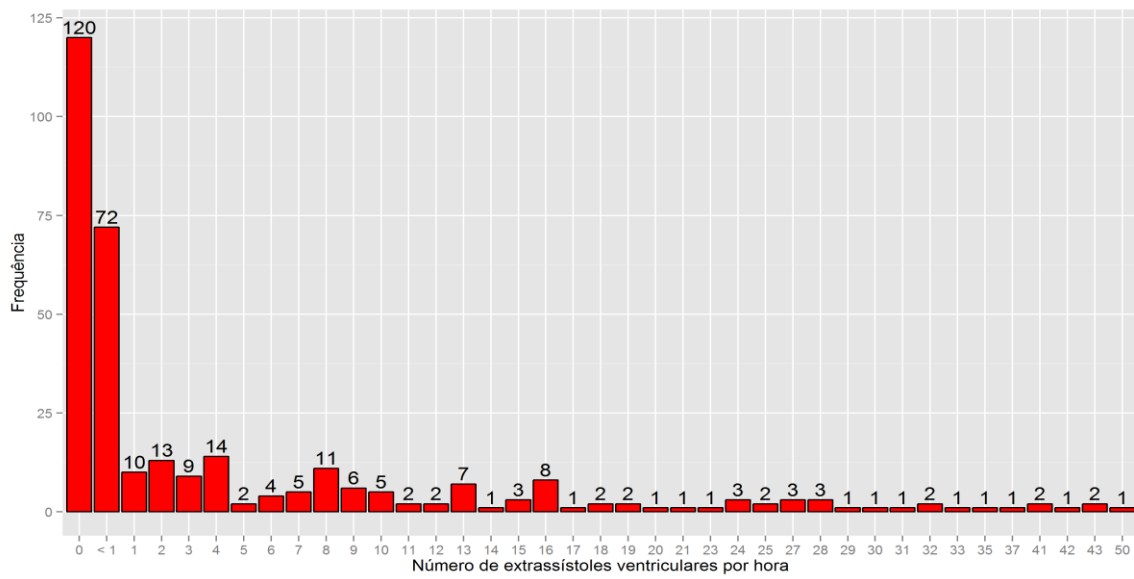


Figura 5 – Distribuição das extrassístoles ventriculares/hora

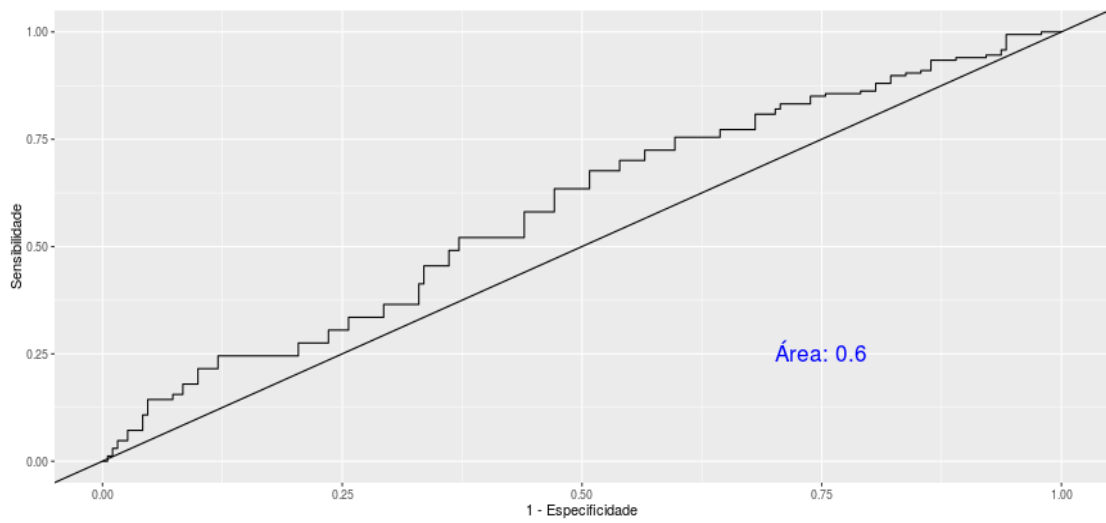


Figura 6 – Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da idade para extrassístoles ventriculares

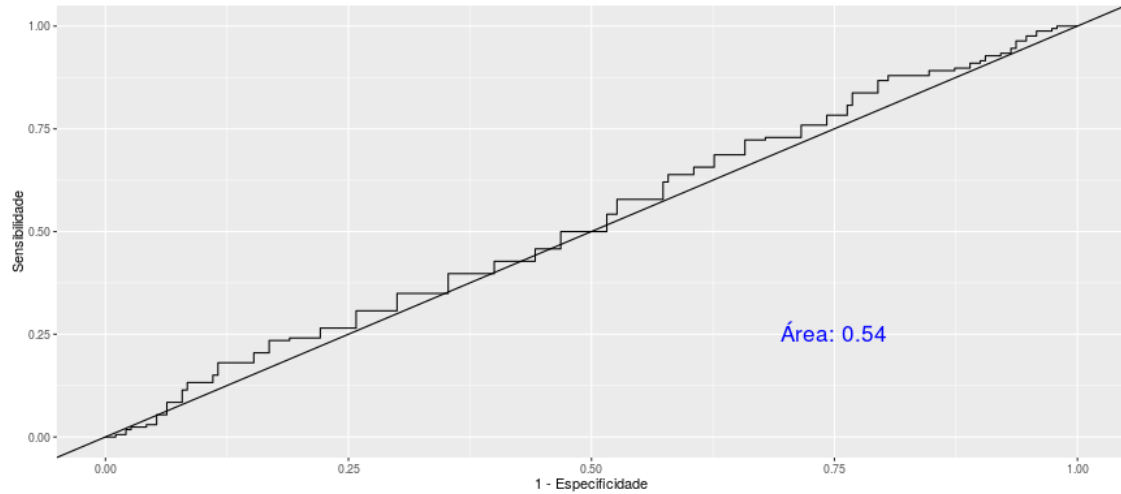


Figura 7 – Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) do HDL-colesterol para extrassístoles ventriculares

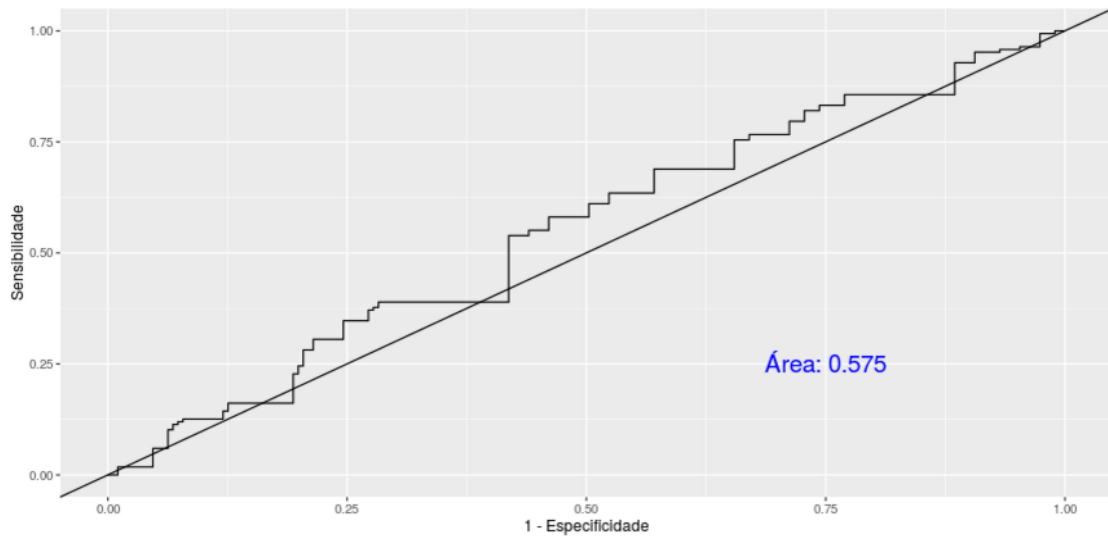


Figura 8 – Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da frequência cardíaca no eletrocardiograma para extrassístoles ventriculares

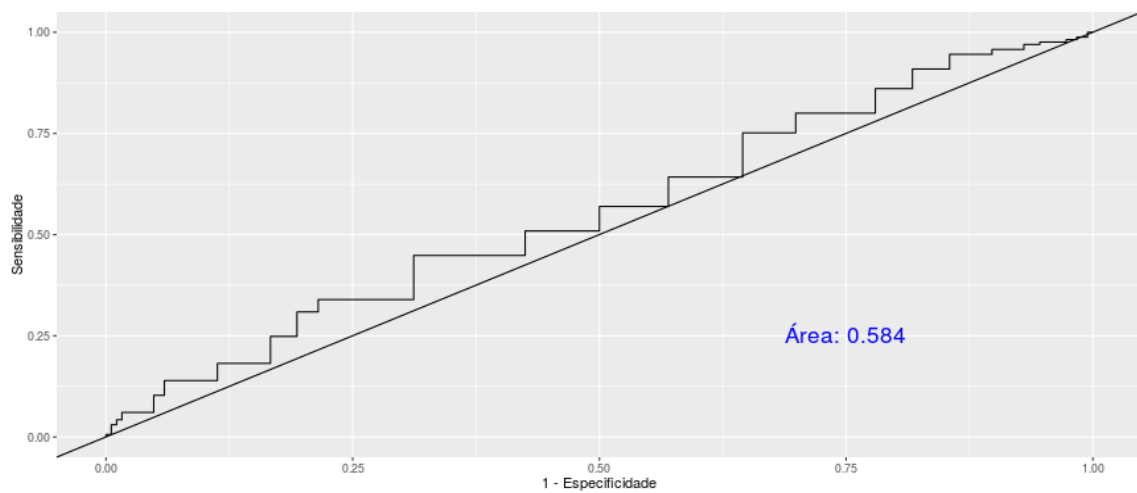


Figura 9 – Curva de Característica de Operação do Receptor (COR) da fração de ejeção ventricular para extrassístoles ventriculares

8. Referências Bibliográficas

1. Murakoshi N, Xu D, Sairenchi T, Igarashi M, Irie F, Tomizawa T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamagishi K, Iso H, Yamaguchi I5, Ota H, Aonuma K. Prognostic impact of supraventricular premature complexes in community-based health checkups: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Eur Heart J*. 2015; 36(3):170-8.
2. Qureshi W, Shah AJ, Salahuddin T, Soliman EZ. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol*. 2014; 114:59–64.
3. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy JC, Felber Dietrich D, Imboden M, Künzli N, Eckardstein AV, Regenass S, Hornemann T, Rochat T, Gaspoz JM, Probst-Hensch N, Carballo D. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation*. 2012; 126:2302-8.
4. Hingorani P, Karnad DR, Rohekar P, Kerkar V, Lokhandwala YY, Kothari S. Arrhythmias seem in baseline 24-hour Holter ECG recordings in healthy normal volunteers during phase 1 clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(7):885-93.
5. Hirose H, Ishikawa S, Gotoh T, Kabutoya T, Kayaba K, Kajii E. Cardiac mortality mortality of premature ventricular complexes in healthy people in Japan. *J Cardiol*. 2010; 56(1):23-6.
6. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1992; 117:990-6.

7. Dickinson DF, Scott O. Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys. *Br Heart J.* 1984; 51:179-83.
8. Bjerregaard P, Sorensen KE, Molgaard H. Predictive value of ventricular premature beats for subsequent ischaemic heart disease in apparently healthy subjects. *Eur Heart J.* 1991; 12(5):597-601.
9. Coelho JC, Precoma D, Campos AC, Marchesini JB, Pereira J. Twenty four-hour ambulatory electrocardiographic monitoring of surgeons. *Int Surg.* 1995; 80:89-91.
10. Wajngarten M; Grupi C; Bellotti GM; Da Luz PL; Serroazul LG; Pileggi F. Frequency of cardiac rhythm disturbances in healthy elderly individuals. *J. Electrocardiol.* 1990; 23:171-6.
11. DePaula RS, Antelmi I, Vincenzi MA, André CD, Artes R, Grupi CJ, Mansur AJ. Cardiac arrhythmias and atrioventricular block in a cohort of asymptomatic individuals without heart disease. *Cardiology.* 2007; 108:111-6.
12. Von Rotz M, Aeschbacher S, Bossard M, Schoen T, Blum S, Schneider S, Estis J, Todd J, Risch M, Risch L, Conen D. Risk factors for premature ventricular contractions in young and healthy adults. *Heart.* 2017; 103(9):702-7.
13. Liu YB, Wu CC, Lee CM, Chen WJ, Wang TD, Chen PS, Lee YT. Dyslipidemia is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Formos Med Assoc.* 2006; 105:17-24.

14. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, Chen LY, Lubitz SA, McClelland RL, McManus DD, Soliman EZ, Huxley RR, Nazarian S, Szklo M, Heckbert SR, Benjamin EJ. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(5): e001211. doi: 10.1161.
15. Chong BH, Pong V, Lam KF, Liu S, Zuo ML, Lau YF, Lau CP, Tse HF, Siu CW. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace* 2012; 14:942-7.
16. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyan MC, Heckbert SR, Siscovik DS, Stein PK, Psaty BM, Sotodehnia N, Gottidier JS, Marcus GM. Ventricular ectopic as predictor of heart failure and death. *J Am Heart Assoc.* 2015; 66:101-9.
17. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação. Boletim CEInfo Saúde em Dados. São Paulo, 2017; ano XVI, nº 16: 20 p.
18. SEADE. Perfil dos municípios paulistas. Disponível em <http://www.perfil.seade.gov.br>. Acesso em 23 out. 2017.
19. PNUD; IPEA; FJP. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. 2013. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking>. Acesso em 23 out. 2017.
20. Yamada AT, Baldow RX, Ribeiro C, Ribeiro WN, Peruzzi C, Matsuda NM, Mansur AJ. Electrocardiograms of adult outpatients followed-up in basic

- health care units in the community of the South region of São Paulo City. *Perm J.* 2014;18(2):10-3.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35:1381-95.
22. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31-41.
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18:499-502.
24. Pastore CA, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R, Grupo de Estudos de Eletrocardiografia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos (2009). *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(3 supl.2):1-19.
25. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57:450-8.
26. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group;

American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18:1440-63.

27. Hosmer Jr., D. W., Lemeshow, S. and Sturdivant, R. X. Applied Logistic Regression, 3a. Edt, Wiley.
28. Orth-Gomér K, Hogstedt C, Bodin L, Söderholm B. Frequency of extrasystoles in healthy male employees. *Br Heart J.* 1986; 55:259-64.
29. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N, Kuo PT. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation.* 1981; 63:1351-6.
30. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, Gardin JM, Tabatznik B. Cardiac arrhythmias on 24-h ambulatory electrocardiography in older women and men: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23:916-25.
31. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation.* 1984; 69:250-8.

32. Engel G, Cho S, Ghayoumi A, Yamazaki T, Chun S, Fearon WF, Froelicher VF. Prognostic significance of PVCs and resting heart rate. *A.N.E.* 2007; 12:121-9.
33. Soliman EZ, Elsalam MA, Li Y. The relationship between high resting heart rate and ventricular arrhythmogenesis in patients referred to ambulatory 24h electrocardiographic recording. *Europace* 2012; 12: 261-5.
34. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med.* 1984; 77:18-22.
35. Schmieder RE, Messerli FH. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy. *Am Heart J.* 1992; 123:89-95.
36. Acharya T, Tringali S, Bhullar M, Nalbandyan M, Ilineni VK, Carbajal E, Deedwania P. Frequent atrial premature complexes and their association with risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015; 116:1852-7.
37. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89:724-30.
38. Uusimaa P, Tokola H, Ylitalo A, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Risteli J, Linnaluoto M, Peuhkurinen K. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int J Cardiol.* 2004; 97:251-6.

39. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N, Takeda T. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92:29-34.
40. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A, Meisinger C, Leitzmann M, Hense HW, Schunkert H, Heid IM. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:859-67.
41. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008; 117:1255-60.
42. Lopez FL, Agarwal SK, Maclellose RF, et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:155-62.
43. Goonasekara CL, Balse E, Hatem S, Steele DF, Fedida D. Cholesterol and cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010; 8:965-79.
44. Lüscher TF, Landmesser U, Von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res*. 2014; 114:171-82.
45. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:2021-8.

46. Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis N. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010; 21:1064-70.
47. Yildiz A, Oylumlu M, Yuksel M, Aydin M, Polat N, Acet H, Akil MA, Bilik MZ, Kaya H, Ertas F. The Association Between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Presence of Ventricular Premature Contractions in Young Adults. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21:475-9.
48. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, Fukaya H, Kurokawa S, Kiryu M, Hatakeyama Y, Izumi T. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. *Heart.* 2009; 95:1230-7.
49. Zaborska B, Stec S, Flasińska K, Piliś A, Kułakowski P. Echocardiography and tissue Doppler imaging in assessment of hemodynamics in patients with idiopathic premature ventricular complexes. *Pol Merkur Lekarski.* 2006; 20:302-4.