

Marcelo Martins Pinto Filho

**Alterações maiores do eletrocardiograma na população brasileira:
valor prognóstico e determinantes de incidência - Estudo
Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Belo Horizonte - MG

2020

Marcelo Martins Pinto Filho

**Alterações maiores do eletrocardiograma na população brasileira:
valor prognóstico e determinantes de incidência - Estudo
Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Aplicadas à Saúde.

Orientador: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro.

Coorientadora: Prof^a Luisa Campos Caldeira Brant.

Universidade Federal de Minas Gerais

Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Belo Horizonte - MG

2020

P659a Pinto Filho, Marcelo Martins.
Alterações maiores do eletrocardiograma na população brasileira: valor prognóstico e determinantes de incidência - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) [manuscrito]. / Marcelo Martins Pinto Filho. - - Belo Horizonte: 2020.
97 f.: il.
Orientador (a): Antonio Luiz Pinho Ribeiro.
Coorientador (a): Luisa Campos Caldeira Brant.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Eletrocardiograma. 2. Doenças Cardiovasculares. 3. Fatores de Risco. 4. Prognóstico. 5. Incidência. 6. Estudos Longitudinais. 7. Dissertação Acadêmica. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Brant, Luisa Campos Caldeira. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 140

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fabio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Humberto José Alves

Vice Diretora: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Sub-Coordenadora do Centro de Pós Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Valeria Maria Augusto

Coordenado do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Sub-Coordenador do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Colegiado do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Mariângela Carneiro

Prog. Vandack Alencar Nobre Jr.

João Augusto Oliveira da Silva – Representante Discente



ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO MARCELO MARTINS PINTO FILHO

Realizou-se, no dia 30 de julho de 2020, às 09:00 horas, transmissão por videoconferência pela plataforma LIFESIZE (<https://call.lifesizecloud.com/4457226>), da Universidade Federal de Minas Gerais, a 185ª defesa de tese, intitulada "*Alterações maiores do eletrocardiograma na população brasileira: valor prognóstico e determinantes de incidência - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)*", apresentada por MARCELO MARTINS PINTO FILHO, número de registro 2016709400, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador (UFMG), Profa. Luisa Campos Caldeira Brant – Coorientadora (UFMG), Prof. Bruno Ramos Nascimento (UFMG), Dr. André Assis Lopes do Carmo (HC/UFMG), Prof. Bruce Bartholow Duncan (UFRGS), Prof. Ricardo Alkmim Teixeira (INCOR).

A Comissão considerou a tese:

(X) Aprovada

() Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Profa. Luisa Campos Caldeira Brant

Prof. Bruno Ramos Nascimento

Dr. André Assis Lopes do Carmo

Prof. Bruce Bartholow Duncan

Prof. Ricardo Alkmim Teixeira

Belo Horizonte, 30 de julho de 2020.

Primeiro veio meu pai Marcelo,

Em seguida minha mãe Cristina.

Antes de mim, chegou minha irmã, Paula.

Eles, núcleo da minha criação, moldaram o adulto que me tornei.

Ao longo da vida, encontrei Juliana, minha amada esposa, companheira e amiga.

*Ela, me inspira diariamente a buscar o equilíbrio entre gratidão e ambição e mantém
minha vida mais leve. Te amo!*

*Juntos, tivemos o João, que trouxe novo significado para minha existência. Meu maior
motivo para a busca de um mundo melhor.*

*Em breve virá o André, que mesmo sem ter chegado, com a mesma força me motiva e me
preenche em esperança e ternura.*

*Espero que esta tese possa agregar ao conhecimento sobre as doenças cardiovasculares e,
nesse sentido, com modéstia no propósito, contribuir para um mundo melhor.*

*Vocês, minha querida família, são minha maior motivação e os responsáveis por terem
tornado essa jornada mais amena.*

A vocês dedico esse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro (Tom), professor, mentor, exemplo de lucidez, competência e brilhantismo científico. Das conversas musicais às científicas, pude evoluir como pesquisador, médico e ser humano.

À Prof^a. Luisa Campos Caldeira Brant que despertou em mim o interesse pela epidemiologia em cardiologia e que combina com maestria pesquisa e assistência.

À Prof^a. Graziela Chequer (Grazi), colega de enfermagem e amiga de prosa. Entra ano e sai ano, entra artigo e sai artigo, continua referência na medicina e na arte.

Ao Marco Paulo Tomaz Barbosa, quem me ensinou o caminho para a prática baseada em evidências. Anos passados da residência em cardiologia, continua meu amigo e preceptor.

À Prof^a. Maria do Carmo Pereira Nunes (Carminha) minha primeira orientadora, me mostrando o caminho da pesquisa desde a graduação

À equipe de pesquisadores e colaboradores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto que me receberam com paciência e carinho, em especial a Prof^a. Sandhi Barreto.

À equipe de telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG pela imensa ajuda na organização dos eletrocardiogramas

Aos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, pela entrega, colaboração, paciência e por estarem contribuindo para a evolução da ciência e da medicina no Brasil.

À UFMG, Universidade plural, independente e sobrevivente, que me formou em minha profissão, especialização e pós graduação.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbimortalidade no mundo moderno. O eletrocardiograma (ECG) é ferramenta útil na avaliação dessas doenças, de baixo custo e amplamente disponível. Seu uso como potencial marcador prognóstico em prevenção primária das DCV, já foi explorado, mas não bem definido. **MÉTODOS:** Estudo de coorte com dados de 13428 adultos (45% homens, idade 35-74 anos) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto sem DCV na linha de base. O ECG foi codificado de acordo com o código de Minnesota (CM). O objetivo principal é a avaliar o impacto prognóstico de alterações eletrocardiográficas maiores (AEM) codificadas pelo CM. Para tal, sua relação com mortalidade, em seguimento médio de oito anos, foi avaliada pelas curvas de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log rank. Em análise por modelo de Cox, ajustado por fatores de risco cardiovascular e sociodemográficos, avaliamos ainda o papel das AEM como preditores de mortalidade geral e, posteriormente cardiovascular por meio do modelo de risco competitivo de *Fine and Gray*. O potencial de reclassificação de risco foi avaliado índice de reclassificação líquida, incorporando as AEM ao cálculo de risco cardiovascular pelo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE). Os ECG dos participantes foram repetidos após seguimento médio de 4 anos, sendo feita a avaliação de determinantes da incidência de AEM. Estas análises foram feitas estratificadas pro sexo. **RESULTADOS:** As AEM se associaram a maior risco de morte geral (HR 2.3 IC 95% 1.7-2.9) e cardiovascular (HR 4.6 IC 95% 3.0-7.0), após análise multivariada. As alterações maiores do segmento ST-T, os bloqueios intraventriculares e o prolongamento maior do intervalo QT foram as alterações mais impactantes. A presença de AEM foi capaz de reclassificar corretamente 15% dos participantes classificados como de risco intermediário pelo SCORE (para um grupo de risco mais alto) que vieram a apresentar o desfecho de mortalidade por DCV, as custas de 3% de reclassificações erradas (também para um grupo de maior risco) dentre os participantes que sobreviveram durante o seguimento. A incidência de AEM foi semelhante em homens e mulheres (10,9% e 11,1% respectivamente). Não identificamos fatores associados a incidência de AEM. **CONCLUSÕES:** As AEM foram preditores independentes de mortalidade geral e cardiovascular na população estudada. A reclassificação líquida de participantes de risco CV intermediário foi positiva. A incidência de AEM em quatro anos foi alta, mas preditores para seu surgimento não foram identificados.

Palavras Chave: Eletrocardiograma, Código de Minnesota, Doenças Cardiovasculares, ELSA-Brasil

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of morbimortality worldwide. The electrocardiogram (ECG) is a low-cost, widely available and frequently used diagnostic tool in the care of the patient with cardiovascular complaints. Nevertheless, its role in determining CVD prognosis as well as in the screening for CVD is still unclear.

METHODS: This is a cohort, study with data from 13428 adults (45% men, age 35-74 years old) from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), which included the ECG, coded according to the Minnesota Coding System (MC). Its main goal is to evaluate the prognostic impact of major electrocardiographic abnormalities (MEA) according to the MC. Mortality was analyzed through Kaplan-Meier curves and compared by the log rank test. Adjustment for cardiovascular and sociodemographic risk factors were made by Cox regression. Cardiovascular mortality risk was evaluated by the Fine and Gray competitive risk model. We also evaluated the potential of MEA in reclassifying the participants' cardiovascular mortality risk calculated by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) using the net reclassification index. After a four-year follow up, new ECG data was obtained and the incidence of new MEA was measured with its possible determinants evaluated. This particular analysis was stratified by sex.

RESULTS: Participants with baseline MEA were in general of higher CVD risk. After multivariable analysis, the presence of MEA was still an independent predictor of total mortality (HR 2.3, 95% CI 1.7-2.9) and cardiovascular mortality (HR 4.6 IC 95% 3.0-7.0). Among the MEA analyzed, major ST-T abnormalities, intraventricular blocks and major QT interval prolongation were the most relevant. In adding MEA to the SCORE risk prediction tool, we were able to accurately reclassify 15% of intermediate risk individuals to a high-risk stratum. In the other hand among survivors, 3% were miss-reclassified from intermediate to a high-risk category. In a four-year follow up, the incidence of MEA was similar between men and women without prevalent CVD or MEA (10.9% and 11.1% respectively). For this short period we were not able to identify any predictors for incident MEA.

CONCLUSIONS: The presence of major electrocardiographic abnormalities according to the Minnesota coding system, were independent predictors of general and cardiovascular mortality in the studied population. We achieved a favorable net reclassification index for the participants within the intermediate risk category. Incident MEA in four years was high, even though no clinical predictors were identified.

Keywords: Electrocardiogram, Minnesota code, Cardiovascular diseases, ELSA-Brasil

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Modificadores de risco CV com potencial de reclassificação do risco.....	21
Tabela 2: Classificações usadas pelo Código de Minnesota	24
Tabela 3: Alterações eletrocardiográficas maiores de acordo com o código de Minnesota	25
Tabela 4: Prevalência e relação de alterações eletrocardiográficas maiores de acordo com o sexo	26
Tabela 5: Prevalência de alterações eletrocardiográficas maiores em brancos e negros norte americanos, estratificados por grupo de idade e sexo.....	29
Tabela 6: Descrição de estudos avaliando o impacto prognóstico de variáveis eletrocardiográficas em desfechos cardiovasculares	32

ARTIGO 1

Table 1: Characteristics of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health participants with valid electrocardiogram at baseline (general population and stratified by presence of major cardiovascular abnormalities according to Minnesota coding criteria) (n= 13.428). P are represented only for comparisons between the stratified groups.....	61
Table 2: Prevalence of major cardiovascular abnormalities and their respective crude hazard ratios and 95% confidence interval, for the outcome of total mortality (n= 13.428).....	62
Table 3: Total mortality rates and hazard ratio according to the presence of major electrocardiographic abnormalities and multivariate models.....	62
Table 4: Systematic Coronary Risk Evaluation score reclassification for the outcome of cardiovascular death after addition of the variable “present major electrocardiographic abnormality”.....	63
Supplemental table 1: Total mortality rates and hazard ratios according to sex and presence of major electrocardiographic abnormalities	67

ARTIGO 2

Table 1: Characteristics of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health participants with valid electrocardiogram at baseline stratified by sex and development of major cardiovascular abnormalities according to Minnesota coding criteria (n= 11.608)	81
Table 2: Incidence of specific and total new major electrocardiographic abnormalities measured at average of four years follow up.....	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mortalidade Global por doenças cardiovasculares entre 2007 – 2017	17
Figura 2: Mortes a cada 100 mil habitantes em 2017, por doença arterial coronariana (em ambos os sexos e todas as idades)	18
Figura 3: Principais causas de morte no Brasil em 1990 e 2017, para todas as idades em ambos os sexos	19
Figura 4: Traçado eletrocardiográfico normal	22
Figura 5: Prevalência de alterações maiores estratificados por números de fatores de risco para DCV	27
Figura 6: Prevalência de alterações maiores estratificados por grupos de idade	28
Figura 7: Apresentação do sistema de gerenciamento de ECG Pyramis®	39
Figura 8: Apresentação do sistema de gerenciamento de ECG SIGTEL®	40

ARTIGO 1

Figure 1: Kaplan-Meier curves for cumulative survival according to presence of major electrocardiographic abnormality at baseline, in the general population	64
Figure 2: Survival curves according to presence of major electrocardiographic abnormality at baseline, for low, intermediate and high SCORE risk groups.....	65
Figure 3: Fine and Gray model for competitive risk from non-cardiovascular and cardiovascular death between those with and without major electrocardiographic abnormalities at baseline.	66
Supplemental figure 1: Kaplan-Meier curves for cumulative survival according to presence of major electrocardiographic abnormality, in the general population, stratified by sex.....	68
Supplemental figure 2: Receiver operating characteristic curves for the SCORE risk calculator for cardiovascular mortality and for the modified risk score including major electrocardiographic abnormalities.....	69

ARTIGO 2

Figure 1: Participants' selection	80
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELSA-Brasil - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ECG - Eletrocardiograma / *Electrocardiogram*

CM - Código de Minnesota

DCV - Doenças cardiovasculares

CV - Cardiovascular

PCE – *Pooled Cohort Equations*

SCORE - *Systematic Coronary Risk Evaluation Score*

CVD – Cardiovascular disease

EUA – Estados Unidos da America

AEM – Alteração Eletrocardiográfica Maior

DALY – *Disability adjusted life years* / Esperança de vida saudável da população

USD – Dólares americanos

CID 10- Código internacional de doenças

AVE - Acidente vascular encefálico

IAM - Infarto agudo do miocárdio

BAV - Bloqueios atrioventriculares

BRE - Bloqueio completo de ramo esquerdo

BRD – Bloqueio completo de ramo direito

FA - Fibrilação atrial

HAS - Hipertensão arterial

NRI - Índice de reclassificação líquida / *net reclassification index*

DM - *Diabetes mellitus*

ELSA-MG - ELSA de Minas Gerais

LDL - Colesterol de baixa densidade

HDL - Colesterol de alta densidade

FC - Frequência cardíaca

GEE - Equação de estimativa generalizada

COEP - Comitê de ética em pesquisa

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

OR - *Odds ratio*

IC - Intervalo de confiança

HbA1c - Hemoglobina glicada

HR - Hazard ratio

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

ICC - Insuficiência cardíaca

SIGTEL - Sistema Integrado de Gestão de Serviços de Telessaúde

PCP-HF - Pooled Cohort equations to Prevent Heart Failure

SCA – Síndrome coronariana aguda

CACS – Coronary artery calcium score

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	14
2. INTRODUÇÃO	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 A doença cardiovascular no mundo e no Brasil	17
3.2 Estimativas de Risco da doença cardiovascular	20
3.3 O eletrocardiograma	21
3.4 O eletrocardiograma em estudos populacionais Código de Minnesota.....	22
3.5 O Código de Minnesota	23
3.6 Prevalência e incidência de alterações eletrocardiográficas no Brasil e no mundo	25
3.7 Alterações eletrocardiográficas e risco cardiovascular	30
3.8 O ECG no ELSA-Brasil	35
4 OBJETIVOS	35
4.1 Objetivos Gerais	35
4.2 Objetivos Específicos	35
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
5.1 Participantes	36
5.2 Variáveis	37
5.3 Obtenção do ECG.....	38
5.4 Determinação de Eventos e Desfechos	41
5.5 Análise estatística	42
5.6 Aspectos Éticos.....	43
5.7 Critérios da Pesquisa bibliográfica	43
6 RESULTADOS.....	45
6.1 Artigo 1 submetido na	45
6.2 Artigo 2 ainda não submetido	70
7 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	83
8 CONCLUSÕES.....	84
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
10 APÊNDICES E ANEXOS	91
10.1 Anexo A	91
10.2 Anexo B	92

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta tese foi idealizada no processo de conclusão da minha dissertação de mestrado, cujo objeto de estudo também foi o eletrocardiograma em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Naquela ocasião, fizemos um estudo transversal, descrevendo o padrão eletrocardiográfico da população, incluindo a descrição dos parâmetros quantitativos e das alterações do eletrocardiograma (ECG) dos participantes. A mim coube a conferência manual dos eletrocardiogramas considerados alterados pelo Código de Minnesota (CM), assim como participação direta no desenho do estudo, análise estatística e elaboração dos artigos.

Pela natureza prospectiva do ELSA-Brasil, concluindo-se o quinto ano do início do estudo (2013), gerou-se a oportunidade de uma análise de caráter prospectivo do impacto prognóstico de alterações eletrocardiográficas. É isso que esta tese propõe. Tal estudo, ao explorar fatores biológicos, demográficos e sociais que possam vir a impactar no processo de adoecimento, permite aprofundar o conhecimento do cenário epidemiológico atual das doenças crônicas não transmissíveis nos países de baixa e média renda, este último, grupo no qual o Brasil se enquadra. Nesse sentido, se adequa à linha de pesquisa da Cardiologia Tropical. Mais uma vez, coube a mim a análise dos eletrocardiogramas, participação no desenho do estudo, análise dos dados, assim como participação na dinâmica do ELSA-Brasil, especificamente, na adjudicação de desfechos cardiovasculares dos participantes.

Até o momento da elaboração da tese, os dados de quatro anos de seguimento eletrocardiográfico já estavam disponíveis, assim como dados de mortalidade geral para o seguimento médio de nove anos. Devido ao rigoroso processo na adjudicação de desfechos clínicos, os dados sobre morbimortalidade específicos ainda não estavam concluídos.

2. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo moderno (1). Mesmo nos países em desenvolvimento, onde o impacto das doenças infecciosas ainda é relevante, as doenças crônicas e degenerativas se tornaram protagonistas como determinantes de morbimortalidade. Com o envelhecimento da população, espera-se que seu impacto seja ainda maior (2-4). Por serem, em diversos países, a principal causa de perda de anos de vida saudáveis, as DCV ganham cada vez mais relevância e interesse para a saúde

pública (1, 5). Vinculada a alta prevalência dessas doenças, está a grande possibilidade de prevenção. Estima-se que até 80% das DCV no mundo sejam evitáveis (6, 7). Isso significa, na prática, imenso potencial de melhoria na qualidade de vida e prevenção de mortes globalmente.

No sentido da prevenção, é fundamental, e cabe a todos, orientações para que os indivíduos busquem um estilo de vida saudável, pratiquem exercício físico e mantenham peso e dieta adequados (6, 8). Entretanto, pessoas definidas como de alto risco cardiovascular (CV) devem ser candidatas a controle mais agressivo dos fatores de risco. Isso inclui orientações mais enfáticas sobre hábitos de vida saudáveis e, até mesmo, o uso de medicamentos com impacto na redução do risco cardiovascular (a exemplo das estatinas). Nesse sentido, é desejável que possamos estimar, da maneira mais acurada possível, o risco CV de um indivíduo, para assim identificar corretamente aqueles de alto e de baixo risco CV. Essa estimativa é pilar fundamental da abordagem ao paciente em que planejamos estratégias de prevenção primária das DCV (8-10).

Para o cálculo de risco, utilizamos os escores de risco CV. Ferramentas bem validadas em coortes internacionais, que levam em conta para sua construção, fatores de risco tradicionais para DCV. Como exemplos, têm-se o *Framingham Risk Score* (11), o *Pooled Cohort Equation* (PCE) (10) e o europeu *Systematic Coronary Risk Evaluation score* (SCORE) (12), que classificam os pacientes em risco baixo, intermediário e alto.

Sabe-se que pacientes considerados de baixo risco, devem ser orientados quanto a hábitos de vida saudáveis. Os indivíduos de alto risco, além dessas medidas, devem ter o tratamento com hipolipemiantes oferecidos (8, 9). Aos sujeitos ditos de risco moderado, entende-se o potencial benefício da intervenção farmacológica, porém com menor magnitude de benefício do que quando comparados aos indivíduos de alto risco (13). Dessa maneira, uma estimativa de risco acurada é imperativa para uma boa estratégia de prevenção de DCV.

Esses escores de risco atualmente utilizados possuem acurácia moderada e, em geral, superestimam o risco individual, com uma estatística C girando em torno de 0,70 (14, 15). Alguns fatores de risco CV não contemplados nesses escores, como a história familiar de DCV, ou um escore de cálcio elevado, são potenciais modificadores de risco, e podem ajudar no manejo individualizado do paciente (8, 9, 16). Nesse sentido, ferramentas adicionais aos escores de risco tradicionais, podem ajudar a melhor definir o prognóstico e risco de um indivíduo. A diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2016 já ressalta a importância

de conhecermos e avaliarmos os potenciais modificadores de risco CV ao se discutir estratégias de prevenção de DCV.

Dentre esses potenciais modificadores de risco, o ECG é particularmente atraente devido ao seu já conhecido potencial como marcador prognóstico em DCV (17-25), baixo custo e alta disponibilidade. Entretanto, sua aplicabilidade rotineira na estratificação de risco CV ainda é controversa. Questões como custo global, necessidade de melhor definição do valor prognóstico, do potencial em melhorar a acurácia da estratificação de risco, de padronização do seu uso e os inconvenientes advindos de alterações falso positivas devem ser melhor estudadas (26, 27).

Como mencionado anteriormente, a maior parte do conhecimento epidemiológico sobre DCV, advém de coortes internacionais, sobretudo conduzidas em populações norte americanas ou da Europa ocidental. Dessa maneira, fica ainda mais incerta a verdadeira acurácia da estimativa de risco CV em populações como a brasileira, devido a nossas particularidades raciais, geográficas e demográficas.

O ELSA-Brasil, iniciado em 2008, é um estudo de coorte que incluiu 15,105 funcionários públicos de 6 instituições brasileiras, cujo objetivo é investigar os fatores determinantes para o desenvolvimento de diabetes e DCV(28, 29). Nesse contexto estão sendo avaliados fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais que possam vir a interferir nesses desfechos (30, 31). O seguimento dos participantes combina contatos telefônicos anuais, com reexames e entrevistas a cada 3-4 anos (32). O ECG será avaliado ao longo desse estudo e, até o momento, foi obtido na linha de base do estudo e na onda de avaliação subsequente (32-35) em 2012-2014.

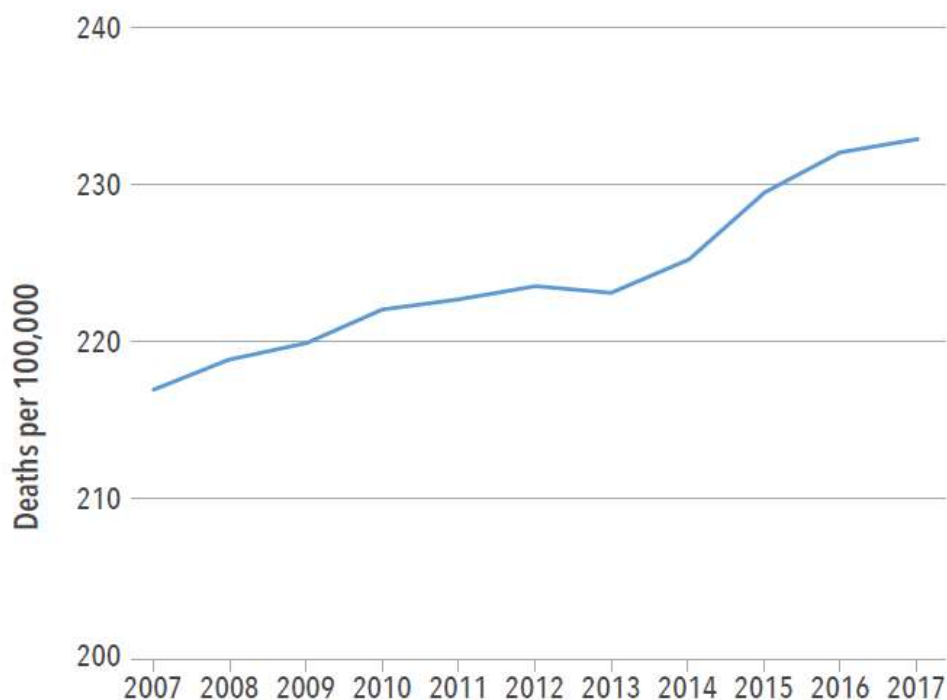
Por meio do ELSA-Brasil, criamos condições de melhor analisar e entender os determinantes de risco CV na população brasileira. Especificamente para o presente estudo, temos o interesse em avaliar o impacto prognóstico das AEM nas doenças do aparelho CV e também na mortalidade, seguindo a lógica de que o ECG permite a identificação de sinais subclínicos de adoecimento do aparelho cardiovascular. Ademais, com a disponibilidade de ECG seriados nessa população, temos ainda a oportunidade de estudar fatores determinantes para o surgimento de AEM novas, em participantes previamente livres das mesmas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 As doenças cardiovasculares no mundo e no Brasil

Nas últimas décadas, o processo de envelhecimento populacional, por aumento da longevidade e redução da taxa de natalidade, observado a princípio em países de alta renda, vêm ocorrendo também em países de baixa e média renda (1, 2). Essa transição epidemiológica mudou o perfil global de doenças, antes dominado por doenças infecciosas e materno-infantis e agora pelas doenças crônicas não transmissíveis. Com isso as DCV passaram a ganhar progressivamente, mais relevância no mundo moderno. A *figura 1* ilustra a tendência da mortalidade global por doenças cardiovasculares ao longo da última década (2007-2017) e a *figura 2* traz um comparativo entre a taxa de mortalidade por doença arterial coronariana em todo o planeta.

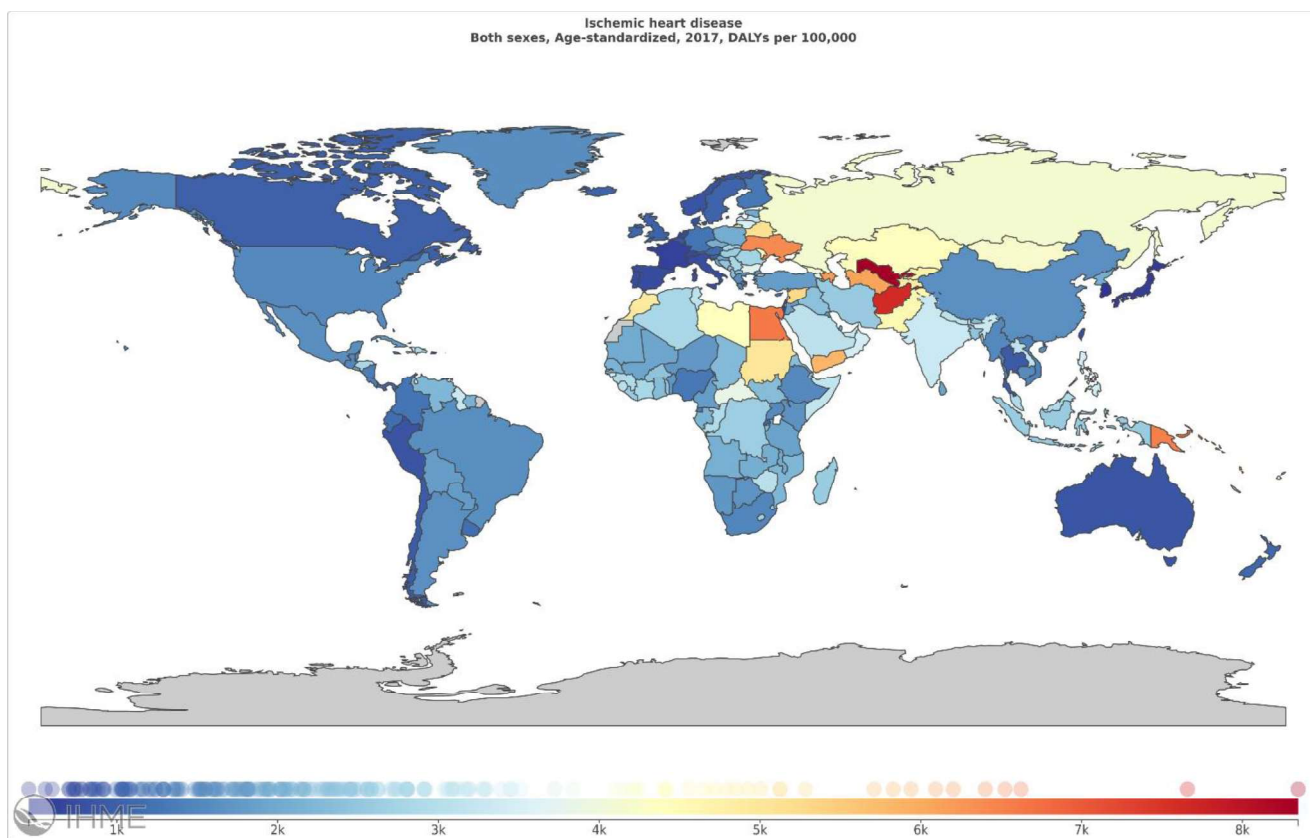
Figura 1: Taxa de Mortalidade Bruta Global por Doenças Cardiovasculares entre 2007 – 2017.



Death rate at all ages and for both sexes

Fonte: Institute for Health, Metrics and Evaluation. Disponível em Evaluation IHME. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet: IHME; 2018.

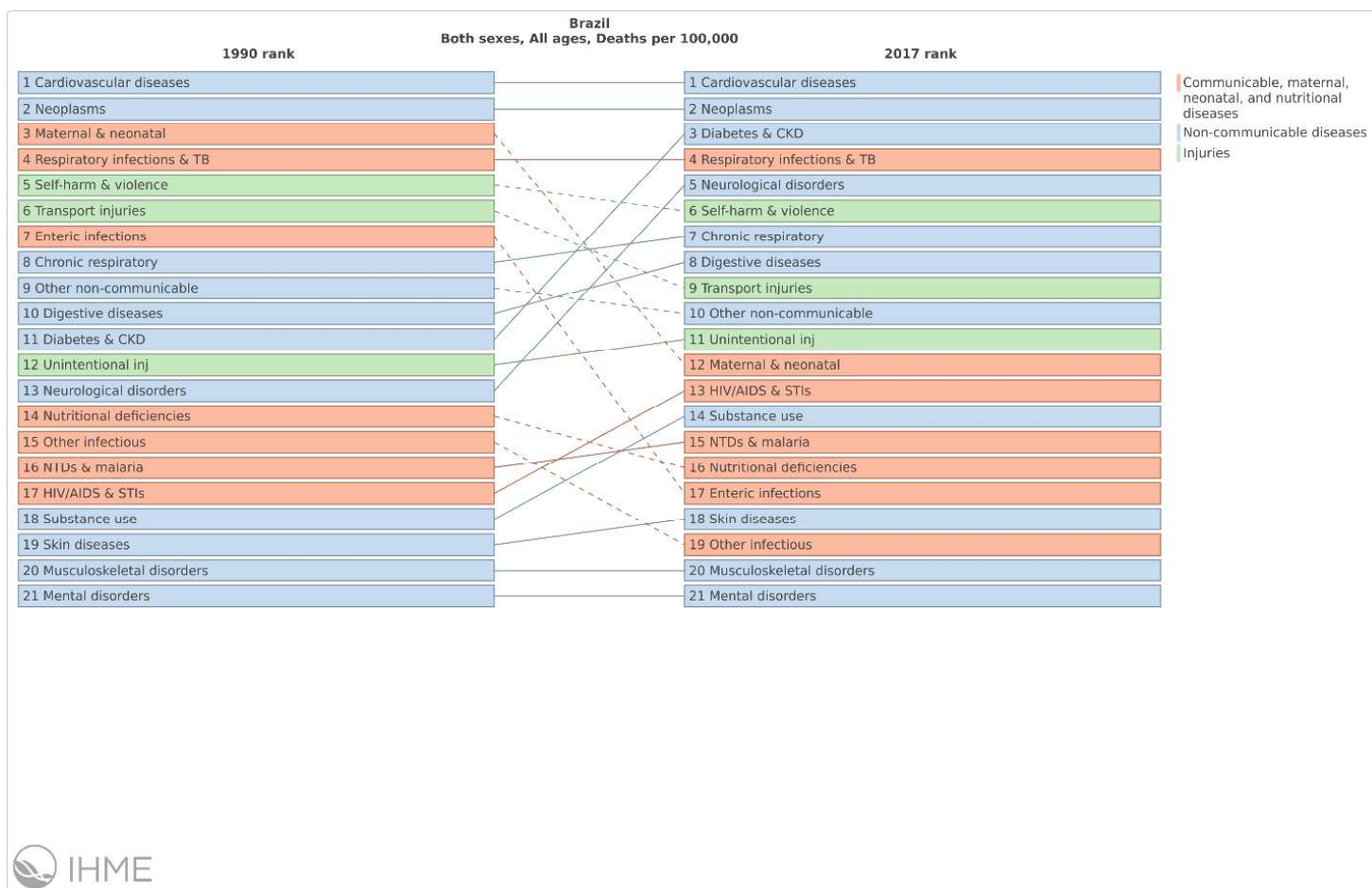
Figura 2: Taxa de mortalidade ajustada por idade por 100 mil habitantes em 2017, por doença arterial coronariana.



Fonte: Institute for Health, Metrics and Evaluation, disponível em <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>.

Também no Brasil, as doenças cardiovasculares se tornaram as principais causas de morbimortalidade (1, 2, 5). A *figura 3* mostra a evolução das principais causas de morte no Brasil de 1990 a 2017. Estima-se que que nos Estados Unidos da América (EUA), aproximadamente 630 mil pessoas morreram por doenças do aparelho CV em 2015, das quais 366 mil por doença arterial coronariana (8). Já no Brasil, o número de mortes por doenças cardiovasculares em 2017 é estimado em aproximadamente 384 mil pessoas (36).

Figura 3: Principais causas de morte no Brasil em 1990 e 2017, para todas as idades em ambos os sexos.



Fonte: Institute for Health, Metrics and Evaluation, disponível em <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare>

O impacto social das DCV é tremendo. No Brasil, elas são a principal causa de redução nos anos saudáveis de vida da população (“disability-adjusted life years” - DALY), sendo responsáveis por aproximadamente 14% do total de DALY. Esse valor supera, pela sua alta prevalência, até mesmo a perda de DALY por violência, mortes de trânsito e doenças do período neonatal, que tipicamente acometem indivíduos mais jovens (37). Soma-se a isso o alto custo para o tratamento dessas doenças. Estima-se que nos EUA, em 2035 o custo com o tratamento das DCV poderá atingir a impressionante cifra de 1,1 trilhão de dólares (USD) (38). No Brasil, a estimativa atual de custo gira em torno de 26 bilhões de USD (39).

Por essas questões, e levando-se em conta o enorme potencial de prevenção das DCV por meio do controle de fatores de risco (6, 7), torna-se imperativo que esforços sejam dirigidos para estratégias de redução da carga das DCV no mundo moderno. Porém, a melhor

definição dessas estratégias de prevenção, e a identificação de pacientes em risco, ainda são motivos de estudo e debate.

3.2 Estimativas de Risco da doença cardiovascular

Na definição de estratégias para a prevenção das DCV, as orientações quanto a adoção de hábitos de vida saudáveis deve ser oferecida a toda população, já sendo benéficas mesmo em uma fase da vida adulta tão inicial quanto aos vinte anos de idade. Até mesmo nesse momento, já há benefício de mudanças em prol de uma vida fisicamente ativa e livre do consumo do tabaco, por exemplo (40). Entretanto, ao passarmos para a adoção de estratégias mais complexas, como o uso de medicamentos hipolipemiantes para redução de risco de doenças vasculares, uma abordagem mais individualizada deve ser adotada. Na prática atual, para a melhor seleção desses indivíduos, devemos *a priori* prosseguir para a definição do risco cardiovascular dos mesmos (8, 9). Essa definição é feita por meio de calculadoras, que utilizam fatores de risco CV tradicionais [idade, perfil lipídico, pressão arterial, presença ou não de *diabetes mellitus* (DM)], para o estabelecimento de um risco futuro (tipicamente em 10 anos) de desenvolvimento de DCV (10-12). Essas calculadoras, por fim, classificam um indivíduo como sendo de baixo, intermediário ou alto risco para o desenvolvimento de DCV.

Por serem de fácil execução, esses modelos de cálculo de risco CV ganharam grande aceitação na prática clínica. Entretanto a capacidade preditiva dos mesmo é limitada, atingindo de maneira geral, uma estatística C não muito superior a 0,7, com tendência a superestimar o risco real (14, 15), tratando-se de modelos bons, mas não ótimos. Pela alta prevalência das DCV, é desejável um modelo com boa acurácia, já que um erro de classificação poderia, potencialmente, alocar um número alto de pessoas em uma categoria de risco não condizente ao seu risco real. Isso por sua vez, implicaria na instituição de estratégias de orientação e tratamento inadequadas. Sabemos que os pacientes de alto risco se beneficiam do controle mais agressivo dos fatores de risco enquanto os de baixo risco podem ser conduzidos de maneira mais leniente (8, 9). Como os pacientes de risco intermediário se situam no meio do espectro de benefício das duas estratégias (13), e portanto, tem a definição do cuidado ideal mais incerta, a identificação de pessoas que atualmente são consideradas como de risco intermediário, mas que na verdade possuem baixo ou alto risco também é importante.

Nesse sentido, esforços vêm sendo realizados no intuito de aprimoramento da predição e classificação de risco da população. Para isso, potenciais modificadores de risco CV não

tradicionais, vem sendo estudados. A importância da identificação e aprimoramento do uso desses modificadores no cálculo do risco cardiovascular é ressaltada pela diretriz europeia de prevenção de DCV e a *tabela 1* traz exemplos desses potenciais modificadores de risco (9, 16).

Tabela 1: Exemplos de modificadores de risco cardiovascular com potencial de reclassificação do risco

Status socioeconômico, isolamento social, falta de suporte social

História familiar de doenças cardiovasculares precoces

Obesidade/obesidade central

Escore de cálcio coronariano pela tomografia computadorizada

Visualização de placas ateroscleróticas em avaliação de carótidas

Índice tornozelo-braquial

Modificado de: 2016 European Guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Devido a sua ampla disponibilidade, baixo custo e correlação com eventos cardiovasculares futuros (17, 26, 41-44), o ECG também desponta como adjuvante promissor na prevenção das DCV.

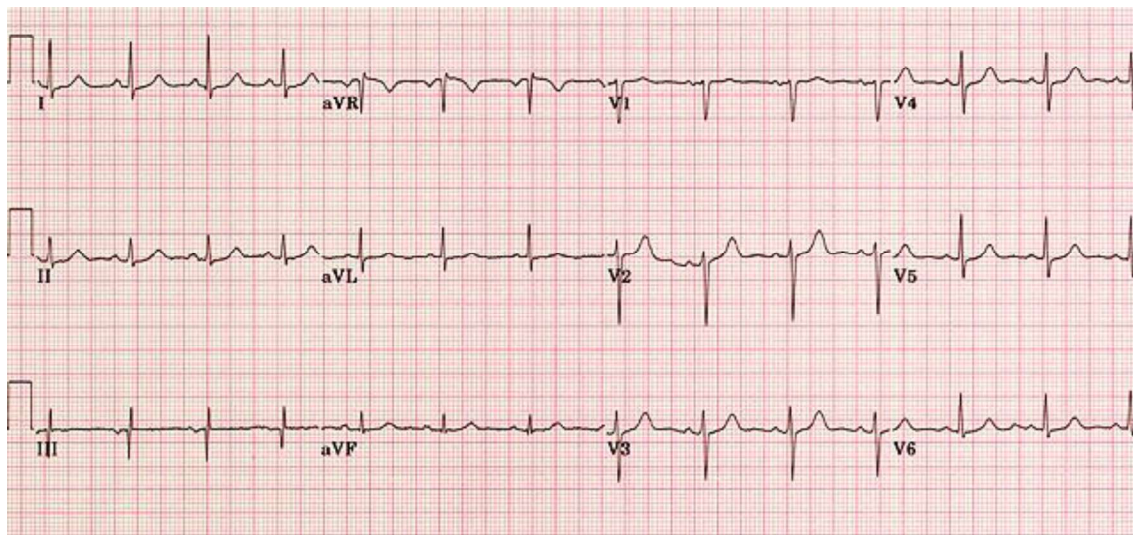
3.3 O eletrocardiograma

O ECG basal de 12 derivações é um dos exames mais frequentemente realizados na prática médica. É o teste fundamental para a análise de ritmo, do sistema de condução cardíaco e para avaliação de isquemia miocárdica. Mesmo com o extenso desenvolvimento tecnológico na propedêutica CV, o ECG ainda tem papel central na abordagem de sintomas importantes como dor torácica e síncope. É também extremamente útil na detecção de distúrbios hidroeletrólíticos, na monitorização do uso de alguns medicamentos e adjuvante no diagnóstico de doenças valvares e do pericárdio (45). Fundamentalmente, se traduz em um gráfico de voltagem em seu eixo vertical (registrada pela diferença de potenciais elétricos entre duas regiões do coração), pelo tempo em seu eixo horizontal (46).

Uma grande variedade de anormalidades ao ECG comumente ocorre em pacientes com cardiopatia: distúrbios da condução atrioventricular ou intraventricular, alterações inespecíficas da repolarização, sobrecargas atriais e ventriculares, batimentos prematuros e taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares (45). Essas alterações usualmente são manifestações inespecíficas de dano miocárdico, não se correlacionando necessariamente

com a etiologia da cardiopatia. Elas podem no entanto, como mencionado anteriormente, se correlacionar com o futuro surgimento de DCV clinicamente manifesta (17, 26, 41-44). A *figura 4* traz um exemplo de um traçado eletrocardiográfico normal.

Figura 4: Traçado eletrocardiográfico normal



Fonte: https://meds.queensu.ca/central/assets/modules/ts-ecg/normal_ecg.html

3.4 O eletrocardiograma em estudos populacionais

No âmbito dos estudos epidemiológicos, foi a partir dos anos 40, quando se publicaram os primeiros grandes estudos de epidemiologia cardiovascular (CV), que o ECG ganhou maior força e aceitação (47-51). A codificação e leitura desses exames se revelou, porém, desde o início, um novo desafio. Fez-se necessário o desenvolvimento de uma ferramenta que pudesse padronizar essa leitura, já que era sujeita a variações entre observadores e não havia uma codificação definida que fosse apropriada aos estudos populacionais. Nesse contexto, foi criado o CM, publicado em 1960, com o objetivo de fornecer um sistema objetivo de diagnósticos eletrocardiográficos, reprodutível e seguro, capaz de permitir a comparação de estudos epidemiológicos realizados em diferentes populações e países (50, 52-56).

Com a evolução tecnológica e a ampliação dos estudos de base populacional, que passaram a incluir um número cada vez maior de participantes, foram desenvolvidos sistemas com capacidade de transmissão dos traçados eletrocardiográficos pela internet. A análise manual dos ECG se tornou demasiadamente trabalhosa. Dessa maneira *softwares* que possibilitavam a análise e codificação automática dos traçados também precisaram ser desenvolvidos. Dentre os centros de leitura de ECG, já existentes desde o século passado,

podemos destacar atualmente os centros da Carolina do Norte, dos EUA na Universidade de Wake Forest, que utiliza o sistema EPICARE e o centro da Universidade de Glasgow, em Glasgow na Escócia, que utiliza o sistema CARE (57). Ambos os centros, já com experiência razoável nesse setor, utilizam softwares para análise do ECG. Dessa maneira, se possibilitou uma nova revolução tanto na eletrocardiografia, quanto nos estudos epidemiológicos (58).

Estabelecendo-se condições para a realização do ECG nesse tipo de estudo, seu uso foi se tornando mais frequente. O valor das alterações eletrocardiográficas na predição de eventos cardíacos maiores [infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVC) e morte de causa cardiovascular] pode ser mais bem avaliado nas décadas seguintes. Em 1978 foi publicada uma meta-análise envolvendo oito estudos populacionais iniciais, com um total de 8390 indivíduos do sexo masculino, em seguimento médio de oito anos (59). A importância das anormalidades ao ECG como marcadores de doença cardíaca subclínica e preditores de evento cardíaco maior pode ser confirmada. Mais recentemente outras coortes, já realizadas no contexto atual de melhoria na estratégia de prevenção primária de DCV incluindo a prevenção medicamentosa com hipolipemiantes (tendo as estatinas como classe principal), também confirmaram o poder do ECG em predizer eventos CV (18, 24, 60-66).

3.5 O Código de Minnesota

O CM em si não produz a interpretação do ECG, e sim classifica a morfologia dos traçados eletrocardiográficos baseado em critérios bem definidos (52). Segue como exemplo: Duração da onda Q [onda negativa, que é seguida de outra onda positiva (R) com amplitude] na derivação dII $> 40\text{ms}$ constitui o código 1-1-2 (posterior). Sendo assim, uma onda Q de duração inferior a 40ms, na derivação dII, constituirá um código diferente de 1-1-2. Os códigos do grupo 1 (que começam com o número 1), se referem a ondas Q de amplitude e duração variáveis em ordem hierárquica (quanto mais significativa a onda Q, mais próximo de 1-1-1 fica o código). Os códigos 1-1-x (em que $x = 1, 2 \dots 7$) geralmente representam ondas Q de maior magnitude e portanto, maior relevância clínica. Os códigos 1-2-y (em que $y = 1, 2 \dots 8$), também são considerados significativos e, por sua vez, mais significantes que os códigos 1-3-z (em que $z = 1, 2 \dots 6$), e assim por diante. A *tabela 2* traz a descrição do padrão de classificação pelo CM.

Tabela 2: Classificações usadas pelo Código de Minnesota

Código	Anormalidade do ECG
1-1-1 . . . 1-3-6	Onda Q
2-1 2-5	Desvio do eixo QRS
3-1 . . . , . . . 3-3	Ondas R de alta amplitude
4-1-1. . . . 4-4	Depressão da junção (J) e do segmento ST
5-1 5-4	Itens da onda T
6-1 6-8	Defeitos da condução A-V
7-1-1. . . . 7-8	Defeitos de condução ventricular
8-1-1 8-9	Arritmias
9-1 9-8-2	Miscelânea incluindo elevação do segmento ST(9-2)

Fonte: Macfarlane P. Minnesota coding and the prevalence of ECG abnormalities. Heart. 2000;84.

OBS: Os códigos 1, 4, 5, e 9-2 (elevação do segmento ST) são agrupados por derivações, resultando em 3 subclassificações de acordo com a parede analisada (anterolateral, posterior (inferior) e anterior).

Os códigos do grupo 1, exemplo atual, frequentemente são mapeados para o diagnóstico de infarto do miocárdio. O código 1-1-1, por exemplo, é considerado diagnóstico, enquanto o 1-3-4 pode ser interpretado como possível infarto do miocárdio. No entanto, o Código de Minnesota em si, não gera essa conclusão. De maneira similar, o código 5-2, referente a inversão da onda T em pelo menos 1mm, pode ser interpretado como um padrão que fornece evidência de doença isquêmica do coração em alguns estudos populacionais.

A classificação das alterações eletrocardiográficas entre maiores e menores possui importância prática, já que as primeiras possuem maior correlação com prognóstico CV do que as últimas (18, 24, 64, 66-69). Os critérios para essa classificação estão definidos em publicação específica sobre o tema (52). Essas definições seguem certa lógica clínica, e as AEM se traduzem por ondas Q maiores (1.1 e 1.2), depressão maior do segmento ST (4.1 e 4.1), inversão maior de onda T (5.1 e 5.2), bloqueios atrioventriculares (BAV) avançados (6.1 e 6.1), bloqueios completos de ramo E (BRE), direito (BRD) e inespecífico (7.1, 7.2 e 7.4) e finalmente, arritmias significativas como extrassístoles ventriculares, FA e/ou flutter atrial (8.1 e 8.3 respectivamente). A *tabela 3* traz os códigos referentes a AEM.

O benefício do CM está em sua capacidade já reconhecida de prover uma comparação objetiva entre achados nas várias populações permitindo, assim, que os dados sejam mais reprodutíveis e comparáveis aos de outros estudos. Entretanto, por ser pouco utilizado na prática clínica diária, boa parte dos cardiologistas não é familiarizada com o seu uso. O CM

permanece essencialmente inalterado desde sua criação. Apenas recentemente, houve uma tentativa de se produzir uma abordagem alternativa, feita por Rautaharju (um dos autores do Código de Minnesota original) e colaboradores (56).

Tabela 3: Alterações eletrocardiográficas maiores de acordo com o código de Minnesota

Alteração	Código de Minnesota
Alterações maiores de ondas Q (IAM antigo/prevalente)	1-1, 1-2
Alterações menores de onda Q <i>mais</i> alterações de ST-T (IAM prévio possível)	1-3 <i>mais</i> 4-1 ou 4-2 ou 5-1 ou 5-2
Alterações maiores de ST-T isoladas	4-1 ou 4-2 ou 5-1 ou 5-2
BRE completo	7-1
BRD completo	7-2
Bloqueio intraventricular inespecífico	7-4
BRD com bloqueio divisional anterossuperior	7-8
Padrão de Brugada	7-9
HVE <i>mais</i> alterações de ST-T	3-1 <i>mais</i> 4-1 ou 4-2 ou 5-1 ou 5-2
Prolongação maior do intervalo QT	QTI \geq 116%
FA/Flutter	8-3
Bloqueio AV de 3º grau	6-1
Bloqueio AV de 2º grau	6-2
Pré-excitação ventricular	6-4
Marcapasso artificial	6-8
Fibrilação/assistolia ventricular	8-2
Taquicardia supraventricular	8-4-2 ou 8-4-1 (se FC > 140)

IAM: Infarto agudo do miocárdio; BRE: Bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo; FA: fibrilação atrial; AV: atrioventricular; QTI: Índice QT; FC: frequência cardíaca.

Modificado de: The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: Standards and Procedures for Measurement and Classification. Second Edition. Springer

3.6 Prevalência e incidência de alterações eletrocardiográficas no Brasil e no mundo

Para melhor explorar a relação das alterações eletrocardiográficas com a DCV, é importante entender a relevância dessas alterações no Brasil e no mundo. O ELSA-Brasil, já em andamento desde 2008, permitiu que se estimasse a prevalência dessas alterações nessa amostra da população brasileira (34). A *tabela 4* traz essa prevalência e a comparação entre homens e mulheres.

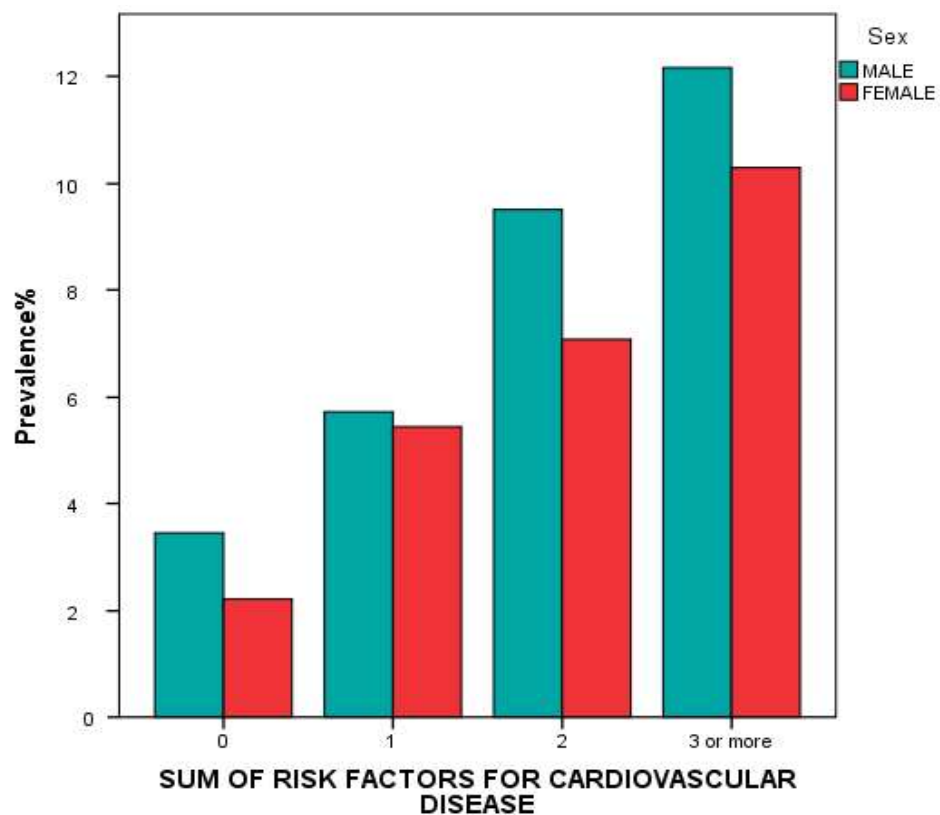
Tabela 4: Prevalência e relação de AEM de acordo com o sexo.

Alterações maiores (CM)	Homem(%) n=6608	Mulher (%) n=7816	P	OR (IC 95%)
Ondas Q maiores	3,3	1,3	<0,001	2,1 (1,7-2,7)
Ondas Q menores mais alterações de ST-T maiores	0,3	0,2	0,029	2,1 (1,1-4,1)
Alterações de ST-T maiores isoladas	3,9	3,9	0,968	1,0 (0,8-1,2)
Hipertrofia ventricular esquerda mais alterações de ST-T	0,7	0,3	0,003	2,1 (1,3-3,4)
Bloqueio de ramo esquerdo completo	0,5	0,4	0,288	1,3 (0,8-2,1)
Bloqueio de ramo direito completo	2,6	0,8	<0,001	3,3 (2,5-4,4)
Bloqueio intraventricular não específico	1,0	0,2	<0,001	4,8 (2,8-8,2)
Bloqueio de ramo direito mais bloqueio divisional anterossuperior esquerdo	<0,001	0	0,096	8,2 (0,4-160,4)
Anormalidades maiores da condução atrioventricular	0	0		
Fibrilação/flutter atrial	0,5	0,2	0,020	2,0 (1,1-3,6)
Prolongamento maior do intervalo QT (QTI \geq 116%)	0,7	1,7	<0,001	0,4 (0,3-0,6)
Marcapasso artificial	0,1	<0,001	0,343	2,0 (0,5-8,2)
Pré-excitação	0,1	<0,001	0,547	1,6 (0,4-7,1)
Taquicardia supraventricular	0	0		
Qualquer alteração maior	11,3	7,9	<0,001	1,5 (1,33-1,66)

Fonte: Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort Study), Am J Cardiol, Pinto-Filho et al.

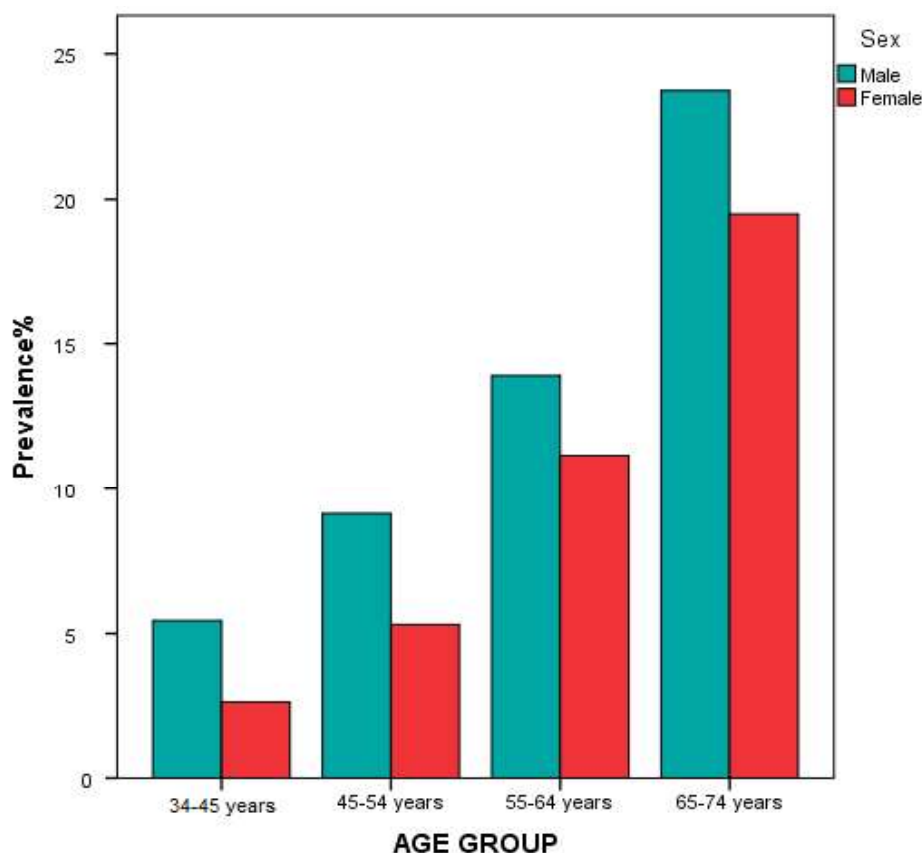
É digno de nota, que tais alterações se tornam mais prevalentes a medida que os participantes acumulam fatores de risco para DCV, tanto em homens quanto em mulheres, como ilustra a *figura 5*. Na *figura 6*, podemos perceber, que a prevalência das AEM também aumenta com a idade.

Figura 5: Prevalência de alterações maiores estratificados por números de fatores de risco para DCV.



Fonte: Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort Study), Am J Cardiol, Pinto-Filho et al.

Figura 6: Prevalência de alterações maiores estratificados por grupos de idade.



Fonte: Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort Study), Am J Cardiol, Pinto-Filho et al.

Padrões semelhantes podem ser observados em outros países. Dennes e colaboradores, descreveram a prevalência de alterações eletrocardiográficas em latinos e hispânicos residentes nos EUA (70). Em seu trabalho, as alterações eletrocardiográficas também foram mais prevalentes com o aumento da idade e dos fatores de risco para DCV. Participantes do sexo masculino sem fatores de risco para DCV, tiveram a prevalência de 6,22% para qualquer alteração maior, enquanto aqueles com 3 ou mais fatores de risco tiveram a prevalência de 11,96% com um valor $p < 0,0001$. O aumento da prevalência com a idade também foi notável: 4,5% em homens entre 30-39 anos e 18,9% entre 60 e 69 anos. Prineas e colaboradores realizaram investigação semelhante em americanos brancos e negros, mas em seu estudo encontrou prevalência de alterações eletrocardiográficas mais altas do que nos outros estudos citados (*tabela 5*). No entanto, manteve-se o mesmo padrão da relação com fatores de risco CV e idade. A presença de DM levou a um Odds ratio (OR) de 1.52 [Intervalo de confiança (IC) 95% 1,28-1,82] e HAS de 1,35 (IC 95% 1,18-1,55) (71).

Tabela 5: Prevalência de alterações eletrocardiográficas maiores em brancos e negros norte americanos, estratificados por grupo de idade e sexo.

Anormalidade	N	%	Brancos (12.369, 59%)				Negros (8.693, 41%)			
			Homem <65 N:2.394	Homem ≥65 N:2.658	Mulher <65 N:3.909	Mulher ≥65 N:3.408	Homem <65 N:1.592	Homem ≥65 N:1.168	Mulher <65 N:3.361	Mulher ≥65 N:2.472
Ondas Q maiores (MC 1.1, 1.2)	2.738	11,2	11,6	20,4	6,9	14,4	12,1	17,6	7,8	13,8
Alterações de ST maiores (MC 4.1, 4.2)	1.952	6,8	4,9	9,6	4,7	10,6	9,3	16,5	7,0	15,0
Alterações de T maiores (MC 5.1, 5.2)	5.234	19,1	11,3	24,3	16,8	29,7	21,4	33,5	21,4	34,4
Alterações de condução AV (MC 6.1, 6.2, 6.4, 6.8)	998	3,9	2,6	14,9	1,0	5,8	3,6	12,2	1,6	4,4
Bloqueio de ramo esquerdo (MC 7.1)	293	1,2	0,3	2,7	0,6	3,1	0,4	1,1	0,3	2,4
Bloqueio de ramo direito (MC 7.2)	726	2,7	2,8	9,4	0,6	3,8	1,8	7,4	0,7	4,4
Bloqueio intraventricular inespecífico (MC 7.4)	140	0,6	0,6	2,3	0,1	0,9	0,5	1,3	0,1	0,4
Fibrilação atrial (MC 8.3)	277	1,2	0,4	5,2	0,2	2,6	1,0	1,8	0,02	1,0
Ritmo supraventricular (MC 8.4)	116	0,4	0,2	0,9	0,2	0,7	0,2	0,7	0,4	0,7
Total	6.790	28,2	23,2	37,1	25,4	35,7	28,8	37,4	28,4	34,9

MC: Código de Minnesota; AV: atrioventricular

Modificado de: Prineas et al. United States national prevalence of electrocardiographic abnormalities in black and white middle-age (45- to 64-Year) and older (\geq 65-Year) adults (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study) *Am J Cardiol.*

No estudo Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, coorte também de participantes residentes nos EUA, AEM e menores estiveram associadas a componentes da síndrome metabólica (72).

Podemos assim, traçar uma relação entre fatores que comumente contribuem para a morbimortalidade CV (idade e fatores de risco tradicionais), e alterações eletrocardiográficas

(principalmente maiores) pelo CM. Para uma melhora compreensão da relação temporal entre elas, estudos de incidência de AEM também devem ser explorados.

Soliman e colaboradores estudaram a progressão de alterações eletrocardiográficas em indivíduos com DM tipo 1, em um seguimento de 16 anos (73). A ocorrência de AEM novas foi maior nos pacientes maiores de 40 anos, comparados aos com menos de 40 (18% versus 11,1%), assim como nos com hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 8\%$ comparados aos com HbA1c $< 8\%$ (15,8 versus 10,5%). Outros fatores de risco também associados a ocorrência de AEM novas, mesmo após ajuste por modelos multivariados foram tabagismo: Hazard Ratio (HR) 1,75 (IC 95% 1,22-2,53) e pressão arterial sistólica: HR 1,03 (IC 95% 1,01–1,05).

3.7 Alterações eletrocardiográficas e risco cardiovascular

Tendo em vista a associação das AEM com fatores de risco para DCV, e o papel dessas alterações como possíveis marcadores de lesões cardíacas em estágio subclínico, é de suma importância que exploremos o seu significado prognóstico em pacientes livres de DCV clinicamente manifesta. Esta questão vem sendo explorada em diversas coortes, predominantemente nos EUA, mas também se estendendo a outros países. As variáveis eletrocardiográficas a serem analisadas e os desfechos de interesse variaram entre os estudos, assim como a idade e o perfil da população analisada. A *tabela 6* traz o resumo desses estudos (17, 18, 21, 23, 24, 66, 69, 74, 75).

Tendo em vista o impacto prognóstico de alterações eletrocardiográficas em desfechos CV, outros autores buscaram ainda avaliar o poder do ECG em aprimorar as ferramentas de estimativa de risco CV. Tan e colaboradores propuseram, em 2009, um escore em que a presença de alterações eletrocardiográficas era usada para o cálculo de risco CV futuro (76). Nesse trabalho demonstraram que a somatória das alterações eletrocardiográficas leva a aumento progressivo do risco cardiovascular. A presença de 5 ou mais alterações chegou a atingir, por exemplo, um HR de 6 em escore ajustado por idade, para o desfecho de mortalidade CV. As alterações utilizadas não advieram de nenhum padrão de laudo específico, mas são variáveis comumente utilizadas na prática clínica. Foram elas: hipertrofia ventricular esquerda (HVE), BRE, BRD, FA, IAM, etc. Já Jørgensen e colaboradores demonstraram que, em participantes do *Copenhagen Heart Study* acima de 65 anos, incorporar alterações eletrocardiográficas (baseadas no CM) aos escores de *Framingham* e ao *SCORE* europeu levaria a uma melhoria na reclassificação dos participantes, de 7,1% (IC 95% 6,7-9,0) para eventos fatais e 4,2% (IC 95% 3,5-5,6) para

eventos não fatais. A derivação desses dados foi validada internamente por meio de *bootstrapping* (62). Por outro lado, Groot e colaboradores, em uma coorte holandesa (44), conseguiram uma melhora no NRI apenas modesta e não significativa, ao incorporar sobre o *SCORE* europeu, a presença de alterações eletrocardiográficas predeterminadas (IAM e FA). O NRI obtido foi de apenas 1,0% para IAM ao ECG (IC 95% 3,2-6,9) e 0,5% para FA (IC 95% -3,5-3,3) sem melhoria na estatística C obtida.

Tabela 6: Descrição de estudos avaliando o impacto prognóstico de variáveis eletrocardiográficas em desfechos cardiovasculares

Estudo	População Estudada	Variável eletrocardiográfica utilizada	Desfecho de Interesse	Resultados
2006 Jimenez-Corona e colabora-dores (69)	1.605 Indígenas PIMA (homens e mulheres), dos EUA, portadores de DM2, ≥ 35 anos de idade. <i>Follow up</i> de 14 anos	AEM ou menores pelo CM	Mortalidade por doença cardiovascular ou doença coronariana	AEM apresentaram aumento de risco em modelo multivariado. HR 1,83(IC 95% 1,21-2,76) para morte CV e 2,12(IC 95% 1,26-3,57) para morte por doença coronariana
2006 Machado e colabora-dores (24)	15.792 homens e mulheres americanos, de 45-64 anos, brancos e negros. <i>Follow up</i> de 11,6 anos.	Alterações de ST-T, ondas Q, HVE, pelo CM ou não.	Morte CV ou doença arterial coronariana incidente	HR 1,98(IC 95% 1,43-2,92) para HVE pelo critério de Cornell, HR 2,12 (IC 95% 1,58-2,83) para inversão maior de onda T pelo CM, HR 2,31(IC 95% 1,24-4,30) para HVE com padrão de <i>strain</i> em mulheres negras, 6,50(IC 95% 3,33-12,71) em homens brancos. Em modelo multivariado
2006 Rautaharju e colaboradores (23)	38.283 mulheres do Women's Health Initiative (americanas), idade média 62 anos, <i>follow up</i> 9,2 anos.	Variáveis relacionadas a despolarização e repolarização ventricular, não relacionadas ao CM	Mortalidade or DCV, eventos coronarianos fatais e não fatais	Em modelo multivariado, o ângulo QRS/T aberto gerou HR 1.90 (IC 95% 1.50-2.42) e IAM definido pelo ECG HR 1.62 (IC 95% 1.29-2.03)
2007 Denes e colaboradores (66)	14.749 mulheres pós menopausa, assintomáticas, do Women's Health Initiative (americanas), idade média de 62,2 anos, com <i>follow up</i> de 5,2 anos.	AEM e menores pelo CM	IAM fatal ou não fatal, revascularização ou AVE	HR 1,55(IC 95% 1,14-2,11) para alterações menores, 3,01(IC 95% 2,03-4,46) para alterações maiores, 2,60(IC 95% 1,08-6,27) para alterações incidentes, em modelo multivariado.
2011 Rumana e colabora-dores (75)	Coorte japonesa com 2.854 homens, 4.156 mulheres, idade média de 48,5 anos, <i>follow up</i> de 21,2 anos	Alterações de ST-T isoladas, aumento de onda R isolada, alterações de ST-T com aumento de onda R	Mortalidade por DCV, doença coronariana ou AVE	HR alterações ST-T e aumento de R, mortalidade DCV: 1.95 (IC 95% 1.25-3.04) homens e 2.68 (IC 95% 1.81-3.97) mulheres.

2012 Auer e colaboradores (74).	2192 homens e mulheres entre 70 a 79 anos de idade, negros e brancos, americanos, <i>follow up</i> de 6,4 anos	AEM e alterações menores, pelo CM	Mortalidade por qualquer causa ou evento coronariano incidente	Aumento de risco para doença coronariana após modelo multivariado. HR 1,35(IC 95% 1,02-1,81) para alterações menores e HR 1,51(IC 95% 1,20-1,90) para AEM
2013 Badheka e colaboradores (21)	8.527 homens e mulheres americanos, com idade média de 60,5 anos, com <i>follow up</i> de 12,5 anos	Duração do complexo QRS, definida em quartis (61-89/90-97/98-105/106-209)	Mortalidade CV	BRE, BRD foram associados independentemente ao desfecho de interesse. Independente da morfologia, o quartil com maior duração de QRS apresentou maior mortalidade do que o menor quartil (HR 1,3 IC95% 1,01-1,7)
2014 Shafiee e colaboradores (18).	247 participantes do Iran, idade média de 76,7 anos, <i>follow up</i> 3.2 anos	Alterações eletrocardiográficas maiores pelo CM	DCV e mortalidade por qualquer causa	Em modelo multivariado, AEM estiveram associadas ao desfecho de interesse HR 3,12 (IC 95% 1,02-9,57) para morte CV, HR 2,45 (IC 95% 1,23-4,85) para mortalidade geral
2016 Rezaeian e colaboradores (17)	6.765 participantes assintomáticos, homens e mulheres, americanos, de raças diversas, idade média de 60 anos.	Alterações eletrocardiográficas maiores ou menores pelo CM	Mortalidade por DCV, IAM, AVE ou ICC novas.	As AEM e menores estiveram associadas aos desfechos de interesse, de maneira independente, após ajustes por modelo multivariado.

EUA: Estados Unidos da América; DM2: *Diabetes Mellitus* tipo 2; CM: código de Minnesota; AEM: alterações eletrocardiográficas maiores; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio; ECG: eletrocardiograma; AVE: acidente vascular encefálico; CV: cardiovascular; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; IC: insuficiência cardíaca

Neste estudo, as variáveis eletrocardiográficas utilizadas, advieram de outro sistema de classificação, o “Modular ECG Analysis System”, que, em sua via final, também utiliza alterações clinicamente conhecidas. São elas: IAM definido pelo ECG, HVE, FA, BRE, BRD, alterações do segmento ST-T, BAV de segundo e terceiro grau. Além disso, este estudo recrutou um número menor de participantes (2.370), com uma média de idade menor (48 anos). Nesse cenário, o ECG não teve poder para reclassificar os participantes. Em publicação no *JAMA Cardiology* em 2016 (43) Shah e colaboradores realizaram uma abordagem diferente: utilizaram mensurações eletrocardiográficas (eixo das ondas P, R, e T; FC; duração do complexo QRS; e duração dos intervalos PR e QT) e concluíram, nessa

coorte de 3640 participantes recrutados entre 1971 e 1975, com idade média de 55 anos, que, ao incluir as variáveis: FC, eixo de onda T e intervalo QT, ao escore de *Framingham*, obtêm-se melhoria estatisticamente significativa na estatística C (de 0,76 para 0,80). Tais achados passaram por validação externa em outra coorte, sendo confirmados.

Finalmente, no intuito específico de estimar risco para incidência de insuficiência cardíaca (ICC), ambas de fração de ejeção reduzida e preservada, em dez anos, Khan e colaboradores obtiveram uma nova equação de risco, nomeada Pooled Cohort equations to Prevent Heart Failure (PCP-HF) (41). O estudo incluiu 11.771 participantes, dentre homens e mulheres, brancos e negros na coorte de derivação, com idade média de 49,4 anos (negros) e 53,6 (brancos). Outras duas coortes foram utilizadas para validação externa. Dentre as variáveis incluídas nesse novo escore, está incluída a duração do complexo QRS. Observa-se em média uma estatística C superior a 0,80, que é superior à obtida pelas equações de risco tradicionais, que giram em torno de 0,70 (14, 15). Entretanto, cabe mencionar que o desfecho avaliado foi especificamente ICC e não DCV total.

Considerando tais achados, podemos apontar uma tendência comum: alterações eletrocardiográficas (incluindo alterações maiores classificadas pelo CM), têm a capacidade, como marcadores isolados, de predizer o risco para eventos CV. Potencialmente, podem também aumentar a acurácia dos escores de risco tradicionais, que levam em conta sobretudo, fatores de risco CV já bem estabelecidos (62, 64, 66). Todavia, nota-se ausência de consenso na definição de variáveis eletrocardiográficas com maior utilidade para a avaliação de risco CV. Soma-se a isso, a variabilidade entre estudos, nas definições escolhidas para “alterações eletrocardiográficas”, definição essa nem sempre prática do ponto de vista clínico. Além disso, a recalibração observada nos escores de risco tradicionais, foi, em geral, apenas modesta. Todos esses fatores contribuem para que ainda seja incerto o papel do ECG na avaliação de risco CV. Dessa maneira, limitações se impõem para seu uso liberal como ferramenta de *screening* na prática clínica. Ao encontro dessa ideia, a *United States Preventive Services Taskforce* (USPSTF) ainda define como incerto o papel do ECG para o rastreio de DCV (26).

3.8 O ECG no ELSA-Brasil

Como mencionado, os estudos acerca do papel do ECG para a prevenção e identificação de DCV foram conduzidos, em sua grande maioria, nos EUA e Europa, e em menor número, na Ásia (18, 24, 61, 64, 65, 68, 69, 75, 77). Apesar da haver consistência no fato de que a presença de alterações eletrocardiográficas traz informações prognósticas sobre

as DCV nas diferentes raças, e em ambos sexos, é fundamental obter informações que, de maneira mais confiável, reflita o perfil da população brasileira. O viés da raça impossibilita que os achados em estudos anteriores sejam aplicados, sem ressalvas, em países com origem étnica/racial substancialmente diferente. Até o presente momento, não encontramos estudos referentes ao valor prognóstico das alterações eletrocardiográficas no Brasil ou na América Latina.

O ELSA-Brasil oferece, portanto, a possibilidade de gerar informações eletrocardiográficas de adultos brasileiros, uma população ainda não devidamente estudada. A descrição dessa população em sua linha de base já foi realizada, em trabalho prévio. Esse trabalho nos permitiu compreender melhor a relação das AEM com raça, idade, sexo e fatores de risco para DCV (34). Foi possível também, por meio dessa análise inicial, definir os valores de normalidade dos parâmetros eletrocardiográficos para a amostra avaliada (35).

No momento atual, com o acompanhamento da coorte e a disponibilidade dos dados de mortalidade e DCV, o impacto das AEM (pelo CM), quando presentes nos participantes do ELSA-Brasil, na linha de base do estudo, poderão ser avaliados. Soma-se a isso a possibilidade de avaliar se essas AEM, quando aplicadas ao escore de risco cardiovascular (SCORE), possibilitariam a reclassificação do risco desses indivíduos.

A repetição dos exames realizados na linha de base (incluindo o ECG) possibilita ainda a análise de determinantes do surgimento de novas AEM.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Principal

Avaliar o valor prognóstico de AEM, presentes na linha de base, em participantes do estudo ELSA-Brasil, para o desfecho primário de mortalidade geral e cardiovascular.

4.2. Objetivos Específicos

- Determinar o impacto de AEM como marcadores independentes de morbimortalidade cardiovascular, criando-se um modelo de regressão que também leva em conta fatores de risco cardiovascular tradicionais
- Avaliar o impacto prognóstico de cada AEM específica

- Avaliar o aumento da acurácia na predição de risco cardiovascular, com o uso do ECG em adição ao escore de risco calculado pelo SCORE, por meio do cálculo da estatística C e do índice de reclassificação líquida (NRI) do novo modelo de regressão
- Avaliar determinantes de incidência de AEM e sua relação com variáveis sociodemográficas e fatores de risco cardiovasculares nos participantes do estudo ELSA-Brasil.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Participantes

O ELSA-Brasil é um estudo de coorte, prospectivo, multicêntrico, iniciado em 2008, que acompanha funcionários não terceirizados de seis universidades (Universidades federais da Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, e Rio Grande do Sul, Universidade de São Paulo, CEFET-MG) e 1 instituto de pesquisa (Fundação Oswaldo Cruz), de ambos os sexos, com idade entre 35 a 74 anos visando contribuir para o conhecimento sobre o desenvolvimento e progressão de doenças crônicas, (em particular o DM e a DCV). Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: participantes grávidas, diagnóstico de doença com prognóstico de sobrevida inferior a cinco anos, dificuldade cognitiva para a entrevista, afastamento prolongado por doença, participantes com interesse em mudança de emprego nos dois anos seguintes, recusa em realizar o exame após explicação padronizada (28). A inclusão dos participantes se deu entre 2008 e 2010, na estruturação da linha de base, em que foram obtidas uma série de variáveis demográficas, sociais, antropométricas e biológicas de todos participantes, incluindo o ECG. O protocolo do estudo pode ser obtido com maiores detalhes em publicação prévia (28-31). Foram recrutados ao todo, 15105 participantes. Entre setembro de 2012 a setembro de 2014, parte dos exames realizados (dentre eles o ECG), foram repetidos em todos os participantes, constituindo a segunda onda de exames, mensurações e entrevistas. A mesma rotina foi repetida entre março de 2017 a dezembro de 2018 (78).

O estudo atual, também de natureza prospectiva, foi conduzido no Centro de Investigação ELSA de Minas Gerais (ELSA-MG), onde está estruturado o centro de leitura de ECG (33), mas inclui todos os participantes do ELSA-Brasil. Os critérios de exclusão para este estudo foram a ausência de ECG válido e de DCV prevalente na linha de base do estudo. Com isso, atingiu-se o número de 13428 participantes. O tempo médio de seguimento obtido foi de 8 (\pm 1) anos.

5.2 Variáveis

O valor prognóstico das alterações eletrocardiográficas foi avaliado apenas para desfechos fatais. As variáveis dependentes “mortalidade por qualquer causa” e “mortalidade por doenças cardiovasculares” foram utilizadas. Cabe ainda ressaltar que as variáveis descritas a seguir foram obtidas na linha de base do estudo (onda 1), exceto os referentes ao ECG, que também foram obtidas de maneira prospectiva em uma segunda onda de exames, em 2012 e 2013, para análise de incidência.

Foram considerados portadores de DCV, os participantes com insuficiência cardíaca, doença infarto do miocárdio prévio, revascularização coronariana ou AVE autorreferidos e os participantes com onda Q patológica pelo ECG obtido na linha de base.

As variáveis eletrocardiográficas de interesse (explicativas para o objetivo de impacto prognóstico do ECG e resposta para a análise de incidência) foram:

- Presença de alteração maior ao ECG pelo CM

- Alterações maiores específicas (ondas Q maiores, depressão maior do segmento ST, inversão maior de onda T, hipertrofia ventricular com alterações de ST-T, BAV avançados, BRE, BRD, BRD associado a bloqueio divisional anterossuperior e bloqueio intraventricular inespecífico, FA ou flutter atrial, presença de marcapasso artificial, pré-excitação, taquicardias ventriculares ou supraventriculares e prolongamento maior do intervalo QT).

Os participantes foram classificados pela ausência de fatores de risco para DCV ou pela sua presença (um, dois, três ou mais fatores de risco). Os seguintes fatores de risco para DCV foram considerados (4, 5, 51):

- HAS (Pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg, ou relato pelo participante do diagnóstico de HAS ou se o participante estiver em tratamento para HAS).

- DM (Diagnóstico definido ou tratamento para DM ou glicohemoglobina $>6,5\%$ ou glicemia em jejum >126 mg/dl ou glicemia pós-prandial >200 mg/dl).

- Dislipidemia (níveis de colesterol total >240 mg/dl, colesterol de baixa densidade (LDL) >160 mg/dl ou de alta densidade (HDL) <40 mg/dl, ou estar em tratamento para dislipidemia).

- Obesidade (índice de massa corpórea ≥ 30 Kg/m²)

- Tabagismo atual.

O risco atribuído às AEM também foi avaliado ao longo das categorias de risco CV definidas pelo SCORE. São considerados de baixo risco CV os indivíduos com um SCORE $< 1\%$, de risco intermediário se $\geq 1\%$ e $< 5\%$ e de alto risco se ≥ 5 . Os pontos de corte para alto risco pelo SCORE são mais quando comparados aos riscos derivados das coortes

americanas. O principal motivo é que o SCORE é usado para a predição de eventos cardiovasculares fatais, enquanto a PCE e o score de *Framingham* também avaliam eventos não fatais (10-12). A calculadora de risco SCORE, quando aplicada na população europeia tem calibração diferente para países com perfis de risco diferentes. Via de regra, países do leste europeu são considerados de alto risco basal e da Europa ocidental como de baixo risco basal (12). Para o calcula na nossa coorte utilizamos a referência mais aproximada ao dos países ocidentais.

Outras covariáveis utilizadas foram:

- Idade (em anos)
- Raça (por cor da pele autorreferida de acordo com questionário ao padrão do IBGE)
- Sexo
- Escolaridade (como substituto para status socioeconômico, classificada em anos de estudo)
- Frequência cardíaca (FC) obtida pelo ECG

5.3 Obtenção do ECG

A coleta de dados se deu nos Centros de Investigação ELSA. Nas onda 1 e 2, foram obtidos traçados de ECG de 12 derivações utilizando o aparelho digital (Atria 6100, Burdick, Cardiac Science Corporation, Bothel, WA, USA) com leitura automatizada da frequência cardíaca, duração, amplitude e eixos das ondas P, QRS e T, além dos intervalos QT, QTc e da dispersão de QT. Os eletrocardiogramas foram transmitidos do eletrocardiógrafo Atria 6100 para um servidor do Centro de Leitura em Eletrocardiografia, localizado no CL-ELSA/MG, onde foram armazenados para posterior análise em sistema de gerenciamento de eletrocardiogramas Pyramis (versão 6.2.b, Cardiac Science Corporation, Bothel, WA, USA, *Figura 7*) (33, 52), com possibilidade de edição do traçado e mensuração dos intervalos batimento a batimento. As definições de alterações maiores e menores foram feitas através do CM, já validado internacionalmente com revisão manual dos ECG codificados com códigos compatíveis com alterações eletrocardiográficas maiores (50, 52). A leitura e classificação dos eletrocardiogramas pelo CM, como já descrito anteriormente, foi centralizada no ELSA MG.

Na ocasião da terceira onda de entrevista e exames do ELSA-Brasil, iniciada em 2017, já com nove anos de condução do estudo, o processo de obtenção e transmissão do ECG foi atualizado para fins de melhoria na eficácia da transmissão e armazenamento dos exames. O eletrocardiógrafo TEB (tecnologia eletrônica brasileira) ECGPC® passou a ser utilizado, por

prover comunicação direta com a rede de telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG, aonde está montado o centro de leitura de ECG. A telessaúde do Hospital das Clínicas utiliza uma plataforma própria de telediagnóstico, do Sistema Integrado de Gestão de Serviços de Telessaúde (SIGTEL) (figura 8). Com a transmissão direta e automática para essa plataforma, o risco de perda de exames pode ser reduzido para virtualmente zero. Soma-se a isso a maior facilidade e praticidade de visualização do traçado e realização de medidas pelo SIGTEL, justificando, portanto, a mudança. Apesar da troca do eletrocardiógrafo utilizado, a técnica de obtenção dos traçados foi a mesma, assim como se manteve a mesma estrutura de coordenação e leitura dos ECG. Os traçados obtidos nessa terceira onda ainda estão passando por processo de análise final, não estando disponíveis no momento.

Figura 7: Apresentação do sistema de gerenciamento de ECG Pyramis®

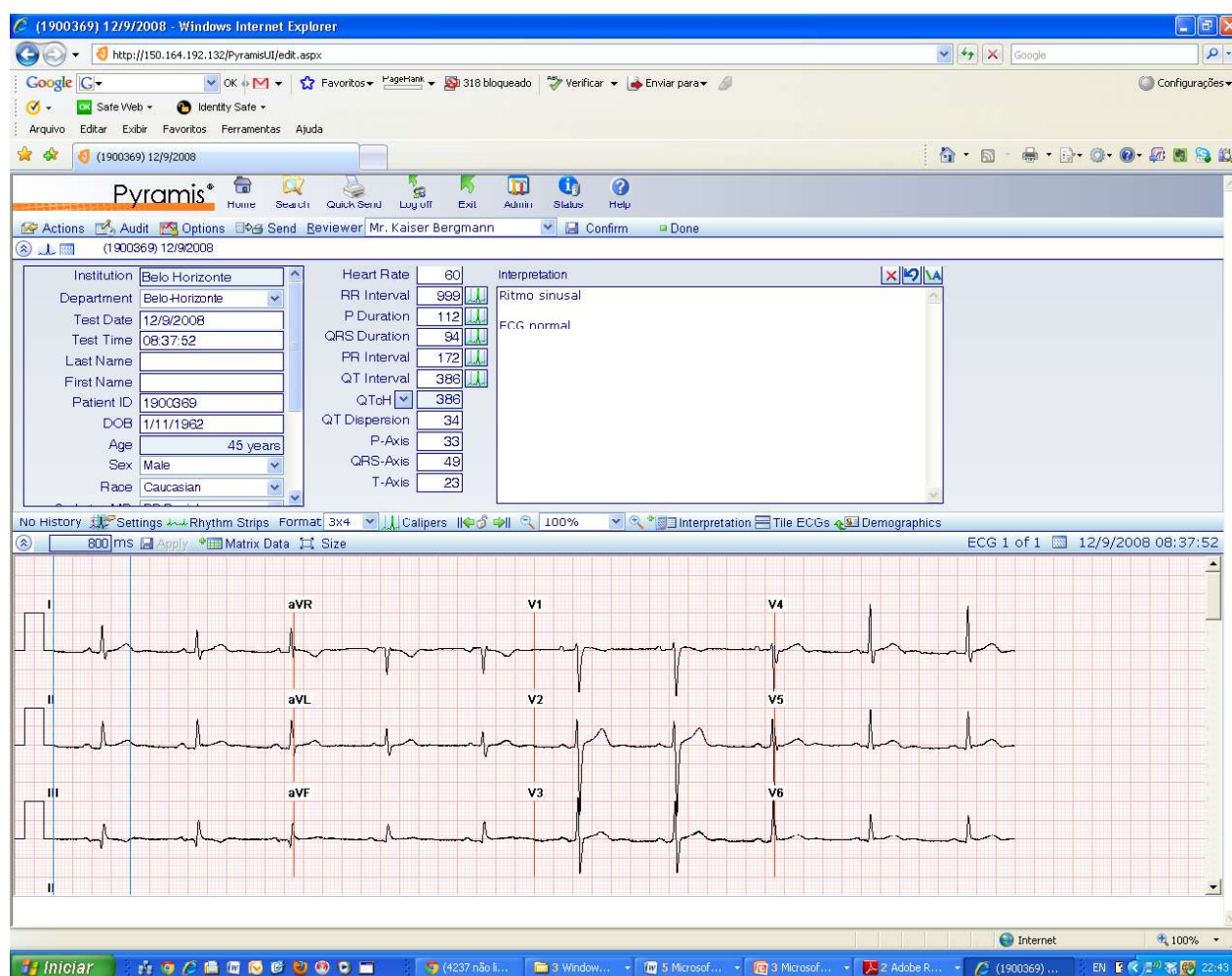
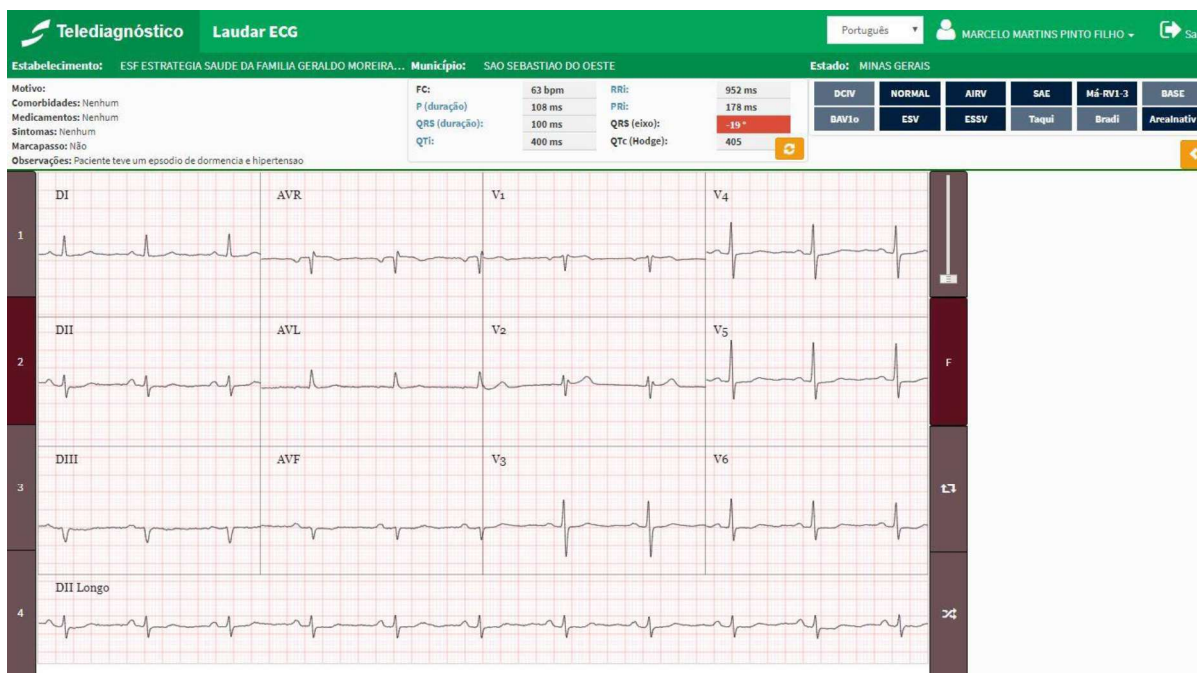


Figura 8: Apresentação do sistema de gerenciamento de ECG SIGTEL®



Os ECG obtidos na onda 1 já haviam sido codificados e analisados, tendo sido alvo de publicações prévias (34, 35). Os ECG das ondas seguintes, foram revisados manualmente para a codificação pelo CM, caso tivessem apresentados AEM discordantes dos ECG da onda 1. Os participantes com pelo menos uma alteração maior pelo código de Minnesota (independentemente da presença de alterações menores), foram classificados como: presença de alteração maior.

A obtenção de traçados eletrocardiográficos em estudos epidemiológicos multicêntricos requer padronização. É imperativo que se determine orientações bem precisas, a fim de se evitar variações entre examinadores e perda de traçados ou erros em sua obtenção. No caso do estudo ELSA, profissionais foram capacitados especificamente para a obtenção dos ECG. Após passarem por avaliações de qualidade foram licenciados para a realização dos exames (33).

A obtenção dos traçados se deu nos Centros de Investigação, no período da manhã. Os participantes deveriam estar em um ambiente confortável, abstinentes de álcool e cigarro nas 24 horas que antecederam o exame que seguia uma rotina específica sugerida pelo manual do aparelho.

Os procedimentos para a realização dos exames foram:

-Alocação do participante em um ambiente confortável

- Preparo da pele do participante, com remoção dos pelos se necessário.
- Posicionamento dos eletrodos utilizando-se uma caneta para marcar os pontos do tórax seguindo posições padronizadas.
- Colocação dos cabos e gravação dos traçados, utilizando-se a máquina Atria 6100 em todos os centros investigadores (posteriormente substituídas pela máquina ECGPC TEB).
- Transmissão dos ECG para o centro de armazenamento em Belo Horizonte.
- Armazenamento dos ECG e organização dos mesmos para leitura e codificação.

O único critério de exclusão para a realização do ECG seria a recusa, por parte do participante, por algum motivo pessoal, em se submeter ao exame.

5.4 Determinações de eventos e desfechos

Os participantes do ELSA-Brasil são seguidos por metodologia já descrita (30), para que tanto os desfechos incidentes de natureza transitória (reversíveis ou não) quanto os desfechos finais de natureza irreversível sejam adequadamente identificados. Também é de interesse o acompanhamento da evolução das principais doenças estudadas (coronariopatia e DM). Para isso, são utilizadas estratégias diversas desde o monitoramento dos participantes à distância através de ligações telefônicas, ao presencial através das visitas aos centros de pesquisa. Os participantes são ainda estimulados a entrarem em contato com os pesquisadores para informar sobre ocorrência de eventos de saúde.

A detecção correta do evento (morte ou eventos cardiovasculares) é fundamental para a boa qualidade do estudo. As fontes de informação utilizadas foram as unidades de emergência, hospitais, seguimento telefônico, visitas periódicas (a cada 3-4 anos) e se necessário, uso de dados de bases secundárias do Ministério de Saúde, como as de mortalidade e internações.

Havendo a detecção de um evento, a equipe do estudo ELSA-Brasil se encarregou de tomar medidas para que ele fosse corretamente classificado. Dentre elas se incluem: visita ao local (habitualmente hospital) onde ocorreu o evento (havendo inclusive obtenção de cópia do prontuário) e realização de nova entrevista com o participante. Todos os eventos clínicos suspeitos foram revisados por um Comitê de Desfechos formado por uma equipe de especialistas para adjudicação dos eventos. Essa adjudicação se fez em uma primeira etapa por 2 avaliadores cegos para a análise um do outro. Caso houvesse discordância entre os diagnósticos estabelecidos, um terceiro revisor *sênior* faria a análise do mesmo, para esclarecimento final (30). A classificação foi feita em acordo com o código internacional de

doenças (CID 10), utilizando-se registros do grupo I, especificamente I20-I25, I50, I60-I69 que tratam de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.

As definições e classificações dos desfechos considerados de natureza cardiovascular, se deram de acordo com critérios já validados internacionalmente (79, 80). A equipe de avaliação de desfechos cardiovasculares, composta por cardiologistas ficou encarregada da adjudicação dos eventos suspeitos de: Síndrome coronariana aguda (SCA), ICC, revascularizações arteriais, doença arterial periférica, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e FA. Os eventos relacionados a doença cerebrovascular foram adjudicados por uma equipe de neurologistas e o processo ainda está em andamento. Para o presente estudo, utilizamos como desfecho: mortalidade global, mortalidade CV e os seguintes desfechos CV não fatais: SCA, ICC, revascularização coronariana.

5.5 Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva dos dados. As medidas das alterações eletrocardiográficas, assim como das covariáveis de interesses foram descritas pelas suas frequências (para as variáveis dicotômicas ou ordinais) ou pelas suas médias ou medianas (para as variáveis contínuas).

Os grupos (com AEM ou pelo número de fatores de risco) foram comparados utilizando-se métodos estatísticos convencionais. Para comparação de médias, teste t, para medianas, Mann Whitney e Kruskal-Wallis e para frequências, quiquadrado. O grande tamanho amostral permitiu que as análises de incidência fossem estratificadas por sexo (28). Entretanto, para as análises do valor prognóstico das AEM, optamos por analisar a população total do estudo não estratificada. Isso se justifica pelo fato de o SCORE já utilizar a variável “sexo” para sua construção e de não existir interação entre essa e as demais variáveis do SCORE. Além disso, em análise preliminar, o aumento de risco encontrado pela presença das AEM pelo ECG foi semelhante nos dois sexos.

Para a análise do desfecho primário, foram construídas curvas de *Kaplan-Meier*, comparadas pelo teste de *log rank*. A força de associação foi medida pelo modelo de Cox, com a determinação da razão de risco (HR), após ajustes por idade, raça, escolaridade e fatores de risco para DCV. O pressuposto de proporcionalidade foi avaliado pela análise visual dos gráficos e pelo teste de *Schoenfeld*. Para avaliação de mortalidade específica usamos o modelo de Fine e Gray de risco competitivo. Para a análise de determinantes da incidência de alterações eletrocardiográficas maiores, os grupos foram comparados por meio

de regressão logística. Definimos que este seria o teste mais apropriado, já que temos apenas 2 medidas separadas por uma média de 4 anos e não um seguimento linear do ECG, não nos permitindo definir o tempo passado até o surgimento de cada alteração

O cálculo do escore de risco pelo SCORE foi realizado para todos os participantes e ajustado para o desfecho de interesse (mortalidade geral) pelo modelo de Cox. Para avaliar se a incorporação das variáveis eletrocardiográficas de interesse (AEM pelo CM) ao escore de risco resultaria em um modelo preditivo de maior acurácia, foi realizado o cálculo do NRI e da estatística C para o novo modelo proposto. A princípio todas as AEM seriam elegíveis a serem testadas no modelo.

O índice de significância estatística para todas as análises foi fixado em α 0,05, sendo assim consideradas diferenças estatisticamente significativas aquelas cujo p -valor foi menor que 0,05, exceto se explicitado de outra maneira.

Para a análise dos dados, foi utilizado o pacote estatístico IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) e o R (R Core Team 2013. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>).

5.6 Aspectos Éticos

Trata-se de estudo aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (anexo A na sessão de apêndice). Por ser um estudo multicêntrico, o protocolo de Pesquisa do estudo ELSA foi aprovado não somente pelo comitê de ética de cada instituição, mas também pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Os termos de consentimento livre e esclarecido (anexo B na sessão de apêndice) foram obtidos de todos os indivíduos em duas vias como prevê a resolução 422/12 do Conselho Nacional de Saúde e somente após a aposição de assinatura foram iniciados os procedimentos de avaliação.

5.7 Critérios para Pesquisa Bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada através de revisão narrativa da literatura, utilizando-se pesquisa nas bases de dados *Medline/PubMed*, compilada pela *National Library of Medicine*, dos EUA e da *Lilacs*, disponíveis na internet. Os descritores utilizados foram: (“Electrocardiogram” OR “Minnesota Coding System” OR “Electrocardiographic abnormalities”) AND (“cohort” OR “epidemiological study” OR “population”) AND

(“Prognosis” OR “Heart Disease” OR “Cardiovascular Disease”). Em segunda pesquisa para determinantes da incidência, os termos usados foram: “Electrocardiographic abnormalities” AND “incidence”. Os artigos incluídos foram aqueles em língua portuguesa ou inglesa; de estudos com humanos, sem limitação de data de publicação. As pesquisas foram realizadas no início do trabalho em fevereiro 2016 e refeitas no momento da conclusão em dezembro 2019.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO (ARTIGOS)

6.1 Artigo 1: Major Electrocardiographic Abnormalities in Brazilian Adults: Prognostic value and reclassification potential in primary prevention (From the ELSA-Brasil Cohort Study).

Alterações eletrocardiográficas maiores em adultos brasileiros: Valor prognóstico e potencial de reclassificação na prevenção primária (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA-Brasil)

Short title: Prognostic Impact of Major Electrocardiographic Abnormalities

Marcelo M. Pinto-Filho, MD, MSc^{a,b}, Luisa C. C. Brant, MD, PhD^{a,b}, Rodrigo C P dos Reis, PhD^c, Luana Giatti, MD, PhD^a, Bruce B Duncan, MD, PhD^{c,d}, Paulo A. Lotufo, MD, PhD^{e,f}, Maria de Jesus M. da Fonseca, PhD^g, José G. Mill, MD, PhD^h, Maria da Conceição C. de Almeida, PhDⁱ, Peter W. Macfarlane, DSc, FRCP^j, Sandhi M. Barreto, MD, PhD^a, Antonio L. P. Ribeiro, MD, PhD^{a,b}

School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais^a; Service of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais^b; Universidade Federal do Rio Grande do Sul^c; Postgraduate Program in Epidemiology from Universidade Federal do Rio Grande do Sul^d, Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica USP^e; School of Medicine USP^f; Escola Nacional de Saúde Pública FIOCRUZ^g; Department of Physiological Sciences, Federal University of Espírito Santo^h; Instituto Gonçalo Moniz FIOCRUZ, Salvador, Brazilⁱ; Institute of Health and Wellbeing University of Glasgow, Scotland, UK^j.

Corresponding Author: Antonio Luiz Pinho Ribeiro (antonio.ribeiro@ebserh.gov.br)

Hospital Borges da Costa. Alfredo Balena Av, 110 – Funcionários – ZIP 30130-100 – Belo Horizonte – MG – Brazil. +55 31 3409-9140

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases (CVD) are highly preventable noncommunicable diseases. Accurate risk stratification is paramount for identifying patients for whom interventions should be offered. The electrocardiogram (ECG) is a potential tool for risk stratification with respect to CVD. Our aim is therefore to evaluate the ECG role in all-cause and cardiovascular mortality prediction.

METHODS: Participants from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), free of known CVD at baseline were included. A 12-lead ECG was obtained at baseline (2008-2010). Participants were followed up to 2018 by annual interviews. Deaths and hospitalizations were independently reviewed. Cox as well as Fine and Gray multivariate regression models were applied to evaluate if the presence of any major electrocardiographic abnormality (MEA) at baseline, defined according to the Minnesota Code system, would predict total and cardiovascular deaths. We also evaluated the impact of adding MEA to the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) risk prediction model for cardiovascular mortality, using C-statistic and the net reclassification index (NRI).

RESULTS: The 13,428 participants (median age 51 years, 45% men) were followed for 8 ± 1 years. Baseline prevalence of MEA was 6.4%. All-cause and cardiovascular mortality occurred in 2.8% and 1.2% of the population, respectively. Prevalent MEA was an independent predictor of overall mortality after adjustments for age, race, education and traditional cardiovascular risk factors (HR:2.3; 95% CI 1.7-2.9). In the competitive risk model for cardiovascular death, the increased risk attributable to MEA was even higher (HR=4.6, 95% CI 3.0-7.0). Adding MEA to the SCORE resulted in 3% up miss reclassification in the non-event subgroup and 15% correct up reclassification in those with a fatal cardiovascular event. Absence of MEA did not result in down reclassification in any subgroup.

CONCLUSION: Presence of MEA was a strong and independent predictor of overall and cardiovascular mortality. ECG may have a role in risk prediction for death in primary care.

Keywords: major electrocardiographic abnormalities, Minnesota coding system, risk prediction, mortality

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) are a major cause of morbidity and mortality worldwide (1), both in high and low-middle income countries (LMIC). With ageing of the world population, it is expected that CVD will have even greater impact in public health (2). In the last decade, despite improvements in CVD treatment, crude mortality rates still increased steadily reaching almost 235 deaths per 100,000 people globally (1). In the US, approximately 630 thousand people died from CVD in 2015 (3), while in Brazil that number reached 384 thousand in 2017 (4). Despite the high burden of CVD, the potential for prevention is estimated to be nearly 80% (5). The challenge of CVD prevention is greater for LMIC, which are currently responsible for more than 75% of cardiovascular deaths worldwide (6). The high numbers reported highlight the importance of establishing effective strategies for CVD prevention, both at population and individual level.

Risk factors modification through diet, exercise, avoidance of tobacco exposure and blood pressure control, should be advised for all that seek counselling for a healthier lifestyle (3, 5). Nevertheless, a more aggressive approach, including pharmacological intervention, is warranted for individuals with higher risk of a cardiovascular event. In addition to lifestyle modifications, medical intervention with lipid lowering medications should also be offered for those considered to be of high risk for CVD (3). Still, a large number of patients are considered to be at intermediate risk. For these, treatment decisions are more challenging since expected benefit from medical interventions is lower (7).

Accurate definition of patient risk is therefore crucial, as well as a better understanding of those at intermediate risk for CVD, where clinical uncertainty of the best treatment strategy remains. Risk estimation by validated risk calculators and a risk based approach for patient counseling and decision-making are the state of the art recommendations to better design effective strategies in primary CVD prevention (3). In Europe, the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) is the most used risk calculator. In North America, the Pooled Cohort Equation (PCE) gradually replaced the Framingham Risk Calculator and is now the most used (8, 9). They utilize traditional cardiovascular risk factors and perform modestly, most often overestimating risk, with a C statistics of around 0.7 (10). Thus, there is demand for additional risk modifiers, which could improve the performance of prediction tools currently available (11). There is no risk calculator derived

in a Brazilian population, requiring consideration of limitations due to population variation in baseline risk.

The electrocardiogram (ECG) is an inexpensive and widely available exam and the presence of ECG abnormalities has been demonstrated to impact cardiovascular prognosis (12, 13). Even today, a simple and useful strategy to use the ECG in cardiovascular risk assessment is not yet available, and the US Preventive Services Taskforce classify the ECG use for heart disease screening as uncertain for those considered at intermediate to high risk (14). Using data from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), we aim to evaluate if major electrocardiographic abnormalities (MEA), classified according to the Minnesota Code system (MC), are independent predictors of all-cause and cardiovascular mortality. We also investigated if MEA would improve risk assessment of the European SCORE that also encompass only fatal cardiovascular events as outcomes of interest.

METHODS

Data source and study population

The ELSA-Brasil cohort comprises 15,105 civil servants of both sexes, aged 35 to 74 years old, living in six Brazilian state capitals (Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Porto Alegre, Salvador and Vitoria). ELSA_Brasil aims to investigate the determinants of CVD and diabetes. The study was approved by local ethics committees of the six participating institutions. A detailed description of the study design and cohort profile was subject of previous publication (15).

At baseline (2008-2010) biological, physical and clinical measurements as well as general health information were obtained from all participants, including the presence of traditional cardiovascular risk factors and prevalent clinical conditions. Conventional 12-lead ECG recording was obtained from all participants. For the present study, participants with missing or poor quality ECG were excluded from the analysis (124 participants), resulting in a sample of 14981 participants that were followed up to 31st December 2018 by means of annual telephone interviews and analysis of deaths and hospitalization records. Participants with prevalent CVD (defined by self-report of heart failure, previous myocardial infarction, stroke or myocardial revascularization or a pathological Q wave in baseline ECG) were also excluded, since the primary goal is the evaluation of the MEA in a primary care setting. This led to an exclusion of 1009 additional participants and a final sample of 13,428 subjects.

Study Variables

The variables of interest were those related to traditional cardiovascular risk factors, potential risk modifiers and the cardiovascular risk estimated by a risk calculator. Cardiovascular risk of death was calculated with the SCORE. The reason for choosing the SCORE as the tool for risk estimation is because as in the original SCORE derivation model, our paper will report only on fatal cardiovascular events. This risk score differs slightly for different European countries. In general, eastern European countries are considered to have a high cardiovascular baseline risk and western a low baseline risk. For its development in our cohort we considered that it would be suitable to choose a low risk starting point (6). Participants with a SCORE <1% are considered low risk, from 1 to <5% intermediate risk and $\geq 5\%$ high risk (8). Hypertension (no/yes) was defined as a systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg (17) as well as self-declared use of anti-hypertensive medication. Diabetes (no/yes) as “known diagnosis of diabetes”, “receiving treatment for diabetes”, fasting glucose ≥ 126 mg/dl, post prandial glycaemia ≥ 200 mg/dl, glycohemoglobin $\geq 6.5\%$ (18). In this paper, presence of dyslipidemia (no/yes) was defined as total cholesterol ≥ 240 mg/dl, LDL cholesterol ≥ 160 mg/dl, HDL cholesterol ≤ 40 mg/dl, “current use of lipid-lowering medication”, although we acknowledge that there is variation in the definition of dyslipidemia among societies (19). Obesity (no/yes) was defined as a body mass index ≥ 30 Kg/m² and smoking (no/yes) as “current use of tobacco”. Subjects’ school years were used as a proxy for socioeconomic status. Those with only primary education attained (in Brazil considered to be up to the fifth year of formal education) were considered to be of low educational status. Another way we assessed education was comparing those with college education to those without it. Skin color was self-reported according to the Brazilian National Census (white, mixed/brown, black, Asian and indigenous) (20).

ECG record and outcomes

Participants had their ECG recorded in the six different research centers according to a standardized protocol (21), using the Burdick Atria 6100 machine, with a paper speed of 25mm/second and a calibration of 10mm/mV. Digital data were acquired with simultaneous acquisition of 12 high-frequency leads (500 samples/second per channel), high-resolution thermal print in 10 seconds. The recordings were sent to the reading center in Minas Gerais Investigation Center for automated analysis using the Glasgow software (22). Coding was automated according to the Minnesota Code System with manual review of the codes

associated to MEA by and ECG expert according to the ECG reading center routine. The ECG findings at baseline have been described more comprehensively in previous publications (23).

The MC provides classification of the abnormalities into minor and major categories (24). Major electrocardiographic abnormality Minnesota codes were reviewed by a senior cardiologist as standard practice in ECG reading centers. For the present study, only major abnormalities were explored, as the presence of “any major abnormality” or the sum of major abnormalities per participant.

Major abnormalities according to international standards are the following (24): major Q waves (old myocardial infarctions, MC 1-1 and 1-2), minor Q waves plus ST-T abnormalities (possible old myocardial infarction MC 1-3 plus MC 5-1 or 5-2 with or without 4-1 or 4-2), major isolated ST-T abnormalities (MC 5-1 or 5-2 with or without 4-1 or 4-2), left ventricular hypertrophy plus ST-T abnormalities (MC 3-1 plus MC 5-1 or 5-2 with or without 4-1 or 4-2), intraventricular conduction abnormalities (complete/intermittent right and left bundle branch block, non-specific intraventricular block, MC 7-1 or 7-2 or 7-4), right bundle branch block plus left anterior divisional block (MC 7-8), major QT prolongation index ($QT_i \geq 116\%$), which is not a MC, atrial fibrillation/flutter (MC 8-3), supraventricular tachycardia (MC 8-4-2), atrioventricular (AV) conduction abnormalities (second and third degree AV block, artificial pacemaker, ventricular pre-excitation such as Wolff Parkinson White syndrome, MC 6-1 or 6-2 or 6-4 or 6-8).

The outcomes of interest for the study were total and cardiovascular mortality (defined as death attributable to myocardial ischemia and infarction, heart failure, cardiac arrest because of other or unknown cause, or stroke). Cases were identified by annual telephone interview, hospital record review and report by the participants. Specific cause mortality was defined by blinded adjudication of the underlying cause by a team of cardiology specialists with at least two independent reviewers.

Statistical Analyses

Dichotomous variables were reported by their frequencies and continuous variables by their medians and interquartile range. The participants were grouped according to the presence of a MEA and were compared through conventional statistical tests. Medians were compared by the Mann Whitney test and the frequencies through chi square test.

For the survival analysis, individuals were followed up until death, loss to follow-up or end of present analysis (31st Dec 2018), whichever came first. Kaplan-Meier curves were built for the general population and according to pre-defined SCORE risk categories. Survival curves were compared by the log rank test. To evaluate additional risk imposed by the presence of MEA, a Cox regression model was built stratified by sex, and adjusted for age, race, education and presence of traditional cardiovascular risk factors. The proportional hazard assumption was tested by visual analyses of the curves and by the Schoenfeld's test. To evaluate the impact of MEA in cardiovascular mortality the Fine and Gray model for competitive risk was utilized applying the same multivariate analysis used in Cox regression.

Cardiovascular risk was calculated with the SCORE (8). To evaluate if incorporating MEA in the SCORE would increase the accuracy of the predictive model, we calculated the net reclassification index (NRI) and the C statistic of the new proposed model. As a first step, an initial regression was performed with adjustment for the calculated risk with the SCORE. Thereafter a new risk was obtained for the participants multiplying the baseline SCORE risk of individual patients by the hazard ratio found for the presence of MEA. The new calculated risk was used to reclassify the individual in low-, intermediate- or high-risk, according to the cut offs previously defined by SCORE. Subsequently, the proportion of individuals reclassified according to cardiovascular mortality status was evaluated and stratified according to correct and incorrect reclassifications. Significance level was set at 0.05 unless stated otherwise. We used IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp) and R (R Core Team 2013. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>) for data analysis.

Results are shown for the overall sample. Our initial approach would be to describe the population stratified by sex, but after primary analysis, there was no relevant difference in effect of ECG abnormalities in men when compared to women. Also, in the SCORE (8) there is no risk interaction for the included covariates with sex.

RESULTS

The participants were followed for 8 ± 1 years, with a resulting sample of 13,428 subjects (6039 men). The **Table 1** shows the distribution of the participant's clinical characteristics stratified by the presence of MEA. In general, those with the prevalent abnormalities were older (57 versus 51 years), had higher prevalence of hypertension (59.1%

versus 32.1%), diabetes (32.6% versus 17.6%) and obesity (30.3% versus 21.6%). Furthermore, the distribution of the population in the high-risk category did not differ significantly between those with and without prevalent MEA (5.8% and 5.7% respectively). Differences in smoking and dyslipidemia were also less relevant. We assessed education, as a proxy for socioeconomic status. The participants with low education were more frequent in the group with prevalent MEA than those without MEA (5.1% versus 10.1%). Those without a college degree also had more MEA (59.9% versus 45.5%).

Table 2 demonstrates the prevalence of specific MEA and their related hazard ratios (HR). Most frequent abnormalities were major isolated ST-T abnormalities (3.2%, HR=3.03, 95% CI 2.06-4.47), complete right bundle branch block (1.4%, HR=2.71 95% CI 1.59-4.66) and major QT prolongation (0.9%, HR=2.92 95% CI 1.64-5.20) and the overall prevalence of any MEA was 6.4% (HR=3.83, 95%CI 2.95-4.99). The absence of major Q wave abnormalities is explained by the exclusion criteria of prevalent CVD - a major Q wave on baseline ECG.

The cumulative survival, according to the presence of major electrocardiographic abnormality is represented in **Figure 1**. The curves show a higher survival probability for those without MEA and become separate as early as in three years of follow up with a statistically significant log rank test ($p < 0.001$ for intermediate risk and 0.009 for high risk participants). **Figure 2** represents survival curves for the three SCORE risk categories. For the low-risk participants, the presence of MEA did not significantly impact survival probability, with an evident overlap of the Kaplan-Meier curves and a log rank test of 0.16. Still, a clear risk gradient can be seen, with a more evident effect of the presence of MEA in intermediate and high-risk participants (log rank test: $p < 0.001$). Survival curves stratified by sex are represented in **supplemental Figure 1** in appendix.

Cox regression including participant's age group, race, school years and presence of traditional cardiovascular risk factors are shown in **Table 3**. MEA remained a strong predictor of mortality with a potential of more than doubling individual risk (HR 2.3 95% CI 1.7-2.9). Cox regression stratified by sex can be seen in appendix (**supplemental Table 1**).

In the competitive risk analysis using the Fine and Gray model (**table 3**), the increase in risk for cardiovascular mortality, after adjustment for the same parameters used for the Cox model, was higher than the increase in risk for all-cause mortality, with a HR of 4.6

(95% CI 3.0-7.0). The cumulative risk curves comparing cardiovascular and non-cardiovascular deaths are represented in **Figure 3**. It is evident that for the population with prevalent MEA, risk of cardiovascular death becomes very similar to risk of death from all other causes, although both outcomes have an increase in risk that can be attributable to the presence of MEA. In the other hand, in the population without MEA the risk of non-cardiovascular death is clearly much higher.

We further explored the potential role in risk prediction of MEA by incorporating this information to the SCORE model. We evaluated both the NRI and C statistic after adding this variable to the original risk estimator, for the outcome of cardiovascular mortality, which is the outcome included in the SCORE. The NRI can be seen in **Table 4**. The population for this analysis was restricted to those who completed a total of eight years of follow-up. The non-event population consisted of 7,015 participants and the event 360. Participants' reclassification in the updated model can occur in both directions (up reclassification meaning a reclassification to a higher risk status while down reclassification has the opposite meaning). For this model, adding MEA to the SCORE did not result in down reclassification for any group. Up reclassification in the non-event group (which is considered a misclassification) occurred in 3% of participants (177 subjects). On the other hand, up reclassification in the event positive participants (correct reclassifications), occurred in 15% of participants (41 subjects). A model evaluating participants who completed a follow up of 7.5 years was also performed since it included more participants for final analysis (but in the other hand shorter time in follow-up and less events). In this model, 10,793 participants composed the non-event group and 324 the event group. Reclassification rates were exactly the same (3% miss up reclassifications and 15% correct up-reclassifications). An online calculator that will allow use of this reclassification in the SCORE is being developed, expected to be available soon. In spite of a favorable NRI, the difference in C statistic between the two models was very modest although statistically significant (0.73 for the original model versus 0.74 for the updated model, $p < 0.001$). The receiver operating characteristic (ROC) curves for the two models can be seen in **Supplemental Figure 2**.

DISCUSSION

In this study including 13,428 subjects free of cardiovascular disease at baseline, MEA were an independent predictor of all-cause mortality, with a significant impact of more

than doubling individual risk after multivariate analysis. When further exploring these findings, the increase in risk was evident for both men and women and for low and high-risk strata defined by the SCORE risk estimator. These findings corroborate with the idea that there is little space for risk reclassification for low-risk individuals. In the cardiovascular mortality analysis, additional risk of prevalent MEA became even more evident, doubling the HR obtained in the Cox model for all-cause mortality. The competitive risk analysis also demonstrated that non-cardiovascular death also increased in the population with prevalent MEA (**Figure 3**).

Previous studies have demonstrated the role of electrocardiographic markers in predicting CVD. Denes and colleagues also evaluated 14,449 women from WHI, mean age 64 ± 7 years old, but for a shorter follow up. The ECG variables used were MEA according to MC and found a HR of 3.01 for fatal and non-fatal cardiovascular events (25). In more contemporary studies, Badheka *et al* (2013) reported their findings in 8,525 American men and women from the National Health and Nutrition Examination Survey data set, with mean age of 60.5 ± 13.6 years in a follow up of 12.5 years. They evaluated QRS duration, and the longest duration quartile (106-209 ms) had a HR of 1.3 (95% CI 1.02-1.7) when compared to the shortest (61-89 ms) (26). From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Cohort, Rezaeian *et al* evaluated MEA in 6,765 asymptomatic men and women (mean age 62 ± 10 years old). They also found MEA to be predictive of fatal and non-fatal cardiovascular outcomes (12). Studies conducted in populations other than Americans, also demonstrated a role of electrocardiographic alterations in predicting CVD (13).

Our study differs from the previously mentioned in some aspects. First, our cohort is composed of relatively younger subjects (mean age of 52 years old), with a high prevalence of diabetes and comprising a larger sample size (except for the studies conducted in the WHI representing a relatively specific population). We are also the first to our knowledge to report such findings in a Latin American setting. The Brazilian population is quite diverse and information about Brazilian and Latin American population is lacking in the literature. We also used the MC for describing the ECG alterations of interest. The MC has been the standard tool in large population studies, providing opportunity for replication and perhaps clinical use. For that reason, we also reported on the specific selected ECG abnormalities (**Table 2**). ST-T abnormalities, complete right bundle branch block and major QT prolongation were the most frequent and can be easily assessed clinically as can complete

left and indeterminate bundle branch blocks, which were also relatively frequent in our study.

Another aspect in which our study differs from the others is that it reports only fatal outcomes, which are less subject to bias than softer non-fatal events. It also reports curves from the competitive risk model comparing cardiovascular and non-cardiovascular events. Although the ECG is a tool typically used for cardiovascular assessment, it draws attention to the fact it was able to predict all-cause mortality. Raghunath and colleagues (27) have also recently explored the relationship between ECG and all-cause mortality. In a different approach, using a deep neural network, they were able to build a risk prediction score for all-cause mortality based on age, sex and ECG traces characteristics identified by the neural network. The ROC curves obtained in the model were very satisfactory (area under the curve of 0.876).

For purposes of risk classification, previous studies have also demonstrated that conventional risk prediction tools can be improved by adding ECG information to a prediction equation. Jørgensen *et al* incorporated ECG abnormalities defined by the MC into the Framingham and the European SCORE risk score. This was done in participants older than 65 years from the Copenhagen Heart Study. The presence of the defined electrocardiographic abnormalities improved reclassification in the risk scores in 7.1% (95% CI 6.7 - 9.0%) for fatal events and 4.2% (95% CI 3.5 - 5.6%) for non-fatal events. The new proposed risk score was also internally validated by bootstrapping (28). On the other hand, Groot *et al* demonstrated that the incorporation of ECG markers into the SCORE did not result in significant reclassification of subjects. This study, conducted in a Dutch cohort, followed a smaller number of participants (2,370) of younger age (mean age 48 years old) and used different electrocardiographic variables (29).

In our paper, we opted to report the NRI, since it provides practical information as to how patients could theoretically be reclassified after addition of a potential risk modifier (in our case MEA). Our model provided 15% of correct reclassification in contrast to 3% of misclassifications, with a net benefit for up reclassification of 12%. However, it is important to state that, even though correct reclassifications in the event group were five times more frequent than misclassifications in the non-event group (in relative terms), absolute numbers of misclassifications were higher, since the non-event group was much more numerous. Extrapolating a line of thought from randomized controlled trials in which magnitude of benefit is measured with the number needed to treat, in our case, we would misclassify 4.3

individuals for each correct reclassification. Our model did not result in any down reclassification for subjects without MEA. This can be explained by the fact the SCORE is good enough to determine that being in a higher risk category is stronger to determine risk than not having MEA. **Figure 2** clearly illustrates this concept. The curves for survival probability for intermediate risk participants without MEA still performed worse than any curves for the low risk group. That means that not having MEA did not sufficiently reduce the participant's risk to reclassify him to a low risk category. Hence, the ECG was useful only when MEA were present to affect reclassification purposes. Although there was no relevant improvement in the C statistic, that usually is the case when evaluating effect of incorporating a new variable to a preexisting model. This is actually one of the reasons why a different and more practical approach in evaluating prediction models modifications such as the NRI came into existence.

When comparing reclassification potential from different propaedeutic modalities, the coronary artery calcium score (CACS) measurement stands as a tool whose accuracy in risk prediction have been clearly demonstrated, and its use, incorporated to clinical practice (30). As a more sophisticated tool, net benefit, in terms of percentage was 28% (30). However, for the same reasons explored above, in absolute terms misclassification to a higher risk category occurred five times more often than a correct reclassification, since the non-event group was also larger. On the other hand, for down reclassification of non-event individuals, CAC performed really well. Since our model did not provide down reclassification, this comparison could not be made.

Compared to CACS, reclassification with the ECG, although not as accurate, was at least comparable especially when considering its much lower cost, excellent safety profile and its availability in primary care centers worldwide. In a primary prevention setting, taking these facts into consideration and the favorable safety profile of statin use, the place of ECG in risk stratification merits more attention. Its use might help decision-making and individualization in eligibility for statin treatment, especially for the intermediate risk patients.

Our study has some limitations. Firstly, we were not able to provide external validation of our findings to better confirm the reclassification obtained. Another limitation is that ELSA_Brasil is composed of only civil servants from six Brazilian state capitals, one

in the south, one in northeast and the other four in southeast. Thus, the generalizability our findings to the Brazilian population should be done with caution.

Among the study's strengths, we can emphasize the large sample size and the detailed information on participant's biological, socioeconomic and clinical data. Follow up of almost ten years with very little loss and the standardization in ECG is also worth mentioning. Data from LMIC, that faced a later epidemiological transition, when compared to high-income countries, where most studies took place, also brings novelty to our findings. Finally, we were able to explore our findings in multiple analyses, through Kaplan-Meier curves from overall sample and risk strata, multivariate regression analysis, all cause, cardiovascular and non-cardiovascular mortality and the potential in risk reclassification. All related to only fatal outcomes. Altogether, this brings robustness to our findings and potential for clinical applicability.

In conclusion, MEA were predictive of all-cause and cardiovascular mortality, independently of age, race, education and cardiovascular risk factors. Incorporating these abnormalities to a risk prediction score resulted relatively in five times as much correct reclassification for intermediate risk individuals than misclassifications for the same risk category.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank all ELSA-Brasil's participants.

FUNDING

The ELSA-Brasil baseline study was supported by the Brazilian Ministries of Health and of Science and Technology (grants 01060010.00RS, 01060212.00BA, 01060300.00ES, 01060278.00MG, 01060115.00SP, and 01060071.00RJ). PAL, SMB, LG e ALPR are supported by research grant from CNPq. A.L.P.R. is also supported by a research grant (Pesquisador Mineiro) from FAPEMIG, the research agency of the State of Minas Gerais, Brazil.

DISCLOSURES

None

REFERENCES

1. Evaluation IoHMa. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet: IHME; 2018.
2. Nascimento BR BL, Moraes DN, Ribeiro AL. Global health and cardiovascular disease. *Heart*. 2014 Nov;100(22):1743-9. PubMed PMID: 25327515.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019 Mar 17;CIR0000000000000678. PubMed PMID: 30879355.
4. Cardiologia SBd. www.cardiometro.com.br 2019 [cited 2019 09/08/2019].
5. CDC. Preventable Deaths from Heart Disease & Stroke 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/>.
6. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health*. 2019;7(10):e1332-e45.
7. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2016 May 26;374(21):2021-31. PubMed PMID: 27040132.
8. Cardiology ESo. SCORE Risk Charts - The European cardiovascular disease risk assessment model escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts2019 [cited 2019 12/08/2019].
9. Association ACoCaAH. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013.
10. Ridker PM. Comparing Cardiovascular Risk Prediction Scores. *Annals of internal medicine*. 2015;162:313-4.
11. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jul 17;320(3):281-97. PubMed PMID: 29998301.
12. Rezaeian P, Ezekiel DN, Diaz T, Blumenthal R, Darwin C, McClelland R, et al. Association of Major and Minor Electrocardiographic Abnormalities with Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13):831.
13. Shafiee G SF, Alizadeh M, Arzaghi SM, Maleki A, Esfahani MA, TajallizadeKhoob Y, Larijani B, Fakhrzadeh H. Electrocardiogram abnormalities and risk of cardiovascular mortality and all-cause mortality in old age: the Kahrizak Elderly Study (KES). *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59(1):69-73. PubMed PMID: 24794877.
14. Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, Barclay C, Green J, Baker C, et al. Screening for Cardiovascular Disease Risk With Resting or Exercise Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jun 12;319(22):2315-28. PubMed PMID: 29896633.
15. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*. 2012 Feb 15;175(4):315-324. PubMed PMID: 22234482.
16. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):1997-2007. PubMed PMID: 27838723.

17. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. PubMed PMID: 24352797.
18. Schmidt MI DB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VM, Matos SM, Molina MC, Carvalho MS, Bensenor IM. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International journal of epidemiology*. 2015;44(1):68-75. PubMed PMID: 24585730. Pubmed Central PMCID: 4339754.
19. Mozaffarian D BE, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nassir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics, Committee Stroke Statistics, Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360. PubMed PMID: 26673558.
20. IBGE IBDGEE-. Características Étnico-raciais da População um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. 2008.
21. Ribeiro ALP PS, Bergmann K, Ladeira RM, Oliveira RAM, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Challenges to implementation of the ECG reading center in ELSA-Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47:87-94.
22. Macfarlane PW DB, Clark E. The University of Glasgow (Uni-G) ECG analysis program. *Computers in Cardiology*. 2005;32:451-4.
23. Pinto-Filho MM, Brant LCC, Foppa M, Garcia-Silva KB, Mendes de Oliveira RA, de Jesus Mendes da Fonseca M, et al. Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort Study). *The American journal of cardiology*. 2017 Jun 15;119(12):2081-7. PubMed PMID: 28450038.
24. Prineas RJ CR, Zhang ZM. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Second ed. Springer L, editor. London: Springer; 2010.
25. Denes P. Major and Minor ECG Abnormalities in Asymptomatic Women and Risk of Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of the American Medical Association*. 2007.
26. Badheka AO, Singh V, Patel NJ, Deshmukh A, Shah N, Chothani A, et al. QRS duration on electrocardiography and cardiovascular mortality (from the National Health and Nutrition Examination Survey-III). *The American journal of cardiology*. 2013 Sep 1;112(5):671-7. PubMed PMID: 23726176.
27. Raghunath S, Cerna AEU, Jing L, vanMaanen DP, Stough J, Hartzel DN, Leader JB, Kirchner HL, Stumpe MC, Hafez A, Nemani A, Carbonati T, Johnson KW, Young K, Good CW, Pfeifer JM, Patel AA, Delisle BP, Alsaïd A, Beer D, Haggerty CM and Fornwalt BK. Prediction of mortality from 12-lead electrocardiogram voltage data using a deep neural network. *Nature Medicine*, 2020; s41591-020-0870-z
28. Jorgensen PG, Jensen JS, Marott JL, Jensen GB, Appleyard M, Mogelvang R. Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Sep 2;64(9):898-906. PubMed PMID: 25169175.
29. Groot A, Bots ML, Rutten FH, den Ruijter HM, Numans ME, Vaartjes I. Measurement of ECG abnormalities and cardiovascular risk classification: a cohort study of primary care patients in the Netherlands. *The British journal of general practice : the journal*

of the Royal College of General Practitioners. 2015 Jan;65(630):e1-8. PubMed PMID: 25548311. Pubmed Central PMCID: 4276002.

30. Polonsky TS M, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. Journal of the American Medical Association. 2010;303(16):1610 - 6.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Kaplan-Meier curves for cumulative survival from all-cause mortality according to presence of major electrocardiographic abnormality at baseline, in the general population.

Figure 2: Survival curves for all-cause mortality according to presence of major electrocardiographic abnormality at baseline, for low, intermediate and high SCORE risk groups.

Figure 3: Fine and Gray model for competitive risk from non-cardiovascular and cardiovascular death between those with and without major electrocardiographic abnormalities at baseline.

TABLES

Table 1: Characteristics of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health participants with valid electrocardiogram at baseline (overall and stratified by presence of major cardiovascular abnormalities according to Minnesota coding criteria) (n= 13428). P are represented only for comparisons between stratified groups.

Characteristics	Overall (13428)	No major ECG abnormalities (12566)	Major ECG abnormalities (862)	P value
Age (years)	51(45-58)	51(45-58)	57(50-64)	<0.001
Men	45%	44.6%	50.7%	<0.001
Age group (years)*				<0.001
35-44	22.8%	23.7%	9.3%	
45-54	39.9%	40.6%	29.7%	
55-64	27.7%	27%	37.9%	
65-74	9.6%	8.7%	23.1%	
Race**				0.030
Black	16.7%	16.5%	19.4%	
Mixed	29.4%	29.6%	26.0%	
White	53.9%	53.9%	54.5%	
Heart rate (bpm)	65(59-71)	65(59-71)	64(57-70)	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	119(108-130)	118(108-129)	127(116-142)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75(68-83)	75(68-82)	78(71-86)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	26.3(23.7-29.5)	26.2(23.6-29.4)	27.3(24.7-30.8)	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	105(98-113)	104(98-113)	109(101-122)	<0.001
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	129(108-152)	129(108-152)	130(109-153)	0.470
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	55(47-65)	55(47-65)	54(46-63)	0.018
Total Cholesterol (mg/dl)	213(187-240)	212(187-240)	214(190-242)	0.089
Risk Category*†				0.874
Low	62.2%	62.3%	61.4%	
Medium	32.1%	32%	32.8%	
High	5.7%	5.7%	5.8%	
Hypertension	33.8%	32.1%	59.1%	<0.001
Diabetes Mellitus	18.6%	17.6%	32.6%	<0.001
Dyslipidemia	48.7%	48.3%	54.5%	<0.001
Obesity	22.1%	21.6%	30.3%	<0.001
Present smoking	13.1%	13.1%	13.7%	0.606
Education				
Low	5.4%	5.1%	10.1%	<0.001
Less than superior	46.1%	45.5%	59.9%	<0.001

bpm = beats per minute. Values are frequencies or medians and interquartile range. * For age group and SCORE risk score category, P is represented for linear trend **Those who did not declare race were excluded from race analysis. Less frequent race categories were also not analyzed (Asian and indigenous). † Risk categorization was done according to the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE).

Table 2: Prevalence of major cardiovascular abnormalities and their respective crude hazard ratios and 95% confidence interval, for the outcome of total mortality (n= 13428).

Electrocardiographic abnormalities		Hazard Ratio (95% CI)
Major Q-wave abnormalities	0%	N/A
Minor Q-wave plus major ST-T abnormalities	0.2%	N/A
Major isolated ST-T abnormalities	3.2%	3.03(2.06-4.47)
Left ventricular hypertrophy* with major ST-T abnormalities	0.4%	1.37(0.53-3.54)
Complete/intermittent LBBB	0.4%	3.35(1.34-8.34)
Complete/intermittent RBBB	1.4%	2.71(1.59-4.66)
Nonspecific IVCD	0.4%	3.79(1.68-8.55)
Complete/intermittent RBBB with left anterior hemiblock	0%	N/A
Major AV conduction abnormalities	0%	N/A
Atrial fibrillation/flutter	0.3%	N/A
Major QT prolongation index (QT index $\geq 116\%$)	0.9%	2.92(1.64-5.20)
Artificial pacemaker	0%	N/A
Pre excitation	0%	N/A
Supraventricular Tachycardia	0%	N/A
Any major electrocardiographic abnormality	6.4%	3.83(2.95-4.99)

Values are frequencies. CI=confidence interval; LBBB=left bundle branch block; RBBB=right bundle branch block;

IVCD=nonspecific intraventricular conduction delay. * according to Minnesota Code criteria.

Table 3: Total and cardiovascular mortality rates and hazard ratio according to the presence of major electrocardiographic abnormalities and multivariate models.

	Overall	No ECG abn.	ECG abn.	P	Hazard ratio (95% CI)*			
					M1	M2	M3	M4
Total mortality	2.8%	2.5%	8.7%	<0.001	3.8(2.9-5.0)	2.5(1.9-3.3)	2.4(1.8-3.1)	2.3(1.7-2.9)
	Overall	No ECG abn.	ECG abn.	P	Relative Risk (95% CI)			
					Multivariate Fine and Gray model**			
CV mortality	1.2%	1.1%	1.6%	0.193	4.6(3.0-7.0)			

*model 1 was unadjusted, model 2 adjusted for sex, age group, race, model 3 for sex, age group, race and school years, model 4 for sex, age group, race, school years and cardiovascular risk factors (smoking, hyperlipidemia, hypertension, obesity and diabetes). **Model adjusted for sex, age group, race, school years and cardiovascular risk factors (smoking, hyperlipidemia, hypertension, obesity and diabetes). abn=abnormality; CV=cardiovascular; CI=confidence interval.

Table 4: Systematic Coronary Risk Evaluation score reclassification for the outcome of cardiovascular death after addition of the variable “presence of major electrocardiographic abnormality”.

Reclassification for non-event participants				
Updated Model				
Initial Model	Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk	% Reclassified
Low-Risk	0	0	0	0
Intermediate-Risk	0	6566	177	3
High-Risk	0	0	272	0
Reclassification for event positive participants				
Updated Model				
Initial Model	Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk	% Reclassified
Low-Risk	0	0	0	0
Intermediate-Risk	0	229	41	15
High-Risk	0	0	90	0

FIGURES

Figure 1:

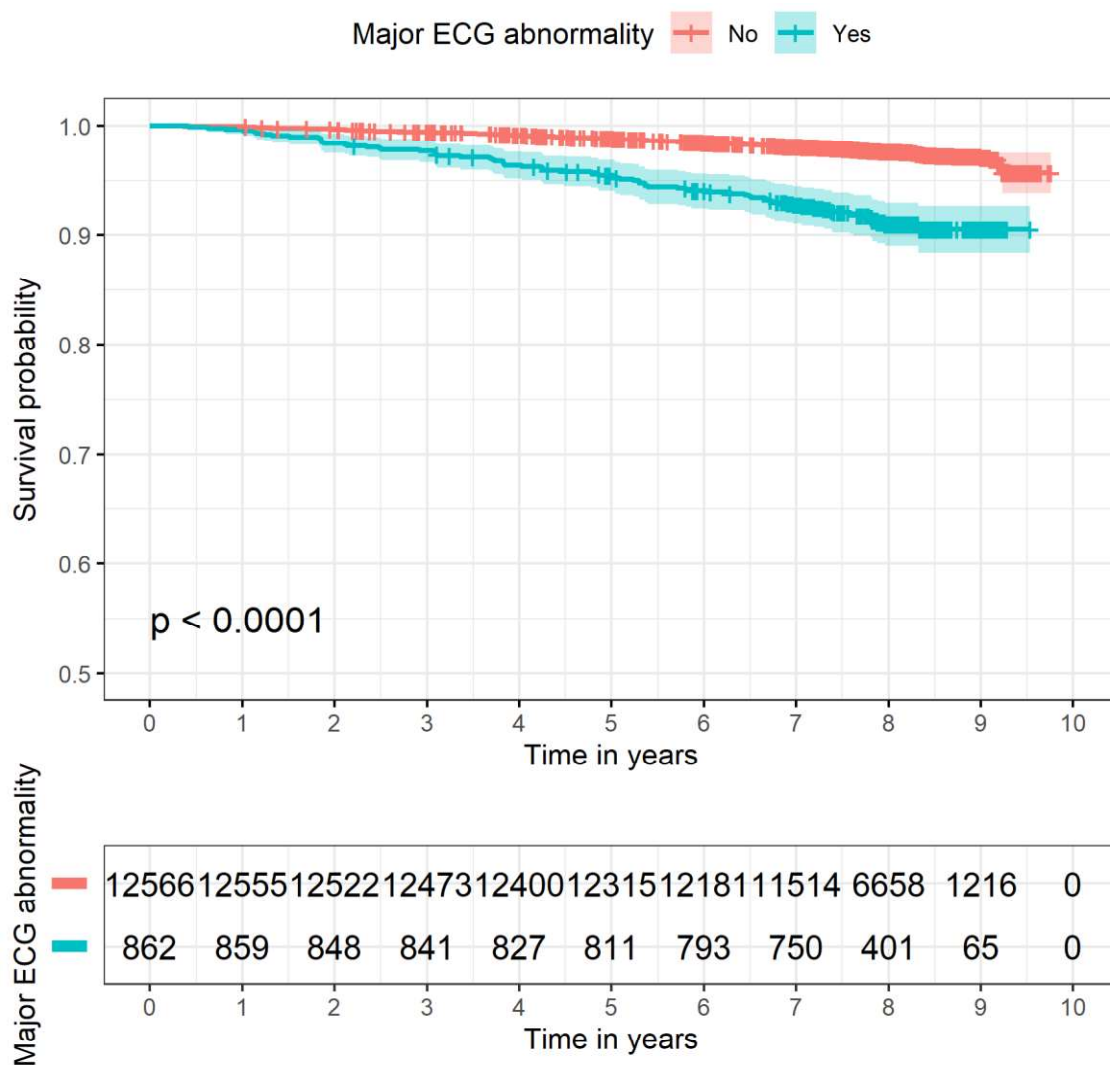


Figure 2:

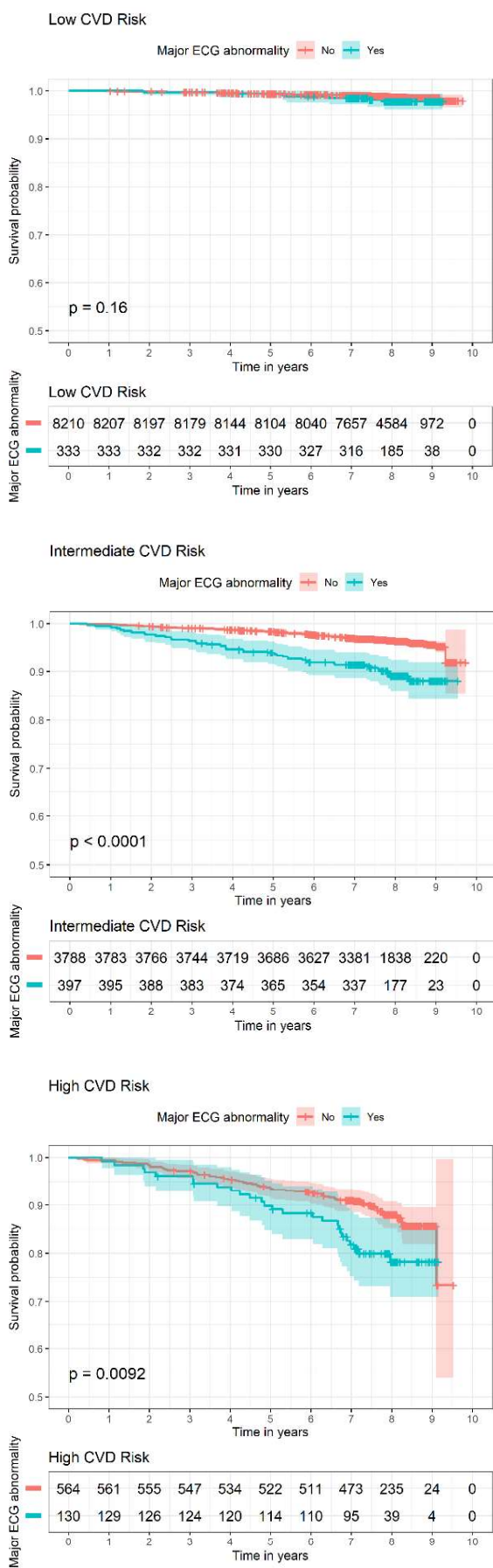
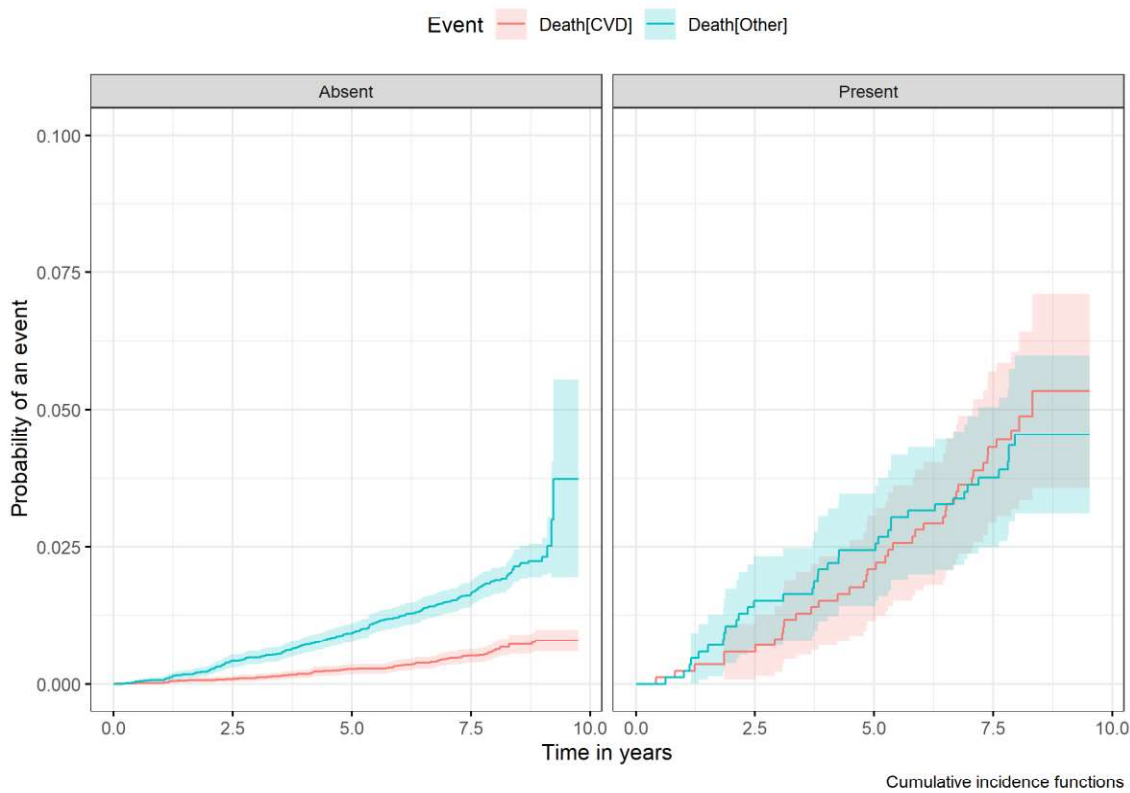


Figure 3:



Left panel represents probability of event (cardiovascular death in red lines and non-cardiovascular death in blue line) in the populations free of major electrocardiographic abnormalities (MEA). The right panel represents the same events in those with MEA present.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

TABLES

Table 1: Total mortality rates according to sex and presence of major electrocardiographic abnormalities and the hazard ratio of the presence of major electrocardiographic abnormality in a multivariate Cox regression model.

Men (6041)								
	Overall	No ECG abn.	ECG abn.	P	Hazard ratio (95% CI)*			
					M1	M2	M3	M4
Mortality	3.8%	3.2%	11.2%	<0.001	3.6(2.6-5.1)	2.5(1.8-3.5)	2.4(1.7-3.4)	2.2(1.6-3.1)
Women (7396)								
	Overall	No ECG abn.	ECG abn.	P	Hazard ratio (95% CI)*			
					M1	M2	M3	M4
Mortality	2.1%	1.8%	6.1%	<0.001	3.8(2.5-5.9)	2.6(1.7-4.0)	2.4(1.5-3.8)	2.3(1.5-3.6)

*model 1 was unadjusted, model 2 adjusted for age group + race, model 3 for age group, race and school years, model 4 for age group, race, school years and cardiovascular risk factors (smoking, hyperlipidemia, hypertension, obesity and diabetes). abn=abnormality; CI=confidence interval

FIGURES

Figure 1: Kaplan-Meier curves for cumulative survival according to presence of major electrocardiographic abnormality at baseline, in the general population, stratified by sex

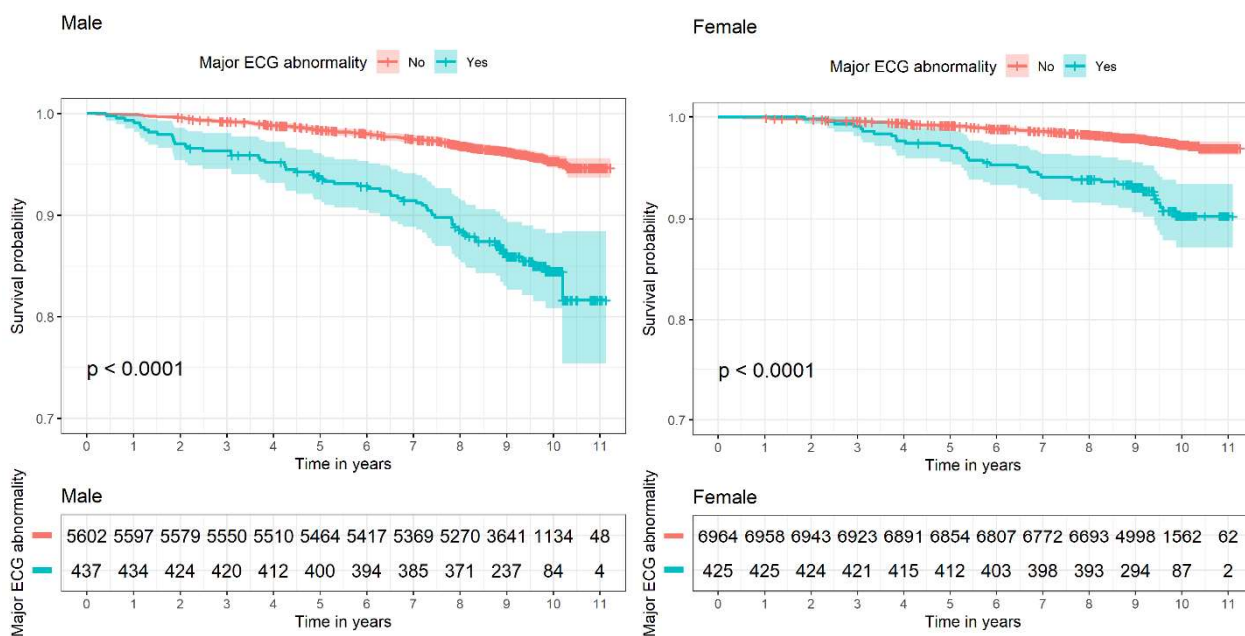
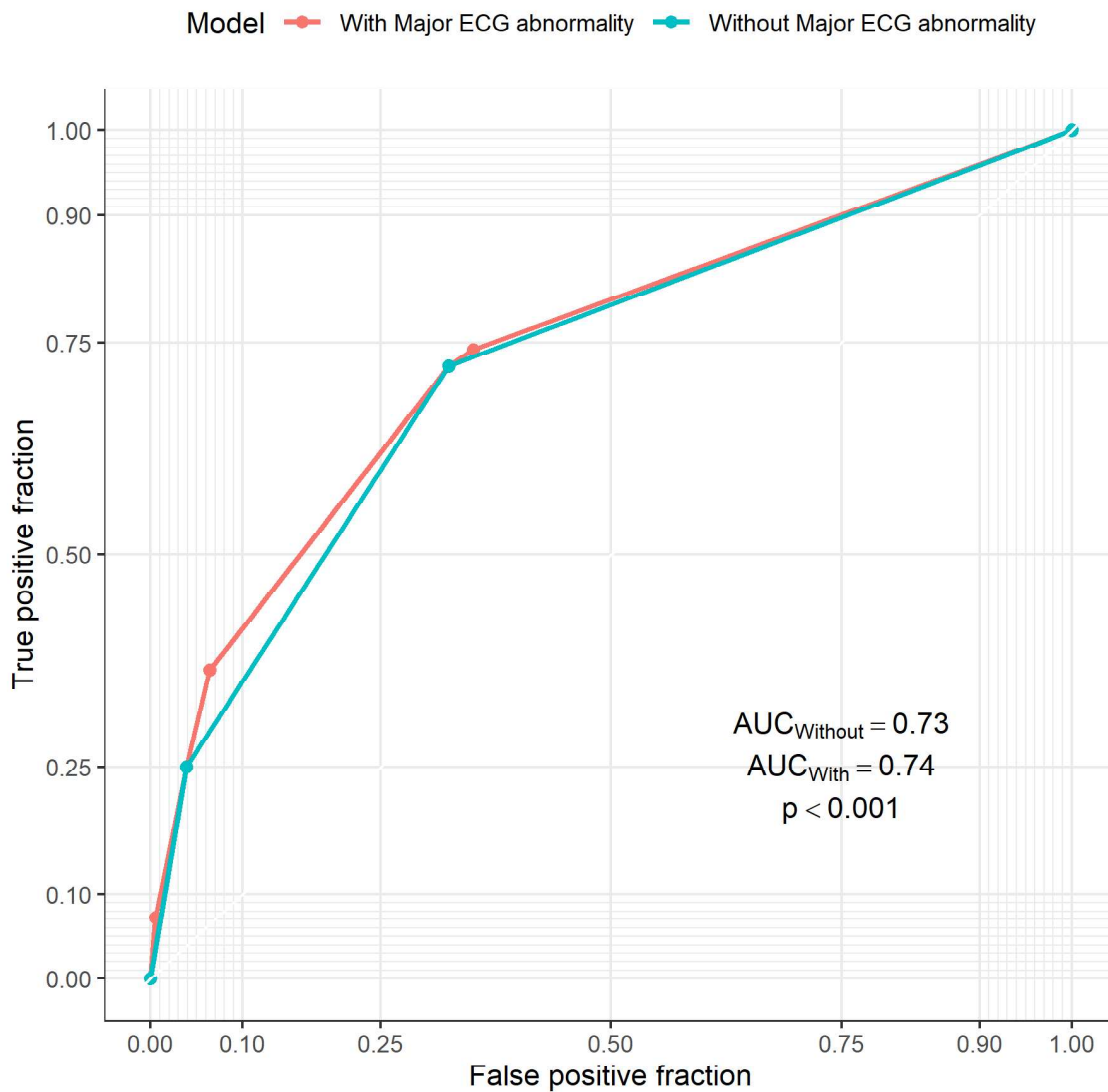


Figure 2: Receiver operating characteristic curves for the SCORE risk calculator for cardiovascular mortality and for the modified risk score including major electrocardiographic abnormalities.



6.2 Artigo 2: Determinants of incident major electrocardiographic abnormalities in a population free of cardiovascular disease (From the ELSA-Brasil Cohort Study).

Determinantes de alterações eletrocardiográficas maiores incidentes em uma população sem doença cardiovascular prevalente.

Short title: Determinants of incident major electrocardiographic abnormalities

Marcelo M. Pinto-Filho, MD, MSc^{a,b}, Luisa C. C. Brant, MD, PhD^{a,b}, Murilo Foppa, MD, PhD^{c,d}, Scheine L Canhada, MSc^d, Paulo A. Lotufo, MD, PhD^{e,f}, Renan B Pereira^d Sandhi M. Barreto, MD, PhD^a, Peter W. Macfarlane, DSc, FRCP^g, Antonio L. P. Ribeiro, MD, PhD^{a,b}

School of Medicine, UFMG^a; Service of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hospital das Clínicas, UFMG^b; Hospital de Clínicas de Porto Alegre^c, Federal University of Rio Grande do Sul^d; Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica^e; School of Medicina USP^f; Division of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Scotland, UK^g.

Corresponding Author: Antonio Luiz Pinho Ribeiro (antonio.ribeiro@ebserh.gov.br)

Hospital Borges da Costa. Alfredo Balena Av, 110 – Funcionários – ZIP 30130-100 – Belo Horizonte – MG – Brazil. +55 31 3409-9140

ABSTRACT

INTRODUCTION: The electrocardiogram is useful for cardiovascular disease (CVD) evaluation. There is few data regarding incidence of electrocardiographic abnormalities in the literature. We aim to evaluate the incidence and potential predictors of major electrocardiographic abnormalities (MEA) according to the Minnesota Code Criteria (MC).

METHODS: Participants free of cardiovascular disease, without prevalent MEA from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) were included. A 12-lead electrocardiogram was obtained from the participants both at baseline (2008-2009) and in a subsequent assessment (2012-2013), and coded according to the MC. To evaluate potential predictors of incident MEA, we compared participants' race, schooling years and traditional cardiovascular risk factors such as hypertension, obesity, dyslipidemia, diabetes and age by their medians and frequencies.

RESULTS: After exclusion criteria, 11608 participants (6433 women) were suitable for analysis. The clinical characteristics were comparable between the participants with and without MEA in the follow-up, for both men and women. Overall incidence of new MEA were 10.9% for men and 11.1% for women. Among specific MEA, the highest incidence was: for isolated major ST-T abnormalities (4.3% in men, 3.9% in women), major Q waves (2.8% in both men and women) and complete right bundle branch block (2.0% in men and 2.4% in women). Body mass index (BMI) was the only clinical characteristic found to be associated with incident MEA, although in small magnitude and in opposite direction for men and women.

CONCLUSIONS: Among participants without CVD and MEA at baseline of the ELSA-Brasil, the incidence of MEA was over 10% in a mean four-year follow up. None of the potential clinical predictors evaluated were consistently correlated to incident MEA.

Keywords:

Minnesota Code System, Major electrocardiographic abnormalities, incidence, ELSA-Brasil.

INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVD) treatment, prevention and awareness have been improving constantly since the 20th century, leading to an observed decline in CVD mortality worldwide in the 21st century (1, 2). Nevertheless, CVD remains the main cause of death both in high- and low and middle-income countries. Among non-communicable diseases, CVD has great potential for prevention (1). It is noteworthy that CVD mortality has decreased less steeply in low and middle-income countries (3, 4). Better understanding of disease dynamics and more accurate risk prediction may affect how we treat and prevent CVD. The electrocardiogram is a well-recognized tool for assessment of numerous cardiovascular conditions. Electrocardiographic abnormalities have been shown to be associated with poor cardiovascular outcomes (5-9), being considered a marker of subclinical CVD (10, 11). There is a paucity of information in the literature regarding incidence of electrocardiographic abnormalities, with no information reported for the Brazilian population. The Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) is an ongoing cohort study conducted in Brazil, which aims to contribute to better understanding of CVD and CVD determinants, with the specificity of being conducted in a middle-income country. In the present study, we aim to determine the incidence of new major electrocardiographic abnormalities (MEA) in the participants of the ELSA-Brasil cohort, as well as to evaluate participants' characteristics that could be associated with the incident abnormalities. Analyses of the baseline electrocardiograms (ECG) of ELSA-Brasil cohort participants have been subject to previous publications (12, 13).

METHODS

Study Design and Participants

This is a prospective analysis from the ELSA-Brasil cohort, a longitudinal study that recruited 15105 civil servants of both sexes, aged 35 to 74 years old, living in six Brazilian state capitals. In addition to a 12-lead ECG, sociodemographic, anthropometric and clinical data were collected from all participants at baseline. The detailed methodology has been published elsewhere (14). For the present analyses, we selected participants without known cardiovascular disease (defined by self-report of heart failure, myocardial infarction, stroke, previous myocardial revascularization or a major Q wave in baseline ECG) and without major electrocardiographic abnormalities at baseline. Participants that were lost to follow up, censored, deceased or that didn't have a valid ECG from baseline to round two were also excluded, resulting in a final sample of 11608 participants. Baseline data were collected at

2008 and, at a mean four-year interval, a new round of data collection took place (2012/2013), including the obtainment of new ECG. The ELSA-Brasil study was approved by local ethics committees of the six institutions where participants were recruited.

ECG record

ECG was recorded in all investigating centers according to standardized protocol (15), using the Burdick Atria 6100 machine. The recordings were sent to the reading center in Minas Gerais Investigation Center for automated analysis using the Glasgow software (16), and automated coding according to the Minnesota Code System (MC) (17).

The codes of interest were the ones classified as MEA, due to higher prognostic yield in previous studies (5, 18). They were reviewed by a senior cardiologist, as it is standard practice in ECG reading centers (19). For the present study, new MEA could be identified in the second round of examinations that took place in 2012-2013.

MEA can be defined by (17): major Q waves (old myocardial infarctions, MC 1-1 and 1-2), minor Q waves plus ST-T abnormalities (possible old myocardial infarction MC 1-3 plus MC 4-1 or 4-2 or 5-1 or 5-2), major isolated ST-T abnormalities (MC 4-1 or 4-2 or 5-1 or 5-2), left ventricular hypertrophy plus ST-T abnormalities (MC 3-1 plus MC 4-1 or 4-2 or 5-1 or 5-2), intraventricular conduction abnormalities (complete/intermittent right and left bundle branch block, non-specific intraventricular block, MC 7-1 or 7-2 or 7-4), right bundle branch block plus left anterior divisional block (MC 7-8), major QT prolongation index (QTi $\geq 116\%$), atrial fibrillation/flutter (MC 8-3), supraventricular tachycardia (MC 8-4-2), atrioventricular (AV) conduction abnormalities (second and third degree AV block, artificial pacemaker, ventricular pre-excitation such as Wolff Parkinson White syndrome, MC 6-1 or 6-2 or 6-4 or 6-8).

Study Variables

Traditional cardiovascular risk factors were used to evaluate the participants' profile and their relation to new MEA. Hypertension was defined by its classical definition, as a systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg (20, 21), or by self-reported use of anti-hypertensive medication. Participants were considered to have diabetes if they were receiving treatment for this condition or if they had a known diagnosis of diabetes or if their fasting glucose were ≥ 126 mg/dl or, post prandial glycaemia ≥ 200 mg/dl or, glycohemoglobin $\geq 6,5\%$ (22). For the present study, presence of dyslipidemia was defined as total cholesterol ≥ 240 mg/dl, or LDL cholesterol ≥ 160 mg/dl,

or HDL cholesterol $\leq 40\text{mg/dl}$, or “current use of lipid-lowering medication”. We do acknowledge that there is variation in the definition of dyslipidemia among societies and thresholds vary through time and evidence progression, but we feel that, for classification purposes this was a reasonable and traditional cut off (23). Obesity was defined as a body mass index $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ and smokers were those with current use of tobacco. Cardiovascular risk was calculated by the pooled cohort equations adjusted by our background and race pattern (24). The risk categories were set in $<5\%$ for low risk participants, ≥ 5 to $<7.5\%$ for intermediate risk and $\geq 7.5\%$ for high risk subjects. This represents the original American Heart Association guideline publication, (25) and has practical purposes, since there still remains clinical doubt on best management of subjects with risk between 5 and 7.5% (26). Race was self-reported according to the Brazilian National Census (27). Participants’ schooling years were used as a proxy for socioeconomic status. Those with less than the first four years of education completed were considered to have low educational attainment.

Statistical Analyses

This was a descriptive analysis. Categorical variables were reported by their frequencies and linear variables by their medians (because of non-normal distribution). Participants were analyzed according to the presence of a new MEA and were compared through conventional statistical tests for the presence of traditional cardiovascular risk factors and cardiovascular risk. Medians were compared with the Mann Whitney and the Kruskal-Wallis test and frequencies through chi square test. Since means did not differ between groups for the potential predictors of incident MEA, no regression analysis was made. Due to our large sample size, we were able to stratify our analyses by sex (14). For the analyses we used IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

RESULTS

Among the 15105 participants recruited for the ELSA-Brasil study, the present analysis included, after pre-specified exclusion criteria 11609 participants. Due to death or loss to follow up 1091 participants did not participate in the second round of assessment and 144 ECG from those obtained were missing. From baseline, 1277 participants had MEA and 124 ECG were missing. In respect to data from self-reported cardiovascular disease, 399 participants had missing data at baseline and 461 had self-reported cardiovascular disease at baseline. Exclusion flow is detailed in *figure 1*.

Among the selected participants, when stratified by incident MEA identified at the second round of examinations, there was no significant difference between groups in almost none of the clinical characteristics. Exception can be made for a statistically significant difference in the BMI that was lower for men with incident MEA (26.4 kg/m² versus 26.0 kg/m²) and higher for women (25.9 kg/m² versus 26.6 kg/m²). A difference in obesity rate was found only for the women. Those with MEA were more obese than those without MEA (27.2% versus 22.8%). The clinical characteristics of the study population can be found in *table 1*. The differences in BMI were small in clinical relevance and happened in opposite directions for men and women, which limits its interpretation as a true association with incident MEA. Obesity was also considered to be a weak association since its data derive from BMI and happened only for the women. Hence, strength of association was not further explored.

The specific MEA are listed in *table 2*. Among these participants without MEA at baseline and free of CVD, major isolated ST-T abnormalities were the most common novel abnormalities (4.3% in men and 3.9% in women), followed by major Q-wave (2.8% in both men and women) and complete right bundle branch block (2.0% in men and 2.4% in women). In our sample the development of new MEA was as frequent in men as in women (10.9% and 11.1%, respectively).

DISCUSSION

In the ELSA-Brasil cohort, 11% of the participants developed new MEA in an mean follow up of four years. Although this rate is fairly high, there was no difference in the rate of MEA according to sex or most clinical characteristics. We found BMI to be associated with prevalent MEA for both sexes, though the direction of the association was opposite and the numerical difference small, making type I error a possible explanation for the finding. Higher prevalence of obesity for women in participants with incident MEA was also found. For the same reasons as the ones mentioned for BMI, its significance remains questionable. Further exploration of this data, with extended follow up and, consequently, more events, might help us clarify if there is a true association between obesity or BMI and the incidence of MEA.

There are some potential explanations for our negative findings. First, our exclusion criteria left us with a lower risk population. In previous publication, regarding baseline electrocardiographic data from the ELSA-Brasil population (13) some findings elucidate this

assumption. It was demonstrated that MEA were more common in men than in women, and that MEA prevalence increased as cardiovascular risk factors increased. By excluding these participants (more men and more high risk), the sex effect could have disappeared and the risk profile of the analyzed population, reduced. Indeed, our present sample had a median cardiovascular risk of 2.6% when computed altogether, 5,1% for men, 1,6% for women using the “Pooled Cohort Equations”. Even among men and women who developed MEA, mean cardiovascular risk was under 7.5%, which is considered to be less than intermediate risk by current literature (26). That might have led us with fewer events and therefore, lower power.

Another potential explanation for our findings is the relatively short follow up. A mean of four years of follow-up might have been too little time for the development of new MEA. Soliman *et al* demonstrated the association between type 1 diabetes and new electrocardiographic abnormalities in a primary prevention cohort of diabetic patients (a high risk condition *per se*). Mean age was lower in that cohort (35 years old) but follow up was through sixteen years, with a 13.1% incidence of new MEA(10). The authors demonstrated that for every 10% increase in glycosylated hemoglobin there was an increase of 16% in risk for development of new MEA.

One relevant limitation in our study is the aforementioned short period of follow-up. Nevertheless, we expect to evaluate data from eight years of follow up in a short coming future. That might provide us more power to identify potential predictors of MEA. As noticeable strengths, the standardization in ECG obtainment, the detailed clinical and social data available, provided us opportunity for numerous assessments. Most importantly, this is also the first study to report incidence data on electrocardiographic abnormalities in the Brazilian population and, to our knowledge, it is the first to report incidence of MEA, standardized by the MC in a general population. Our study will also give us the opportunity for future correlations of specific MEA, such as major Q waves and incident cardiovascular disease such as myocardial infarction, once data on cardiovascular outcomes are available.

In conclusion, incidence of MEA were high in the studied population, but we could not identify, in this time-period, any predictors for the development of new MEA. They were as common in men as in women and there was no effect of race, educational level or traditional cardiovascular risk factors in the incidence of MEA.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all ELSA-Brasil's participants.

FUNDING

The ELSA-Brasil baseline study was supported by the Brazilian Ministries of Health and of Science and Technology (grants 01060010.00RS, 01060212.00BA, 01060300.00ES, 01060278.00MG, 01060115.00SP, and 01060071.00RJ). PAL, JGM, SMB e ALPR are supported by research grant from CNPq. A.L.P.R. is also supported by a research grant (Pesquisador Mineiro) from FAPEMIG, the research agency of the State of Minas Gerais, Brazil.

DISCLOSURES

None

REFERENCES

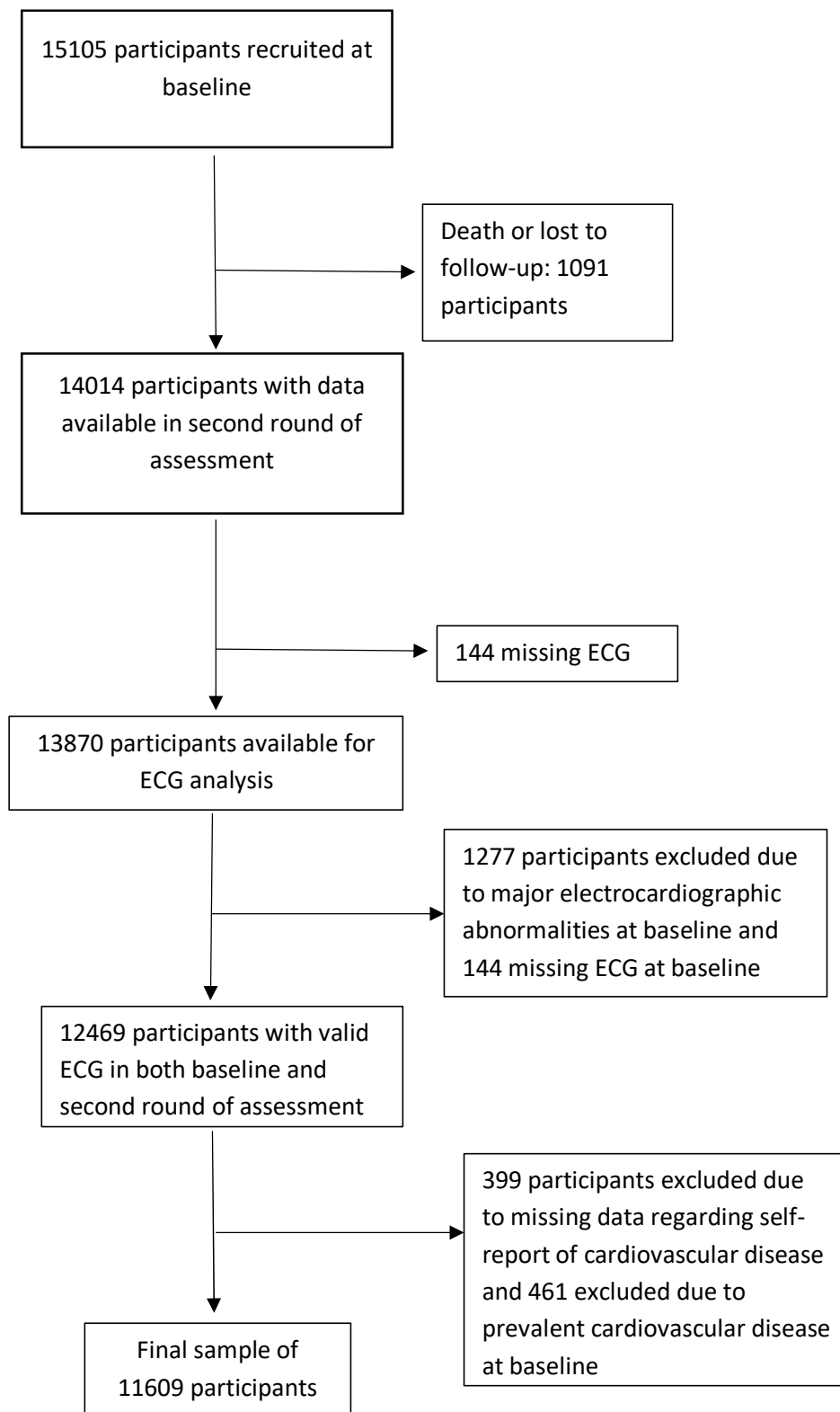
1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528. PubMed PMID: 30700139.
2. Association AH. <https://healthmetrics.heart.org/total-cardiovascular-disease-mortality-in-the-united-states-1999-2016/> American Heart Association web page: American Heart Association; 2019 [updated JUNE 26, 2018; cited 2019 11/06/2019].
3. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):422-33. PubMed PMID: 26811272.
4. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015 Oct 27;132(17):1667-78. PubMed PMID: 26503749.
5. Rezaeian P, Ezekiel DN, Diaz T, Blumenthal R, Darwin C, McClelland R, et al. Association of Major and Minor Electrocardiographic Abnormalities with Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13):831.
6. Shafiee G SF, Alizadeh M, Arzaghi SM, Maleki A, Esfahani MA, TajallizadeKhoob Y, Larijani B, Fakhrzadeh H. Electrocardiogram abnormalities and risk of cardiovascular mortality and all-cause mortality in old age: the Kahrizak Elderly Study (KES). *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59(1):69-73. PubMed PMID: 24794877.
7. Gencer B, Butler J, Bauer DC, Auer R, Kalogeropoulos A, Marques-Vidal P, et al. Association of electrocardiogram abnormalities and incident heart failure events. *American heart journal*. 2014 Jun;167(6):869-75 e3. PubMed PMID: 24890537. Pubmed Central PMCID: 4081858.

8. Rautaharju PM, Zhang ZM WJ, Gregg RE, Haisty WK, Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Soliman EZ. Electrocardiographic predictors of coronary heart disease and sudden cardiac deaths in men and women free from cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(3):e000061. PubMed PMID: 23723252. Pubmed Central PMCID: 3698763.
9. Zhang Z-m, Prineas RJ, Case D, Psaty BM, Suzuki T, Burke GL. Gender Differences Between the Minnesota Code and Novacode Electrocardiographic Prognostication of Coronary Heart Disease in the Cardiovascular Health Study. *The American journal of cardiology*. 2011;107(6):817-20.e1.
10. Soliman EZ, Backlund JY, Bebu I, Li Y, Zhang ZM, Cleary PA, et al. Progression of Electrocardiographic Abnormalities in Type 1 Diabetes During 16 Years of Follow-up: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Mar 14;5(3):e002882. PubMed PMID: 26976878. Pubmed Central PMCID: 4943265.
11. Denes P LJ, Lloyd Jones DM, Prineas RJ, Greenland P. Major and Minor ECG Abnormalities in Asymptomatic Women and Risk of Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of the American Medical Association*. 2007;297(9):978-85.
12. Pinto MMF, Brant LCC, Padilha-da-Silva JL, Foppa M, Lotufo PA, Mill JG, et al. Electrocardiographic Findings in Brazilian Adults without Heart Disease: ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Nov;109(5):416-24. PubMed PMID: 28977056. Pubmed Central PMCID: 5729777.
13. Pinto-Filho MM, Brant LCC, Foppa M, Garcia-Silva KB, Mendes de Oliveira RA, de Jesus Mendes da Fonseca M, et al. Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort Study). *The American journal of cardiology*. 2017 Jun 15;119(12):2081-7. PubMed PMID: 28450038.
14. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*. 2012 Feb 15;175(4):315-24. PubMed PMID: 22234482.
15. Ribeiro ALP PS, Bergmann K, Ladeira RM, Oliveira RAM, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Challenges to implementation of the ECG reading center in ELSA-Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47:87-94.
16. Macfarlane PW DB, Clark E. The University of Glasgow (Uni-G) ECG analysis program. *Computers in Cardiology*. 2005;32:451-4.
17. Prineas RJ CR, Zhang ZM. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Second ed. Springer L, editor. London: Springer; 2010.
18. Auer R BDC, Marques-Vidal P, Butler J, in L. J, Cornuz J, Satterfield R, Newman A. B, Vittinghoff E, Rodondi N. Association of Major and Minor ECG Abnormalities With Coronary Heart Disease Events. *Journal of the American Medical Association*. 2012;307(14):1497-505.
19. Kors AJ CR, Hannan PJ, Rautaharju PM, Folsom AR. Comparison of Computer-assigned Minnesota Codes with the Visual Standard Method for New Coronary Heart Disease Events. *American journal of epidemiology*. 2000;Vol. 151(8):790-7.
20. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. PubMed PMID: 24352797.
21. *Cardiologia SBD. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X. 2016;107(3):Supl 3.*

22. Schmidt MI DB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VM, Matos SM, Molina MC, Carvalho MS, Bensenor IM. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International journal of epidemiology*. 2015;44(1):68-75. PubMed PMID: 24585730. Pubmed Central PMCID: 4339754.
23. Mozaffarian D BE, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth, LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nassir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics, Committee Stroke Statistics, Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360. PubMed PMID: 26673558.
24. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, et al. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health*. 2019;7(10):e1332-e45.
25. Association ACoCaAH. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014.
26. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019 Mar 17:CIR0000000000000678. PubMed PMID: 30879355.
27. IBGE IBDGEE-. Características Étnico-raciais da População um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. 2008.

FIGURE

Figure 1: Participants selection



TABLES

Table 1: Characteristics of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health participants with valid electrocardiogram at baseline stratified by sex and development of major cardiovascular abnormalities according to Minnesota coding criteria (n= 11608). Values are medians and interquartile ranges or percentages.

Characteristics	Men (n=5,175)			Women (n=6,433)		
	No ECG abnormalities (4,609)	ECG abnormalities at follow up (566)	P value	No ECG abnormalities (5,720)	ECG abnormalities at follow up (713)	P value
Age (years)	51(45-57)	51(44-58)	0.715	51(45-58)	51(46-57)	0.927
Heart rate (bpm)	63(58-70)	65(58-71)	0.271	66(60-72)	66(61-72)	0.900
Systolic blood pressure (mmHg)	122(113-133)	122(113-133)	0.720	114(105-126)	114(105-126)	0.800
Diastolic blood pressure (mmHg)	77(71-85)	77(71-85)	0.713	73(66-80)	73(67-81)	0.471
Body mass index (kg/m ²)	26.4(24-29.2)	26.0(23.6-28.7)	0.013	25.9(23.2-29.5)	26.6(23.5-30.3)	0.012
Fasting glucose (mg/dl)	108(101-116)	107(101-116)	0.617	102(96-110)	102(96-111)	0.721
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	130(109-153)	131(109-154)	0.792	129(107-152)	131(109-152)	0.424
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	49(43-57)	48(43-56)	0.230	60(51-71)	59(51-70)	0.060
Total Cholesterol (mg/dl)	211(186-239)	211(186-238)	0.736	214(189-241)	213(190-239)	0.879
Cardiovascular Risk	5.1(2.2-10.4)	5.5(2.4-11.6)	0.265	1.5(0.7-3.7)	1.6(0.7-6.6)	0.334
Hypertension	35.9%	38.9%	0.165	29.3%	31.0%	0.360
Diabetes Mellitus	21.2%	21.7%	0.786	14.9%	14.0%	0.539
Dyslipidemia	45.5%	47.0%	0.503	50.6%	50.2%	0.843
Obesity	19.6%	16.4%	0.080	22.8%	27.2%	0.010
Education level						
Low education	7.4%	6.7%	0.886	2.9%	3.5%	0.796
Superior absent	47.2%	46.5%	0.755	42.5%	43.3%	0.688
Current smoking	14.0%	15.5%	0.307	11.9%	12.2%	0.806
Race			0.978			0.208
Black	16.3%	16.5%		17%	14.5%	
Mixed	29.9%	29.4%		29.4%	31.5%	
White	53.8%	54.1%		53.6%	54%	

ECG: electrocardiogram

Table 2: Incidence of specific and total new major electrocardiographic abnormalities measured at average of four years follow up.

ECG Abnormalities	Men (n=5176)	Women (n=6433)	P value
Major Q-wave abnormalities	2.8%	2.8%	0.821
Minor Q-wave plus major ST-T abnormalities	0.3%	0.2%	0.485
Major isolated ST-T abnormalities	4.3%	3.9%	0.370
Left ventricular hypertrophy* with major ST-T abnormalities	0.2%	0.5%	<0.001
Complete/intermittent LBBB	0.7%	0.7%	0.819
Complete/intermittent RBBB	2.0%	2.4%	0.255
Nonspecific IVCD	0.7%	0.7%	0.823
Complete/intermittent RBBB with left anterior hemiblock	0%	0%	N/A
Major AV conduction abnormalities	0%	0%	N/A
Atrial fibrillation/flutter	0.6%	0.5%	0.298
Major QT prolongation index (QT index $\geq 116\%$)	1.5%	1.6%	0.939
Artificial pacemaker	0%	0.2%	N/A
Pre excitation	0.1%	0%	N/A
Supraventricular Tachycardia	0%	0%	N/A
Any major ECG abnormality	10.9%	11.1%	0.811

*according to Minnesota coding criteria

7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A melhoria da acurácia dos escores de predição é de suma importância. Uma abordagem mais individualizada, levando-se em conta características adicionais dos pacientes vai ao encontro da mais recentemente popularizada medicina de precisão. Este trabalho lança luz sobre o potencial papel do ECG, tradicionalmente reservado para a avaliação de pacientes com queixas relacionadas ao aparelho cardiovascular, como ferramenta de utilidade na estimativa de risco cardiovascular de indivíduos assintomáticos.

O seguimento prospectivo dessa coorte se manterá. Com maiores tempo de observação e número de eventos, um melhor refinamento da utilização do ECG poderá ser feito, havendo grande potencial de aplicabilidade prática do mesmo na prevenção primária das DCV. Em um futuro próximo, é nossa perspectiva que tenhamos disponíveis mais dados sobre desfechos cardiovasculares não fatais. Isso viabilizará inclusive a avaliação de outros escores de risco como a PCE na predição de risco CV assim como do potencial do ECG na reclassificação de risco para esses tipos de eventos. O aumento no tempo de seguimento também viabilizará a avaliação para o tempo médio de 10 anos que é o alvo de predição habitual das calculadoras de risco descritas nesse trabalho.

Em relação aos resultados apresentados no artigo 2, a realização de medidas de incidência foi possível, mas em um tempo curto de seguimento e com apenas 2 pontos de observação (linha de base e nova onda de avaliação em 2012/2013). Esses dados também serão mais bem refinados em um futuro próximo, com a disponibilização de uma nova onda de mensurações (que foi realizada em 2018) ainda não concluída e disponibilizada para análise. A partir desse maior tempo de seguimento e maior número de observações, uma análise mais apropriada desses dados (como análise de risco competitivo e estimativa de desfecho por participantes/ano) será possível. Ainda assim, essas informações são, já no momento, de grande valia dada a escassez na literatura internacional e nacional de informações sobre incidência de alterações eletrocardiográficas. Optamos por apresentar os resultados do artigo 2 com as informações que tínhamos até o momento para defesa da tese. Para a submissão do artigo, esperaremos a disponibilização dos dados dessa terceira onda de exames que ocorreu entre 2017 e 2018. Assim, teremos um trabalho mais robusto e com técnicas estatísticas mais adequadas para o objetivo proposto.

8. CONCLUSÕES

Em uma coorte de homens e mulheres de seis estados brasileiros, com idade média de (51 anos), livres de doença cardiovascular na linha de base, a presença de AEM evidenciadas pelo ECG obtido na linha de base do estudo, aumentou o risco de morte (total e cardiovascular) em modelo multivariado, levando-se em conta sexo, idade, raça, escolaridade e fatores de risco tradicionais para DCV. O risco adicional imposto por essas alterações foi de relevante magnitude e é fundamental que estendamos a discussão do papel do ECG na estratificação de risco cardiovascular dada a segurança do método e seu baixo custo.

Ao ser incorporado a um modelo de predição de risco CV tradicional, (SCORE), a presença de AEM proporcionou um índice de reclassificação líquida positivo. Dentre os participantes que experienciaram o desfecho de morte cardiovascular, 15% foram reclassificados corretamente ao contrário de apenas 3% de reclassificações incorretas dentre os que não sofreram o evento.

A incidência de AEM nessa população também foi alta, mas não encontramos preditores clínicos durante o curto seguimento médio de 4 anos associados a maior incidência de AEM.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evaluation IoHMa. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet: IHME; 2018.
2. Nascimento BR BL, Moraes DN, Ribeiro AL. Global health and cardiovascular disease. *Heart*. 2014 Nov;100(22):1743-9. PubMed PMID: 25327515.
3. JMA S. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2004;9(4):897-908.
4. Organization WH. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. 2008.
5. Mozaffarian D BE, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth, LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nassir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics, Committee Stroke Statistics, Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360. PubMed PMID: 26673558.
6. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation*. 2012 Feb 28;125(8):987-95. PubMed PMID: 22291126. Pubmed Central PMCID: 4556343.

7. CDC. Preventable Deaths from Heart Disease & Stroke 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/>.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019 Mar 17;CIR0000000000000678. PubMed PMID: 30879355.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. PubMed PMID: 27222591. Pubmed Central PMCID: 4986030.
10. ACC/AHA Risk Calculator. Available from: <http://www.cvriskcalculator.com/>.
11. Framingham Heart Study. Available from: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>.
12. Cardiology ESo. SCORE Risk Charts - The European cardiovascular disease risk assessment model escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts2019 [cited 2019 12/08/2019].
13. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2016 May 26;374(21):2021-31. PubMed PMID: 27040132.
14. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Annals of internal medicine*. 2015 Feb 17;162(4):266-75. PubMed PMID: 25686167. Pubmed Central PMCID: 4414494.
15. Ridker PM. Comparing Cardiovascular Risk Prediction Scores. *Annals of internal medicine*. 2015;162:313-4.
16. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jul 17;320(3):281-97. PubMed PMID: 29998301.
17. Rezaeian P, Ezekiel DN, Diaz T, Blumenthal R, Darwin C, McClelland R, et al. Association of Major and Minor Electrocardiographic Abnormalities with Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(13):831.
18. Shafiee G SF, Alizadeh M, Arzaghi SM, Maleki A, Esfahani MA, TajallizadeKhoob Y, Larijani B, Fakhrzadeh H. Electrocardiogram abnormalities and risk of cardiovascular mortality and all-cause mortality in old age: the Kahrizak Elderly Study (KES). *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59(1):69-73. PubMed PMID: 24794877.
19. Gencer B, Butler J, Bauer DC, Auer R, Kalogeropoulos A, Marques-Vidal P, et al. Association of electrocardiogram abnormalities and incident heart failure events. *American heart journal*. 2014 Jun;167(6):869-75 e3. PubMed PMID: 24890537. Pubmed Central PMCID: 4081858.
20. Rautaharju PM, Zhang ZM, Warren J, Gregg RE, Haisty WK, Kucharska-Newton AM, et al. Electrocardiographic predictors of coronary heart disease and sudden cardiac deaths in men and women free from cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of the American Heart Association*. 2013 May 30;2(3):e000061. PubMed PMID: 23723252. Pubmed Central PMCID: 3698763.

21. Badheka AO, Singh V, Patel NJ, Deshmukh A, Shah N, Chothani A, et al. QRS duration on electrocardiography and cardiovascular mortality (from the National Health and Nutrition Examination Survey-III). *The American journal of cardiology*. 2013 Sep 1;112(5):671-7. PubMed PMID: 23726176.
22. Zhang Z-m, Prineas RJ, Case D, Psaty BM, Suzuki T, Burke GL. Gender Differences Between the Minnesota Code and Novacode Electrocardiographic Prognostication of Coronary Heart Disease in the Cardiovascular Health Study. *The American journal of cardiology*. 2011;107(6):817-20.e1.
23. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):473-80. PubMed PMID: 16449726.
24. Machado DB, Crow RS, Boland LL, Hannan PJ, Taylor HA, Jr., Folsom AR. Electrocardiographic findings and incident coronary heart disease among participants in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *The American journal of cardiology*. 2006 Apr 15;97(8):1176-81. PubMed PMID: 16616022.
25. Triola B, Olson MB, Reis SE, Rautaharju P, Merz CNB, Kelsey SF, et al. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Outcome in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):51-6.
26. Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, Barclay C, Green J, Baker C, et al. Screening for Cardiovascular Disease Risk With Resting or Exercise Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jun 12;319(22):2315-28. PubMed PMID: 29896633.
27. Chou R and High Value Care Task Force of the American College of P. Cardiac screening with electrocardiography, stress echocardiography, or myocardial perfusion imaging: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2015;162(6):438-47. PubMed PMID: 25775317.
28. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*. 2012 Feb 15;175(4):315-24. PubMed PMID: 22234482.
29. Lotufo PA. [Setting up the longitudinal study for adult health (ELSA-Brasil)]. *Rev Saude Publica*. 2013 Jun;47 Suppl 2:3-9. PubMed PMID: 24346715. *Construcao do Estudo Longitudinal de Saude do Adulto (ELSA-Brasil)*.
30. Barreto SM, Ladeira RM, Bastos MdSCBd, Diniz MdFHS, Jesus EAd, Kelles SMB, et al. Estrategias de identificacao, investigacao e classificacao de desfechos incidentes no ELSA-Brasil. *Revista de Saude Pública*. 2013;47:79-86.
31. Mill JG PK, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreao RV, Dantas EM, Oliveira I, Fuchs SC, Cunha RS, Bensenor IM. Afericoes e exames clinicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Revista de Saude Pública*. 2013;47:54-62.
32. Aquino EM BS, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*. 2012;175(4):315-24. PubMed PMID: 22234482.
33. Ribeiro ALP PS, Bergmann K, Ladeira RM, Oliveira RAM, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Challenges to implementation of the ECG reading center in ELSA-Brazil. *Revista de Saude Pública*. 2013;47:87-94.
34. Pinto-Filho MM, Brant LCC, Foppa M, Garcia-Silva KB, Mendes de Oliveira RA, de Jesus Mendes da Fonseca M, et al. Major Electrocardiographic Abnormalities According to the Minnesota Coding System Among Brazilian Adults (from the ELSA-Brasil Cohort

- Study). *The American journal of cardiology*. 2017 Jun 15;119(12):2081-7. PubMed PMID: 28450038.
35. Pinto MMF, Brant LCC, Padilha-da-Silva JL, Foppa M, Lotufo PA, Mill JG, et al. Electrocardiographic Findings in Brazilian Adults without Heart Disease: ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Nov;109(5):416-24. PubMed PMID: 28977056. Pubmed Central PMCID: 5729777.
 36. *Cardiologia SBd*. www.cardiometro.com.br 2019 [cited 2019 09/08/2019].
 37. Evaluation IfHMa. <http://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare> 2019 [cited 2019 09/08/2019].
 38. Association AHAAAS. *CARDIOVASCULAR DISEASE: A COSTLY BURDEN FOR AMERICA PROJECTIONS THROUGH 2035 (AHA CVD Burden Report)*. 2017.
 39. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Jul;111(1):29-36. PubMed PMID: 30110042. Pubmed Central PMCID: 6078379.
 40. Association AH. How to Help Prevent Heart Disease at Any Age (heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/how-to-help-prevent-heart-disease-at-any-age) 2019 [cited 2019 12/08/2019].
 41. Khan SS, Ning H, Shah SJ, Yancy CW, Carnethon M, Berry JD, et al. 10-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 May 21;73(19):2388-97. PubMed PMID: 31097157. Pubmed Central PMCID: 6527121.
 42. Deen JF, Rhoades DA, Noonan C, Best LG, Okin PM, Devereux RB, et al. Comparison of QRS Duration and Associated Cardiovascular Events in American Indian Men Versus Women (The Strong Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2017 Jun 1;119(11):1757-62. PubMed PMID: 28416200.
 43. Shah AJ, Vaccarino V, Janssens AC, Flanders WD, Kundu S, Veledar E, et al. An Electrocardiogram-Based Risk Equation for Incident Cardiovascular Disease From the National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA cardiology*. 2016 Oct 1;1(7):779-86. PubMed PMID: 27487404.
 44. Groot A, Bots ML, Rutten FH, den Ruijter HM, Numans ME, Vaartjes I. Measurement of ECG abnormalities and cardiovascular risk classification: a cohort study of primary care patients in the Netherlands. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2015 Jan;65(630):e1-8. PubMed PMID: 25548311. Pubmed Central PMCID: 4276002.
 45. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Hancock EW, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2007 Mar 13;115(10):1306-24. PubMed PMID: 17322457.
 46. Macfarlane P. *Comprehensive Electrocardiology*. 2 ed. Springer, editor 2011.
 47. Blackburn H KA, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S. The electrocardiogram in population studies – a classification system. *Circulation*. 1960;21:1160-75.
 48. Keys A WP. *Cardiovascular Epidemiology*. New York, NY: Paul B Hoeber 1956;1:22.
 49. Keys A TH, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. . Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed 15 years. *Circulation*. 1963;28:381-95.

50. WB. HlaK. The Electrocardiogram in Epidemiological Studies: Reproducibility, Validity and Interational Comparison. *BrJPrevSocMed*. 1965;19:53-68.
51. TR. D. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease.1980.
52. Prineas RJ CR, Blackburn HW. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings: Standards and Procedures for Measurement and Classification. : Boston, MA: John Wright-PSG; 1982.
53. H. B. The electrocardiogram in cardiovascular epidemiology: problems in standarized application. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;126(2):882-905.
54. Elgrishi I. Reproducibility of Analysis of the Electrocardiogram in Epidemiology Using the 'Minnesota Code'. *BrJPrevSocMed*. 1970;24:197-200.
55. Macfarlane P. Minnesota coding and the prevalence of ECG abnormalities. *Heart*. 2000;84.
56. Rautaharju PM PL, Chairman BR,Rautaharju F, Zhu-Ming Zhang. The Novacode Criteria for Classification of ECG Abnormalities and Their Clinically Significant Progression and Regression. *Journal of electrocardiology*. 1998;Vol 31(3):157-87.
57. Statement of Validation and Accuracy for the Glasgow 12-Lead ECG Analysis Program. 2009 Physio-Control, Inc. 2009.
58. Kors AJ CR, Hannan PJ, Rautaharju PM, Folsom AR. Comparison of Computer-assigned Minnesota Codes with the Visual Standard Method for New Coronary Heart Disease Events. *American journal of epidemiology*. 2000;Vol. 151(8):790-7.
59. Group TPPR. Relashionship of Blood Pressure, Serum Cholesterol, Smoking Habit, Relative Weight and ECG Abnormalities to Incidence of Major Coronary Events: Final Report of The Pooling Project. *J Chron Dis*. 1978;31:201-306.
60. Okin PM DR, Kors JA, van Herpen G, Crow RS, Fabsitz RR, Howard BV. Computerized ST Depression Analysis Improves Prediction of AllCause and Cardiovascular Mortality: The Strong Heart Study. *ANE*. 2001;6(2):107-16.
61. Inohara T, Kohsaka S, Okamura T, Watanabe M, Nakamura Y, Higashiyama A, et al. Cumulative impact of axial, structural, and repolarization ECG findings on long-term cardiovascular mortality among healthy individuals in Japan: National Integrated Project for Prospective Observation of Non-Communicable Disease and its Trends in the Aged, 1980 and 1990. *European journal of preventive cardiology*. 2014 Dec;21(12):1501-8. PubMed PMID: 23918839.
62. Jorgensen PG JJ, Marott JL, Jensen GB. Appleyard M, Mogelvang R. Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(9):898-906. PubMed PMID: 25169175.
63. Miller WL HD, Hammill SC. Association of uncomplicated electrocardiographic conduction blocks with subsequent cardiac morbidity in a community-based population (Olmsted County, Minnesota). *The American journal of cardiology*. 2008;101(1):102-6. PubMed PMID: 18157974.
64. Auer R. Association ofMajor and Minor ECG AbnormalitiesWithCoronaryHeartDiseaseEvents. *JAMA*. 2012;307(14):1497-505.
65. Zhang ZM, Prineas RJ, Soliman EZ, Baggett C, Heiss G, Group AR. Prognostic significance of serial Q/ST-T changes by the Minnesota Code and Novacode in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *European journal of preventive cardiology*. 2012 Dec;19(6):1430-6. PubMed PMID: 21997257.
66. Denes P LJ, Lloyd Jones DM, Prineas RJ, Greenland P. Major and Minor ECG Abnormalities in AsymptomaticWomen and Risk of Cardiovascular Events and Mortality. *Journal of the American Medical Association*. 2007;297(9):978-85.

67. Macfarlane PW NJ, Woscops Executive Committee. The value of the electrocardiogram in risk assessment in primary prevention: experience from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Journal of electrocardiology*. 2007 Jan;40(1):101-9. PubMed PMID: 17069838.
68. Menotti A SF. Electrocardiographic Minnesota code findings predicting short-term mortality in asymptomatic subjects. The Italian RIFLE Pooling Project (Risk Factors and Life Expectancy). *G Ital Cardiol*. 1997;27:40-9.
69. Jimenez-Corona A, Nelson RG, Sievers ML, Knowler WC, Hanson RL, Bennett PH. Electrocardiographic abnormalities predict deaths from cardiovascular disease and ischemic heart disease in Pima Indians with type 2 diabetes. *American heart journal*. 2006 May;151(5):1080-6. PubMed PMID: 16644339.
70. Denes P GD, Lloyd-Jones D, Gouskova N, Soliman EZ, Ostfeld R, Zhang ZM, Camacho A, Prineas R, Rajj L, Daviglius ML. Major and minor electrocardiographic abnormalities and their association with underlying cardiovascular disease and risk factors in Hispanics/Latinos (from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos). *The American journal of cardiology*. 2013;112(10):1667-75. PubMed PMID: 24055066. Pubmed Central PMCID: 3864828.
71. Prineas RJ LA, Soliman EZ, Zhang ZM, Howard VJ, Ostchega Y, Howard G. United States national prevalence of electrocardiographic abnormalities in black and white middle-age (45- to 64-Year) and older (\geq 65-Year) adults (from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *The American journal of cardiology*. 2012 Apr 15;109(8):1223-8.
72. Ebong IA BA, Soliman EZ, Guo M, Sibley CT, Chen YD, Rotter JI, Chen YC, Goff DCJr. Electrocardiographic abnormalities associated with the metabolic syndrome and its components: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10(2):92-7. PubMed PMID: 22053762. Pubmed Central PMCID: 3339381.
73. Soliman EZ, Backlund JY, Bebu I, Li Y, Zhang ZM, Cleary PA, et al. Progression of Electrocardiographic Abnormalities in Type 1 Diabetes During 16 Years of Follow-up: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Mar 14;5(3):e002882. PubMed PMID: 26976878. Pubmed Central PMCID: 4943265.
74. Auer R BDC, Marques-Vidal P, Butler J, in L. J, Cornuz J, Satterfield R, Newman A. B, Vittinghoff E, Rodondi N. Association of Major and Minor ECG Abnormalities With Coronary Heart Disease Events. *Journal of the American Medical Association*. 2012;307(14):1497-505.
75. Rumana N TT, Miura K, Nakamura Y, Kita Y, Hayakawa T, Choudhury SR, Kadota A, Nagasawa S-Ya, Fujioshi A, Takashima N, Okamura T, Okayama A, Ueshima H. Prognostic Value of ST-T Abnormalities and Left High R Waves With Cardiovascular Mortality in Japanese (24-Year Follow-Up of NIPPON DATA80). *The American journal of cardiology*. 2011;107(12):1718-24.
76. Swee Yaw Tan MD, Gannon WSungar, B.A., Jonathan Myers, PH.D., Marcus Sandri, B.Sc., Victor Froelicher, M.D. A Simplified Clinical Electrocardiogram Score for the Prediction of Cardiovascular Mortality. *Clin Cardiol*. 2009;32(2):82-6.
77. Sutherland SE GP, Keil JE, Gilbert GE, Knapp RG. Electrocardiographic Abnormalities and 30-Year Mortality Among White and Black Men of the Charleston Heart Study. *Circulation*. 1993;88(6):2685-92.
78. <http://www.elsa.org.br> [updated 05/08/2019].
79. Investigators. AJHatT. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke*. 1993;24(1).

80. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2543-9. PubMed PMID: 14610011.

ANEXOS, APÊNDICE

ANEXO A

FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


pi Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Apresentação do estudo: O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa – é uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta na prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O Elsa investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores de interesse incluem aspectos de sua vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O Elsa será realizado em instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹ e envolverá 15.000 funcionários dessas instituições. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia tendo sido aprovado pelas Comissões de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Minas Gerais, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais.

Participação no estudo:

O(a) Sr./Sra. é convidado(a) a participar da pesquisa Elsa, a qual envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão no Centro de Investigação Elsa-MG, situado no Campus Saúde da UFMG, Av. Alfredo Balena, 190.

Na primeira visita, sua permanência no Centro deverá ser de cerca de quatro horas, e caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho. Nessa oportunidade, o(a) Sr./Sra. será entrevistado sobre questões do seu dia a dia e

¹ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade de São Paulo (USP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

condições de saúde, realizará algumas medidas (peso, altura e pressão arterial), exame de urina, ultrassom do abdome e do coração, eletrocardiograma, e fotografia do fundo de olho. Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão. O total de sangue coletado será de 80 ml (cerca de 5 colheres de sopa), uma quantidade muito menor do que uma doação de sangue, e que para uma pessoa adulta, não traz inconveniências. O procedimento para a coleta de sangue segue rotinas hospitalares e espera-se apenas um leve desconforto associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de desmaio ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria dos exames que será realizada faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação ou representa risco para gestantes.

A coleta de sangue e os demais procedimentos serão realizados por pessoal capacitado e treinado para este fim, sendo supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira visita, faremos contatos breves durante os próximos anos para acompanhar as modificações no seu estado de saúde. O(a) Sr./Sra. será contatado por telefone, correspondência ou e-mail, para obtenção de informações adicionais e também será convidado para novas visitas ao Centro de Investigação Elsa-MG, que ocorrerão a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder acompanhar melhor sua situação de saúde, solicitaremos informações à UFMG e a outras instituições do sistema de saúde, sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças

² Hemograma, exames diagnósticos para diabetes (p. ex. glicose em jejum e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso solicitamos sua concordância e assinatura de uma autorização expressa em anexo.

Armazenamento de material biológico:

Considerando os avanços da ciência, serão armazenadas amostras de sangue, de forma padronizada e sigilosa, para futuras análises sobre as doenças em estudo. Uma parte do sangue coletado ficará estocada localmente, uma parte no laboratório central do Hospital Universitário da USP (Avenida Lineu Prestes, 2565, São Paulo SP) e outra na Fundação Oswaldo Cruz (Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, 21040-360), para estudos científicos nos próximos anos.

O Comitê Diretivo da pesquisa Elsa é responsável pelas amostras juntamente com os coordenadores em cada local de estoque. As amostras serão utilizadas apenas quando estiverem de acordo com os procedimentos descritos no projeto originalmente aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa dos Centros de Investigação. Caso torne-se relevante estudar novos marcadores genéticos não contemplados nos objetivos do projeto original, seu material biológico somente será utilizado mediante encaminhamento de adendo a esse termo, encaminhado às Comissões de Ética e Pesquisa dos Centros de Investigação (CEPs) e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do entrevistador ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito nenhum pagamento pela sua participação, porém os resultados das medidas e exames realizados que sejam relevantes para sua avaliação clínica lhe serão entregues. O Sr./Sra. também poderá obter esclarecimentos sobre todas as informações que foram coletadas, mediante solicitação, a qualquer momento. Caso sejam detectadas alterações, se necessário, o(a) Sr./Sra. será encaminhado(a) com orientação para acompanhamento em unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência. O Centro de Investigação Elsa-MG estará à disposição para prestar esclarecimentos sobre os exames e seus resultados aos profissionais médicos envolvidos. Se durante a sua permanência no Centro de

Investigação forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o(a) Sr./Sra. será atendido no Hospital das Clínicas da UFMG.

Todas as informações obtidas das entrevistas e nos exames serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise estatística, e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto, ou profissionais de saúde que porventura venham a lhe prestar atendimento ou cuidados como participante. Isso significa que a informação coletada é sigilosa, mas não anônima, podendo ser identificada quando necessário, pelo nome do participante, a partir de um código identificador do projeto. Contudo, em nenhuma hipótese será permitido aos seus empregadores ou superiores hierárquicos o acesso às informações coletadas.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo ou qualquer intercorrência o Sr poderá contatar a Professora Dra. Sandhi Maria Barreto, Av. Alfredo Balena 190, sala 813, telefone (31) 32489938, coordenadora do projeto no Centro de Investigação Elsa-MG. O Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pode ser contatado pelo seguinte telefone: (31) 2409 4592 . Sua assinatura abaixo significa que o(a) Sr./Sra. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA.

ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO – ELSA**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Nome do participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefone para contato:

(código de barras poderá substituir detalhamento da identificação feito em outro formulário na mesma ocasião)

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças em estudo.

Sim **Não**

Declaro autorizar os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa, a obter informações sobre meu histórico de saúde junto à UFMG e a outras instituições de saúde, a partir de prontuários médicos ambulatoriais, de emergência e/ou internação, conforme situação específica.

Sim **Não**

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do entrevistador/a:

Código do entrevistador no Centro de Investigação Elsa-MG:

Assinatura: _____

Testemunha: _____