UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

STEPHANIE REZENDE ALVARENGA MOULIN

Prolongamento do Intervalo QT associado a Magnésio Baixo em Alcoolistas Crônicos

VITÓRIA

2014

STEPHANIE REZENDE ALVARENGA MOULIN

Prolongamento do Intervalo QT associado a Magnésio Baixo em Alcoolistas Crônicos

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre Profissional em Medicina.

Orientadora: Maria Penha Zago Gomes.
Co-orientador: José Geraldo Mill

VITÓRIA

2014

Moulin, Stephanie Rezende Alvarenga, 1987-
M926p Prolongamento do intervalo QT associado à magnésio baixo em alcoolistas crônicos / Stephanie Rezende Alvarenga Moulin – 2014.
62 f. : il.

Orientador: Maria da Penha Zago Gomes.
Coorientador: José Geraldo Mill.

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Alcoolismo. 2. Arritmias Cardíacas. 3. Síndrome do QT longo. 4. Magnésio. I. Gomes, Maria da Penha Zago. II. Mill, José Geraldo. III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: **Gustavo Peixoto Soares Miguel**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

"Prolongamento do Intervalo QT associado a Magnésio Baixo em Alcoolistas Crônicos"

Stephanie Rezende Alvarenga Moulin

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovada por:

Profª. Drª. Maria da Penha Zago Gomes (UFES)
Orientadora

Prof. Dr. José Geraldo Mill (UFES)
Coorientador

Profª. Drª. Ester Miyuki Nakamura Palacios (UFES)
Membro Interno

Profª. Drª. Andréa Araújo Brandão (UERJ)
Membro Externo

Vitória-ES, 09 de dezembro de 2014.

Ao auto-didata, Mauro Borges Alvarenga *(in memorian)*, que não teve a mesma oportunidade de ir à escola, mas que foi o homem mais sábio que conheci. É uma honra saber que sempre serei a sua “neta preferida”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, que além de me permitir estar dentro da família ideal para mim, me dá as melhores condições para desenvolver o dom da inteligência. E, através dele, aos vinte e sete anos, tentar conquistar o sonho de me tornar Mestre em Medicina. Que eu saiba utilizar esse dom para sempre fazer o Bem!

Agradeço aos meus pais por me darem todo o apoio e incentivo para estudar; por me suportarem na falta de tempo e na falta de paciência para as demais coisas. De forma especial, agradeço a meu pai, meu exemplo de homem inteligente. E à minha mãe, por me obrigar a lembrar a cada manhã que a vida vai mais além que a correria do dia-a-dia. Agradeço a minha avó por sua presença e preocupação.

Quero agradecer também aqueles, que, apesar de eu não ter nascido no seio de suas famílias, me tratam como uma filha ou irmã mais nova, e a mim repassam seus conhecimentos e compartilham de sua sabedoria.

Agradeço à **Dra Maria da Penha Zago Gomes**, minha orientadora, que já no meu primeiro dia na UFES, me acolheu e me aceitou como sua aluna. Mesmo diante do desafio de trabalhar com uma Residente de outra área (Cardiologia *versus* Hepatologia), a Clínica Médica, a Ciência e a vontade de dar mais dignidade ao próximo nos uniu. Hoje colhemos os primeiros frutos dessa semente que ela plantou em mim.

Ao **Dr. Dalton Valentim Vassallo**, agradeço por ter feito a gentileza de apresentar a jovem e desconhecida “cientista” ao **Dr. José Geraldo Mill**, meu admirado co-orientador. Expoente na Pesquisa Científica Brasileira, tenho a honra de receber suas críticas e ensinamentos. Agradeço ao professor Mill pela oportunidade!

Ao **Dr. Werther Clay Rosa Monico**, meu preceptor de Cardiologia, agradeço pelo incentivo. Obrigada pela serenidade nos momentos desafiadores; por ser meu ponto de equilíbrio.

E àquele que me faz repensar a maneira de ver os números, as coisas e as pessoas, **Dr. Paulo Merçon Vargas**: obrigada, por gastar-se para me transformar em Mestre.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O alcoolismo é uma dependência à droga psicoativa de alta prevalência em todo o mundo. Já foi descrito que o álcool associa-se a distúrbios elétricos cardíacos como prolongamento do intervalo QT. O QT longo, uma alteração incomum entre indivíduos saudáveis (0,0017-0,31%), pode desencadear taquiarritmias e morte súbita e poderia ser causado diretamente pelo álcool e pela hipomagnesemia desencadeada por ele. **MÉTODOS e RESULTADOS:** Estudo de associação entre as alterações eletrocardiográficas, clínicas e laboratoriais em alcoolistas ativos comparados a alcoolistas abstinentes há mais de 7 dias e indivíduos não-alcoolistas. Foram avaliados 166 alcoolistas (62 alcoolistas ativos e 104 alcoolistas abstinentes) e 45 não-alcoolistas. Houve maior ocorrência de QT longo entre os alcoolistas ativos do que entre os alcoolistas abstinentes (16% *vs.* 2% OR 9,81 p = 0,011). Nos não-alcoolistas não foi encontrado alteração do intervalo QT. A frequência cardíaca foi maior entre os alcoolistas ativos, assim como maior a presença de taquicardia neste grupo. Os demais parâmetros do eletrocardiograma tiveram frequências semelhantes entre os grupos. A presença de hipomagnesemia também foi maior entre os alcoolistas ativos (26%) do que entre abstinentes (10% OR 3,11 p = 0,013) e não-alcoolistas (5% OR 6,30 p = 0,022). Os níveis de magnésio sérico mostraram uma relação inversamente proporcional a duração do intervalo QT corrigido entre os alcoolistas ativos (β = - 35,1 ms / p = 0,005). A dosagem de potássio e cálcio foram semelhantes entre os grupos. A presença de hipocalcemia se mostrou significativamente mais frequente entre aqueles com QT longo, porém quando feita a análise de correlação entre cálcio e intervalo QT para os alcoolistas ativos, não houve significância estatística (p = 0,238). **CONCLUSÃO:** Houve maior associação de QT longo e hipomagnesemia nos alcoolistas crônicos ativos. O magnésio baixo foi preditor de prolongamento do intervalo QT. A dosagem de íons e a realização de eletrocardiograma são exames importantes para diagnóstico precoce de alterações que podem desencadear arritmias fatais em alcoolistas crônicos e devem ser solicitados de rotina no atendimento da Síndrome de Abstinência Alcóolica.

Palavras-chave: Alcoolismo, Arritmia Cardíaca, Síndrome do QT longo, Eletrocardiograma, Magnésio.

ABSTRACT

BACKGROUND: Alcoholism is a high prevalence addiction worldwide. Abusive alcohol intake is associated with cardiac arrhythmias. Chronically, it seems that alcohol is associated with cardiac electrical disorders such as prolongation of the QT interval, an unusual change between healthy subjects (0.0017 to 0.31%), which may lead to tachyarrhythmias and sudden death. QT prolongation can be associated to alcohol intake and hypomagnesaemia. **METHODS and RESULTS:** We compared the electrocardiographic changes and plasma magnesium in active alcoholics (n=62), more than 7 days abstinent alcoholics (n=104) and non-alcoholics (n=45) attending to a outpatient clinic. There was a higher prevalence of long QT in active alcoholics than in abstinent alcoholics (16% vs. 2% OR=9.81 p=0.011), and no abnormalities in non-alcoholics. Heart rate was higher among active alcoholics, as well as the greater the presence of tachycardia in this group. The other ECG parameters were similar frequencies between the groups. Hypomagnesaemia was also more frequent in active alcoholics (26%) than in abstinent alcoholics (10% OR=3.11 p=0.013) and non-alcoholics (5% OR=6.30 p=0.022). Serum magnesium levels showed an inverse relationship (r=0.39; p<0.005) to duration of the corrected QT interval in active alcoholics (Beta = -35.1 ± 11.6 ms/(mg/dL) but not in the other two groups. Potassium and Calcium dosages were similar between groups. The presence of hypocalcemia was significantly more common among those with long QT, but when done the analysis of correlation between calcium and QT interval for active alcoholics, there was no statistical significance (p = 0.238). **CONCLUSION:** There was a higher association of long QT and hypomagnesaemia in active chronic alcoholics. Low magnesium was predictor of QT interval prolongation. The dosage of ions and performing electrocardiogram are important tests for early diagnosis of changes that can trigger life-threatening arrhythmias in chronic alcoholics and should be routinely required in the care of Alcohol Withdrawal Syndrome.

Key-Words: Alcoholism, Cardiac Arrhythmias, Long QT Syndrome, Electrocardiogram, Magnesium.

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 PADRÃO MUNDIAL DE CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA EM 2010, SEGUNDO A OMS..... 13

FIGURA 2 O SISTEMA GABA E O SISTEMA GLUTAMATO SÃO RESPONSÁVEIS PELA INIBIÇÃO E EXCITAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RESPECTIVAMENTE. À ESQUERDA, UM RECEPTOR GABA TIPO A (GABA-A), QUE PODE SER ESTIMULADO PELO ÁLCOOL, BARBITÚRICOS E BENZODIAZEPÍNICOS. À DIREITA, UM RECEPTOR DE GLUTAMATO (NMDA E GLU). A GLICINA (GLY) POTENCIALIZA A AÇÃO DOS NEUROTRANSMISSORES. O ÁLCOOL É CAPZ DE BLOQUEAR SUA LIGAÇÃO, PIORANDO O DESEMPENHO DESSE SISTEMA (BRUST E COLS, 1999). 16

FIGURA 3 DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE "DALYS" (PERCENTUAL DE ANOS PERDIDOS EM RAZÃO DE DOENÇA OU MORTALIDADE PRECOCE POR INGESTÃO ALCOÓLICA), POR 1.000 HABITANTES, DAS CONDIÇÕES MÓRBIDAS ATRIBUÍVEIS AO CONSUMO ALCOÓLICO E DALYS GLOBAL (ANO BASE 2000, ADAPTADO DE OMS, 2004)..... 18

FIGURA 4 DISTRIBUIÇÃO DAS MORTES ATRIBUÍDAS AO ÁLCOOL EM 2002, SEGUNDO A OMS 19

FIGURA 5 ELETROCARDIOGRAMA COM QT LONGO, SEGUIDO DE ESTRASSÍSTOLES VENTRICULARES PAREADAS E TAQUICARDIA VENTRICULAR DE *TORSADES DE POINTES*. 21

FIGURA 6 MEDIDA DO INTERVALO QT 22

FIGURA 7 FLUXOGRAMA DE DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS 31

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. PRESENÇA DE QT LONGO E MAGNÉSIO SÉRICO BAIXO EM ALCOOLISTAS ATIVOS, ALCOOLISTAS ABSTINENTES E NÃO-ALCOOLISTAS 37

GRÁFICO 2. RELAÇÃO ENTRE INTERVALO QTC DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE MAGNÉSIO EM ALCOOLISTAS ATIVOS, ALCOOLISTAS ABSTINENTES E NÃO-ALCOOLISTAS 38

GRÁFICO 3. RELAÇÃO ENTRE INTERVALO QTC DE ACORDO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DE MAGNÉSIO EM ALCOOLISTAS ATIVOS, ALCOOLISTAS ABSTINENTES E NÃO-ALCOOLISTAS 38

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS ALCOOLISTAS ATIVOS, ALCOOLISTAS ABSTINENTES E NÃO-ALCOOLISTAS 32

TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DO HÁBITO ETÍLICO NOS ALCOOLISTAS ATIVOS, ALCOOLISTAS ABSTINENTES E NÃO-ALCOOLISTAS 33

TABELA 3. ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS E ELETROLÍTICAS EM ALCOOLISTAS ATIVOS, ALCOOLISTAS ABSTINENTES E NÃO-ALCOOLISTAS 34

TABELA 4. CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS ALCOOLISTAS ATIVOS, ABSTINENTES E NÃO-ALCOOLISTAS QUE REALIZARAM ELETROCARDIOGRAMA E DOSAGEM DE ELETRÓLITOS, EM RELAÇÃO À PRESENÇA OU NÃO DE QT LONGO 35

LISTA DE SIGLAS

AHA - *American Heart Association* (Sociedade Americana de Cardiologia)
ANOVA – *analysis of variance* (análise de variância)
bpm – batimento por minuto
CID – Classificação Internacional das Doenças.
CID 10 – Classificação Internacional das Doenças - 10ª edição revisada
cm – centímetro
dL – decilitro
ECG – eletrocardiograma
DALYs – *Disability Adjusted Life Years*- índice de ajuste de anos na vida, prejudicado pela inabilidade decorrente do álcool)
DP – desvio padrão
ESC - *European Society of Cardiology* (Sociedade Europeia de Cardiologia)
FC – frequência cardíaca
g – grama
HAS – hipertensão arterial sistêmica
HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
InCOR – Instituto do Coração
IC 95% – Intervalo de Confiança de 95%
IQR – *interquartile rate* (intervalo inter-quartil)
L – litro
MAGICA - *Magnesium in Cardiac Arrhythmias* (Magnésio nas Arritmias Cardíacas)
mg – miligrama
mL – mililitro
mm – milímetro
mmHg – milímetro de Mercúrio
ms – milissegundos
mV – milivolt
OMS – Organização Mundial de Saúde
OR – *Odds Ratio* (razão de chances)
PAA – Programa de Atendimento ao Alcoolista
PPP – Pós-Potenciais Precoces
s – segundo
SAA – Síndrome de Abstinência Alcoólica
SDA – Síndrome de Dependência do Álcool
SVE – sobrecarga ventricular esquerda
QT – intervalo QT
QTc – intervalo QT corrigido
U – unidade
UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13
1.1 ÁLCOOL 13
1.2 DANOS RELACIONADOS AO CONSUMO DE ÁLCOOL 15
1.3 ALCOOLISMO E ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES 18
1.4 ÁLCOOL E QT LONGO 20
1.5 ÁLCOOL E MAGNÉSIO BAIXO 23
1.6 HIPÓTESE 25
1.7 OBJETIVO GERAL 25
1.8 OBJETIVO ESPECÍFICO 25
2 MÉTODOS 26
2.1 POPULAÇÃO ESTUDADA 26
2.2 COLETA DOS DADOS 27
2.3 INTERPRETAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA 28
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA 29
3 RESULTADOS 31
3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES 31
3.2 ANÁLISE ELETROCARDIOGRÁFICA 33
3.3 CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS COM QT LONGO 34
3.4 INFLUÊNCIA DO MAGNÉSIO 36
4 DISCUSSÃO 39
5 CONCLUSÃO 46
REFERÊNCIAS 47
APÊNDICES 53
APÊNDICE A – CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS MENTAIS E DO COMPORTAMENTO - CID-10 53
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PADRÃO DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES 57
APÊNDICE C – ROTEIRO DE LAUDO DE ELETROCARDIOGRAMA 58
APÊNDICE D – MODELO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 59
ANEXOS 60
ANEXO A - AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 60

1 INTRODUÇÃO

1.1 Álcool

O álcool é uma substância psicoativa que causa grande dependência e seu uso é amplamente difundido por povos das mais diversas culturas. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2010, cerca de 30% da população mundial havia consumido alguma quantidade de bebida alcóolica nos últimos 12 meses e 16% tiveram pelo menos um episódio de uso abusivo de álcool (OMS, 2014).

A OMS criou uma pontuação para classificar os países de acordo com peso dos danos relacionados ao consumo do álcool. O padrão de consumo de bebida alcóolica foi então estratificado em cinco níveis de risco. O Brasil foi classificado como padrão de consumo com elevado grau de risco (nível 4). A distribuição do padrão mundial de consumo de bebida alcoólica em 2010 é apresentada na figura 1.

Figura 1 Padrão mundial de consumo de bebida alcoólica em 2010, segundo a OMS

No Brasil, estima-se um consumo anual de 195 milhões de litros de aguardente, ocupando a quarta posição em consumo no mundo (MELONI e LARANJEIRA, 2004). Um levantamento feito em 2004 com estudantes brasileiros de Ensino Fundamental e Médio mostra que 65% dos estudantes afirmavam já terem feito uso de álcool em algum momento na vida. O consumo frequente de bebidas alcoólicas (definido como 6 ou mais vezes no último mês) foi cerca de 11%; e o uso pesado (definido como 20 vezes ou mais no último mês) foi quase 7%, nestes estudantes. Na região Sudeste, onde dados do Espírito Santo compõem as amostras, o uso abusivo de álcool foi de 7,2% (GALDURÓZ e CAETANO, 2004).

Quando o consumo de álcool passa a ter algumas características patológicas, ele é então chamado de alcoolismo. Em 1931, na quarta revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID), o alcoolismo passou a ser considerado como uma doença mental. E em 1976, Griffith Edwards e Milton Gross definiram a Síndrome de Dependência do Álcool (SDA) (RAMOS e WOITOWITZ, 2004). A CID, em sua décima edição (CID-10), incorporou as dependências das substâncias psicoativas foram dentro da classificação dos transtornos mentais e do comportamento, sendo o alcoolismo classificado como item F-10 (OMS, 1993; LARANJEIRA e cols, 2000) (ver classificação e subdivisões no ANEXO A).

A SDA está classificada pelo CID-10 como F10.2. As diretrizes para o diagnóstico preveem a presença de pelo menos três, dos seguintes itens: 1) compulsão para consumir o álcool, 2) dificuldade de controlar o uso de álcool, 3) sinais e sintomas de abstinência, 4) presença de tolerância ao uso de álcool, 5) relevância do uso de álcool, em detrimento de outras atividades e 6) persistência do uso de álcool, mesmo após consequências nocivas.

O Manual de Diagnóstico e Estatística das Desordens Mentais - quarta edição (DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition), da Associação Norte-Americana de Psiquiatria, é um manual com fins de sistematização e pesquisa, que também pode ser utilizado para diagnóstico de SDA (KEYS e cols, 2009).

1.2 Danos relacionados ao Consumo de Álcool

Tradicionalmente, alcoolistas são vistos como indivíduos à margem da sociedade. Estratégias para diminuir o uso de álcool tem sido estimuladas desde o período de industrialização mundial, devido ao consumo excessivo de bebida destiladas, que traziam desinibição, alterava as tradições culturais e apresentavam problemas especialmente com as famílias de classes trabalhadoras (MANN e cols, 2000).

O prolongado e abusivo uso de álcool seguido de sua interrupção abrupta pode levar a Síndrome de Abstinência Alcóolica (SAA). Os sinais e sintomas costumam se iniciar dentre de 6 horas da cessação do uso de bebida alcóolica. Os mais comuns são tremores, taquicardia, elevação da pressão arterial, piloereção, convulsões, agitação, alucinações e *Delirium Tremens* (LARANJEIRA e cols, 2000).

O *Delirum Tremens* é uma complicação grave da SAA, caracterizado por alucinações, alteração do nível de consciência e desorientação (LARANJEIRA e cols, 2000).

Os sinais de abstinência alcóolica ocorrem devido à interrupção da depressão crônica do sistema nervoso central (SNC) causada pelo uso prolongado de álcool. O álcool tanto inibe o tônus excitatório, quanto aumenta o tônus inibitório. O etanol tem alta especificidade pelos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), que tem

uma atividade inibitória. O álcool induz a uma insensibilidade ao GABA e necessidade de aumento de sua concentração para manter o tônus inibitório. Devido a mecanismo compensatório de neuroadaptação há aumento dos receptores glutamatérgicos. Quando há cessação abrupta do uso de álcool, com parada da estimulação dopaminérgica, ocorre hiperestimulação do SNC, devido a maior atividade glutamatérgica (LARANJEIRA e cols, 2000).

O etanol atua como um antagonista dos receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato) de glutamato, um receptor do tipo excitatório. Além disso, o íon magnésio também interfere nessa ativação, uma vez que o mesmo compõe o portão de fechamento desse receptor. O NMDA também permite a ligação com a glicina. A presença da glicina facilita a despolarização da membrana pelo glutamato. Esses sistemas são demonstrados na figura 2. O álcool bloqueia a ligação da glicina a esses receptores. Isso diminui o efeito excitatório deste sistema. Para compensar o bloqueio dos receptores de glutamato, há proliferação e aumento da sensibilidade dos mesmos. Isso será responsável pelos sintomas de hipersensibilidade notados durante a abstinência (BRUST, 1999).

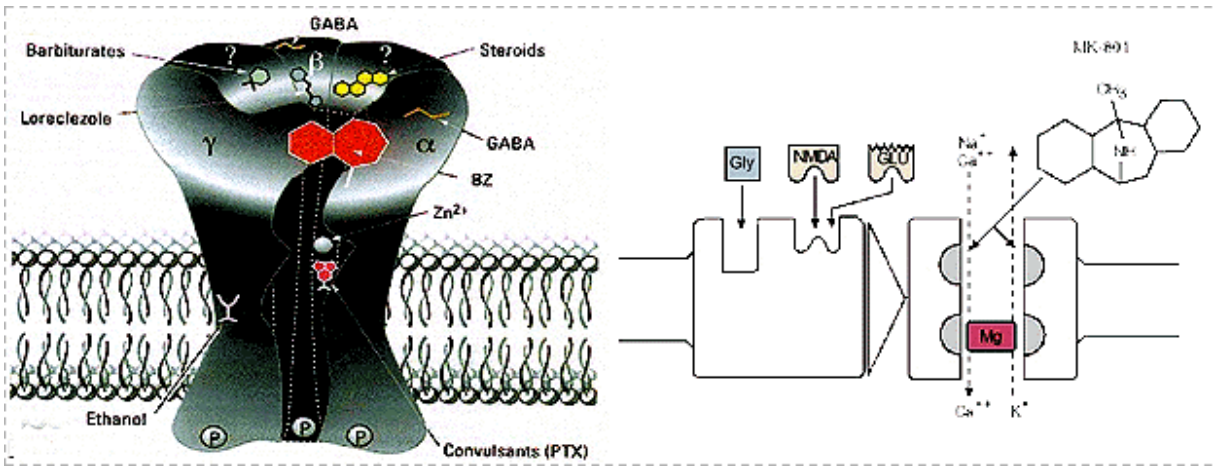

Figura 2 O sistema GABA e o sistema glutamato são responsáveis pela inibição e excitação do sistema nervoso central respectivamente. À esquerda, um receptor GABA tipo A (GABA-A), que pode ser estimulado pelo álcool, barbitúricos e benzodiazepínicos. À direita, um receptor de glutamato (NMDA e GLU). A glicina (GLY) potencializa a ação dos neurotransmissores. O álcool é capz de bloquear sua ligação, piorando o desempenho desse sistema (BRUST e cols, 1999).

A redução do potencial excitatório provoca aumento da secreção de dopamina no sistema de recompensa. A hiperestimulação dos receptores dopaminérgicos e adrenérgicos leva a aumento de liberação de dopamina e noraderalina. Pode haver então taquicardia por ativação de receptores beta-adrenérgicos; e aumento da pressão arterial por ativação de vias alfa-adrenérgicas (LARANJEIRA e cols, 2000).

O álcool também reduz a atividade dos canais de cálcio da membrana celular, importantes na liberação dos neurotransmissores. Com sua retirada abrupta, pode haver liberação mais rápida dessas substâncias na fenda sináptica e aumento da atividade elétrica de forma generalizada (LARANJEIRA e cols, 2000).

Apesar de muito popular, o álcool quando utilizado de forma crônica, ou ainda de forma esporádica, porém em grande quantidade, pode causar danos importantes à saúde (FRIEDMANN, 2013). O consumo de álcool tem sido identificado como causa de mais de 200 doenças ou distúrbios relacionados à saúde humana (REHM e cols, 2009; FRIEDMANN, 2013).

Entre os principais agravos associados ao uso de álcool estão as condições neuropsiquiátricas (epilepsia, depressão, transtorno de ansiedade), doenças gastrointestinais (cirrose hepáticas, pancreatite), neoplasias (câncer de boca, laringe, esôfago, fígado, pâncreas e mama), injurias intencionais (suicídio, violência), injúrias não-intencionais (acidentes automobilísticos, queimaduras), doenças cardiovasculares (aumento da pressão arterial, acidente vascular cerebral hemorrágico, fibrilação atrial, morte súbita), síndrome do álcool fetal , diabetes e doenças infecciosas (OMS, 2014).

Esses danos à saúde humana podem ser medidos através de um indicador que estima o percentual de anos de vida do indivíduo que são perdidos em razão de doença ou mortalidade precoce, atribuível à ingestão alcoólica chamado DALYs

(*Disability Adjusted Life Years*- índice de ajuste de anos na vida, prejudicado pela inabilidade decorrente do álcool). Em 2012, 139 milhões de DALYs, ou 5,1%, foram atribuídos ao álcool, para o mundo todo (OMS, 2014). Na figura 2 é apresentado o índice DALYs em 2000 para diferentes doenças (MELONI e LARANJEIRA, 2004).

Tipo de doença	Homens	Mulheres	Total	"DALYs" (%)
Doenças do período perinatal	0,680	0,550	1,230	0%
Neoplasias malignas	3,180	1,021	4,201	7%
Condições neuropsiquiátricas	18,090	3,814	21,904	38%
Doenças cardiovasculares	4,411	-0,428	3,983	7%
Outras doenças de notificação não obrigatória (diabetes, cirrose, etc.)	3,695	0,860	4,555	8%
Causas externas não intencionais	14,008	2,487	16,495	28%
Causas externas intencionais	5,945	1,117	7,062	12%
Peso total da morbimortalidade relacionada ao álcool (DALYs)	49,397	8,926	58,323	100%
Morbimortalidade total	755,176	689,993	1.445,169	
DALYs Total relacionada ao álcool em percentagem	6,5%	1,93%	4%	

Figura 3 Distribuição percentual de "DALYs" (percentual de anos perdidos em razão de doença ou mortalidade precoce por ingestão alcoólica), por 1.000 habitantes, das condições mórbidas atribuíveis ao consumo alcoólico e DALYs global (ano base 2000, adaptado de OMS, 2004)

1.3 Alcoolismo e Alterações Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares estão entre os principais agravos associados ao uso de álcool e que mais impacto traz sobre a qualidade e expectativa de vida dos alcoolistas. A OMS estima que mais de 3 milhões de mortes por ano são atribuídas ao consumo de álcool (6% da mortalidade geral em todo mundo). Dentre essas mortes, as doenças cardiovasculares são as que mais contribuem para este desfecho, sendo 33% delas, apresentada na figura 3 (OMS, 2014).

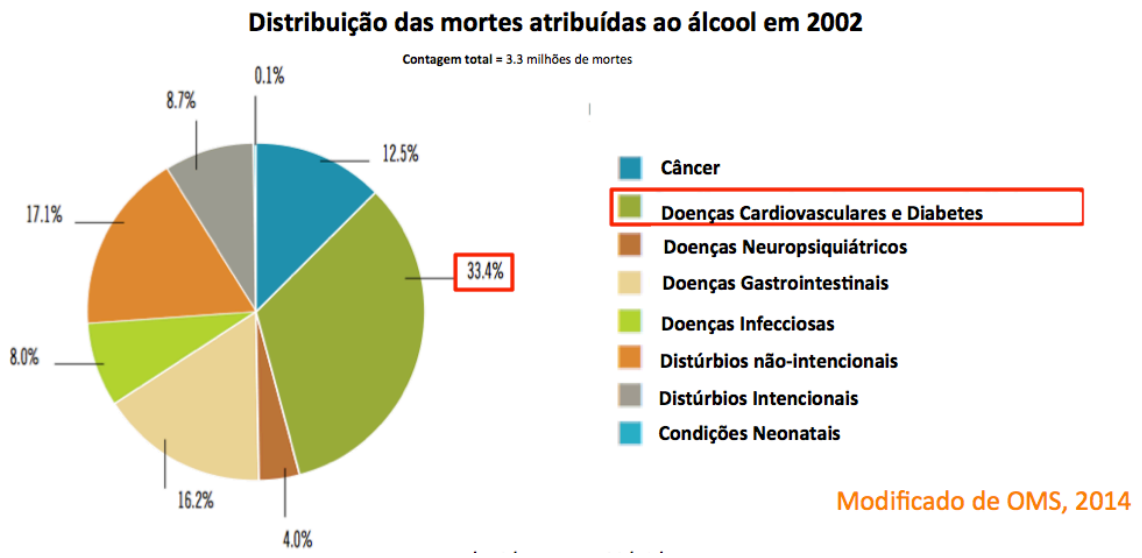

Figura 4 Distribuição das mortes atribuídas ao álcool em 2002, segundo a OMS

As alterações cardíacas geralmente ocorrem quando o consumo de álcool é maior que 90 gramas por dia por um período de aproximadamente 10 anos (O'KEEFE e cols, 2014).

Estudos mostram alta mortalidade cardiovascular por arritmia em alcoolistas (WANNAMETHEE e cols, 1992; O'KEEFE *e* cols, 2014). Um trabalho feito por Wannamethee e cols. (1992) com mais de 7 mil homens acompanhados por 8 anos mostrou maior frequência de morte súbita entre aqueles que faziam uso abusivo de álcool (mais de 6 doses-padrão de álcool por dia). A associação positiva entre uso abusivo de álcool foi mais aparente nos homens sem doença cardíaca isquêmica pré-existente. Esses indivíduos mostraram um risco 60% maior de terem morte súbita quando comparados aqueles que faziam uso de uma quantidade mínima de álcool.

O álcool pode causar cardioneuropatia autonômica, remodelamento cardíaco, arritmias cardíacas e morte súbita cardíaca (WANNAMETHEE e cols, 1992; O'KEEFE *e* cols, 2014).

Apesar de o álcool ser responsável por muitos problemas, tanto no Brasil

(CARLINI *e* cols, 2007; LARANJEIRA *e* cols, 2010), país onde foi desenvolvida esta pesquisa, quanto no mundo inteiro, as complicações relacionadas ao sistema de condução elétrico cardíaco ainda não tem suas associações e mecanismos bem compreendidos.

O álcool pode lesar o sistema autonômico, causando uma desregulação no balanço simpático-parassimpático (AGELINK *e* cols, 1998). Uma das expressões eletrocardiográficas desta disfunção é o prolongamento do intervalo QT (YOKOYAMA *e* cols*,* 1992).

Além disso, há relatos que a hipomagnesemia associada ao uso de álcool (ELISAF, *e* cols, 1995; DE MARCHI *e* cols, 1993), também poderia causar prolongamento do intervalo QT e taquiarritmia de *Torsades de Pointes* (GONZALEZ *e* cols, 2006; IOAN *e* cols, 2003).

1.4 Álcool e QT Longo

O QT longo é uma alteração infrequente na população em geral. Ng e colaboradores avaliaram mais de 18 mil jovens e encontraram uma frequência de QT longo de apenas 0,0017% (NG e cols, 2012). Outro estudo retrospectivo feito com eletrocardiogramas de 32 mil jovens estudantes também mostrou uma frequência baixa de QT longo em populações saudáveis, com uma frequência máxima de 0,31% (MAREK e cols, 2011).

Porém, quando encontrada, essa alteração de condução elétrica cardíaca é importante clinicamente pois é associada a aumento do risco de morte súbita e é preditor tanto de mortalidade geral, quanto cardiovascular (NOSEWORTHY e cols*,* 2012; NIELSEN cols*,* 2014).

A presença de QT longo, por prolongar o período refratário relativo, pode facilitar a entrada de pós-potenciais tardios e permitir o surgimento de extrassístoles ventriculares e de uma arritmia ameaçadora à vida, bem típica, a taquicardia ventricular de *Torsades de Pointes* (YAP e CAAM, 2003).

Torsades de Pointes (TdP), em francês, significa torção das pontas, e se refere ao movimento da ponta dos pés da bailarina, ao girar em torno de seu próprio eixo. Dessertenne (1966) usou essa expressão para descrever a essa forma distinta de taquicardia ventricular, porque o eixo elétrico dos complexos ventriculares variava ciclicamente dando o eletrocardiograma (ECG) uma aparência torcida.

A taquiarritmia de *Torsades de Pointes* é caracterizada eletrocardiograficamente pela inversão dos picos dos complexos QRS ao redor da linha isoelétrica, com fases de aumento e redução da amplitude do QRS durante a arritmia, como mostra a figura 4.

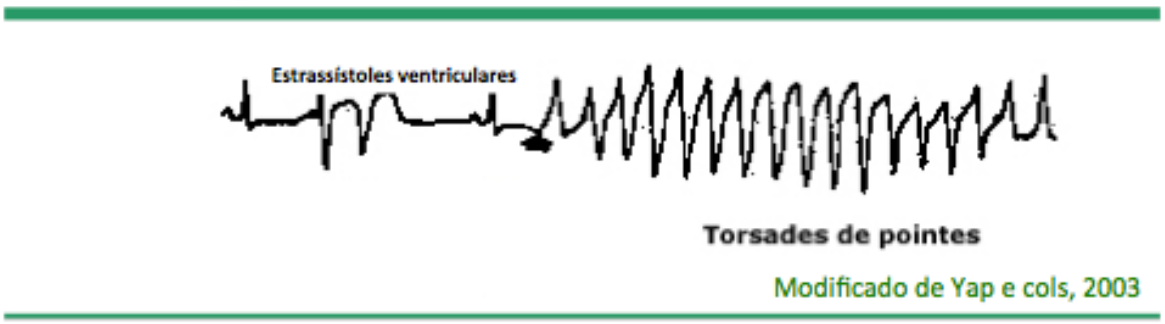

Figura 5 Eletrocardiograma com QT longo, seguido de estrassístoles ventriculares pareadas e taquicardia ventricular de *Torsades de Pointes*.

Em uma coorte com 69 alcoolistas, realizada por Day e cols (1993) na Inglaterra, o achado eletrocardiográfico de QT longo mostrou ser um indicador precoce de toxicidade induzida pelo álcool e se associou a maior mortalidade nesse grupo.

O álcool pode lesar o sistema autonômico, causando uma desregulação no balanço simpático-parassimpático. Alcoolistas tem Redução da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). Um estudo mostrou que a duração do intervalo QT foi inversamente proporcional à VFC. Portanto, uma das expressões eletrocardiográficas desta disfunção é o prolongamento do intervalo QT (YOKOYAMA e cols, 1992).

O prolongamento do intervalo QT pode ser facilmente medido pelo eletrocardiograma de repouso através da análise da derivação D2 longo. Segundo a Sociedade Americana de Cardiologia (*American Heart Association – AHA*) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), o intervalo QT é definido como o intervalo medido entre duas linhas perpendiculares ao início do complexo QRS e ao fim da onda T, (RAUTAHARJU e cols, 2009; PASTORE e cols, 2009). conforme demostrado na figura 5. O valor medido deve ser estão ajustado pelo sexo e pela frequência cardíaca do indivíduo. Como o intervalo QT varia de acordo com a frequência cardíaca, as Sociedades Cardiologia preconizam que a medida do intervalo QT deve ser padronizada através da fórmula de Bazzet: QT corrigido = QT medido / √RR, que corresponde a frequência cardíaca do indivíduo.

É então considerado QT longo, um intervalo QT corrigido maior ou igual a 450ms em homens ou 460ms, em mulheres.

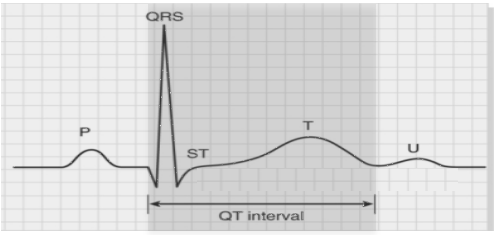

Figura 6 Medida do intervalo QT

O QT longo pode ser congênito ou adquirido. Quando de causa genética e associado a sinais e sintomas como síncope, convulsões e morte súbita abortada, ou ainda história de morte súbita na família, tem-se a Síndrome do QT longo congênito (GOLDENBERG e MOSS, 2008).

A síndrome do QT longo congênito tem mal prognóstico, porém os pacientes se beneficiam do uso de betabloqueadores, especialmente propranolol, que tem capacidade de reduzir o prolongamento do intervalo QT. E aqueles de maior risco de morte súbita, tem indicação até mesmo colocação de cardiodesfibrilador implantável para reverter eventos de taquicardia ventricular instável que evoluem para fibrilação ventricular, principal causa de morte entre esses pacientes (MONNIG e cols, 2012).

No caso do QT longo adquirido, a principal causa é o uso de medicações que prolongam o intervalo QT, entre elas antiarrítmicos, alguns antibióticos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, entre outros (AL-KHATIB e cols, 2003).

Alguns trabalhos sugerem que o álcool por si só também poderia causar QT longo adquirido, de forma direta, ou indiretamente através da hipomagnesemia associada a seu uso (GONZALEZ *e* cols, 2006; IOAN *e* cols, 2003).

1.5 Álcool e Magnésio Baixo

Os alcoolistas tem maior propensão à hipomagnesemia. O álcool e a hipomagnesemia associada ao seu uso, tem sido apresentados, em alguns relatos de casos, como associados a prolongamento do intervalo QT, seguido por *torsades de pointes* (GONZALEZ, e cols, 2006; IOAN, e cols, 2003).

Esta deficiência metabólica em alcoolistas é relacionada à dieta deficiente,

quadros de pancreatite, diarreia e porque o álcool induziria uma excreção urinária excessiva de magnésio (ELISAF *e* cols, 1995; DE MARCHI *e* cols, 1993).

Um trabalho feito por De Marchi e colaboradores encontrou uma frequência de 30% deste distúrbio eletrolítico entre 61 alcoolistas crônicos, sendo que 21% dos pacientes tinham aumento da fração de excreção renal de magnésio. Após 4 semanas de terapia para manutenção da abstinência, as anormalidades renais e sanguíneas desapareceram. A conclusão deste estudo foi que o uso abusivo do álcool produz uma disfunção renal tubular que poderia contribuir para a hipomagnesemia encontrada entre os alcoolistas, e que a abstinência alcóolica teria o efeito de corrigir esses distúrbios, que seriam transitórios.

A administração parenteral de magnésio, neste cenário, teria efeito antiarrítmico (TZIVONI e cols, 1988; KAN e cols, 2014).

1.6 Hipótese

Para delineamento deste trabalho foi levantada a hipótese que o uso crônico de álcool está associado ao prolongamento do intervalo QT e a hipomagnesemia contribui para este distúrbio.

1.7 Objetivo Geral

Comparar as alterações eletrocardiográficas encontradas entre alcoolistas crônicos ativos a alcoolistas abstinentes e indivíduos não-alcoolistas.

1.8 Objetivo Específico

Avaliar a associação das alterações eletrocardiográficas encontradas com distúrbios eletrolíticos, incluindo a hipomagnesemia.

Avaliar a associação das alterações eletrocardiográficas encontradas também com outras variáveis como elevação da pressão arterial, tabagismo, uso de medicações, entre outras características sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais.

2 MÉTODOS

2.1 População estudada

Foram avaliados alcoolistas crônicos atendidos em nível ambulatorial do Programa de Atendimento ao Alcoolista (PAA), do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil, maiores de 18 anos, que compareceram voluntariamente para atendimento e recrutados consecutivamente, que aceitaram participar da pesquisa. Foram também avaliados voluntários não-alcoolistas, que participavam de comunidades evangélicas e negavam o uso de álcool, recrutados por convite a esta comunidade, que aceitaram participar do trabalho. Este último grupo foi pareado por sexo, sendo a idade mínima permitida para participação acima de 18 anos.

O diagnóstico de dependência alcoólica foi feito pela Classificação Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados, 10ª edição (CID-10). Neste trabalho, optou-se pela realização do diagnóstico de alcoolismo pela CID-10, e não pelo DSM-IV, pelo fácil acesso e conhecimento do primeiro instrumento pelo profissional médico, independente de sua especialidade, já que se trata de uma classificação internacional de todas as doenças. Considerando-se que ambos os instrumentos apresentam critérios muito similares para a SDA, e que a CID-10 é um instrumento rotineiramente empregado no ambulatório do PAA, o mesmo foi naturalmente incorporado a este trabalho.

Foram excluídos aqueles com doença neoplásica ou doença febril aguda.

Foi feito o cálculo da amostra para se ter um poder de no mínimo 80% e um nível de significância de 5%, considerando a proporção esperada de QT longo entre os

casos de 13% QT longo em alcoolistas ativos, e entre os controles, 1%. Determinou-se então que seria necessário a análise de pelo menos 54 alcoolistas e 54 controles.

2.2 Coleta dos Dados

Os dados foram coletados no período de 15 de dezembro de 2013 à 16 de julho de 2014.

Os indivíduos foram questionados sobre as características sócio-demográficas, através de questionário semi-estruturado, desenvolvido no serviço (APÊNDICE B).

O consumo médio diário de álcool foi considerado aquele informado pelo paciente e/ou seus familiares e foi registrado de acordo com o tipo e volume de bebida, considerando que 50 mililitros (ml) de destilado corresponde a 20 gramas de álcool, 350 ml de cerveja a 17 gramas de álcool e 90 ml de vinho a 11 gramas de álcool (MARQUES e cols, 2002).

A cor da pele dos indivíduos foi classificada como branco, preto, pardo ou amarelo, através da percepção do entrevistador e/ou declaração do paciente.

O tabagismo foi classificado como não-fumantes ou fumantes atuais, de acordo com a declaração do paciente.

Foi questionado também o uso de medicamentos que poderiam interferir na duração do intervalo QT como benzodiazepínicos, tricíclicos, beta-bloqueadores e diuréticos tiazídicos.

Todos os indivíduos foram submetidos à aferição da pressão arterial na posição sentada através de um esfingnomanômetro automático (Omron® HEM-7113, Estados Unidos da América). O diagnóstico de hipertensão arterial foi feito de acordo com os critérios VIII *Joint National Committee*, da *AHA*), quando a pressão arterial sistólica era ≥ 140 mmHg ou a pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg e/ou

quando o indivíduo estava em uso de medicação anti-hipertensiva (JAMES *e cols,* 2014).

Um eletrocardiograma (ECG) digital (WinCardio®, 1K, Micromed, Brasil) foi realizado com o indivíduo em repouso na posição deitada usando 12 derivações, em um papel com velocidade de 25 mm/s e amplitude de 0,1 mV/cm. A leitura foi feita manualmente por um único médico (Moulin, SRA), através de uma padronização de laudos (APÊNDICE C).

Amostras de sangue foram coletadas logo após a realização dos eletrocardiogramas e imediatamente transportadas para o laboratório do hospital universitário, onde foram feitas dosagens de magnésio (Magnesio-CPZ, Wiener Lab, Germany), cálcio (Ca-Color Arsenazo, Wiener Lab, Germany), sódio e potássio (Ise Calibrator I, Thermo Scientifc, Finland). O magnésio sérico foi considerado baixo (hipomagnesemia) quando < 1,8 mg/dl, cálcio, < 8,8 mg/dl, potássio, < 3,5 mg/dl e sódio, < 135 mg/dl.

Todos os participantes receberam um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE D). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), sob o número 486.537 (ANEXO A).

2.3 Interpretação Eletrocardiográfica

A frequência cardíaca (FC) foi automaticamente calculada pelo software do eletrocardiógrafo digital e seu valor checado através da fórmula: FC = 1500/RR (intervalo entre 2 complexos QRS). O ritmo sinusal foi determinado pela presença de ondas P positivas nas derivações inferiores (D2, D3 e aVF), taquicardia foi definida

como FC > 100 batimentos por minuto (bpm) e bradicardia como < 50 bpm e um intervalo PR considerado como normal se entre 0,12 a 0,20ms (PASTORE *e* cols, 2009). A presença de sobrecarga ventricular esquerda (SVE) foi avaliada pelos critérios de Sokolow-Lion (S de V1 ou V2 + R de V5 ou V6 ≥ 35mm) (HANCOCK *e* cols, 2009), e de Cornell (S de V3 + R de aVL ≥ 28mm para homens e 20mm para mulheres) (RODRIGUES *e* cols, 2008). A presença de distúrbio da repolarização foi identificada quando a morfologia da onda T fosse qualitativamente classificada como apiculada, simétrica, bifásica ou invertida (RAUTAHARJU *e* cols, 2009).

O intervalo QT foi medido manualmente na derivação DII, do início do complexo QRS até o final da onda T (ponto em que a máxima inclinação da onda T atravessa a linha de base), seguindo as orientações das diretrizes brasileira e americana de Cardiologia, conforme já demonstrado na introdução deste trabalho, através da figura 3. Três intervalos QT consecutivos foram aferidos e a média foi usada como valor final. O valor do intervalo QT foi corrigido de acordo com a frequência cardíaca utilizando a fórmula de Bazett: QT corrigido (QTc) = QT /√RR. O QTc foi considerado longo (QT longo) quando ≥ 450 ms para homens e ≥ 460 ms para mulheres (RAUTAHARJU *e* cols, 2009).

2.4 Análise Estatística

Os dados das variáveis contínuas foram apresentados como média ± desvio padrão (DP) e comparados utilizando teste t de Student ou ANOVA. A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Dados com distribuição não-normal foram expressos por mediana e intervalo interquartil (*interquartile rate* - IQR) e comparados por teste de Mann-Whitney. Os dados das

variáveis categóricas foram apresentados como número de pacientes (n) e porcentagem (%) e analisados pela razão de chance de associação (*Odds ratio – OR*) e teste qui-quadrado. Foram realizadas correlações de Pearson ou Spearman para avaliar a associação entre algumas variáveis. Regressão linear foi usada para estimar os coeficientes angulares (β) entre a duração do intervalo QT e a concentração sérica de magnésio. Regressão linear múltipla foi utilizada para detectar se duração do intervalo QT poderia ser predita a partir de outras variáveis. Os dados foram analisados usando o software SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3 RESULTADOS

3.1 Características Gerais dos Pacientes

Foram entrevistados 215 indivíduos, sendo 4 excluídos: um por febre, um por história de câncer em atividade e dois por recusarem a assinar o termo de consentimento.

A Figura 6 mostra o fluxograma de distribuição de indivíduos avaliados. Dos 211 indivíduos avaliados, 45 eram não-alcoolistas e 166 eram alcoolistas crônicos. Estes últimos foram divididos em 2 grupos: aqueles que estavam em uso atual de álcool (62 alcoolistas ativos) e os que estavam mais de 7 dias sem beber (104 alcoolistas abstinentes).

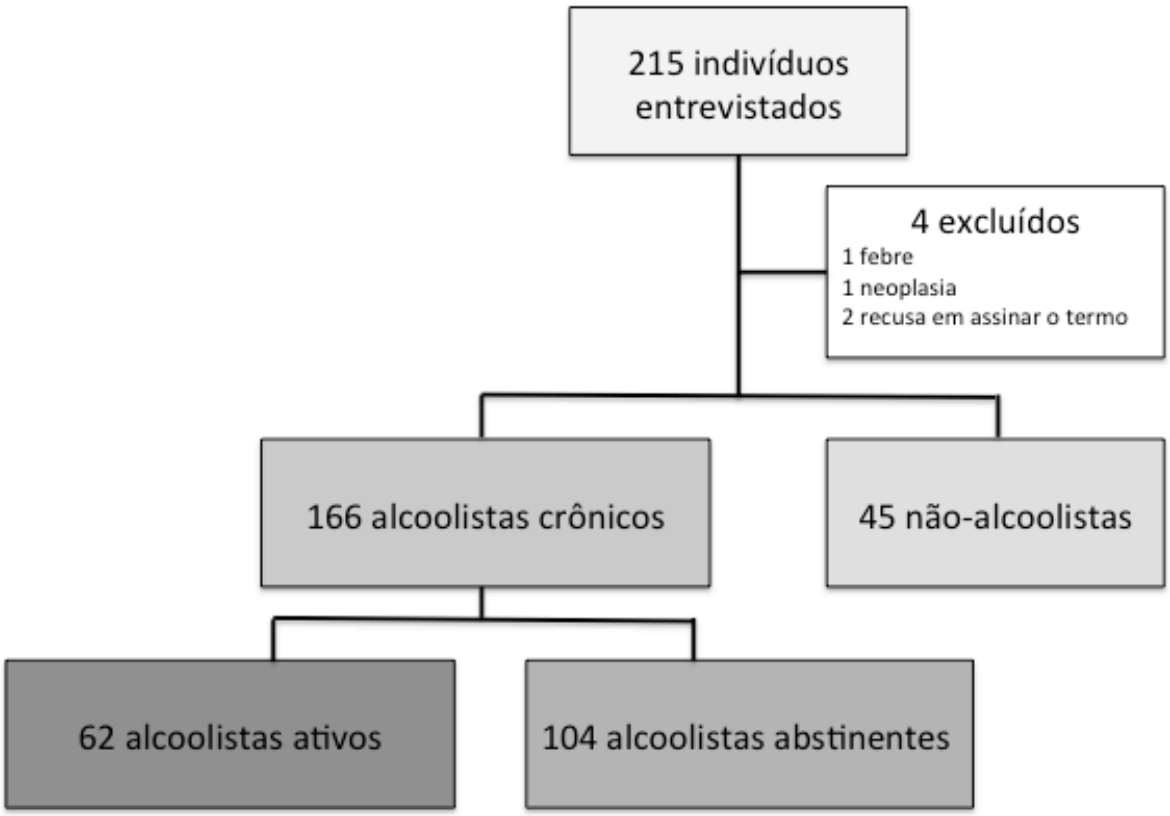

Figura 7 Fluxograma de distribuição dos indivíduos

A tabela 1 apresenta as características sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais dos indivíduos. Os grupos foram constituídos principalmente por homens. A idade nos alcoolistas ativos apresentou mediana de 48 anos, semelhante aos alcoolistas abstinentes (50 anos) e maior que os não-alcoolistas (45 anos), uma vez que se permitiu a entrada de voluntários, desde que tivessem mais de 18 anos. Entre os alcoolistas ativos houve uma frequência maior de tabagismo, hipertensão e uso de benzodiazepínicos (utilizados para tratamento de Síndrome de Abstinência ao Álcool). Entre os alcoolistas abstinentes houve frequência maior de uso de betabloqueadores (provavelmente por maior proporção de diagnóstico de cirrose hepática e uso de propranolol para profilaxia de hemorragia digestiva).

Tabela 1. Características sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais dos alcoolistas ativos, alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas

Características	Alcoolistas Ativos n = 62	Alcoolistas Abstinentes n = 104	não-Alcoolistas n = 45	p-valor
Sexo masculino	52 (84%)	92 (88%)	35 (78%)	0,241
Idade, em anos	48 ± 8	50 ± 10	45 ± 12	0,008†
Pele preta ou parda	19 (31%)	33 (32%)	20 (44%)	0,274
Menos 8 anos de estudo	43 (72%)	74 (74%)	17 (38%)	< 0,001*
Diabetes	6 (10%)	20 (20%)	5 (11%)	0,153
Glicemia de jejum	99 ± 16	107 ± 51	108 ± 46	0,548
Colesterol total sérico	200 ± 44	182 ± 60	181 ± 43	0,188
Creatinina sérica	1 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,778
Magnésio sérico	1,9 ± 0,4	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,2	0,061
Cálcio sérico	9,2 ± 0,8	9,3 ± 0,3	9,2 ± 0,7	0,572
Potássio sérico	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,5	0,451
Tabagismo	38 (62%)	40 (40%)	0 (0%)	< 0,001*
Pressão Arterial Elevada	40 (67%)	49 (48%)	19 (42%)	0,021*
Beta-bloqueadores	5 (8%)	21 (21%)	0 (0%)	< 0,001*
Tiazídicos	10 (16%)	15 (15%)	2 (4%)	0,150
Benzodiazepínicos	17 (29%)	19 (19%)	2 (4%)	0,007*
Tricíclicos	3 (5%)	8 (8%)	1 (2%)	0,357

ANOVA ou Qui-quadrado
Valores expressos em n (%) ou média (desvio padrão)
* p < 0,05 para comparação entre os 3 grupos
† Tukey entre alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas: p = 0,005

Os alcoolistas ativos tinham mediana de 1 dia sem beber, enquanto os alcoolistas abstinentes tinham mediana de 120 dias. O uso médio prévio de álcool por dia (200 e 340 gramas) e a duração do uso regular de álcool (30 e 32 anos) foram semelhantes entre os 2 grupos, conforme pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2. Características do hábito etílico nos alcoolistas ativos, alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas

Características	Alcoolistas Ativos n = 62		Alcoolistas Abstinentes n = 104		p-valor
Dias sem álcool	1	(1–3)	120	(30–365)	< 0,001*
Anos em uso de álcool	30	(25–35)	31	(25–37)	0,593
Gramas de álcool/dia	200	(120–400)	340	(163–425)	0,142

Teste de Mann-Whitney

Valores expressos em mediana (intervalo interquartil)

* p < 0,05 para comparação entre alcoolistas ativos e alcoolistas abstinentes

3.2 Análise Eletrocardiográfica

Os alcoolistas ativos apresentaram uma frequência cardíaca mais alta (83 bpm, em média) do que os alcoolistas abstinentes (69 bpm – p < 0,001) e não-alcoolistas (71 bpm – p < 0,001). Taquicardia foi mais frequentemente encontrada entre os alcoolistas ativos (7/62 - 11%) do que nos alcoolistas abstinentes (3/104 - 3%, IC 95% 1,07-17,23). Nenhum dos não-alcoolistas apresentou taquicardia.

O QT longo foi encontrado em 12 dos 211 indivíduos avaliados. Os alcoolistas ativos apresentaram mais frequentemente presença de QT longo (10/12 – 16% dos alcoolistas ativos), em comparação aos alcoolistas abstinentes (2/10 – 2% dos alcoolistas abstinentes) – OR 9,81 / p = 0,011. Nenhum caso de QT longo foi encontrado entre os não-alcoolistas. Os dados são demonstrados gráfico 1.

As demais análises no eletrocardiograma (presença de ritmo sinusal, bradicardia, Sobrecarga Ventricular Esquerda (SVE) por Sokolow-Lion, SVE por Cornell, extra-sístoles atriais e ventriculares e distúrbio da repolarização) não apresentaram diferença entre os grupos, conforme pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3. Alterações eletrocardiográficas e eletrolíticas em alcoolistas ativos, alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas

Características	Alcoolistas Ativos n = 62	Alcoolistas Abstinentes n = 104	OR Ativos x Alc. Abstinentes	p-valor ou IC 95%	não-Alcoolistas n = 45	OR Ativos x não-Alcoolistas	p-valor ou IC 95%
Frequência cardíaca	83 ± 15	70 ± 13	–	< 0,001	71± 9	–	< 0,001
Ritmo Sinusal	62 (100%)	103 (99%)	–	–	45 (100%)	–	–
Bradicardia	1 (2%)	3 (3%)	0,55	0,06–5,43	0 (0%)	–	–
Taquicardia	7 (11%)	3 (3%)	4,28	1,07–17,23	0 (0%)	–	–
Extrassístole Atrial	1 (2%)	1 (1%)	1,69	0,10–27,49	0 (0%)	–	–
Extrassístole Ventricular	1 (2%)	3 (3%)	0,55	0,06–5,43	0 (0%)	–	–
SVE Sokolow	7 (11%)	11 (11%)	1,05	0,39–2,88	2 (5%)	2,67	0,58–13,53
SVE Cornell	7 (11%)	8 (8%)	1,50	0,51–4,35	0 (0%)	–	–
Intervalo QT	411 ± 36	394 ± 31	–	< 0,001	399 ± 31	–	< 0,001
QT longo	10 (16%)	2 (2%)	9,81*	2,07–46,42	0 (0%)	–	–
Dist. da Repolarização	15 (24%)	25 (24%)	1,01	0,48–2,10	6 (13%)	2,07	0,76–5,86
Hipomagnesemia	14 (23%)	9 (10%)	3,11*	1,24–7,80	2 (5%)	6,30†	1,34–29,64
Hipocalcemia	16 (30%)	19 (21%)	1,55	0,72–3,36	9 (24%)	1,36	0,53–3,50
Hipocalemia	2 (4%)	0 (0%)	–	–	1 (3%)	1,38	0,12–15,85
Hiponatremia	4 (7%)	4 (5%)	1,68	0,40–7,02	0 (0%)	–	–

Teste t de Student e Teste do qui-quadrado.

Valores expressos em n (%) ou média (desvio padrão).

* p < 0,05 para comparação entre alcoolistas ativos e alcoolistas abstinentes

† p < 0,05 para comparação entre alcoolistas ativos e não-alcoolistas

3.3 Características dos indivíduos com QT longo

Entre os 12 indivíduos com QT longo, 10 eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino. A média de idade foi de 44 anos e FC de 87 bpm. Destes 12 indivíduos, dez (8 de 10 alcoolistas ativos e 2 de 2 abstinentes) tinham seus resultados de eletrólitos disponíveis, comparados a 169 indivíduos com QT normal, totalizando 181 indivíduos (perda 14% do total devido a falhas na coleta ou processamento).

A hipomagnesemia estava presente em 5/10 (50%) indivíduos com QT longo e em 20/171 (25%) daqueles com QT normal (OR 7,55 / p = 0,003).

A análise de comparação entre os indivíduos com QT longo e QT normal é apresentada na tabela 4.

Tabela 4. Características dos indivíduos alcoolistas ativos, abstinentes e não-alcoolistas que realizaram eletrocardiograma e dosagem de eletrólitos, em relação à presença ou não de QT longo

Características	QT longo n = 10	QT normal n = 171	OR	p-valor ou IC 95%
Frequência cardíaca	87 ± 9	72 ± 14	–	<0,001*
Idade	44 ± 8	49 ± 10	–	0,124
Sexo masculino	8 (80%)	144 (84%)	0,75	0,15–3,73
Benzodiazepínicos	2 (20%)	35 (21%)	0,96	0,19–4,71
Tricíclicos	0 (0%)	11 (7%)	–	–
Tiazídicos	1 (10%)	13 (8%)	1,32	0,16–11,28
Pele preta ou parda	3 (30%)	60 (30%)	0,76	0,19–3,07
Diabetes	2 (20%)	23 (14%)	1,57	0,31–7,84
Pressão Arterial Elevada	6 (60%)	89 (44%)	1,35	0,37–4,95
Tabagismo	6 (60%)	62 (37%)	2,56	0,70–9,44
Magnésio baixo	5 (50%)	20 (12%)	7,55*	2,01–28,39
Cálcio baixo	6 (60%)	38 (22%)	5,25*	1,41–19,57

Teste do qui-quadrado

Valores expressos em n (%) ou média (desvio padrão). IC = Intervalo de confiança

* p < 0,05 para comparação entre os indivíduos com QT longo e os com QT normal

Todos alcoolistas ativos com QT longo tinham consumido bebida alcóolica no dia ou na véspera do exame. O valor magnésio sérico nesses indivíduos era, em média, de 1,7 mg/dL (abaixo no limite inferior da normalidade).

Em relação as características dos 2 alcoolistas abstinentes que apresentaram QT longo, o primeiro estava há 21 dias sem ingerir bebida alcóolica e tinha magnésio sérico igual a 1,6mg/dL; e o segundo, estava abstinente há 3 meses e tinha magnésio sérico normal.

A dosagem de cálcio abaixo do valor sérico de referência (hipocalcemia) também se mostrou significativamente mais frequente entre aqueles com QT longo, porém quando feita a análise de correlação entre cálcio e intervalo QT para os alcoolistas ativos, não houve significância estatística (p = 0,129). Dos 6 indivíduos com QT longo e hipocalcemia associada, 4 tinham concomitantemente hipomagnesemia.

O tabagismo, característica mais frequentemente encontrada entre os alcoolistas ativos, não apresentou proporção diferente entre aqueles com QT longo e QT normal. Além disso, quando feita análise de regressão logística para avaliar um possível interferência desta variável sobre o fato de se encontrar mais frequentemente QT longo entre aqueles com magnésio baixo, o resultado não teve significância estatística (p = 0,989).

3.4 Influência do Magnésio

Durante a avaliação, os alcoolistas ativos apresentavam maior frequência de hipomagnesemia (14/54 – 26%), tanto em relação aos alcoolistas abstinentes (24/97 – 10% OR 3,11 p = 0,013), quanto aos não-alcoolistas (2/38 – 5% OR 6,30 p = 0,022). Os achados foram proporcionais às frequências de QT longo em cada um dos grupos, como pode ser observado no gráfico 1.

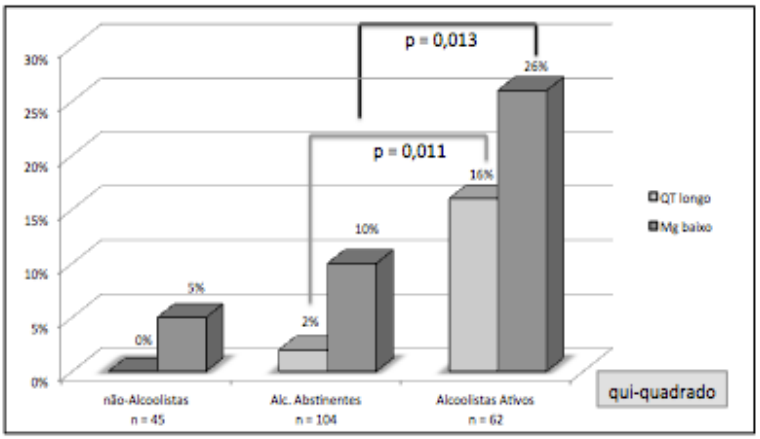

Gráfico 1. Presença de QT longo e magnésio sérico baixo em alcoolistas ativos, alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas

Quando o magnésio foi analisado como co-variável dos indivíduos com QT longo, segundo a categoria de alcoolismo a que pertenciam, hipomagnesemia foi encontrado em 5 de 10 alcoolistas com QT longo e em 1 dos 2 abstinentes com QT longo. Nos alcoolistas ativos, houve uma correlação inversamente proporcional entre o QTc e os níveis de magnésio sérico (coeficiente de correlação de Spearman = -0,39 / p = 0,005). A análise de regressão linear também demonstrou uma relação inversamente proporcional entre esses parâmetros nos alcoolistas ativos (β = - 35,1 ms ± 11,6 ms/mg/dL / p = 0,004). A equação linear foi QTc(ms) = 478,1 – 35,1magnésio (mg/dL). Não houve relação entre os alcoolistas abstinentes (p = 0,052) e não-alcoolistas (p = 0,362). Essas análises são demonstradas no gráfico 2.

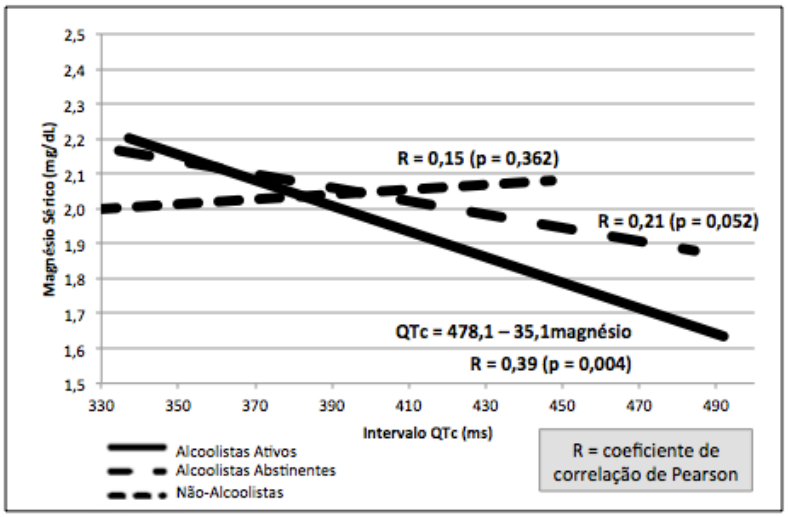

Gráfico 2. Relação entre intervalo QTc de acordo com os níveis séricos de magnésio em alcoolistas ativos, alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas

Uma outra análise regressão linear também foi feita incluindo os valores de cálcio sérico e de pressão arterial sistólica (PAS). As análises de correlação do QTc com a PAS não apresentaram significância estatística em nenhum dos 3 grupos. As análises do cálcio são demostradas no gráfico 3. Houve apenas uma correlação fraca, porém estatisticamente significativa do cálcio com a duração do QTc, no grupo dos alcoolistas abstinentes.

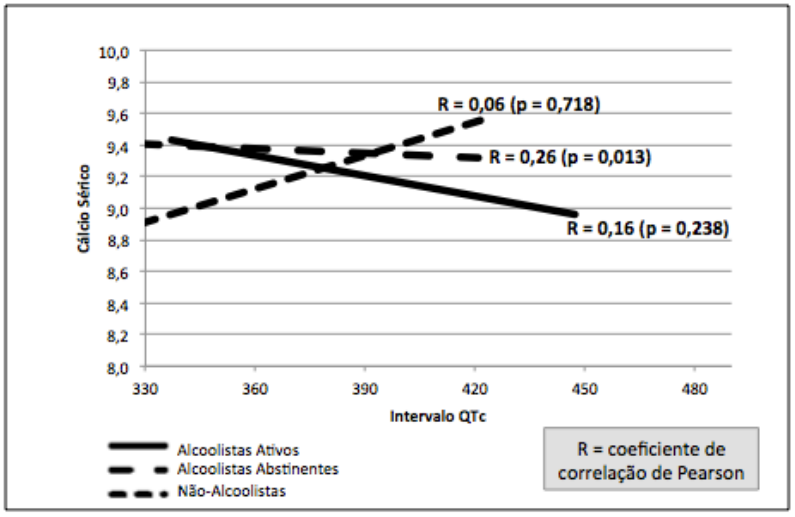

Gráfico 3 Relação entre intervalo QTc de acordo com os níveis séricos de magnésio em alcoolistas ativos, alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas

4 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou uma maior ocorrência de QT longo entre os alcoolistas ativos em comparação aos alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas e também entre aqueles com magnésio baixo. Os alcoolistas ativos quando comparados aos alcoolistas abstinentes apresentaram uma chance pelo menos 9 vezes maior de apresentar QT longo e 3 vezes maior de manifestar hipomagnesemia. Além disso, níveis baixos de magnésio foram capazes de predizer prolongamento do intervalo QT.

Estes resultados podem sugerir que o álcool de forma direta, ou indiretamente através da hipomagnesemia, associada ao seu uso, poderia contribuir para o prolongamento do intervalo QT. O QT longo se associa a um considerável número de arritmias graves, por vezes fatais. Esse distúrbio da repolarização predispõe à *torsades de pointes*, fibrilação ventricular e consequente morte súbita (AL-KHATIB e cols, 2003). A prevalência de 16% de QT longo dos alcoolistas ativos foi muito maior do que tem sido relatado em indivíduos saudáveis. Em estudos populacionais, a prevalência de QT longo é baixa, cuja frequência varia de 0,0017 a 0,31% (NG *e* cols, 2012; MAREK *e* cols*,* 2011).

Poucos estudos avaliaram a ocorrência de prolongamento do intervalo QT entre alcoolistas crônicos. Um estudo realizado por Ytting e cols. (2005), na Dinamarca, em 2005, incluiu 80 pacientes hospitalizados com diagnóstico histopatológico de doença hepática alcoólica e que tivessem mais de 7 dias de abstinência. Indivíduos que estivessem em uso de qualquer medicação que pudesse interferir no intervalo QT ou que fossem hipertensos eram excluídos. Um segundo estudo, realizado no Brasil, em 2003, por Borini e cols. (2003) incluiu 44 mulheres internadas em um

centro de internação psiquiátrica. Os dois trabalhos encontraram uma frequência de QT > 440ms de cerca de 50%. Assim como nosso estudo, o intervalo QT foi ajustado para a frequência cardíaca usando a fórmula de Bazett. Entretanto, nenhum deles seguiu a recomendação das diretrizes americana e brasileira que estabelecem o diagnóstico de QT longo quando o QTc é maior que 450 ms em homens e 460 ms em mulheres (RAUTAHARJU *e* cols*,* 2009; PASTORE e cols, 2009). O ajuste do QTc de acordo com o gênero minimiza o viés associado ao limite normal superior (RAUTAHARJU *e* cols*,* 2014) e melhora a acurácia de predizer o risco de morte cardiovascular (NIELSEN *e* cols*,* 2014). Além disso, como a doença hepática está presente em uma minoria dos alcoolistas, excluir os alcoolistas não-cirróticos poderia causar também um viés de seleção na amostra. Examinar apenas pacientes internados dificulta também a extrapolação dos resultados para a prática clínica. Uma vez que o presente estudo definiu critérios menos rígidos de inclusão e exclusão, os dados permitem uma análise mais abrangente dos alcoolistas crônicos em geral.

Como já citado, o estudo de Day e cols. (1993), que seguiu 69 alcoolistas por 4 anos, associou o prolongamento do intervalo QT a maior risco de morte súbita. Este foi o primeiro estudo a afirmar que o QT longo poderia ser preditor de morte em alcoolistas e sugeriu inclusive que a avaliação eletrocardiográfica deveria fazer parte da avaliação inicial destes indivíduos .

Corovic e cols. (2006) avaliaram a dispersão do intervalo QT em 59 alcoolistas crônicos e concluíram que eles tinham uma maior dispersão desta medida e uma chance significativamente maior de ter QT longo, quando comparados aos controles, semelhante aos resultados encontrados neste trabalho.

Manini e cols. (2014) avaliaram a presença de QT longo em indivíduos atendidos

em hospitais de emergência dos Estados Unidos da América por intoxicação por drogas (especialmente benzodiazepínicos, simpaticomiméticos, antidepressivos e anti-psicóticos). Este estudo demonstrou uma ocorrência de QT longo induzido por drogas de 16% (semelhante ao resultado encontrando entre alcoolistas ativos em nosso trabalho) e foi 2 vezes maior em negros. Uma das hipóteses aventadas por este grupo seria uma susceptibilidade genética racial de apresentar prolongamento do intervalo Q. Em nosso trabalho não houve aparente predisposição associada a cor da pele dos indivíduos, possivelmente pela grande miscigenação encontrada entre os brasileiros. De qualquer forma, a apresentação destes resultados enfatiza a importância de, no ambiente das urgências médicas, identificar a presença de QT longo adquirido.

Alguns trabalhos mostram que o QT longo pode ocorrer devido a vários distúrbios, entre eles, uso de drogas (RODEN, 2004), e alterações eletrolíticas (AL-KHATIB *e* cols, 2003). O prolongamento deste período da repolarização ventricular permitiria que pós-potenciais precoces (PPP) induzissem o desenvolvimento de taquiarritmias tipo *torsades de pointes* (YAN *e* cols*,* 2001).

A atividade elétrica desencadeada pela indução de pós-potenciais precoces é sensível as mudanças de concentração do magnésio. Redução dos níveis desse eletrólito facilita a manifestação de arritmia (ANTZELEVITCH e SICOURI 1994). A presença magnésio tem demostrado suprimir esses PPP. Um dos mecanismos propostos é que este íon corrigiria a modificação inadequada das frequências do período de repolarização, reduzindo assim a variação do intervalo QT (MANINI *e* cols, 2014). Isso poderia justificar porquê a infusão endovenosa de magnésio reverte as arritmias desencadeadas por QT longo (TZIVONI *e* cols, 1988; KAN *e* cols, 2014).

Estudos mostram uma prevalência de hipomagnesemia em alcoolistas crônicos

em torno de 30% (ELISAF *e* cols, 1995; DE MARCHI *e* cols, 1993), semelhante a frequência de 26% encontrada entre os alcoolistas ativos, em nosso trabalho. Além disso, entre aqueles com QT longo, a frequência de hipomagnesemia também foi alta, sugerindo uma relação entre álcool, magnésio e prolongamento do intervalo QT, o que foi corroborado pelo resultado da análise de regressão linear entre magnésio e QTc. Pela primeira vez essa associação é mostrada em um estudo, uma vez que os outros trabalhos feitos com alcoolistas não chegaram a registrar análises de associação dessas alterações eletrocardiográficas com alterações eletrolíticas. Apesar de apenas 1% de magnésio do corpo ser encontrado no sangue (BOOMSMA 2008), a medição dos níveis séricos de magnésio mostrou ser uma alternativa viável para identificar os grupos vulneráveis, como parece ser o caso dos alcoolistas ativos em comparação com os alcoolistas abstinentes e os não-alcoolistas.

O principal achado de nosso estudo é que este é o primeiro a mostrar a maior associação de QT longo entre alcoolistas ativos, quando comparados a alcoolistas abstinentes e indivíduos não-alcoolistas, relacionando este achado a níveis baixos de magnésio sérico. Vários trabalhos associam o QT longo como um gatilho para taquiarritmias e consequente parada cardíaca. Assim, a solicitação de eletrocardiograma e dosagem laboratorial de magnésio sérico parece ser uma estratégia de baixo custo para rastrear e acompanhar com mais atenção esses indivíduos alcoolistas que apresentam maior predisposição a morte súbita.

O manejo dos pacientes com QT longo adquirido associado a alcoolismo ainda não está bem definido. O uso de betabloqueador é indicado nos casos de QT longo congênito, pois pode reduzir a duração do intervalo QT e melhorar prognóstico (CHOCKALINGAM *e* cols*,* 2012). Um trabalho conduzido por Henriksen e cols. (2004), com 70 pacientes cirróticos da Dinamarca, chegou a mostrar redução do

intervalo QT com o uso de propranolol em pacientes cirróticos com QT longo adquirido. Mas em relação a alcoolistas em geral, ainda não existem trabalhos que avaliem esta intervenção.

Nas Diretrizes para o Manejo de Arritmias Ventriculares e Morte Súbita, da *AHA* e da Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology – ESC*), a infusão intravenosa de sulfato de magnésio é recomendada para os casos de taquicardia ventricular do tipo *torsades de pointes* (EUROPEAN HEART RHYTHM e cols., 2006). Na Alemanha, pesquisadores do grupo MAGICA (Magnesium in Cardiac Arrhythmias) mostraram um efeito anti-arrítmico do magnésio durante sua suplementação oral (ZEHENDER *e cols*, 1997).

Um estudo brasileiro, realizado no Instituto do Coração (InCor) por Falco e cols. (2012), mostrou que a administração oral de pindolato de magnésio reduziu a frequência de arritmias ventriculares e resultou em melhora dos sintomas.

No presente trabalho, não só a duração do intervalo QT, mas também a frequência cardíaca foi maior entre os alcoolistas ativos, em comparação aos alcoolistas abstinentes e não-alcoolistas. Trabalhos mostram que frequência cardíaca elevada é um preditor forte de mortalidade (KIM e cols, 2010; REUNANEN e cols, 2010) e esta seria mais uma explicação para esclarecer a alta mortalidade encontrada entre indivíduos que fazem uso abusivo de álcool.

A frequência cardíaca mais alta em alcoolistas é também relatada em outros estudos e associada à disfunção autonômica causada pelo álcool. Ingjaldsson e cols. (2003) compararam 49 alcoolistas crônicos e 45 controles não-alcoolistas. Eles encontraram entre os alcoolistas uma frequência cardíaca mais elevada e uma menor variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Uma baixa VFC, como citado

anteriormente, relaciona-se à desregulação no balanço simpático-parassimpático (AGELINK e cols, 1998).

Além disso, a maioria dos alcoolistas ativos estava há 1 dia sem beber e parte deles já iniciando sinais de síndrome de abstinência aguda, cujos alguns dos sinais são taquicardia e elevação da pressão arterial (LARANJEIRA e cols, 2000).

Vale lembrar que os portões de abertura dos receptores de NMDA, envolvidos na síndrome de abstinência aguda, tem magnésio em sua composição; podendo a depleção deste íon influenciar no aumento da ação glutaminérgica e portanto, piora dos sinais e sintomas de abstinência (BRUST, 1999; CALTON e cols, 1998).

O nosso estudo teve algumas limitações como por exemplo: a presença de um grupo “controle ideal” é de difícil obtenção; o número absoluto de indivíduos com QT longo pode ter sido pequeno para estabelecer outras associações.

Temos como perspectivas futuras avaliar posteriormente a variabilidade da frequência cardíaca em alcoolistas; e avaliar estratégias que poderiam reduzir duração QT, como os efeitos da manutenção da abstinência, a correção endógena do magnésio ou sua suplementação; e o uso de betabloqueador; assim como avaliar o impacto do QT longo sobre a mortalidade nessa população.

O impacto clínico alcançado com esses resultados foi a identificação de características associadas a maior risco de taquiarritmias (QT Longo e Hipomagnesemia) entre alcoolistas ativos, através de exames de baixo custo para rastreio para essa população vulnerável; e auxílio na condução ambulatorial e no tratamento da Síndrome de Abstinência Alcóolica.

Acreditamos que estratégias como o Programa de Atendimento ao Alcoolista (PAA/HUCAM/UFES), feito em nossa instituição, assim como em outros centros, (FONTES *e* cols, 2006), por ajudarem na manutenção da abstinência e possivelmente por contribuírem para a redução da espoliação de magnésio, poderiam levar ao retorno da duração normal do intervalo QT.

5 CONCLUSÃO

Nosso trabalho mostrou que houve maior associação de QT longo e hipomagnesemia nos alcoolistas ativos. O magnésio baixo foi preditor do prolongamento de intervalo QT. Estes achados sugerem um potencial incremento do risco de taquiarritmias e morte súbita entre os alcoolistas ativos, especialmente naqueles com hipomagnesemia concomitante. A solicitação de rotina de ECG no primeiro atendimento de alcoolistas crônicos e a dosagem laboratorial de magnésio sérico de rastreio é importante para, através de exames de baixo custo, fazer o diagnóstico precoce de alterações que podem desencadear arritmias fatais. Isso poderia auxiliar na condução ambulatorial em programas de atendimento a alcoolistas e no tratamento das urgências que podem surgir, como a Síndrome de Abstinência Alcóolica.

REFERÊNCIAS

1. AGELINK, M. W. et al. Alcoholism, peripheral neuropathy (PNP) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). **J Neurol Sci,** v. 161, n. 2, p. 135-42, 1998.
2. AL-KHATIB, S. M. et al. What clinicians should know about the qt interval. **JAMA,** v. 289, n. 16, p. 2120-2127, 2003.
3. ANTZELEVITCH, C.; SICOURI, S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. **J Am Coll Cardiol,** v. 23, n. 1, p. 259-77, 1994.
4. BOOMSMA, D. P. F. The Magic of Magnesium. **Int J Pharm Compd,** v. 12, n. 4, p. 306-309, 2008.
5. BORINI, P. et al. Female alcoholics: electrocardiographic changes and associated metabolic and electrolytic disorders. **Arq Bras Cardiol,** v. 81, n. 5, p. 506-17, 2003.
6. BRUST, J. C. M. Substance abuse, neurobiology, and ideology. **Arch Neurol**, vol. 56, p. 1528-31, 1999.
7. CALTON J.L. et al. Magnesium-dependent inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic transmission by ethanol. **J Pharmacol Exp Ther**, 1998 Dec;287(3):1015-9.
8. CARLINI E.A. et al. II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil - 2005. *Cebrid - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas* - Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina e SENAD - **Secretaria Nacional Antidrogas, Presidência da República, Gabinete de Segurança Nacional**; p.468, 2007.
9. CHOCKALINGAM, P. et al. Not All Beta-Blockers Are Equal in the Management of Long QT Syndrome Types 1 and 2: Higher Recurrence of Events Under Metoprolol. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 60, n. 20, p. 2092-2099, 2012.
10. COROVIC, N.; DURAKOVIC, Z.; MISIGOJ-DURAKOVIC, M. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients. **Alcohol Clin Exp Res,** v. 30, n. 1, p. 150-4, 2006.

11. DAY, C. P. et al. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. **Lancet,** v. 341, n. 8858, p. 1423-8, 1993.
12. DE MARCHI, S. et al. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse--effects of abstinence. **N Engl J Med,** v. 329, n. 26, p. 1927-34, 1993.
13. DESSERTENNE F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci. **Arch Mal Coeur Vaiss**, vol. 59, n. 2, p. 263-72, 1966.
14. ELISAF, M. et al. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. **J Trace Elem Med Biol,** v. 9, n. 4, p. 210-4, 1995.
15. EUROPEAN HEART RHYTHM, A. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). **J Am Coll Cardiol,** v. 48, n. 5, p. e247-346, 2006.
16. FALCO, C. N. M. L. D. et al. Redução da densidade de extrassístoles e dos sintomas relacionados após administração de magnésio por via oral. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 98, p. 480-487, 2012.
17. FONTES, A.; FIGLIE, N. B.; LARANJEIRA, R. O comportamento de beber entre dependentes de álcool: estudo de seguimento. **Revista de Psiquiatria Clínica,** v. 33, p. 304-312, 2006.
18. FRIEDMANN, P. D. Alcohol use in adults. **N Engl J Med,** v. 368, n. 17, p. 1655-6, 2013.
19. GALDURÓZ, J. C. F.; CAETANO, R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** v. 26, p. 3-6, 2004.
20. GOLDENBERG, I.; ZAREBA, W.; MOSS, A. J. Long QT Syndrome. **Curr Probl Cardiol,** v. 33, n. 11, p. 629-94, 2008.
21. GONZALEZ, M. M. et al. Hypomagnesaemia causing QT interval prolongation and torsade de pointes in an alcoholic patient. **Resuscitation,** v. 70, n. 3, p. 346-7, 2006.
22. HANCOCK, E. W. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: 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. **J Am Coll Cardiol,** v. 53, n. 11, p. 992-1002, 2009.

23. HENRIKSEN, J. H. et al. Acute non-selective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency-adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis. **J Hepatol,** v. 40, n. 2, p. 239-46, 2004.
24. IOAN B. et al. Alcoholic Torsade de Pointes. ***Arrhythmias and Electrophysiology***, vol. 1, 2003.
25. JAMES, P. A. 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,** v. 311, n. 5, p. 507-20, 2014.
26. KAN, A. A. et al. Management of prolonged QT interval and torsades de pointes in the intoxicated patient. **Neth J Med,** v. 72, n. 3, p. 119-26, 2014.
27. Keyes KM, Geier T, Grant BF, Hasin DS. Influence of a drinking quantity and frequency measure on the prevalence and demographic correlates of DSM-IV alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 2009 Mai; 33(5):761-71.
28. KIM, N. H. et al. The separate and joint effects of prolonged QT interval and heart rate on mortality. **Atherosclerosis,** v. 209, n. 2, p. 539-44, 2010.
29. LARANJEIRA, R. et al. Consenso sobre a Síndrome de Abstinência do Álcool (SAA) e o seu tratamento. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** v. 22, p. 62-71, 2000.
30. LARANJEIRA, R. et al. Alcohol use patterns among Brazilian adults. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** v. 32, p. 231-241, 2010.
31. MANINI, A. F.; STIMMEL, B.; VLAHOV, D. Racial susceptibility for QT prolongation in acute drug overdoses. **J Electrocardiol,** v. 47, n. 2, p. 244-50, 2014.
32. MANN, K.; HERMANN, D.; HEINZ, A. One hundred years of alcoholism: the Twentieth Century. **Alcohol Alcohol,** v. 35, n. 1, p. 10-5, 2000.
33. MAREK, J. et al. Feasibility and findings of large-scale electrocardiographic screening in young adults: data from 32,561 subjects. **Heart Rhythm,** v. 8, n. 10, p. 1555-9, 2011.

34. MARQUES ACPR; RIBEIRO M. *Abuso e dependência de drogas - Projeto Diretrizes.* **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, 2002.
35. MELONI, J. N.; LARANJEIRA, R. Custo social e de saúde do consumo do álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** v. 26, p. 7-10, 2004.
36. MONNIG, G. et al. Role of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with acquired long QT syndrome: a long-term follow-up. **Europace,** v. 14, n. 3, p. 396-401, 2012.
37. NG, C. T. et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in an unselected young male multi-ethnic South-East Asian population undergoing pre-participation cardiovascular screening: results of the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol. **Europace,** v. 14, n. 7, p. 1018-24, 2012.
38. NIELSEN, J. B. et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population. **Eur Heart J,** v. 35, n. 20, p. 1335-44, 2014.
39. NOSEWORTHY, P. A. et al. QT interval and long-term mortality risk in the Framingham Heart Study. **Ann Noninvasive Electrocardiol,** v. 17, n. 4, p. 340-8, 2012.
40. O'KEEFE, J. H. et al. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison...or the remedy. **Mayo Clin Proc,** v. 89, n. 3, p. 382-93, 2014.
41. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Global status report on alcohol. OMS, Genebra, 2014. Disponível em: <hptt://who.int/substante_ abuse/pubs _alcohol.htm>. Acesso em: 30 Jul 2014.
42. PASTORE, CA et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Ánalise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 93, n. 3, 2009.
43. RAMOS, S. D. P.; WOITOWITZ, A. B. Da cervejinha com os amigos à dependência de álcool: uma síntese do que sabemos sobre esse percurso. **Revista Brasileira de Psiquiatria,** v. 26, p. 18-22, 2004.

44. RAUTAHARJU, P. M. et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: 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,** v. 119, n. 10, p. e241-50, 2009.
45. RAUTAHARJU, P. M.; MASON, J. W.; AKIYAMA, T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. **Int J Cardiol**, 2014.
46. REHM, J. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. **Lancet,** v. 373, n. 9682, p. 2223-33, 2009.
47. REUNANEN, A. et al. Heart rate and mortality. **J Intern Med,** v. 247, n. 2, p. 231-9, 2000.
48. RODEN, D. M. Drug-induced prolongation of the QT interval. **N Engl J Med,** v. 350, n. 10, p. 1013-22, Mar 4 2004..
49. RODRIGUES, S. L. et al. Revision of the Sokolow-Lyon-Rappaport and cornell voltage criteria for left ventricular hypertrophy. **Arq Bras Cardiol,** v. 90, n. 1, p. 46-53, 2008.
50. STARK, G. et al. Magnesium abolishes inadequate kinetics of frequency adaptation of the Q-aT interval in the presence of sotalol. **Cardiovasc Res,** v. 35, n. 1, p. 43-51, 1997.
51. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural. Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Disponível em: <http:/www.who.int/substance_abuse/terminology/ICD10ClinicalDiagnosis.pdf >. Acesso em: 04/07/2013.
52. TZIVONI, D. et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. **Circulation,** v. 77, n. 2, p. 392-7, 1988.
53. WANNAMETHEE, G.; SHAPER, A. G. Alcohol and sudden cardiac death. **Br Heart J,** v. 68, n. 5, p. 443-8, 1992.
54. YAN, G. X. et al. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from

intracellular recordings in the intact left ventricular wall. **Circulation,** v. 103, n. 23, p. 2851-6, 2001.

55. YAP, Y. G.; CAMM, A. J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. **Heart,** v. 89, n. 11, p. 1363-1372, 2003.
56. YOKOYAMA, A. et al. Prolonged QT interval in alcoholic autonomic nervous dysfunction. **Alcohol Clin Exp Res,** v. 16, n. 6, 1992.
57. YTTING, H. et al. Prolonged Q-T(c) interval in mild portal hypertensive cirrhosis. **J Hepatol,** v. 43, n. 4, p. 637-44, 2005.
58. ZEHENDER, M. et al. Antiarrhythmic Effects of Increasing the Daily Intake of Magnesium and Potassium in Patients With Frequent Ventricular Arrhythmias fn1. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 29, n. 5, p. 1028-1034, 1997.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Classificação dos transtornos mentais e do comportamento - CID-10

Classificação de Alcoolismo

F10.0 – Intoxicação aguda –seria uma condição transitória seguindo-se a administração de álcool, resultando em perturbação no nível de consciência, cognição percepção, afeto, comportamento ou outras funções ou respostas psicofisiólogicas. Um quinto código pode ser usado para indicar se a intoxicação aguda estava associada com quaisquer outras complicações:

F10.00 - Não complicada

F10.01 - Com traumatismo ou outra lesão corporal

F10.02 - Com outras complicações médicas (exemplo: hematêmese, aspiração de vômitos)

F10.03 - Com delirium

F10.04 - Com distorções perceptivas

F10.05 - Com coma

F10.06 - Com convulsões

F10.07 - Intoxicação patológica. Início abrupto de agressão e comportamento violento que não é típico do indivíduo quando sóbrio, logo após ter ingerido quantidades de álcool que não produziriam intoxicação na maioria das pessoas. Geralmente relacionado a um foco de arritmia cerebral.

F10.1 Uso nocivo – Um padrão de uso de álcool que está causando dano a saúde. O dano pode ser físico (exemplo: hepatite), ou mental (exemplo: episódios de transtornos depressivos secundário a um grande consumo de álcool). Padrões nocivos de uso são frequentemente criticados por outras pessoas e associados a conseqüências sociais, mas o fato de um padrão de uso não ser aceito por outra pessoa ou pela cultura, não é por si só evidência de uso nocivo. O diagnóstico requer um dano real à saúde física ou mental do usuário.

F10.2 Síndrome de dependência – É um conjunto de fenômenos fisiológicos, comportamentais e cognitivos, no qual o uso do álcool alcança uma prioridade muito maior para um determinado indivíduo que outros comportamentos que anteriormente tinham valor. As diretrizes diagnósticas da dependência são:

1. *Forte desejo ou senso de compulsão de consumir álcool.*

2. *Dificuldade de controlar o comportamento de álcool em termo de seu início, término ou níveis de consumo.*
3. *Um estado de abstinência fisiológico quando o uso de álcool cessou ou foi reduzido, caracterizado pela síndrome de abstinência ou pelo uso novamente da droga com a intenção de aliviar ou evitar os sintomas de abstinência. Os sinais e sintomas mais comuns do estado de abstinência ao álcool são: agitação, ansiedade, alteração de humor (irritabilidade. disforia), tremores, náuseas, vômitos, taquicardia, hipertensão arterial, etc.*
4. *Evidência de tolerância, necessitando de doses crescentes de álcool para alcançar os efeitos da droga.*
5. *Abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos em favor ao uso de álcool, aumento do tempo necessário para obter ou usar a droga, ou recuperar de seus efeitos.*
6. *Persistência do uso de álcool, a despeito de evidência clara de conseqüências nocivas.*

O estreitamento do repertório pessoal do padrão de uso (exemplo: tendência a usar bebidas alcoólicas da mesma forma, a despeito de restrições sociais) também tem sido descrito como aspecto característico.

O diagnóstico de Síndrome de Dependência pode ser especificado com os seguintes subitens:

F10.20 - Atualmente abstinente

F10.21 - Atualmente abstinente, mas em ambiente protegido

F10.22 - Atualmente em regime de substituição supervisionada

F10.23 - Atualmente abstinente, porém recebendo tratamento de drogas aversivas ou bloqueadoras

F10.24 - Em dependência ativa (usando o álcool)

F10.25 - Uso contínuo

F10.26 - Uso episódico (dipsomania)

F10.3 - Estado de abstinência. É um conjunto de sintomas, de gravidade variável, que ocorre em abstinência absoluta ou relativa do álcool. O início e o curso do estado de abstinência são limitados no tempo. O estado de abstinência pode ser complicado por convulsões. É um indicador da síndrome de dependência ao álcool. O estado de abstinência pode ser codificado como diagnóstico principal, se é a razão do encaminhamento e grave o suficiente para requerer atenção médica por si só.

O diagnóstico de estado de abstinência pode ser especificado usando o quinto caractere em:

F10.30 - Não complicado

F10.31 - Com convulsões

F10.4 - Estado de abstinência com delirium. *Delirium tremens* induzido por álcool é um estado toxiconfusional breve, mas ocasionalmente com risco de morte, que se acompanha de perturbações somáticas. É usualmente uma conseqüência de abstinência absoluta ou relativa em dependentes graves. Os sintomas prodrômicos incluem insônia, tremores e medo. O início pode ser precedido de convulsões por abstinência. A tríade clássica é obnubilação de consciência, alucinações e ilusões vívidas, afetando qualquer das modalidades sensoriais, e tremor marcante. Delírios, agitação, insônia, inversão do ciclo do sono/vigília e hiperatividade autonômica estão também usualmente presentes.

O diagnóstico de estado de abstinência com *delirium* pode ser especificado usando o quinto caractere em:

F10.40 - Não complicado

F10.41 - Com convulsões

F10.5 - Transtorno psicótico. Um conjunto de fenômenos que ocorrem durante ou imediatamente após o uso de substâncias psicoativas, inclusive o álcool. São caracterizados por alucinações vívidas, falsos reconhecimentos, delírios e/ou idéia de referência, transtornos psicomotores e afeto anormal. O transtorno tipicamente se resolve parcialmente dentro de 01(um) mês e completamente dentro de 06 (seis) meses.

Inclui: Alucinação alcoólica
Ciúme alcoólico
Paranóia alcoólica
Psicose alcoólica sem outras especificações

O diagnóstico de estado psicótico pode ser especificado pelos seguintes códigos:

F10.50 - Esquizofrênico

F10.51 - Predominantemente delirante

F10.52 - Predominantemente alucinatório

F10.53 - Predominantemente polifórmico

F10.54 - Predominantemente sintomas depressivos

F10.55 - Predominantemente sintomas maníacos

F10.5 6 - Misto

F10.6 - Síndrome amnésica. Uma síndrome associada a um comprometimento crônico e proeminente da memória recente; a memória remota está às vezes comprometi-

da, enquanto a imediata está preservada. Perturbações da orientação cronológica e temporal são evidentes, assim como dificuldade e aprender material novo. Confabulações podem ser marcantes. Os defeitos amnésicos são desproporcionais as outras alterações das funções cognitivas. Inclui psicose ou Síndrome de Korsakov.

F10.7 - Transtorno psicótico residual de início tardio. Quando as alterações de cognição, afeto, personalidade ou comportamento, induzidas pelo álcool persistem além do período durante o qual a droga pode ser operante.

O diagnóstico de transtorno psicótico residual de início tardio pode ser especificado pelos seguintes códigos:

F10.70 - Flashbacks (revivências), episódicos, com duração muito curta

F10.71 - Transtorno de personalidade ou de comportamento.

F10.72 - Transtorno afetivo residual

F10.73 - Demência

F10.74 - Outro comprometimento cognitivo persistente

F10.75 - Transtorno psicótico de início tardio.

F10.8 - Outros transtornos mentais e de comportamento

F10.9 - Transtorno mental e de comportamento não especificado

APÊNDICE B – Questionário padrão de avaliação dos pacientes

1. DADOS CADASTRAIS E SÓCIO-DEMOGRÁFICOS
Nome:_____ Nº do prontuário:_____
Data de Nascimento: ___/___/_____ Idade:____ SUS: _____
Telefone: _____ Data da coleta dos dados: __ / __ / __
Sexo: (1) M (0) F Cor: (1) Branca (2) Parda (3) Preta (4) Amarela
Anos de estudo: (1) menos 8 anos (2) 8 a 10 anos (3) 11 anos ou mais

2. ANAMNESE e EXAME FÍSICO

1) Dias sem álcool
2) Tipo de bebida alcoólica
   Cachaça: (1) sim (0) não
   Cerveja: (1) sim (0) não
   Vinhos: (1) sim (0) não
3) Tempo em uso de álcool: em anos
4) Uso prévio de álcool/dia: em gramas
5) Uso de medicamento anti-hipertensivo?
   (1) sim (0) não
6) Uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina?
   (1) sim (0) não
7) Uso de bloqueador de receptor de angiotensina?
   (1) sim (0) não
8) Uso de tiazídico?
   (1) sim (0) não
9) Uso de outro anti-hipertensivo?
   (1) sim (0) não
10) Diabetes?
   (1) sim (0) não
11) Tabagismo?
   (1) sim (0) não
12) Uso de benzodiazepínicos?
   (1) sim (0) não
13) Uso de tricíclicos?
   (1) sim (0) não
14) Usa algum outro medicamento?
   (1) sim (0) não
15) Pressão Arterial sentado:

Pesquisador: _____

APÊNDICE C – Roteiro de Laudo de Eletrocardiograma

Roteiro de Laudo para Eletrocardiograma

1) Ritmo sinusal?

   (1) sim (0) não

2) Frequência cardíaca

3) Bradicardia?

   (1) sim (0) não

4) Taquicardia?

   (1) sim (0) não

5) Eixo normal?

   (1) sim (0) não

6) PR normal?

   (1) sim (0) não

7) Há critérios de SVE pelo Sokolow-Lion?

   (1) sim (0) não

8) Há critérios de SVE pelo Cornell?

   (1) sim (0) não

9) Duração do intervalo QT

   em ms

10) Valor do QT corrigido: QTc = QT medido/(raiz quadrada do RR)

    em ms

11) QT curto (QTc < 330ms)?

    (1) sim (0) não

12) QT longo(QTc > 450ms p/ homem ou 460ms p/ mulher)?

    (1) sim (0) não

13) Há alteração do segmento ST?

    (1) sim (0) não

14) Há distúrbio da repolarização?

    (1) sim (0) não

15) Extrassístole atrial?

    (1) sim (0) não

16) Extrassístole ventricular?

    (1) sim (0) não

APÊNDICE D – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária no estudo denominado "Associação entre Alcoolismo Crônico e Alterações Cardiovasculares".

Objetivo do estudo

Este trabalho propõe-se a realizar um estudo em pacientes alcoolistas atendidos no Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, da Universidade Federal do Espírito Santo (PAA/HUCAM/UFES) comparados a demais pacientes não-alcoolistas (grupo controle) também do HUCAM/UFES.

Procedimentos

Você será avaliado inicialmente através de uma consulta médica clínica. Você será informado sobre o trabalho, e se aceitar participar, você poderá ser submetido a eletrocardiogramas, ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca e exames laboratoriais. Mesmo que não aceite, também terá o direito de realizá-los, caso queira. Os riscos inerentes a tais procedimentos ambulatoriais são mínimos, tais como os associados à punção venosa periférica para coleta de pequena alíquota de sangue.

Os responsáveis por este estudo são: Dra. Maria da Penha Zago Gomes, CRM 2724/ES e Dra. Stephanie Rezende Alvarenga Moulin, CRM 11865/ES e Dr. José Geraldo Mill, CRM 1187/ES.

Eu, _____declaro que, após ter lido e entendido as explicações acima, fui suficientemente informado pelo Dr(a)_____ e concordo em me submeter à pesquisa "Associação entre Alcoolismo Crônico e Alterações Cardiovasculares ".
Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.
Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ _____
Assinatura do doente e identificação Assinatura de testemunha e identificação

_____ _____
Assinatura e carimbo do profissional que prestou as informações. Local e data do documento

Pesquisador Principal do Projeto: **Dra. Stephanie Rezende Alvarenga Moulin**
Programa de Mestrado Profissional em Medicina/ UFES
Av. Marechal Campos, 1468, Vitória - ES, 29040-090 HUCAM: (27) 3335-7372
Celular: (27) 9997-2231 med.stephanie@hotmail.com

Nota: **Formulário em duas vias, cabendo uma ao paciente e permanecendo a outra anexada aos arquivos médicos do doente (protocolo da pesquisa).**

ANEXOS

ANEXO A - Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre alcoolismo crônico e alterações cardiovasculares
Pesquisador: Stephanie Rezende Alvarenga Moulin
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 14673813.7.0000.5071
Instituição Proponente: Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 486.537
Data da Relatoria: 30/10/2013

Apresentação do Projeto:
Trata-se de um estudo caso-controle de alcoolismo crônico e alterações cardiovasculares por meio da avaliação clínica, eletrocardiográfica e bioquímica de 200 pacientes alcoolistas crônicos atendidos no Programa de Atendimento ao Alcoolista do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo (PAA/HUCAM/CCS/UFES) com pacientes controles selecionados entre acompanhantes e outros pacientes dos ambulatórios do HUCAM, exceto o ambulatório de cardiologia pareados pelo sexo, idade e raça.

Objetivo da Pesquisa:
Avaliar as alterações eletrocardiográficas em alcoolistas crônicos comparados com indivíduos não alcoolistas pareados por sexo e idade, além de avaliar a influência de alterações eletrolíticas, como covariável,nos distúrbios eletrocardiográficos dos alcoolistas e a influência do sexo nos distúrbios eletrocardiográficos dos alcoolistas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
A avaliação clínica, eletrocardiográfica e bioquímica são procedimentos rotineiros do referido ambulatório,mostrando o risco mínimo para os pacientes, como a punção venosa para coleta de

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355
Bairro: Santos Dumont **CEP:** 29.040-001
UF: ES **Município:**
Telefone: (273)335 -7130 **Fax:** (273)335 -7130 **E-mail:** cephucam@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

Plataforma Brasil

sangue para os exames laboratorais.

Os benefícios apresentados são a orientação do atendimento aos pacientes diagnosticados com alterações eletrocardiográficas, o levantamento da real prevalência de arritmias no grupo estudado e o alerta a comunidade médica para a possível associação entre arritmias e hipomagnesemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa apresenta-se instruído, o TCLE foi readequado, sendo necessário a inclusão dos riscos e benefícios, além do termo de confidecialidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pequenos ajustes no texto, complementando com os riscos e benefícios da pesquisa ao paciente, além do termo de confidecialidade.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Reajuste do TCLE

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme os acertos de pendências e discussão em assembléia, o presente projeto foi aprovado.

10 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Fausto Edmundo Lima Pereira
(Coordenador)

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355
Bairro: Santos Dumont **CEP:** 29.040-001
UF: ES **Município:**
Telefone: (273)335 -7130 **Fax:** (273)335 -7130 **E-mail:** cephucam@gmail.com