

Marcos Roberto de Sousa

**Marcadores Prognósticos Derivados da
Monitorização Eletrocardiográfica de 24 horas
(Holter) em Pacientes com Disfunção Sistólica
Ventricular Esquerda: META-ANÁLISE**

**Belo Horizonte
2008**

Marcos Roberto de Sousa

**Marcadores Prognósticos Derivados da
Monitorização Eletrocardiográfica de 24 horas
(Holter) em Pacientes com Disfunção Sistólica
Ventricular Esquerda: META-ANÁLISE**

Tese apresentada ao Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2008**

Sousa, Marcos Roberto de.
S725m Marcadores prognósticos derivados da monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter) em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda [manuscrito]: meta-análise./ Marcos Roberto de Sousa. - - Belo Horizonte: 2008.
156f. : il.
Orientador: Antonio Luiz Pinho Ribeiro.
Área de concentração: Clínica Médica.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Insuficiência Cardíaca Congestiva. 2. Disfunção Ventricular. 3. Metanálise. 4. Prognóstico. 5. Eletrocardiografia Ambulatorial. 6. Doenças do Sistema Nervoso Autônomo. 7. Morte. 8. Morte Súbita Cardíaca. 9. Dissertações acadêmicas. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.
NLM: WG 370

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadeu Pena

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Pró-reitor

Prof. Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Pena

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

Coordenador do Colegiado

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Representante discente

Elizabeth Rosária de Miranda

Representantes Docentes

Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

Prof. Marcus Vinícius Melo Andrade

Prof. Maria da Consolação Vieira Moreira

Prof. Nilton Alves de Rezende

Prof. Suely Meireles de Rezende

Inserir nesta página a declaração de conclusão

Inserir ata de defesa

Dedico este trabalho a meu amor Gláucia,
a quem devo perdão pelos momentos que não pude dividir...

Dedico também a meu amado filho Antônio, que me tornou mais humano...
ensinou-me muito nestes dois anos e meio de sua existência,
além de oferecer muita diversão enquanto descansava do trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador **Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro**: agradeço enaltecidamente a orientação. A gentileza, deferência e disponibilidade com que tem me tratado nestes quase nove anos de convivência no mestrado, no Hospital das Clínicas e no doutorado. Os livros sugeridos, emprestados, não foram poucos. O entusiasmo com a produção científica e também com a assistência cardiológica nas discussões clínicas no Hospital. A habilidade em lidar com pessoas, que serviu de exemplo e aprendizado.

A todos os **pacientes**, em especial a aqueles com insuficiência cardíaca avançada, em avaliação para desfibriladores, ressincronizadores ou transplante no Hospital das Clínicas da UFMG: agradeço a paciência e a oportunidade de aprendizado sobre a difícil tarefa de avaliar o prognóstico na insuficiência cardíaca. Não há aprendizado se não há pacientes, os livros e artigos não bastam, não expressam o sofrimento humano, que dá significado e responsabilidade às decisões médicas.

Às bibliotecárias **Mariza Cristina Torres Talim** e **Maria do Rosário de Fátima Vasconcelos**, pelas dicas sobre os descritores, mostrando intimidade com a árvore de cabeçalhos e sub-cabeçalhos médicos e com os sistemas de busca na literatura médica.

Aos **residentes e estagiários em Cardiologia** no Hospital das Clínicas da UFMG, pela oportunidade de aprendizado conjunto. Pelas discussões no nosso “clube de revista” semanal. Nestes quatro anos discutimos conjuntamente um artigo de atualização por semana, mantendo-me afastado do fantasma da obsolescência. Agradeço especialmente aos que participaram das revisões sistemáticas da literatura.

A toda **minha família**, por tudo. De alguma forma, todos contribuíram para o cumprimento desta tarefa. Alguns diretamente, como Zé Cota e Maristella emprestando casa e computador, Luigi sugerindo buscas específicas na Internet, Gláucia com discussões e prazos. Todos os outros com todo o resto que me alimenta emocionalmente e constitucionalmente.

PREFÁCIO

Como um estudo retrospectivo tem o viés de partir do desfecho, lembro-me do estágio extra-curricular durante dois anos (1993-1994) como auxiliar de edição do “Boletim de Atualização Médica”, publicação quadrimestral da Superintendência de Recursos Humanos da Secretaria do Estado da Saúde – SUS/MG, sob orientação de Isabel de Oliveira Horta. Fui convidado a participar por indicação de Gláucia (mais uma grande dívida de gratidão). Estava no oitavo período do curso médico e me tornei íntimo do “Index Medicus”. Buscava textos médicos de atualização por assunto, por autor, traduzia. Tudo manualmente! Lembro-me de passar horas na biblioteca para obter informações que não passariam de uma linha ou um parágrafo, se chegassem a ser publicadas. Senti na pele a velocidade da evolução tecnológica e de informação ao comparar aqueles tempos com as buscas para este doutorado.

O “Index Medicus” que eu usava, aquele “livro” grande, verde, grosso, pesado, logo passou a “compact disc”, CDs que usávamos também naquele estágio, mas com um ano de atraso, geralmente. O CD já facilitava muito a busca, porque poderia buscar definindo um período, digitando o descritor e não olhando por ordem alfabética no “livro”. Mas nem se compara à disponibilidade, velocidade e praticidade das buscas que podem ser realizadas hoje, “on line”, nas páginas da Internet, atualizadas diariamente. As bases de dados se multiplicaram. O “Index Medicus” é uma publicação periódica impressa, editada pela National Library of Medicine, em Washington, a partir de 1966. Indexa trabalhos publicados em mais 3.000 revistas, organizados por assuntos. Faz parte da base de dados Medline, que inclui também as publicações impressas “Index Dental Literature” e “Index to Nursing”, que cobrem as áreas de odontologia e enfermagem, respectivamente. As versões impressas trazem apenas a referência bibliográfica, enquanto que a versão eletrônica, disponível “on-line” ou em CD-ROM, traz outras informações, como, por exemplo, um resumo do trabalho e endereço do autor, para correspondência. Medline é a base eletrônica do Index Medicus, Index Dental Literature e Index to Nursing. PubMed é a base eletrônica gratuita fornecida pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América que inclui a base MEDLINE. Além de trazer referências e resumos, fornece “links” para o texto completo do artigo, muitos gratuitos e alguns assinados pelo portal CAPES. Cochrane é a base eletrônica de

revisões sistemáticas e meta-análises da fundação Cochrane. BIREME é a Biblioteca Regional de Medicina, que passou a se chamar Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, que fornece a Biblioteca Virtual em Saúde. A Biblioteca Virtual em Saúde, através de página da Internet que realiza busca nas bases MEDLINE, LILACS, SciELO, Cochrane. As buscas podem ser em bases individuais ou simultâneas (meta-pesquisa). LILACS é a Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde - base de dados de autores da região latino-americana e caribenha. Inclui as referências da base SciELO. SciELO é a Scientific Electronic Library Online, é uma biblioteca eletrônica desenvolvida pela FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo, em parceria com a Bireme, que abrange uma coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros. A partir de 2002, o projeto, já em expansão, passa a contar com o apoio do CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. O Projeto SciELO tem por objetivo o desenvolvimento de uma metodologia comum para a preparação, armazenamento, disseminação e avaliação da produção científica em formato eletrônico. Com o avanço das atividades do projeto, novos títulos de periódicos estão sendo incorporados à coleção da biblioteca. “Excerpta Medica” é a versão impressa de uma base de dados que indexa aproximadamente 3.500 títulos de revistas biomédicas predominantemente européias. EMBASE é a versão eletrônica da “Excerpta Medica”. Traz, além da referência bibliográfica, um resumo, em inglês, dos trabalhos e o endereço do autor para correspondência. É uma fonte robusta em publicações sobre medicamentos e publicações européias. Para ter acesso à EMBASE é preciso fazer assinatura. Desconheço bases asiáticas, orientais, é possível que existam.

Diante do volume de informações médicas e da velocidade de multiplicação do conhecimento, é fundamental saber escrutinar, triar, valorizar, desvalorizar, classificar, e hierarquizar a informação. A forma de busca de informações na BVS evoluiu muito. Na base PubMed, muitos recursos facilitaram a organização do resultado da pesquisa. O portal de periódicos da CAPES com acesso no domicílio através da biblioteca da UFMG foi um grande passo para obtenção destes artigos na íntegra. Muito ainda está por ser feito. O próprio sistema de descritores, cabeçalhos e subcabeçalhos precisa evoluir. O descritor “insuficiência cardíaca congestiva” é arcaico. O descritor “frequência cardíaca” não aceita o complemento “variabilidade”. O descritor

“taquicardia ventricular” não aceita o complemento “não-sustentada”. É necessário um sistema de busca que unifique as bases de dados. O acesso a títulos e resumos de todas elas deveria ser gratuito. Ainda mais importante: o viés de publicação precisa ser combatido com estratégias de publicação alternativas. A publicação em páginas na Internet de resumos de congressos, artigos com resultados negativos já vem sendo discutida. Além disto, deverão estar vinculadas a sistemas de busca confiáveis e reprodutíveis.

Bases de dados. Sistemas de busca. Provedores de referências bibliográficas pela Internet. Programas para organização de referências bibliográficas vinculados a programas de elaboração de texto. Bibliotecas eletrônicas com artigos na íntegra, via portal CAPES ou Sociedade Brasileira de Cardiologia. Com todo este arsenal, minha visão das publicações científicas também mudou muito. Vejo claramente o quanto um estudo com grande amostra pode ter um resultado diferente de outro. Assim como múltiplas comparações de subgrupos em um estudo podem ser positivas ou negativas por acaso - porque são muitas pequenas amostras - múltiplos estudos abordando a mesma questão podem ter resultados discordantes. Associando esta experiência com a experiência do “clube de revista” semanal, em que discutimos artigos que eventualmente contrariam o conhecimento prévio, torna-se muito claro para mim porque muitas verdades médicas podem ser transitórias. Vejo com muito ceticismo uma “grande novidade” de um estudo recentemente publicado.

Mas não são transitórias todas as verdades. Aquelas que se mantêm, consistentemente ao longo do tempo e superando reavaliações e questionamentos, vão construindo o “conhecimento médico verdadeiro”. Este é pequeno, de pouco volume, provavelmente deve caber em um livro. Mas é robusto, oferece confiança no método de investigação. Este método de investigação torna os médicos diferentes dos curandeiros, das vizinhas, dos alternativos. Liberta-nos da cegueira e principalmente da ilusão. Permite-nos desafiar nossa condição humana terrível em que “não vemos as coisas como elas são, mas como nós somos”.

RESUMO

A disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) geralmente precede a insuficiência cardíaca sistólica. A insuficiência cardíaca é um importante problema de saúde pública com grande impacto nos custos de saúde e grande impacto sobre a mortalidade da população. A morte súbita é responsável por cerca de metade das mortes na insuficiência cardíaca. A outra metade geralmente ocorre por falência de bomba e suas complicações. A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas (Holter) é um método bastante utilizado em pacientes com insuficiência cardíaca para avaliação de arritmias. O objetivo deste trabalho é realizar meta-análise dos marcadores prognósticos ao Holter de 24 h, em pacientes com DSVE, na forma de três artigos.

O primeiro artigo é um guia prático para realização de meta-análise sobre estudos de exames prognósticos, um campo específico e diferente das meta-análises de estudos de intervenções terapêuticas. Foi realizada revisão da literatura sobre o tema, compilando as recomendações e organizando o texto em: a) introdução; b) detalhamento dos oito passos a serem seguidos, c) forma de publicação da revisão sistemática com meta-análise; e d) conclusão. Foram descritos os métodos de revisão sistemática de forma detalhada, com análise crítica dos métodos de compilação estatística dos resultados, com ênfase na utilização da curva “summary Receiver Operator Characteristic”.

O segundo artigo é uma meta-análise do desempenho prognóstico da taquicardia ventricular não-sustentada (TVNS) como marcadora de risco de morte súbita ou eventos arrítmicos com potencial de morte súbita (fibrilação ventricular ressuscitada ou taquicardia ventricular sustentada) em pacientes com DSVE. Onze estudos de pacientes com DSVE isquêmica ou não-isquêmica foram incluídos na meta-análise. Houve “efeito

de limiar” (correlação de Spearman = - 0,818, $p < 0,01$) relacionado às definições diferentes de TVNS entre os estudos. A razão de verossimilhança negativa agrupada foi 0,617 (IC95% 0,550 - 0,693) sem heterogeneidade significativa (Qui-quadrado = 9,26 (10 graus de liberdade – g.l.) $p = 0,507$, índice de inconsistência (I^2) = 0,0%). A área sob a curva sROC (AUC) foi $0,68 \pm 0,02$, mostrando contribuição significativa da TVNS para a estratificação de risco. A taxa de verdadeiro negativo variou de 89 a 97%. Concluimos que ausência de TVNS indica baixa probabilidade de morte súbita. A contribuição da TVNS para estratificação de risco de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica e não isquêmica ou disfunção ventricular esquerda é significativa e independente do grau de disfunção ventricular esquerda. Estratégias de estratificação de risco de morte súbita devem ser avaliadas em estudos prospectivos usando a TVNS além da fração de ejeção.

O terceiro artigo é uma meta-análise sobre o desempenho prognóstico de um índice de variabilidade de frequência cardíaca – o SDNN: “standard deviation of normal-normal interbeat intervals” derivado do Holter de 24h – como marcador de risco de morte por todas as causas (MTC), morte cardíaca, transplante ou progressão da insuficiência cardíaca. Calculou-se a Diferença Média Padronizada (DMP) do SDNN entre sobreviventes e não-sobreviventes aos desfechos definidos, utilizando modelo de efeitos aleatórios para a meta-análise. Várias análises foram realizadas para todos os estudos conjuntamente e também separando estudos por tipos de desfecho, por semelhanças de delineamento, por fração de ejeção média e por critérios de qualidade dos estudos. Dezesesseis estudos com 2394 pacientes foram incluídos na meta-análise. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino (70-88%) e a idade média \pm desvio-padrão variaram de 40 ± 12 a 70 ± 10 anos. O valor do SDNN foi menor nos NS

comparados com S para MTC (DMP 0,457 IC95% 0,226 a 0,688; teste de heterogeneidade $p = 0,0647$). Todas as análises de subgrupos de estudos mostraram consistência (todos os estudos incluídos: DMP 0,594 IC95% 0,385 a 0,803; teste de heterogeneidade $p < 0,0001$). Foram analisados dois subgrupos de estudos por fração de ejeção (FE) $< 30\%$ and $\geq 30\%$ e o SDNN foi menor em ambos os subgrupos de FE em não sobreviventes aos desfechos. Estes resultados implicam que o SDNN pode ser usado como um marcador prognóstico. Estudos adicionais precisam avaliar se o SDNN pode ser utilizado para decidir sobre a conduta terapêutica.

Concluimos que a revisão sistemática da literatura é ferramenta útil para avaliar estudos de marcadores prognósticos, permitindo análise crítica objetiva das evidências disponíveis. É interessante observar que ao construir tabelas simples com comparação objetiva dos estudos, podemos chegar a conclusões diferentes do que esperávamos e conclusões diferentes de revisões não sistemáticas. Realizando meta-análise dos estudos, quando possível, podemos quantificar melhor o grau de contribuição dos marcadores para a estratificação de risco. Os resultados da meta-análise sobre a TVNS sugerem que ela acrescenta informação prognóstica de morte súbita além da informação obtida com a fração de ejeção. Os resultados da meta-análise sobre o SDNN sugerem que ele acrescenta informação prognóstica de morte, morte cardíaca e transplante cardíaco, mas não de morte súbita. São necessários estudos prospectivos baseados nestas premissas para avaliar a possibilidade de se construir escores de risco com maior poder de discriminação entre baixo e alto risco na insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: “Meta-Análise”; “Prognóstico”; “Disfunção Ventricular”; “Morte”; “Eletrocardiografia Ambulatorial”; “Cardiomiopatias”; “Insuficiência Cardíaca Congestiva”; “Morte Súbita Cardíaca”; “Arritmia”; “Doenças do Sistema Nervoso Autônomo”.

ABSTRACT

Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) usually precedes systolic heart failure. Heart failure is a world public health problem with a great impact in costs, morbidity and mortality. Sudden cardiac death is responsible for half of deaths in heart failure. The other half of deaths occurs by pump failure and its complications. Twenty four hour ambulatory electrocardiography (Holter) is frequently done in heart failure patients. The aim of this work is doing a meta-analysis of adverse prognosis predictors obtained from 24h Holter in patients with LVSD, presenting three articles instead of a thesis.

The first paper is a review about doing systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic markers, a specific and different field in relation to meta-analysis of therapeutic interventions. The paper was organized in the following way: a) introduction; b) details of eight steps to be followed; c) rules to present the text; d) conclusion. Methods of systematic review were described in detail with a critical analysis of meta-analysis statistical options. The summary Receiver Operator Characteristic was emphasized.

The second paper is a meta-analysis of prognostic performance of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT) as a predictor of sudden cardiac death or its equivalents: ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. Eleven studies of patients with ischemic and non-ischemic ventricular dysfunction were included. There was threshold effect (Spearman's correlation = - 0.818, $p < 0.01$) related to different definitions of NSVT. Negative likelihood ratio was 0.617 (95%CI 0.550 – 0.693) without heterogeneity ($\chi^2 = 9.26$ (10 degrees of freedom) $p = 0.507$, Inconsistency (I^2) = 0.0%). The area under the sROC curve (AUC) was 0.68 ± 0.02 , suggesting moderate

discrimination of NSVT as a risk marker of sudden death. True negative rate varied from 89 to 97%. Absence of NSVT means low probability of sudden death. There is statistically significant contribution of NSVT to risk stratification, independently of the ejection fraction. Risk stratification strategies must be evaluated in prospective studies using NSVT and ejection fraction.

The third article is a meta-analysis of the prognostic performance of a 24 h Holter heart rate variability index – SDNN (standard deviation of normal-normal interbeat intervals) – as a risk marker for all cause death, transplantation, cardiac death or heart failure progression. The standardized mean difference (SMD) of SDNN between survivors and non-survivors was used to combine studies results. Several analysis were done separating studies by end-point, by design, by ejection fraction and by quality criteria of studies. Sixteen studies with 2394 patients were included. Patients were predominantly male (70-88%) and the mean age \pm standard deviation varied from 40 ± 12 to 70 ± 10 years. SDNN was lower in non-survivors to all-cause-death (SMD 0.457 95%CI 0.226-0.688; heterogeneity test $p = 0.0647$). Results of subgroup analysis show consistency (all studies: SMD 0.594 IC95% 0.385-0.803; heterogeneity test $p < 0.0001$). The subgroup analysis of ejection fraction $< 30\%$ and $\geq 30\%$ and a meta-regression including ejection fraction as co-variable suggest no significant influence of ejection fraction in SMD results. Therefore, SDNN can be used as a risk marker. Additional studies are necessary to evaluate if SDNN can be used to decide changes in therapeutics.

In conclusion, systematic reviews are useful to evaluate prognostic studies allowing critical and objective analyses of evidences. It is interesting to note that in building simple tables to compare studies we get different conclusions in relation to

non-systematic reviews. It is possible to quantify the contribution grade of predictors to risk stratification by doing meta-analysis. Results of the meta-analysis of NSVT suggest that it offers additional predictive information of sudden cardiac death not offered by ejection fraction. Results of the meta-analysis of SDNN suggest that it offers additional information predictive of death, cardiac death or transplantation but not sudden cardiac death. Prospective studies based on these conclusions are necessary to evaluate the possibility of building risk scores discriminating low and high risk in left ventricular systolic dysfunction.

Key words: “Meta-analysis”; “Prognosis”; “ventricular dysfunction, left”; “death”; “Ambulatory Electrocardiography”; “Heart Failure”; “Cardiomyopathy”; “Sudden Cardiac Death”; “Arrhythmia”; “autonomic nervous system diseases”.

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	15
1.1	Informações epidemiológicas.....	15
1.2	Morte súbita por arritmia e morte por falência de bomba.....	17
1.3	Prevenção secundária de morte súbita.....	18
1.4	Prevenção primária de morte súbita.....	18
1.4.1	Antiarrítmicos e tratamento medicamentoso da IC.....	18
1.4.2	Desfibriladores na prevenção primária de morte súbita.....	23
1.5	Importância da melhor estratificação do risco de morte súbita arritmica.....	26
1.6	Preditores derivados do Holter de 24h.....	28
1.6.1	Presença de extrasístoles ventriculares e presença de TVNS.....	28
1.6.2	Variabilidade da frequência cardíaca.....	29
2	OBJETIVO.....	32
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ARTIGO 1 -	Revisão Sistemática e Meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico – um tutorial.....	42
ARTIGO 2 -	Taquicardia Ventricular não Sustentada como Preditora de Morte Súbita na Disfunção Sistólica Ventricular Esquerda: META-ANÁLISE.....	71
ARTIGO 3 -	Desvio-padrão dos intervalos inter-batimentos cardíacos normais como marcador prognóstico em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda: META-ANÁLISE.....	95
	CONCLUSÃO, Limitações e Perspectivas futuras.....	122
3	APÊNDICES.....	124
	APÊNDICE 1 – Versão em inglês do artigo 2.....	125
	APÊNDICE 2 – Figuras adicionais em inglês do artigo 3.....	152