

Índices da Onda P para Avaliação de Risco de Fibrilação Atrial na Doença de Chagas

P-Wave Indices for Risk Assessment of Atrial Fibrillation in Chagas Disease

Claudia da Silva Fragata,¹ Abilio Augusto Fragata Filho,¹ Francisco Faustino França,¹ Mariana Fuziy Nogueira,¹ Angela Maria Lourenço,¹ Cristiane Castro Faccini,¹ Lucas Petri Damiani²

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Estudos que analisaram a ativação atrial no eletrocardiograma (ECG) geralmente destacaram a duração e a dispersão da onda P, o intervalo PR, a razão P/P_{RI}, e o Tempo de Ativação Atrial (TAA). Embora esses índices possam ser preditores da Fibrilação Atrial (FA) em diferentes contextos clínicos, nenhum estudo analisou-os no contexto da Doença de Chagas (DC).

Objetivos: Avaliar os seguintes índices eletrocardiográficos como preditores da FA na DC: duração da onda P, TAA, dispersão da onda P, intervalo PR, e razão P/P_{RI}.

Métodos: Este estudo retrospectivo examinou ECGs de pacientes com DC que foram monitorados por pelo menos 10 anos e analisou a evolução de cinco índices eletrocardiográficos ao longo do tempo em pacientes com e sem FA.

Resultados: Dos 42 pacientes com DC incluídos no estudo, 13 desenvolveram FA (grupo “com FA”) e 29 não desenvolveram FA (grupo “sem FA”). O tempo médio decorrido entre o primeiro e o segundo ECGs analisados foi 20,55±54 anos. Enquanto a razão P/P_{RI} não foi diferente entre os dois grupos no momento do primeiro ECG, ela diminuiu de 0,68±0,11 para 0,57±0,11 no grupo “com FA”, e foi significativamente mais baixa que no grupo “sem FA” no momento do segundo ECG (p=0,03). Não houve diferença estatisticamente significativa nos demais parâmetros estudados.

Conclusões: Em nosso estudo, somente a razão P/P_{RI} foi preditora do início de FA paroxística, com os valores mais baixos predizendo a ocorrência dessa arritmia.

Palavras-chave: Doença de Chagas; Fibrilação Atrial; Eletrocardiograma.

Abstract

Background: Studies analyzing atrial activation on electrocardiograms (ECGs) have usually highlighted P-wave duration, P-wave dispersion, PR interval, P/P_{RI} ratio, and atrial activation time (AAT). Although these indices can be predictors of atrial fibrillation (AF) in different clinical contexts, no study has analyzed them in the context of Chagas disease (CD).

Objectives: To evaluate the following electrocardiographic indices as predictors of AF in CD: P-wave duration, AAT, P-wave dispersion, PR Interval, and P/P_{RI} ratio.

Methods: This retrospective study examined ECGs of CD patients who had been monitored for at least 10 years and analyzed the progression of five electrocardiographic indices over time in patients with and without AF.

Results: Of the 42 patients with CD included in the study, 13 experienced AF (“with AF” group) and 29 did not (“without AF”). The mean time elapsed between the first and the second ECGs analyzed was 20.55±7.54 years. While the P/P_{RI} ratio was not different between the two groups at the time of the first ECG, it decreased from 0.68±0.11 to 0.57±0.11 in the “with AF” group and was significantly lower than the “without AF” group at the time of the second ECG (p=0.03). There were no statistically significant differences in the other parameters studied.

Conclusions: In our study, only the P/P_{RI} ratio was shown to predict the onset of paroxysmal AF, with lower values predicting the occurrence of this arrhythmia.

Keywords: Chagas Disease; Atrial Fibrillation; Electrocardiography.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Correspondência: Claudia da Silva Fragata •

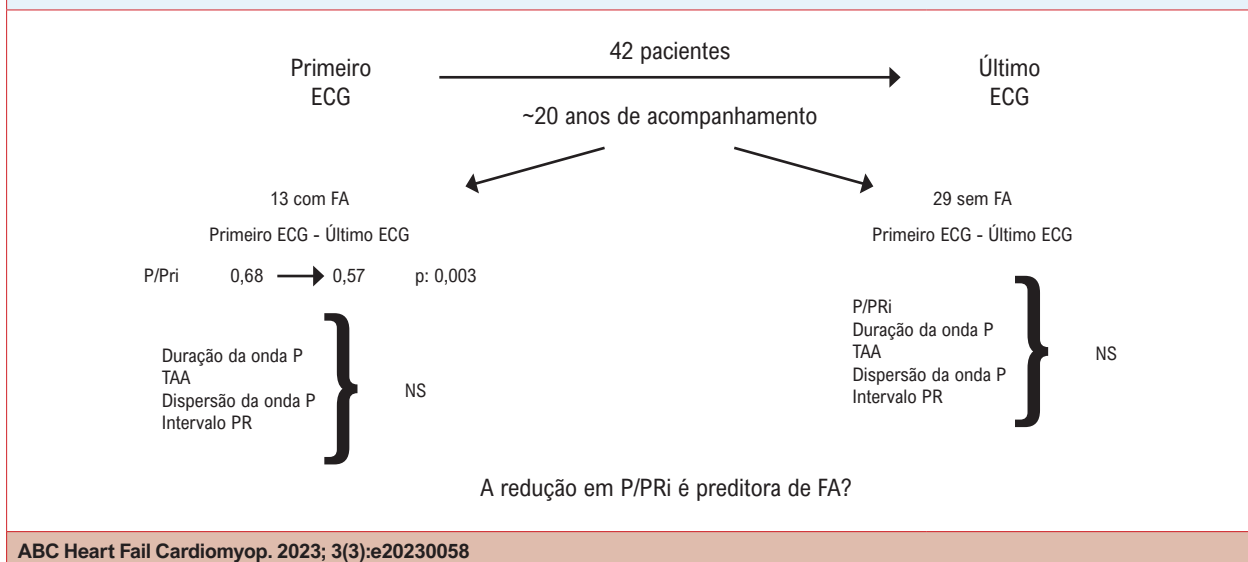
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Eletrofisiologia - Av. Dr. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: claudiadasilvafragata@gmail.com, claudia.fragata@dantepazzanese.org.br

Artigo recebido em 03/06/2023, revisado em 23/06/2023, aceito em 31/07/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230058>

Figura Central: Índices da Onda P para Avaliação de Risco de Fibrilação Atrial na Doença de Chagas



FA: Fibrilação Atrial; P/Pri: razão P/Pri; TAA: Tempo de Ativação Atrial; ECG: Eletrocardiograma.

Introdução

A Doença de Chagas (DC), descrita por Carlos Chagas^{1,2} em 1909, ainda é um sério problema de saúde pública, não só na América Latina como em muitas outras regiões devido à imigração. Indivíduos que sabidamente ou não carregavam o parasita transmitiram essa doença em países não endêmicos, principalmente por meio de transfusão de sangue ou doação de órgão. No Brasil, o modo principal de transmissão é a via oral, particularmente na região norte do país.

Na fase crônica, cerca de 30-50% dos indivíduos afetados desenvolvem doença cardíaca, incluindo arritmia, fenômeno tromboembólico, e insuficiência cardíaca. Morte súbita pode ocorrer independentemente da presença de sintomas e é causa de grande preocupação.² Até o momento, não existem critérios que nos permitam conhecer quais pacientes desenvolverão doença cardíaca e quais permanecerão assintomáticos (ou seja, sem manifestações clínicas da doença) ao longo de suas vidas.

Com base no que sabemos até o momento e em estudos sobre o risco de acidente vascular cerebral (AVC), a fibrilação atrial (FA) parece afetar pacientes com DC de maneira semelhante à população geral³⁻⁶ e é, portanto, um indicador de um prognóstico ruim, geralmente ocorrendo em combinação com disfunção sistólica grave. No entanto, ainda são necessárias informações sobre a prevalência e o prognóstico da FA paroxística ou persistente sem disfunção ou com leve alteração na fração de ejeção ventricular esquerda.³⁻⁸

Há um senso comum de que a FA pode ocorrer em estágios mais avançados da DC e que o prognóstico de pacientes com FA é pior; porém, estudos específicos são necessários para investigar essa premissa e para fornecer dados sobre a incidência e a prevalência da FA na DC.³⁻⁸

Benchimol-Barbosa et al.⁹ analisaram, retrospectivamente, 50 pacientes com DC que foram acompanhados por aproximadamente sete anos; os autores encontraram que a FA ocorreu em nove pacientes (18%).⁹

Marcolino et al.¹⁰ estudaram 262 685 pacientes tratados em unidades básicas de saúde, com idade média de 50,3 ± 19,3 anos, 59,6% eram mulheres. Esses autores observaram que 2,8% (n=7355) apresentaram DC. A prevalência de FA naquele estudo foi 1,8% (n=4638). Dos pacientes com FA, 51,8% apresentaram hipertensão arterial sistêmica (n=2402), e 8,8% (n=408) apresentaram DC. Esses dois fatores foram fatores de risco independentes para mortalidade. A baixa prevalência de FA diagnosticada em pacientes com DC é notável em populações gerais.¹⁰

Ribeiro et al.¹¹ estudaram 499 doadores de sangue que apresentaram sorologia positiva para DC, e encontraram evidência de FA ou flutter atrial (0,4%) em dois deles, e em todos esses pacientes, a fração de ejeção foi <50%.

Índices de onda p no eletrocardiograma e risco para FA

Publicações investigando a ativação atrial no eletrocardiograma (ECG) destacaram alguns índices que poderiam prever a ocorrência de FA, como: duração da onda P, dispersão da duração da onda P, tempo de ativação atrial (TAA) (intervalo entre o início e o pico da onda P), intervalo PR; e razão P/Pri (relação entre a onda P e o intervalo PR).¹²

Duração da onda P

Para Luna,¹³ o aumento na duração da onda P representa um atraso na condução entre os dois átrios no feixe de Bachmann.¹³ Tal aumento está relacionado a arritmias. Essas alterações anatômicas e/ou funcionais causam uma

desorganização estrutural e elétrica do miócito atrial, resultando em arritmias atriais.^{14,15}

Magnani et al.¹⁶ observaram que a presença de ondas P com duração > 120ms foi associada a um maior risco de FA em um estudo conduzido em Framingham com 1557 indivíduos com idade maior que 60, acompanhados por 15 anos. Contudo, a dispersão da duração da onda P não foi associada a um maior risco de arritmia.¹⁶

Em um estudo retrospectivo, De Bacquer et al.¹⁷ analisaram a morfologia e medidas da onda P de 40 pacientes (idade entre 55 e 74 anos) com FA no ECG, obtidas 10 anos antes da ocorrência da FA, e as comparou com os valores de 120 controles sadios pareados por sexo e idade. Um aumento na duração da onda P e uma morfologia bifida foram significativamente associados com o desenvolvimento de arritmia em um período de 10 anos.¹⁷

Nielsen et al.¹⁸ analisaram dados de 287 933 indivíduos durante um período mediano de seguimento de 6,7 anos. Eles observaram que naqueles com duração de onda P > 130 ms, a FA foi mais prevalente que naqueles com ondas P mais curtas. Ainda, os indivíduos com prolongamento na onda P apresentaram um risco de morte cardiovascular 30% mais alto que aqueles com ondas P com duração normal. Com esses dados, os autores afirmaram que uma duração aumentada da onda P identifica pacientes em maior risco de FA e mortalidade cardíaca.

Analisando ECGs realizados cinco minutos após cardioversão elétrica bem-sucedida em paciente com FA, Censi et al.¹⁹ observaram que a recorrência de FA foi mais frequente em pacientes com uma duração na onda P mais alta, embora esse resultado não tenha sido estatisticamente significativo.

Kaykha et al.²⁰ analisaram ECGs de uma coorte de 40 020 indivíduos, ajustados quanto à idade e frequência cardíaca, e observaram que as ondas P > 120ms corresponderam a um risco 45% maior de morte cardiovascular, e esse foi um marcador mais forte que duração do QRS, depressão do segmento SR, intervalo QT prolongado, onda Q patológica ou critérios eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda. A mortalidade anual de indivíduos com duração de onda P > 120ms foi 1,2%, aumentando progressivamente, com taxas de 3,9% quando a duração da onda P foi > 140ms.

Dispersão da onda P

A dispersão da onda P é obtida calculando-se a duração média da onda P em cada derivação, e depois calculando-se a diferença entre o valor mais alto e o mais baixo. Ela está relacionada a diferenças regionais no TAA. Eles encontraram que, usando-se um ponto de corte de 40 ms resultou em uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 85% para pacientes que desenvolveriam recorrência da arritmia.²¹

Koide et al.²² estudaram a dispersão da onda P para estratificar o risco de progressão da FA paroxística para FA permanente. Dos 204 pacientes, 72 (35,3%) desenvolveram FA persistente em um período de 66 ± 8-meses de seguimento. A análise multivariada do estudo mostrou que a idade (OR = 2,18; p < 0,01) e a dispersão da onda P (OR = 1,91; p < 0,01) foram preditores independentes da transição da FA paroxística para

permanente, com a dispersão da onda P apresentando uma sensibilidade de 71%, especificidade de 77%, valor preditivo positivo de 63%, valor preditivo negativo de 83% e acurácia de 75% para dispersão > 40 ms.²²

Perez et al.²³ analisaram retrospectivamente ECGs de repouso de 42 751 pacientes. Após cinco anos, 1050 (2,4%) pacientes desenvolveram FA. A dispersão da onda P, batimentos atriais prematuros, e mudanças no eixo da onda P mostraram-se bons preditores para a emergência dessa arritmia quando os dados foram ajustados quanto a sexo, idade e fatores de risco.

Başa et al.²⁴ avaliaram a dispersão da onda P na manutenção do ritmo sinusal após a cardioversão em 26 pacientes com FA persistente de etiologia não valvular. Desses, 19 (73,1%) tiveram recorrência da arritmia após 3 ± 206 meses. Análise de regressão logística mostrou que a dispersão da onda P foi o único preditor independente para recorrência de arritmia. A análise da curva ROC mostrou que o melhor valor preditivo para dispersão da onda P para a manutenção do ritmo sinusal foi 58ms, com uma sensibilidade de 86%, especificidade de 95%, valor preditivo positivo de 86%, e um valor preditivo negativo de 95%.²⁴

Para investigar potenciais preditores de recorrência de FA, Salah et al.²⁵ estudaram 198 pacientes que foram submetidos à ablação combinada com isolamento da veia pulmonar, e encontraram que uma duração da onda P maior ou igual a 125 ms e uma dispersão da onda P maior ou igual a 40ms foram bons preditores de recorrência de FA. No entanto, esses índices de onda P não foram independentes de fatores tais como tamanho do átrio esquerdo e idade.²⁵

Tempo de ativação atrial

O TAA, que é o tempo do início da onda P até seu pico, medido na derivação D2, foi associado em alguns estudos com reperfusão coronária. Quando a reperfusão coronária é alterada, ela pode levar a um aumento na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e um subsequente aumento na pressão atrial esquerda, que se manifesta no ECG como uma extensão do TAA.^{13,14} Isso pode levar a arritmias tais como a FA. Em uma análise de 140 indivíduos 70 deles com história de FA, Yıldırım et al.²⁶ observaram que um TAA acima de 49,5ms foi associado à ocorrência de FA com uma sensibilidade de 79,4% e especificidade de 56,3%.

Em um estudo retrospectivo com 90 pacientes internados por AVC isquêmico, Öz et al.²⁷ identificaram 34 pacientes (37,7%) com FA paroxística, e um TAA acima de 68,5ms foi um preditor de FA paroxística, com uma sensibilidade de 82,4% e uma especificidade de 75%.²⁷

Duração do intervalo PR

Um intervalo PR mais longo foi associado com várias comorbidades cardíacas graves tais como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, necessidade futura de implante de marcapasso, e morte.²⁸ Ele também foi correlacionado com ocorrência de FA e é usado quando calculado o escore de risco Framingham para FA.²⁹ Em um grande estudo envolvendo 288 181 indivíduos acompanhados por um período de aproximadamente cinco anos, Nielsen et al.³⁰ observaram que 11087 participantes desenvolveram FA. Intervalos PR mais longos foram associados com um maior

risco de FA em homens e mulheres, e intervalos PR mais curtos foram correlacionados com FA nas mulheres.³⁰

Razão P/PRi

Poucos estudos analisaram a relação entre a onda P e o intervalo PR (P/PRi) e sua relação com FA. Soliman et al.³¹ demonstraram que indivíduos com uma razão P/PRi acima de 0,70 apresentaram mortalidade mais alta que aqueles com uma razão P/PRi mais baixa.³¹ Analisando traçados de Holter, Moreira DAR observou que pacientes com episódios de FA apresentaram uma razão P/PRi acima de 0,69. Esse resultado mostrou uma correlação positiva entre a razão P/PRi e o diâmetro atrial esquerdo determinado por ecocardiografia. O índice P/PRi parece ser um marcador eletrocardiográfico útil para identificar pacientes em risco de desenvolver FA.³²

Esses valores têm sido usados como preditores de FA em diferentes contextos clínicos. No entanto, nenhum estudo específico foi realizado no contexto da DC.

Há poucos dados atuais sobre preditores eletrocardiográficos da FA em indivíduos com DC e, portanto, iniciamos essa investigação.

Objetivos

Avaliar os seguintes índices eletrocardiográficos da onda P como preditores de FA paroxística em pacientes com DC (seguindo a ordem de surgimento dos eventos no ECG):

1. Duração da onda P
2. Dispersão média da onda P
3. TAA
4. Intervalo PR
5. Razão P/PRi

Métodos

Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos, com um diagnóstico de DC confirmado por duas ou mais técnicas sorológicas, acompanhados por pelo menos 10 anos no Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese em São Paulo, Brasil.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que, além da DC, apresentaram outras comorbidades importantes – hipertensão arterial sistêmica com lesão de órgão alvo, doença arterial coronariana obstrutiva sintomática, diabetes com complicações sistêmicas, insuficiência renal, doença valvar mitral, pacientes sem ritmo sinusal nos registros eletrocardiográficos, pacientes com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI, que incluem marca-passos, resincronizadores cardíacos, e desfibriladores cardíacos) e FA permanente.

Seleção dos casos

Os prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico confirmado de DC, tratados no Laboratório de Doença

de Chagas Prof. Elias Boainain do Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese, seguidos por pelo menos 10 anos, em ritmo sinusal no primeiro e no último ECG foram revisados. A FA foi diagnosticada por ECG ou Holter e manifestações clínicas. Se FA não tiver sido detectada por esses métodos, o paciente foi classificado como “sem FA”. Os pacientes foram então divididos em dois grupos: “com FA” e “sem FA”. Os grupos foram então analisados de acordo com os índices de onda P obtidos ECGs e traçados de Holter.

Análise estatística

Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foram realizados cálculos amostrais.

As variáveis contínuas foram descritas usando média e desvio padrão. A comparação das variáveis eletrocardiográficas entre os indivíduos de acordo com o diagnóstico de FA (“com FA” ou “sem FA” em qualquer momento durante o período de acompanhamento) foi realizada usando modelos de regressão linear ajustados por valores basais (primeiro ECG) e por idade no momento da segunda avaliação. Os resultados foram apresentados como diferenças médias e intervalos de confiança de 95%.

A avaliação das diferenças entre o primeiro e o segundo ECG foi realizada usando modelos de regressão linear do diagnóstico de FA, com o tempo entre os dois ECGs como cofator.

Resultados

Nós avaliamos retrospectivamente 513 prontuários médicos de pacientes com DC confirmada, atendidos no Laboratório de Doença de Chagas Prof. Elias Boainain do Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese em São Paulo. Desses, 317 (61,8%) traçados eletrocardiográficos encontravam-se com qualidade suficiente que permitisse seu escaneamento e realização de medidas. Quarenta e dois (13%) preencheram os critérios de inclusão; 13 (31%) pacientes com FA paroxística foram identificados; em 29 (69%) pacientes, nenhum achado eletrocardiográfico ou sintomas que pudessem ser atribuídos à FA paroxística foram achados, e nenhum paciente utilizava DCEI. Assim, dos 317 pacientes inicialmente avaliados, 13 apresentavam FA paroxística (4,1%). Os dados coletados estão dispostos na Tabela 1.

Na primeira avaliação, dos 42 pacientes, 24 (57,1%) apresentaram ECGs normais. O segundo exame foi normal em 16 (38,1%) pacientes. Em ambos os grupos, a maioria era do sexo feminino, 84,6% no grupo “com FA” (11/13) e 62,1% no grupo “sem FA” (18/29). A Tabela 2 e a Figura Central mostram os resultados por grupo, na primeira e na segunda avaliação.

O tempo entre os dois ECGs analisados foi, em média, $20,6 \pm 7,5$ anos na amostra total, $19,4 \pm 7,3$ anos no grupo “com FA”, e $21 \pm 7,7$ anos no grupo “sem FA”. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,503$).

A idade média no grupo “com FA” foi $50,5 \pm 10,8$ anos, e no grupo “sem FA” foi $42,7 \pm 7,5$ anos. Houve uma diferença estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,03$), sendo que os pacientes que apresentaram FA

Artigo Original

Tabela 1 – Dados coletados no estudo

PACIENTE	DATA 1º ECG	DATA 2º ECG	SEXO	IDADE 1º ECG	IDADE 2º ECG	ONDA P 1	ONDA P 2	disp P1	disp P2	TAA1	TAA2	PR 1	PR 2	P/PRI 1	P/PR i2	1º ECG	2º ECG	FA (SIM OU NÃO)
1	29/03/2011	03/03/2021	M	57	67	126	140	20	20	60	68	240	320	0,525	0,406	NDN	BRD	SIM
2	15/10/2004	14/01/2021	M	38	54	92	92	12	24	46	44	270	160	0,34	0,575	NDN	BRD + BDAS	NÃO
3	04/09/2008	20/10/2020	F	50	63	108	84	8	32	52	40	136	160	0,79	0,525	NDN	NDN	SIM
4	09/10/1991	31/08/2020	F	40	68	80	104	4	20	36	52	152	164	0,526	0,634	NDN	BRE	SIM
5	21/03/2003	20/08/2020	F	52	69	104	120	16	12	52	60	144	160	0,722	0,75	ADRV	ADRV	SIM
6	02/05/1990	05/01/2015	F	42	66	116	96	4	4	54	48	148	172	0,783	0,558	BRD + BDAS	BRD + BDAS	SIM
7	07/06/1989	22/10/2019	M	30	60	88	124	20	40	42	62	120	192	0,733	0,625	NDN	NDN	NÃO
8	25/10/2000	10/10/2016	F	47	63	112	88	30	8	56	42	168	136	0,666	0,647	NDN	NDN	NÃO
9	28/01/1988	21/10/2012	F	42	66	80	80	20	10	40	40	120	132	0,666	0,606	BRD	BRD	SIM
10	17/07/2001	02/07/2019	F	60	78	108	104	20	20	54	52	120	132	0,9	0,787	NDN	NDN	SIM
11	11/06/1974	16/07/2014	M	34	74	104	104	16	16	52	52	192	196	0,541	0,531	NDN	BDAS	NÃO
12	26/10/1982	18/05/2000	F	37	55	92	64	8	36	46	32	148	120	0,621	0,533	NDN	NDN	SIM
13	17/07/1984	04/11/2019	M	34	69	96	96	30	8	48	46	132	196	0,727	0,489	BRD + BDAS	BRD + BDAS	SIM
14	09/12/1985	18/09/2017	F	37	69	100	108	8	10	50	54	136	160	0,735	0,675	NDN	NDN	NÃO
15	02/12/2000	25/04/2019	M	52	71	88	104	26	8	44	50	144	192	0,611	0,541	NDN	NDN	NÃO
16	13/12/1983	30/04/2007	M	46	69	100	104	10	12	48	50	144	176	0,694	0,59	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
17	03/02/1984	05/12/2016	F	43	76	88	92	24	6	42	46	132	148	0,666	0,621	NDN	BRD	NÃO
18	17/01/1985	18/05/2020	F	44	79	64	80	12	8	32	40	168	156	0,333	0,512	BRD	BRD	NÃO
19	03/03/1983	02/02/2020	F	40	77	96	120	24	24	48	60	120	236	0,8	0,508	NDN	NDN	NÃO
20	07/12/1996	18/11/2019	F	50	73	100	108	0	14	50	54	196	228	0,51	0,473	NDN	NDN	NÃO
21	01/06/2004	18/02/2021	F	52	69	92	116	24	4	46	58	144	156	0,638	0,743	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
22	13/04/2005	13/02/2020	M	40	55	120	116	16	18	60	58	156	152	0,769	0,763	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
23	15/08/2005	30/01/2020	F	40	54	84	80	10	20	40	38	168	172	0,5	0,465	NDN	NDN	NÃO
24	30/08/1999	14/06/2020	F	36	57	104	96	12	20	52	48	128	188	0,812	0,51	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
25	02/09/2005	02/03/2021	F	34	49	104	108	10	20	54	56	136	164	0,764	0,658	NDN	BRE	NÃO
26	13/01/2004	16/03/2020	F	36	52	120	116	30	8	60	56	172	176	0,697	0,659	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
27	08/02/2001	28/09/2020	F	60	80	88	100	12	20	44	50	132	188	0,666	0,531	BRD	BRD	SIM
28	23/06/2005	05/05/2021	F	62	78	112	120	24	40	54	58	132	136	0,848	0,882	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
29	11/04/2003	30/07/2019	F	54	70	88	96	16	20	44	48	220	200	0,4	0,48	NDN	NDN	NÃO
30	05/05/2000	12/05/2021	M	54	75	96	100	30	20	48	50	160	172	0,6	0,581	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
31	X/11/1997	12/05/2021	M	33	57	100	112	16	32	50	56	144	180	0,694	0,622	BDAS	BDAS	NÃO
32	13/03/2003	23/05/2019	F	40	56	84	108	30	20	42	52	116	160	0,724	0,674	NDN	NDN	NÃO
33	10/03/1999	03/07/2017	M	37	56	112	128	24	24	52	60	192	212	0,583	0,603	BDAS	BDAS	NÃO
34	29/12/2005	25/05/2021	F	46	61	96	100	12	8	49	50	152	156	0,631	0,641	NDN	NDN	NÃO
35	15/03/2000	21/06/2017	M	44	61	116	108	10	16	58	54	168	192	0,69	0,565	NDN	NDN	NÃO
36	27/12/2005	08/10/2020	F	63	78	84	124	28	22	44	62	128	212	0,656	0,603	NDN	NDN	SIM

37	28/04/2004	18/02/2021	F	43	60	116	108	64	8	58	54	128	124	0,906	0,87	NDN	NDN	NÃO
38	02/06/1996	02/07/2019	F	41	64	84	96	4	16	42	48	88	108	0,954	0,888	NDN	BDAS	NÃO
39	11/01/2001	16/01/2017	F	68	84	120	124	56	24	60	62	176	256	0,681	0,484	BRD + BDAS	BRD + BDAS	SIM
40	05/11/2008	12/08/2020	F	52	64	92	80	20	26	46	40	168	180	0,547	0,444	NDN	BRE	SIM
41	25/09/2007	23/11/2020	F	37	51	108	112	18	24	42	36	168	172	0,643	0,651	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO
42	18/10/2006	31/05/2020	M	49	63	80	90	20	22	36	42	172	178	0,465	0,506	BRD + BDAS	BRD + BDAS	NÃO

FA: fibrilação atrial; TAA: tempo de ativação atrial; disp: dispersão da onda P ECG: eletrocardiograma; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BDAS: bloqueio divisional ântero-superior do ramo esquerdo; NDN: ausência de alterações dignas de registro; ADRV: alterações difusas da repolarização ventricular.

Tabela 2 – Análise dos dados eletrocardiográficos

1ª avaliação	Presença de FA			Valor p			
	No (n=29)	Sim (n=13)	Não (n=42)				
Sexo							
Feminino	18/29 (62,1%)	11/13 (84,6%)	29/42 (69,0%)	0,278			
Masculino	11/29 (37,9%)	2/13 (15,4%)	13/42 (31,0%)				
Idade no 1ºECG	42,72 ± 7,53	50,54 ± 10,80	45,14 ± 9,28	0,03			
Onda P1	98,21 ± 13,33	99,54 ± 15,32	98,62 ± 13,80	0,789			
PR1	156,34 ± 35,59	149,54 ± 31,98	154,24 ± 34,27	0,544			
P/PRi 1	0,65 ± 0,15	0,68 ± 0,11	0,66 ± 0,14	0,563			
DISP P1	19,03 ± 11,88	18,92 ± 13,92	19,00 ± 12,37	0,98			
TAA1	48,17 ± 6,99	48,92 ± 7,24	48,40 ± 6,99	0,756			
2ª avaliação	Presença de FA			Diferença média quanto à presença de FA			Valor p
	Não (n=29)	Sim (n=13)	Total (n=42)	Dif*	[IC95%]		
Idade no 2º ECG	63,90 ± 9,05	69,77 ± 8,06	65,71 ± 9,08				0,046
Diferença de tempo entre ECGs, anos	21,07 ± 7,71	19,38 ± 7,29	20,55 ± 7,54				0,503
Onda P2	104,62 ± 12,32	101,23 ± 21,50	103,57 ± 15,54	-7,09	-16,5	2,32	0,14
PR2	171,66 ± 28,67	184,00 ± 54,65	175,48 ± 38,32	9,68	-13,61	32,97	0,41
P/PRi 2	0,62 ± 0,12	0,57 ± 0,11	0,60±0,12	-0,07	-0,13	-0,01	0,03
DISP P2	17,59 ± 9,28	19,54 ± 9,21	18,19 ± 9,19	2,95	-3,68	9,59	0,37
TAA2	50,90 ± 6,88	50,15 ± 10,66	50,67 ± 8,11	-3,02	-7,84	1,8	0,21

*Modelo de regressão ajustado pela avaliação basal (1º ECG) e idade (2º ECG) (ANCOVA). Onda P1: onda p no primeiro eletrocardiograma (ECG); onda P2: onda p no segundo ECG; FA: fibrilação atrial; PR1: intervalo PR no primeiro ECG; PR2: intervalo PR no segundo ECG; P/PRi1: razão P/Pri no primeiro ECG; P/PRi2: razão P/PRi no segundo ECG; DISP P1: dispersão da onda P no primeiro ECG; DISP P2: dispersão da onda P no segundo ECG; TAA1: tempo de ativação atrial no primeiro ECG; TAA2: tempo de ativação atrial no segundo ECG.

no ECG eram estatisticamente mais velhos na primeira avaliação em comparação aos pacientes sem FA. Essa diferença de idade entre os grupos permaneceu estatisticamente significativa na segunda avaliação após um mínimo de 10 anos de seguimento, com a idade média de 69,8 ± 8,1 anos no grupo “com FA” e 63,9 ± 9,1 anos no grupo “sem FA” (p=0,046).

Em relação à duração da onda P (Figura 1), a duração média em milissegundos (ms) no grupo “com FA” foi 99,5 ± 15,3 ms no primeiro ECG e 101,2 ± 21,5 ms no segundo ECG, e no grupo “sem AF”, foi de 98,2 ± 13,3 ms

no primeiro ECG e 104,6 ± 12,3 ms no segundo ECG, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,14).

Para a dispersão da onda P (Figura 2), a duração média foi 18,9 ± 13,9 ms no primeiro ECG e 19,5 ± 9,2 ms no segundo ECG no grupo “com FA”, e 19,0 ± 11,9 ms no primeiro ECG e 17,6 ± 9,3 ms no segundo ECG no grupo “sem AF”, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,37).

O TAA médio no grupo “com FA” foi 48,9 ± 7,2 ms no primeiro ECG e 50,1 ± 10,7 ms no segundo ECG, e no grupo

Artigo Original

“sem FA”, $48,2 \pm 7,0$ ms no primeiro ECG e $50,9 \pm 7,0$ ms no segundo ECG. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,21$) (Figura 3).

A duração média do intervalo PR (Figura 4) no grupo “com FA” foi $149,5 \pm 32,0$ ms no primeiro ECG e $184,0 \pm 54,6$ ms no segundo ECG. Para o grupo “sem FA”, ela foi $156,3 \pm 35,6$ ms no primeiro ECG e $171,7 \pm 28,7$ ms no segundo ECG. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,41$).

Finalmente, em relação à razão P/PRi (Figura 5), a média foi $0,68 \pm 0,11$ ms no primeiro ECG e $0,57 \pm 0,11$ ms no segundo ECG no grupo “com FA”, e $0,65 \pm 0,15$ ms no primeiro ECG e $0,62 \pm 0,12$ ms no segundo ECG no grupo “sem FA”, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,03$).

Discussão

É difícil afirmar categoricamente que a FA paroxística não tenha ocorrido em qualquer doença, incluindo a DC, uma vez que ela só pode ser detectada por monitoramento contínuo, por meio de aparelhos que possam fornecer dados.

A prevalência da FA na DC é ainda um tema controverso entre os autores. Enquanto Benchimol-Barbosa e Barbosa-Filho^{3,9} relataram uma ocorrência em 18% dos pacientes estudados, Marcolino et al.¹⁰ relataram uma prevalência de 8,8% e Ribeiro et al.¹¹ uma prevalência de 0,4%. Essas diferenças foram relacionadas à presença de doença cardíaca nas populações. A maioria dos pacientes não apresentava miocardiopatia chagásica crônica no primeiro ECG (4,1% dos 317 casos avaliados e 31% dos casos selecionados). Os pacientes com FA eram mais velhos, o que é consistente com o fato de que essa arritmia é mais prevalente em indivíduos mais velhos. Estudando os parâmetros da onda P nos 42 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, observamos o seguinte:

Duração da onda P

Com base nos dados da literatura sobre pacientes sem DC, o aumento na duração da onda P (acima de 125ms) está associado com maior morbidade e mortalidade, além de uma maior incidência de FA.^{13,14,16-18,27} Em nosso estudo, no entanto, medidas da duração da onda P não foram estatisticamente

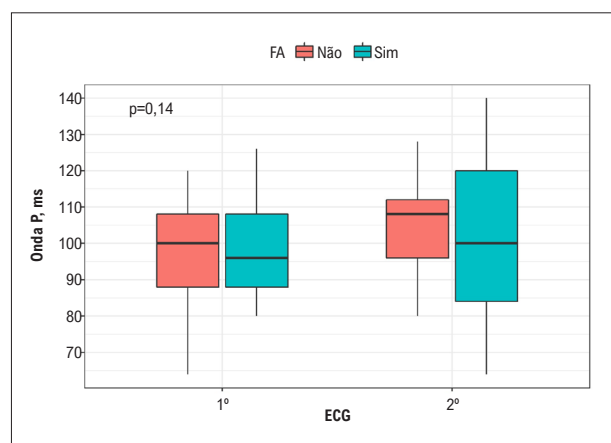


Figura 1 – Gráfico da onda P. FA: fibrilação atrial; ECG: eletrocardiograma.

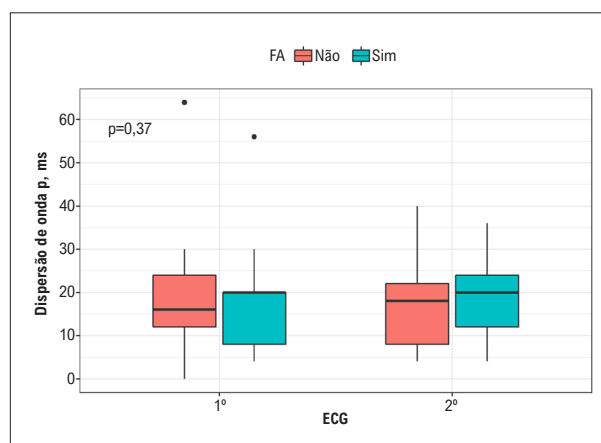


Figura 2 – Gráfico da dispersão da onda P. FA: fibrilação atrial; ECG: eletrocardiograma.

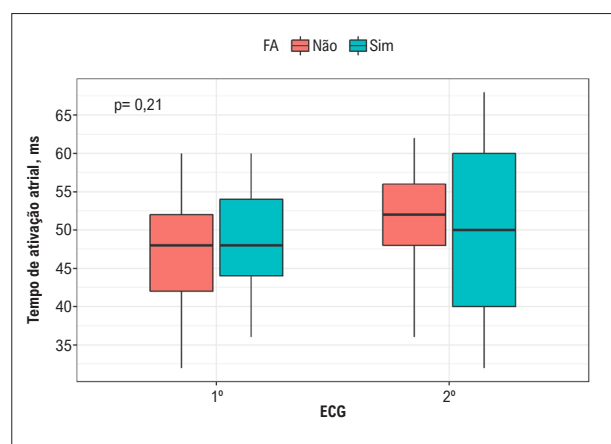


Figura 3 – Gráfico do tempo de ativação atrial. FA: fibrilação atrial; ECG: eletrocardiograma.

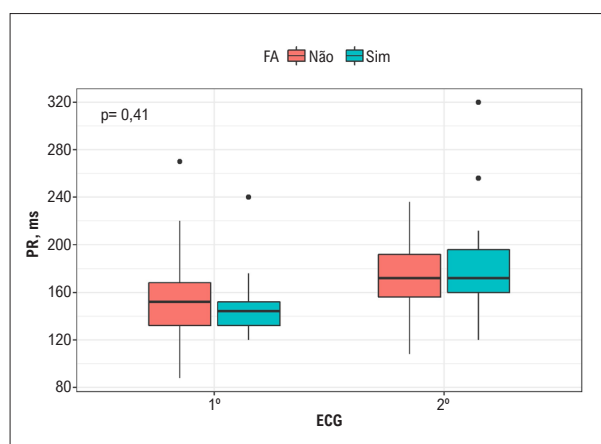


Figura 4 – Gráfico do intervalo PR. FA: fibrilação atrial; ECG: eletrocardiograma.

diferentes entre pacientes com e sem FA ($p=0,503$), tanto no primeiro como no segundo ECG. Tal dado está de acordo com os resultados do estudo de Censi et al.¹⁹ que observaram que, embora a duração da onda P estava aumentada nos indivíduos com novas arritmias após a cardioversão, esse aumento não foi estatisticamente significativo.

Dispersão da onda P

Um aumento da dispersão da onda P em pacientes não chagásicos foi um fator de predição do início e recorrência de FA, com valores limítrofes variando entre 40 e 58 ms.²¹⁻²⁴ Em nosso estudo, valores de dispersão da onda P ficaram em torno de 20 ms, no primeiro e no segundo ECG, em pacientes com ou sem FA. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Tal fato deve-se, provavelmente, à duração da onda P, inferior a 110 ms, sem sobrecarga no átrio esquerdo, o que não levaria ao aumento da dispersão.

Tempo de ativação atrial

Há poucos dados disponíveis na literatura sobre a relação entre TAA e ocorrência de FA. O nível sugerido pela literatura varia de 49,5 a 68,5 ms, acima do qual a incidência de FA seria maior. Em nosso estudo, esses resultados eram aproximadamente 50 ms tanto no primeiro como no segundo traçado. No entanto, eles não foram estatisticamente significativos entre os dois grupos, provavelmente devido à ausência de um aumento significativo na onda P em ambos ECGs.^{13,14,26,27}

Duração do intervalo PR

Um intervalo PR aumentado é parte do escore de Framingham para predição de FA. Quanto maior o PR, maior a possibilidade de se desenvolver FA sem um ponto de corte bem definido. Em nosso estudo, o PR foi mantido abaixo de 200 ms em todos os grupos, sem diferença entre pacientes com e sem FA, no primeiro e no segundo ECGs.²⁸⁻³⁰ Contudo, houve um aumento no intervalo PR entre um ECG e outro, mesmo na ausência de bloqueio atrioventricular, embora sem significância estatística.

Razão P/PRi

A relação entre onda P e intervalo PR (P/PRi) mostrou-se um preditor de FA, principalmente em níveis superiores a 0,69.^{31,32} Em nosso estudo, no primeiro ECG, valores de P/PRi foram inferiores a 0,69, e não houve diferença significativa entre pacientes com e sem FA. No segundo ECG, observou-se um valor médio significativamente mais baixo ($p=0,03$) entre os pacientes com FA. Nossos dados, portanto, diferem-se daqueles na literatura. Isso deve-se, provavelmente, aos valores P mais baixos no grupo com arritmia, mesmo sem significância estatística. Outra observação é que o intervalo PR aumentou em ambos os grupos entre o primeiro e o segundo ECG, o que pode justificar os achados discordantes.

Comentários adicionais

Em nosso estudo, devido ao pequeno tamanho amostral e menor gravidade dos pacientes, conseguimos demonstrar

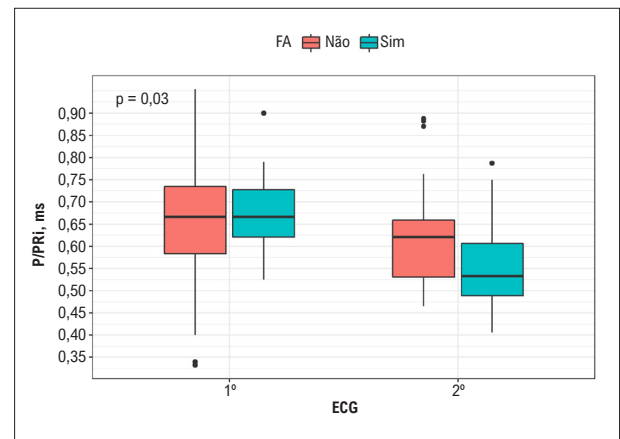


Figura 5 – Gráfico da razão P/PRi. FA: fibrilação atrial; ECG: eletrocardiograma.

que P/PRi foi somente um possível preditor de FA, com uma relação inversa entre os valores de P/PRi e a ocorrência de FA. No entanto, os dados preliminares sugerem a importância da análise da onda P em pacientes com DC, principalmente a razão P/PRi, para prever a possível FA, com a necessidade de avaliações mais frequentes, visando uma anticoagulação precoce para prevenir eventos embólicos. Talvez pelo fato de nossa amostra ter sido composta de muitos pacientes sem doença cardíaca na primeira avaliação, essas medidas, com exceção da razão P/PRi, não foram preditores de FA paroxística.

A predominância de pacientes mais velhos no grupo com FA pode ter sido um fator de confusão. No entanto, esse resultado está em conformidade com a literatura sobre pacientes sem DC, que apresentam uma incidência mais alta de FA com a idade.

As técnicas de medida não foram padronizadas na literatura. Os estudos são limitados devido às suas amostras relativamente pequenas, tempo limitado de acompanhamento, e vários outros fatores de confusão. Não foram realizados estudos prospectivos para identificar valores normais de referência em grandes populações. Estudos populacionais do tipo coorte são necessários para avaliar a real utilidade das medidas eletrocardiográficas da onda P e do intervalo PR para prever não só FA, mas também outros eventos tais como AVC, insuficiência cardíaca, e até mortalidade global.

Estudos prospectivos analisando a evolução cardiográfica em longo prazo, além do estudo da função atrial por ecocardiografia, poderia nos mostrar a importância do comportamento da onda P no surgimento da FA e na DC, possibilitando um melhor acompanhamento desses pacientes.

Limitações

Este é um estudo retrospectivo com um pequeno número de pacientes, a maioria sem doença cardíaca no primeiro ECG. De fato, poucas conclusões podem ser tiradas mesmo após um longo acompanhamento (cerca de 20 anos), destacando-se a necessidade de longos períodos de

seguimento na DC. Dado o pequeno número de pacientes, não foi possível diferenciar o comportamento da onda P entre as formas indeterminada e cardíaca da DC. São necessários estudos prospectivos com populações maiores.

Conclusão

Em nosso estudo com pacientes com DC, somente a relação entre a onda P e o intervalo PR (razão P/PRi) foi preditora do início da FA paroxística, com significância estatística, com valores mais baixos predizendo a ocorrência dessa arritmia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fragata CS, Fragata Filho AA; Obtenção de dados: Fragata CS, França FF, Nogueira MF, Lourenço AM, Faccini CC; Análise estatística: Fragata CS, Damiani LP; Obtenção de financiamento: Fragata CS.

Referências

1. Chagas C. Nova tripanozomíase Humana. Estudos sobre a Morfologia e o Ciclo Evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., sp., Agente Etiológico de Nova Entidade Morbida do Homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1(2):159-218. doi: 10.1590/S0074-02761909000200008.
2. Dias JC. Elimination of Chagas Disease Transmission: Perspectives. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(Suppl 1):41-5. doi: 10.1590/s0074-02762009000900007.
3. Benchimol-Barbosa PR, Barbosa-Filho J. Mechanical Cardiac Remodeling and New-Onset Atrial Fibrillation in Long-Term Follow-Up of Subjects with Chronic Chagas' Disease. Braz J Med Biol Res. 2009;42(3):251-62. doi: 10.1590/s0100-879x2009000300006.
4. Matta JA, Aras R Jr, de Macedo CR, Cruz CG, Netto EM. Stroke Correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies. PLoS One. 2012;7(4):e35116. doi: 10.1371/journal.pone.0035116.
5. Paixão LC, Ribeiro ALP, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas Disease: Independent Risk Factor for Stroke. Stroke. 2009;40(12):3691-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.560854.
6. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleight AC, Ramos NB, et al. Cardiac Morbidity and Mortality Due to Chagas' Disease: Prospective Electrocardiographic Study of a Brazilian Community. Circulation. 1987;75(6):1140-5. doi: 10.1161/01.cir.75.6.1140.
7. Combellas I, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic Features of Impaired Left Ventricular Diastolic Function in Chagas's Heart Disease. Br Heart J. 1985;53(3):298-309. doi: 10.1136/hrt.53.3.298.
8. Acquatella H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. Circulation. 2007;115(9):1124-31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323.
9. Benchimol-Barbosa PR, Barbosa-Filho J. Atrial Mechanical Remodeling and New Onset Atrial Fibrillation in Chronic Chagas' Heart Disease. Int J Cardiol. 2008;127(3):e113-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.04.103.
10. Marcolino MS, Palhares DM, Benjamin EJ, Ribeiro ALP. Atrial Fibrillation: Prevalence in a Large Database of Primary Care Patients in Brazil. Europace. 2015;17(12):1787-90. doi: 10.1093/europace/euv185.
11. Ribeiro ALP, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic Abnormalities in Trypanosoma Cruzi

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia sob o número de protocolo CAAE:2025924819.8.0000.5462. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

- Seropositive and Seronegative Former Blood Donors. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(2):e2078. doi: 10.1371/journal.pntd.0002078.
12. Michelucci A, Bagliani G, Colella A, Pieragnoli P, Porciani MC, Gensini G, et al. P Wave Assessment: State of the Art Update. Card Electrophysiol Rev. 2002;6(3):215-20. doi: 10.1023/a:1016368723033.
 13. Luna AB. Electrocardiographic Alterations Due to Atrial Pathology. In: Luna AB. Clinical Electrocardiography: A Textbook. 2nd ed. New York: Futura Company; 1998. p. 169-71.
 14. Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P Wave Indices: Current Status and Future Directions in Epidemiology, Clinical, and Research Applications. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2(1):72-9. doi: 10.1161/CIRCEP.108.806828.
 15. Ariyaratne V, Apiyasawat S, Spodick DH. Optimal P-Wave Duration for Bedside Diagnosis of Interatrial Block. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2006;11(3):259-62. doi: 10.1111/j.1542-474X.2006.00113.x.
 16. Magnani JW, Johnson VM, Sullivan LM, Gorodeski EZ, Schnabel RB, Lubitz SA, et al. P Wave Duration and Risk of Longitudinal Atrial Fibrillation in Persons $\geq$ 60 Years Old (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2011;107(6):917-21.e1. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.10.075.
 17. De Bacquer D, Willekens J, De Backer G. Long-Term Prognostic Value of P-Wave Characteristics for the Development of Atrial Fibrillation in Subjects Aged 55 to 74 Years at Baseline. Am J Cardiol. 2007;100(5):850-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.04.017.
 18. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, et al. P-Wave Duration and the Risk of Atrial Fibrillation: Results from the Copenhagen ECG Study. Heart Rhythm. 2015;12(9):1887-95. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.04.026.
 19. Censi F, Calcagnini G, Triventi M, Mattei E, Bartolini P, Corazza I, et al. P-Wave Characteristics After Electrical External Cardioversion: Predictive Indexes of Relapse. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:3442-5. doi: 10.1109/IEMBS.2010.5627862.
 20. Kaykha A, Myers J, Dessier KB, Laufer N, Froelicher VF. The Prognostic Importance of Isolated P-Wave Abnormalities. Clin Cardiol. 2010;33(6):E87-93. doi: 10.1002/clc.20628.

21. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-Wave Dispersion: A Novel Predictor of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(2):159-65. doi: 10.1111/j.1542-474x.2001.tb00101.x.
22. Koide Y, Yotsukura M, Ando H, Aoki S, Suzuki T, Sakata K, et al. Usefulness of P-Wave Dispersion in Standard Twelve-Lead Electrocardiography to Predict Transition from Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102(5):573-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.065.
23. Perez MV, Dewey FE, Marcus R, Ashley EA, Al-Ahmad AA, Wang PJ, et al. Electrocardiographic Predictors of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2009;158(4):622-8. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.002.
24. Başar N, Malçok Gürel O, Özcan F, Özlü M, Biçer Yeşilay A, Çağlı K, et al. Diagnostic Accuracy of P-Wave Dispersion in Prediction of Maintenance of Sinus Rhythm After External Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11(1):34-8. doi: 10.5152/akd.2011.006.
25. Salah A, Zhou S, Liu Q, Yan H. P Wave Indices to Predict Atrial Fibrillation Recurrences Post Pulmonary Vein Isolation. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6):519-27. doi: 10.5935/abc.20130214.
26. Yıldırım E, Günay N, Bayam E, Keskin M, Özturkeri B, Selcuk M. Relationship Between Paroxysmal Atrial Fibrillation and a Novel Electrocardiographic Parameter P Wave Peak Time. *J Electrocardiol.* 2019;57:81-6. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.09.006.
27. Öz A, Cinar T, Kızıltö Güler C, Efe SÇ, Emre U, Karabağ T, et al. Novel Electrocardiography Parameter for Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischaemic Stroke Patients: P Wave Peak Time. *Postgrad Med J.* 2020;96(1140):584-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137540.
28. Crisell RK, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA. First-Degree Atrioventricular Block is Associated with Heart Failure and Death in Persons with Stable Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Eur Heart J.* 2011;32(15):1875-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehr139.
29. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, et al. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation (Framingham Heart Study): A Community-Based Cohort Study. *Lancet.* 2009;373(9665):739-45. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
30. Nielsen JB, Pietersen A, Graff C, Lind B, Struijk JJ, Olesen MS, et al. Risk of Atrial Fibrillation as a Function of the Electrocardiographic PR Interval: Results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm.* 2013;10(9):1249-56. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.04.012.
31. Soliman EZ, Cammarata M, Li Y. Explaining the Inconsistent Associations of PR Interval with Mortality: The Role of P-Duration Contribution to the Length of PR Interval. *Heart Rhythm.* 2014;11(1):93-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.003.
32. Moreira DAR. Electrocardiographic Changes that Identify Patients at Risk for Atrial Fibrillation. *J Card Arrhythm.* 2018;31(2):45-51. doi: 10.24207/1983-5558v31.2-002.

