

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:**  
**INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**BÁRBARA CAROLINA SILVA ALMEIDA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T E**  
**ARRITMIAS VENTRICULARES NA DOENÇA DE CHAGAS**

**BELO HORIZONTE**

**2017**

**BÁRBARA CAROLINA SILVA ALMEIDA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MICROALTERNÂNCIA DE ONDA T E  
ARRITMIAS VENTRICULARES NA DOENÇA DE CHAGAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre

Área de concentração: Ciências da Saúde.  
Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Belo Horizonte  
2017

Almeida, Barbara Carolina Silva.  
AL447a Associação entre microalternância de onda T e arritmias  
ventriculares na Doença de Chagas [manuscrito]. / Barbara Carolina  
Silva Almeida. - - Belo Horizonte: 2017.  
58f.: il.  
Orientador (a): Antonio Luiz Pinho Ribeiro.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Medicina.

1. Arritmias Cardíacas. 2. Doença de Chagas. 3. Cardiomiopatia  
Chagásica. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Ribeiro, Antonio Luiz Pinho.  
II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III.  
Título

NLM : WC 705

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Valéria Maria Augusto

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Edson Samesima Tatsuo

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

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

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

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Prof. Antonio Luiz Pinho Ribeiro

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof. Unai Tupinambás

Pollyana Anício Magalhães Gontijo (Representante discente)

Aos meus pais, Dirce e Cláudio, meus alicerces.

À Cláudia, carinho mesmo distante

Ao Leonardo, amor e incentivo

Aos meus avós, grandes exemplos. Ao Sr. Vicente por tornar a  
doença de Chagas desde sempre objeto de grande curiosidade

## AGRADECIMENTOS

Ao Tom, orientador, pela imensa oportunidade de crescimento, inúmeras contribuições, praticidade e paciência.

Ao André, mentor e responsável por esta conquista, pela confiança.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, que nunca quis deixar, pelos ensinamentos e companhias que levo até hoje.

Ao Hospital Alberto Cavalcanti, preceptores e colegas, pelo grande aprendizado e por me fazer uma pessoa melhor.

Ao HRTN, fundamental em minha formação.

Ao Dr. Marco Paulo e à Lotte pelo grande auxílio com os dados. Ao José Padilha pela ajuda e disponibilidade na última hora.

À minha família pelo apoio inesgotável e por sempre estar comigo. Ao Leonardo pelo companheirismo e estímulo e à sua família. Aos amigos que me apoiaram e torceram. Ao Pietro e à Rosa, por fazerem parte da família. A todos que de, algum modo, contribuíram para a realização deste trabalho.

“These same questions that disturb and puzzle and confound us have in their turn occurred to all the wise men; not one has been omitted; and each has answered them, according to his ability, by his words and his life.”

Henry David Thoreau

## RESUMO

A morte súbita é o mecanismo de óbito mais comum na doença de Chagas, responsável pela morte de 55 a 65% dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC). Os mecanismos eletrofisiológicos mais frequentemente envolvidos são a taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular. A utilização do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) tem impacto na redução da mortalidade por arritmias ventriculares malignas em cardiopatias de diversas etiologias. O implante de CDI para prevenção secundária de óbito é bem aceito na CCC, mas seu uso na prevenção primária ainda não é bem estabelecido. É necessária a correta identificação de indivíduos sob risco de óbito por arritmias ventriculares para o uso racional dessa terapia na prevenção primária em pacientes com CCC. A microalternância de onda T (MTWA) é um teste não invasivo que mede flutuações da morfologia e amplitude da onda T batimento a batimento. A associação do teste não negativo (positivo e indeterminado) com o aparecimento de taquiarritmias ventriculares fatais foi avaliada em diferentes condições clínicas, com elevado valor preditivo negativo para identificação de pacientes sob risco. O teste de MTWA é pouco estudado em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e seu papel na identificação de pacientes sob risco de evolução para arritmias ventriculares malignas parece promissor, mas ainda incerto. Objetivo: Avaliar a associação entre a MTWA e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas em pacientes com CCC. Métodos: Trata-se de um estudo observacional, caso controle. Foram selecionados pacientes com CCC em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os pacientes foram agrupados de acordo com a história prévia de arritmias ventriculares malignas em grupo caso, em uso de CDI, e em grupo controle, sem história conhecida de arritmias. O teste de MTWA foi realizado e classificado em negativo e não negativo. Resultados: Foram recrutados 96 pacientes com CCC, 45 no grupo caso (46,8%) e 51 no grupo controle (53,1%). Os grupos eram heterogêneos, apresentando diferenças quanto a idade, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e uso de beta-bloqueador. O teste de microalternância de onda T apresentou resultado não negativo em 51 pacientes (53,1%), destes, 36/45 pacientes no grupo caso (80%) e 15/51 no grupo controle (29,4%), OR=9,60 (IC95%: 3,41 – 27,93). Após ajuste para fatores de confusão conhecidos num modelo de regressão logística, a presença de resultado não negativo da MTWA continuou associada à história de arritmias ventriculares malignas, com OR = 5,17 (IC95%: 1,05 – 25,51). Conclusão: Na CCC, pacientes com história de arritmias ventriculares malignas apresentam maior frequência de MTWA não negativa quando comparados a pacientes sem a ocorrência prévia de tais arritmias

Palavras-chave: Doença de Chagas. Cardiopatia chagásica crônica. Cardioversor-desfibrilador implantável. Microalternância de onda T.



## ABSTRACT

Sudden death is the most frequent death mechanism in Chagas disease, responsible for 55 to 65% of the death in patients with Chagas cardiomyopathy. The most often involved electrophysiological mechanisms are ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. The implantable cardioverter defibrillator (ICD) has a beneficial role in preventing sudden death due to malignant ventricular arrhythmias in cardiomyopathies of several etiologies. The ICD implant in secondary prevention of sudden death is well established in Chagas cardiomyopathy, but the implant in primary prevention is not. A correct patient selection and proper identification of patients at risk of sudden death is important to allow an adequate use of this therapy. The microvolt T wave alternans (MTWA) is a non-invasive test that measures fluctuations in T wave amplitude and morphology. The non-negative test (positive or indeterminate) associates with ventricular arrhythmias in different clinical conditions, with a high negative predictive value for identifying patients at risk. The role of MTWA in patients with Chagas cardiomyopathy is uncertain, although it seems to be promising. Objective: To evaluate the presence of association between MTWA and ventricular arrhythmias in patients with Chagas cardiomyopathy. Method: This is an observational, case-control study. The recruitment occurred in a tertiary hospital in Brazil. Patients with Chagas cardiomyopathy and history of ventricular arrhythmias were the group of cases and patients with Chagas cardiomyopathy and no history of ventricular arrhythmias were the control group. We performed MTWA tests in all patients and the result classified as negative and non-negative. Results: We recruited 96 patients, 45 cases (46.8%) and 51 controls (53.1%). The groups were heterogeneous, presenting difference in gender, age and left ventricular ejection fraction. The tests were non-negative in 51 patients (53.1%), of those 36/45 (80%) belonged to the case group and 15/51 (29.4%) to the control group, OR=9.60 (CI95%: 3.41 – 27.93). The non-negative result, after adjusted for known confounding factors in a logistic regression model, continued to be associated with malignant ventricular arrhythmias, with OR=5.17 (CI95% 1.05 – 25.51). Conclusion: Patients with Chagas cardiomyopathy and a history of malignant arrhythmias presents a higher frequency of non-negative MTWA when compared with patients with no history of previous arrhythmia.

Keywords: Chagas disease. Chagas cardiomyopathy. Implantable cardioverter defibrillator. Microvolt T wave alternans.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPM	Batimentos por minuto
CCC	Cardiopatía chagásica crônica
CDI	Cardioversor-desfibrilador implantável
EEF	Estudo eletrofisiológico
ECG	Eletrocardiograma
ECG-AR	Eletrocardiograma de alta resolução
Et al.	Et alteri ou et alii (e outros)
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
FV	Fibrilação ventricular
HR	Hazard Ratio
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
MTWA	Microalternância de onda T
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
RR	Risco relativo
TV	Taquicardia ventricular
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
TWA	Alternância de onda T
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

Figura 1 - Alternância de onda T visualizada em derivação precordial do eletrocardiograma – V4 – com padrão ABAB.....	24
---	----

### Quadros

Quadro 1 - Classificação da cardiopatia chagásica crônica.....	17
Quadro 2 - Indicações de implante de CDI no Brasil.....	21

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	12
2	Revisão da literatura.....	14
2.1	Doença de Chagas.....	14
2.2	Cardiopatía Chagásica Crônica.....	16
2.3	Cardioversor-desfibrilador implantável.....	18
2.4	Cardioversor-desfibrilador implantável e a doença de Chagas.....	22
2.5	Microalternância de onda T.....	24
2.6	Microalternância de onda T e arritmias ventriculares.....	26
2.7	Microalternância de onda T na Doença de Chagas.....	28
3	Objetivo.....	30
4	Método.....	31
4.1	Estudo.....	31
4.2	Pacientes.....	31
4.3	Teste de microalternância de onda T.....	32
4.4	Cálculo amostral.....	33
4.5	Análise estatística.....	33
5	Resultado.....	34
5.1	Artigo .....	34
6	Conclusões .....	49
7	Anexos.....	50
	Referências.....	52

## 1 Introdução

A doença de Chagas, após mais de cem anos de sua descrição<sup>1</sup>, ainda permanece uma doença desafiadora e de grande importância médico-social no Brasil, na América Latina e, devido a correntes migratórias, uma preocupação emergente na América do Norte e países europeus<sup>2</sup>. A doença possui curso clínico variável, sendo a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) a apresentação mais importante por sua elevada frequência, pela sua gravidade e seu por grande impacto na morbimortalidade do indivíduo. A cardiopatia chagásica possui amplo espectro de manifestações, incluindo insuficiência cardíaca, bloqueios de condução, eventos tromboembólicos e morte súbita<sup>3,4</sup>. A morte súbita é o mecanismo de óbito mais frequente destes pacientes e pode ocorrer na presença ou ausência de cardiopatia avançada. Os mecanismos eletrofisiológicos mais comumente envolvidos na morte súbita em pacientes chagásicos são arritmias ventriculares: taquicardia ventricular e fibrilação ventricular<sup>3,5</sup>.

A utilização do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) apresenta grande impacto na prevenção de morte súbita por arritmias ventriculares malignas<sup>6,7</sup>. O implante de CDI para prevenção secundária é bem aceito na CCC, apesar da ausência de grandes estudos com pacientes chagásicos, baseado em resultados obtidos em outras populações<sup>6,8</sup>. Entretanto, seu uso na prevenção primária ainda é controverso devido aos custos elevados, riscos intrínsecos ao implante e efeitos adversos. Para utilização adequada desta estratégia terapêutica na prevenção primária de eventos arrítmicos fatais, faz-se importante a identificação dos pacientes sob risco deste desfecho.

O teste de microalternância de onda T (MTWA) é um teste não invasivo e sua associação com o aparecimento de taquiarritmias ventriculares foi avaliada em diferentes condições clínicas, com elevado valor preditivo negativo para identificação de pacientes sob risco<sup>9-14</sup>. A microalternância de onda T caracteriza-se por flutuações da morfologia e amplitude da onda T batimento a batimento, refletindo a heterogeneidade espaço-temporal de repolarização ventricular. O sistema HearTwave® II identifica a microalternância de onda T, medida em microvolt, não visualizada em eletrocardiograma convencional.

A MTWA desponta nas duas últimas décadas como um preditor de arritmias malignas em diversas condições clínicas, mas poucos estudos que incluem pacientes com cardiopatia

chagásica crônica. Neste estudo, será avaliada a possível associação da microalternância de onda T com arritmia ventricular maligna na doença de Chagas.

## 2 Revisão da literatura

### 2.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas foi descrita em 1909 pelo pesquisador e médico brasileiro Carlos Chagas<sup>1</sup>. Estima-se que cerca de 6 a 7 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo com o parasita<sup>15</sup> e que a doença contabilize cerca de 12.000 óbitos por ano<sup>16</sup>. A maioria desses doentes encontra-se na América Latina, onde a doença é considerada endêmica em 21 países, incluindo o Brasil. A doença de Chagas acomete cerca de um milhão e duzentos mil brasileiros, sendo estimadas duzentas e cinquenta mil pessoas com cardiopatia chagásica crônica<sup>17</sup>. A população mundial sob risco de infecção é de 70 milhões de pessoas e a população brasileira sob este risco é de cerca de 25 milhões de pessoas<sup>17</sup>.

A doença é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é transmitida via vetorial pelas fezes de insetos triatomíneos hematófagos e por ingestão de alimentos contaminados com as fezes infectadas desses insetos. Menos comumente ocorrem transmissão congênita, por hemotransfusão, por acidentes laboratoriais e por transplante de órgãos<sup>4</sup>. A doença de Chagas ocorria classicamente nas áreas rurais e pobres da América Latina, onde existia grande proliferação vetorial em habitações com condições precárias<sup>1</sup>. Aconteceu, nas últimas décadas, uma mudança em sua distribuição epidemiológica devido à urbanização das áreas rurais e a correntes migratórias, que levaram a distribuição mais urbana e global da doença<sup>2,18</sup>.

A doença de Chagas apresenta-se inicialmente com uma fase aguda com duração de cerca de 6 a 8 semanas, seguida, então, pela fase crônica. A fase crônica inclui a forma indeterminada, na qual se encontra a maior parte dos doentes. Esta forma pode evoluir para as formas cardíaca, digestiva ou ambas, anos após o contato com o parasita.

A fase aguda, na grande maioria dos casos, é assintomática ou oligossintomática. Pode se manifestar com febre, inflamação no local de inoculação – chagoma de inoculação e sinal de Romaña, mialgia, linfadenomegalia e esplenomegalia<sup>4,19</sup>. O envolvimento cardíaco ocorre em mais de 90% dos casos diagnosticados e pode se manifestar por alterações no eletrocardiograma, como baixa voltagem do complexo QRS, alteração difusa de repolarização ventricular e distúrbios de condução<sup>3</sup>. Extra-sístoles ventriculares, fibrilação atrial ou bloqueio de ramo direito são raros e associados a pior prognóstico<sup>20</sup>. Formas graves da fase aguda

ocorrem em menos de 1% dos casos e incluem casos de miocardite aguda, derrame pericárdico e meningoencefalite<sup>18</sup>. A fase aguda possui recuperação espontânea em 95% dos pacientes, apesar da ausência de cura sem tratamento específico<sup>3</sup>. Exames laboratoriais comumente apresentam linfocitose<sup>20</sup> e a sorologia permanece negativa durante as primeiras semanas, mas o parasita pode ser visualizado no exame de esfregaço sanguíneo<sup>20</sup>. Muitos pacientes não são diagnosticados pela escassez de manifestações clínicas e pelas manifestações pouco específicas que podem não ser reconhecidas, sendo a maioria diagnosticada apenas na fase crônica da doença.

Após o término da fase aguda, inicia-se a forma indeterminada da doença que pode durar entre 10 a 30 anos ou por toda a vida. Caracteriza-se pela ausência de manifestações clínicas associada a ausência de anormalidades eletrocardiográficas e de alterações em estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon, que identificariam acometimento de órgãos alvo<sup>21</sup>. Os pacientes podem apresentar acometimento subclínico do trato gastrointestinal e acometimento cardíaco subclínico, detectado em exames como Holter de 24 horas, ecocardiograma, teste ergométrico, estudo eletrofisiológico e biópsia endomiocárdica, mas essas alterações ainda não apresentam significado prognóstico bem definido<sup>3,18,20</sup>. Cerca de 60% dos pacientes nunca desenvolvem sintomas, permanecendo na forma indeterminada da doença indefinidamente. Estes pacientes apresentam, em médio prazo, estimativa de vida semelhante à dos indivíduos sem doença de Chagas. Os demais infectados, cerca de 40%, apresentam as formas crônicas sintomáticas da doença e evoluem com manifestações cardíacas ou digestivas, com impacto na morbimortalidade dos pacientes<sup>18</sup>.

Cerca de 15 a 20% dos pacientes infectados em área endêmica desenvolvem a forma digestiva da doença, que se manifesta como dismotilidade em esôfago, cólon ou ambos secundária à lesão dos plenos mioentérico e submucoso, podendo evoluir com megaesôfago e megacólon chagásicos<sup>21</sup>. A doença esofágica pode ser assintomática, diagnosticada em avaliação radiológica de rotina, ou pode apresentar-se com disfagia, tosse, regurgitação e perda de peso. O acometimento colônico apresenta como sintomatologia constipação intestinal crônica, que pode se complicar com fecaloma, volvo e isquemia intestinal.



## 2.2 Cardiopatia Chagásica Crônica

Cerca de um terço dos pacientes infectados pelo *Trypanosoma cruzi* progride para cardiopatia chagásica crônica (CCC). Os sinais mais precoces são usualmente alterações no sistema de condução, que são as manifestações mais comuns da cardiopatia chagásica crônica. Ocorrem mais frequentemente bloqueio de ramo direito e/ou hemi-bloqueio anterior esquerdo e extra-sístoles ventriculares<sup>19,22</sup>. Cerca de 1,8% a 5% dos pacientes na forma indeterminada da doença desenvolvem anormalidades eletrocardiográficas por ano<sup>18</sup>, evoluindo para cardiopatia chagásica, com piora do prognóstico.

Outras manifestações precoces são alterações segmentares do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica, que usualmente precede a disfunção sistólica. A insuficiência sistólica do ventrículo esquerdo é um dos principais preditores de óbito da doença, sendo a miocardiopatia chagásica dilatada a manifestação mais grave. A insuficiência cardíaca é frequentemente biventricular. A insuficiência do ventrículo direito pode se desenvolver precocemente e também é um fator de risco independente de óbito<sup>3</sup>. A presença de aneurisma apical é um achado característico, podendo ser encontrado em 8,5% dos pacientes assintomáticos e 45% dos pacientes com insuficiência cardíaca<sup>18</sup>. A insuficiência cardíaca secundária à cardiopatia chagásica apresenta prognóstico pior do que a insuficiência cardíaca por outras etiologias, por motivos ainda não completamente definidos, mas que inclui, possivelmente, a ocorrência mais frequente de arritmias nesses doentes<sup>18,23</sup>.

A classificação proposta pela I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica<sup>24</sup> divide os pacientes quanto à disfunção de ventrículo esquerdo e à sintomatologia. Esta classificação é baseada na classificação de cardiopatias de outras etiologias, adaptada à etiologia chagásica (quadro 1):

Quadro 1: Classificação da cardiopatia chagásica crônica - I Diretriz Latino-Americana<sup>24</sup>

Forma indeterminada	Forma cardíaca sem disfunção ventricular	Forma cardíaca com disfunção ventricular		
A	B1	B2	C	D
Pacientes sem cardiopatia estrutural (eletrocardiograma e radiografia de tórax normais) e assintomáticos	Pacientes com cardiopatia estrutural, com alterações eletrocardiográficas e com função ventricular global preservada, mas podendo apresentar alterações ecocardiográficas discretas e anormalidades de contratilidade regional, sem sinais e sintomas atuais ou prévios de insuficiência cardíaca.	Pacientes com cardiopatia estrutural, com disfunção ventricular global, mas sem sinais e sintomas prévios ou atuais de insuficiência cardíaca	Pacientes com disfunção ventricular global e com sintomas prévios ou atuais de insuficiência cardíaca. (NYHA I, II, III ou IV)	Pacientes com sintomas refratários de insuficiência cardíaca em repouso, apesar de tratamento clínico otimizado, necessitando intervenções especializadas e intensivas

A cardiopatia chagásica crônica é considerada uma das cardiopatias mais arritmogênicas<sup>3</sup>, podendo ocorrer tanto bradiarritmias e taquiarritmias. Bradicardias podem ser secundárias a doença do nó sinusal e a bloqueios atrioventriculares. O grau de disfunção ventricular se relaciona com a ocorrência de arritmias graves, mas pacientes com função ventricular preservada podem apresentar bloqueio atrioventricular total e taquiarritmias ventriculares<sup>18</sup>.

Fibrilação atrial é observada em 4 a 12% dos pacientes<sup>3</sup>, sendo mais comum em pacientes com insuficiência cardíaca pelo aumento atrial secundário à disfunção ventricular. Extrasístoles ventriculares, monomórficas ou polimórficas, e taquicardia ventricular não sustentada são frequentes. O aparecimento de TV não sustentada (TVNS) no Holter de 24 horas está relacionado a pior prognóstico com aumento da mortalidade<sup>18</sup>. As arritmias ventriculares malignas, taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular, parecem mais comuns na doença de Chagas do que em cardiopatias de outras etiologias<sup>3</sup>.

Morte súbita é o mecanismo de morte mais comum na doença de Chagas, responsável pelo óbito de 55 a 65% dos pacientes com a forma crônica da doença cardíaca<sup>25</sup>. Na grande maioria dos casos, a causa de morte súbita é evento arritmico<sup>5</sup>. Os mecanismos mais

frequentemente envolvidos são taquicardia ventricular e fibrilação ventricular<sup>3,5</sup>. A morte súbita pode ser a primeira manifestação clínica da doença e ocorrer inclusive em pacientes na forma indeterminada<sup>5</sup>. A identificação de pacientes sob risco é importante e, apesar de conhecidos alguns fatores de risco, não existem escores validados para se estimar probabilidade de mortalidade arritmica, apenas para se estimar mortalidade geral na doença de Chagas<sup>26</sup>.

### 2.3 Cardioversor-desfibrilador implantável

A utilização do cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) é a terapia com real impacto na redução da mortalidade por arritmias ventriculares malignas em diversas cardiopatias. Grandes estudos prospectivos foram conduzidos<sup>27-29</sup> para avaliação do implante do CDI na profilaxia secundária de morte súbita em pacientes com cardiopatia isquêmica e de outras etiologias. A metanálise que inclui os três grandes estudos multicêntricos randomizados para avaliação do implante de CDI na prevenção secundária de morte-súbita – AVID, CASH, CIDS<sup>27-29</sup> - evidencia redução de morte arritmica em cerca de 50% e redução da mortalidade geral em 28% em comparação com tratamento farmacológico com amiodarona<sup>6</sup>.

Diversos estudos prospectivos e randomizados foram realizados para avaliação do implante de CDI na prevenção primária em pacientes com alto risco de morte súbita cardíaca. Observou-se em pacientes com fração de ejeção (FEVE) reduzida após infarto agudo do miocárdio uma diminuição estatisticamente significativa da mortalidade com o implante de CDI em comparação à terapia farmacológica convencional<sup>7,30</sup>. A metanálise de Ezekowitz et al. incluiu estudos para avaliação do impacto do implante de CDI na morte súbita cardíaca<sup>6,30-33</sup>, totalizando 4909 pacientes avaliados para prevenção primária e secundária. O implante de CDI reduziu morte súbita cardíaca (RR 0,43 IC 95% 0,35-0,53) e mortalidade geral (RR 0,74 IC 95% 0,67-0,82) quando comparado ao cuidado habitual. A associação foi reavaliada após a divisão dos pacientes quanto a indicação do implante e se manteve em ambos os grupos, nos paciente com indicação de prevenção secundária (1963 pacientes, RR 0,50 IC 95% 0,38-0,66) e nos pacientes com indicação para prevenção primária (2946 pacientes RR 0,37 IC 95% 0,27-0,5)<sup>8</sup>. Praticamente todos os estudos incluídos na metanálise avaliaram pacientes com doença arterial coronariana, com exceção do estudo CAT, que avaliava pacientes com cardiopatia dilatada idiopática<sup>33</sup>.

Na avaliação da prevenção primária em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica, os resultados são menos uniformes. O estudo AMIOVIRT não mostrou redução de mortalidade geral em acompanhamento por 3 anos de 103 pacientes com IC com FEVE < 36% ao comparar o uso de amiodarona e o implante de CDI<sup>34</sup>. O estudo DEFINITE acompanhou 458 pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não isquêmica com fração de ejeção < 36% divididos em terapia farmacológica habitual e implante de CDI, mostrando redução da mortalidade por morte súbita cardíaca, mas sem redução de mortalidade total<sup>35</sup>. Bardy et al. no estudo SCD-HeFT randomizaram mais de 2500 pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia diversa com fração de ejeção menor ou igual a 35% e NYHA II / III em três braços – amiodarona, CDI e placebo para avaliação de mortalidade. Após acompanhamento médio de 45 meses, ocorreram 244 óbitos (29%) no grupo placebo, 240 óbitos (28%) no grupo amiodarona e 182 óbitos (22%) no grupo CDI. Os grupos placebo e amiodarona apresentaram risco de óbito semelhante (HR 1,06 – IC97,5% 0,86-1,3) e o grupo CDI apresentou redução da mortalidade geral em 23% em comparação aos outros dois grupos (HR0,77 - IC97,5% 0,62-0,96). Os resultados se mantiveram independentemente da etiologia da cardiopatia<sup>36</sup>.

Recentemente, os benefícios do CDI na prevenção primária da morte súbita cardíaca de etiologia não isquêmica tem sido questionados a partir dos resultados do estudo DANISH<sup>37</sup>. Após a otimização do tratamento da insuficiência cardíaca, incluindo o uso terapia de ressincronização cardíaca, Køber et al. randomizaram 1116 pacientes com cardiopatia de etiologia não isquêmica com FEVE<36% para avaliação do implante de CDI na prevenção primária de mortalidade geral (desfecho primário). Metade dos pacientes recebeu implante de CDI e a outra metade o tratamento usual. Após seguimento médio de 67,6 meses, não houve diferença na mortalidade geral em ambos os grupos (HR 0,87 – IC95% 0,68-1,22), apesar da redução na ocorrência de morte súbita cardíaca no grupo caso (HR 0,50 – IC95% 0,31-0,82)<sup>37</sup>.

As recomendações atuais para implante de CDI em prevenção primária e secundária segundo a Diretriz da Sociedade Americana de Cardiologia, Sociedade do Ritmo Cardíaco e Associação Americana de Cardiologia<sup>38</sup>.

Classe 1:

- Pacientes que sobreviveram à parada cardiorrespiratória secundária à fibrilação ventricular (FV) ou à taquicardia ventricular (TV) sustentada com instabilidade hemodinâmica, após exclusão de causas reversíveis.

- Pacientes com doença cardíaca estrutural com TV sustentada, com ou sem instabilidade hemodinâmica.

- Pacientes com síncope de origem indeterminada com relevância clínica ou TV e FV induzidas em estudo eletrofisiológico.

- Pacientes cardiopatia de etiologia isquêmica com mais de 40 dias após infarto agudo do miocárdio (IAM) com FEVE menor ou igual a 35% e NYHA II ou III ou FEVE menor ou igual a 30% e NYHA I.

- Pacientes com cardiopatia de etiologia não isquêmica, com FEVE menor ou igual a 35% e NYHA II e III.

- Pacientes com TVNS por IAM prévio, FEVE menor ou igual a 40% e TV sustentada ou FV em estudo eletrofisiológico.

A doença de Chagas é incluída pela Diretriz como indicação de implante de CDI com recomendação classe IIa, mas não existe especificações sobre as situações de uso do dispositivo na CCC.

No Brasil, as indicações prioritárias para implante de CDI incluem, segundo a portaria 152, de 8 de março de 2007<sup>39</sup>:

- Recuperados de parada cardíaca documentada devido à taquicardia ou fibrilação ventricular de causa não reversível, com fração de menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

- Taquicardia ventricular sustentada, espontânea, de causa não reversível, com FEVE menor ou igual a 35%.

- Síncope de origem indeterminada com indução ao estudo eletrofisiológico de taquicardia ventricular sustentada, hemodinamicamente instável ou fibrilação ventricular, clinicamente relevante, com fração de menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

As indicações de uso do cardioversor-desfibrilador implantável no Brasil foram recentemente revistas através da portaria 1, de 2 de Janeiro de 2014<sup>40</sup> (Quadro 2).

#### Quadro 2: Indicações de implante de CDI no Brasil<sup>40</sup>

---

Indicações para profilaxia secundária – pacientes com história de FV ou TV mal tolerada sem alternativa terapêutica eficaz:

---

Miocardiopatia isquêmica com disfunção ventricular

Miocardiopatia hipertrófica

Miocardiopatia dilatada

Miocardiopatia chagásica

Canalopatias e doenças elétricas primárias com história familiar de morte súbita

Displasia arritmogênica do ventrículo direito com síncope inexplicável ou TV não sustentada.

Miocardiopatia isquêmica sem disfunção ventricular – indicação individualizada, favorecendo pacientes com: apresentação com morte súbita abortada; idade menor que 60 anos e ausência de comorbidade(s) significativa(s); ausência de isquemia miocárdica aos testes funcionais cardíacos; indução de taquicardia ventricular sustentada monomorfa ao estudo eletrofisiológico, quando indicado; existência de substrato arritmico documentado (zonas de inatividade elétrica ao eletrocardiograma [ECG], presença de potenciais tardios ao ECG-AR [ECG de alta resolução], defeito fixo à cintilografia ou contraste tardio por gadolínio à ressonância nuclear magnética).

---

---

Indicações para profilaxia primária:

---

Canalopatias e doenças elétricas primárias.

Miocardiopatia hipertrófica com espessura septal acima de 30mm ou história de morte súbita em familiar de primeiro grau ou síncope inexplicável.

Displasia arritmogênica do ventrículo direito com história de morte súbita em familiar de primeiro grau.

Síndrome do QT longo com intervalo QT corrigido maior que 500ms.

---

Não é indicado o implante para profilaxia primária em pacientes com:

---

Doença arterial coronariana com disfunção ventricular.

FV ou TVS nas primeiras 48 horas após IAM.

Síncope de origem indeterminada em pacientes sem taquiarritmias espontâneas ou induzidas.

TV incessante.

FV ou TV resultantes de arritmias passíveis de ablação.

FV ou TV consequentes a distúrbios transitórios ou reversíveis.

Doença psiquiátrica grave/demência avançada ou sobrevida esperada menor de um ano.

---

## 2.4 Cardioversor-desfibrilador implantável e a doença de Chagas

A doença de Chagas se destaca por ser uma doença altamente arritmogênica e por ter a morte súbita cardíaca como principal causa de mortalidade. Apesar disso, o implante de CDI nestes pacientes apresenta menor nível de evidência devido à ausência de grandes estudos com pacientes chagásicos.

Em 1997, Muratore et al. acompanharam 28 pacientes, dentre eles 10 com cardiopatia chagásica crônica após implante de CDI para profilaxia secundária. Concluíram, após cerca de

20 meses de acompanhamento, que existe segurança no implante de CDI em pacientes chagásicos e que não existiu diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de terapia apropriada entre os chagásicos e os pacientes com doença arterial coronariana<sup>41</sup>.

A partir de então, diversos estudos avaliaram pacientes com cardiopatia chagásica crônica e indicação de implante de CDI para profilaxia secundária de morte súbita. Rabinovich et al., em 1999, e Martinelli et al., em 2000, concluíram que pacientes com doença de Chagas apresentavam maior número de recorrência de arritmias ventriculares e terapia apropriada quando comparados a pacientes com cardiopatia de outras etiologias e também um menor tempo decorrido do implante até a primeira terapia<sup>42,43</sup>. Em 2006, Cardinalli Neto et al. concluíram que 80% dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica apresentaram terapia apropriada durante o seguimento e que os pacientes com fração de ejeção reduzida apresentaram menor tempo entre o implante e a terapia<sup>44</sup>. Outros estudos também acompanharam pacientes com cardiopatia chagásica crônica após implante de CDI, com elevada porcentagem de terapia apropriada entre os pacientes incluídos durante o acompanhamento<sup>45-50</sup>. Gali et al. compararam pacientes com CCC e arritmia ventricular tratados apenas com amiodarona – recrutados entre 1996 e 2001 – e pacientes tratados com CDI e amiodarona - recrutados entre 2006 e 2011, ambos os grupos com terapia otimizada para insuficiência cardíaca, e concluíram que pacientes tratados com CDI apresentaram redução da mortalidade. A redução da mortalidade foi significativa apenas para pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor que 40%<sup>51</sup>.

Não existem evidências sobre o implante de CDI na prevenção primária de morte súbita na doença de Chagas. A identificação do paciente sob risco deste evento ainda não está bem estabelecida. Alguns fatores parecem associados a maior ocorrência de arritmias ventriculares, como dilatação de ventrículo esquerdo e alteração segmentar de contratilidade, alterações eletrocardiográficas, incluindo ondas Q patológicas, hemi-bloqueio anterior esquerdo, extrasístoles ventriculares frequentes, dispersão do intervalo QT e TVNS<sup>5</sup>, mas não existe estratificação do risco e identificação do paciente que se beneficiaria do implante do CDI. O estudo randomizado em andamento CHAGASICS pretende avaliar o uso do CDI em comparação à amiodarona para prevenção primária de morte súbita em pacientes com cardiopatia chagásica crônica com TVNS no Holter de 24 horas<sup>52</sup>.

O uso indiscriminado do CDI não é custo-efetivo e é economicamente inviável, além de submeter o paciente a riscos intrínsecos ao implante e efeitos adversos, que podem ocorrer em



até um terços dos pacientes com cardioversor-desfibrilador implantável<sup>53,54</sup>. O uso racional desta importante estratégia terapêutica nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica requer a identificação dos pacientes sob risco de morte súbita por arritmias ventriculares malignas.

## 2.5 Microalternância de onda T

A microalternância de onda T (MTWA) foi descrita em 1984 por Adam et al. em estudo com animais no qual se evidencia a presença da alternância medida em microvolt com a ocorrência de arritmias ventriculares<sup>55</sup>. Em alguns anos, a medição foi possibilitada em seres humanos e desde então é estudada sua relação com arritmias ventriculares malignas<sup>56</sup>.

A alternância de onda T (TWA) consiste na variação periódica da morfologia e amplitude do segmento ST ou da onda T, que se repete em batimentos alternados, no padrão ABAB<sup>57</sup>. A perda de cardiomiócitos e substituição por tecido fibroso causa desarranjo arquitetural do tecido miocárdico e pode levar a desacoplamento intercelular, estabelecendo, assim, mecanismo de alternância entre a repolarização da membrana dos cardiomiócitos (diferença duração de seus potenciais de ação). Ocorre surgimento de zonas de tecido miocárdico refratárias à despolarização, tendendo a fracionar a corrente de despolarização, mecanismo pelo qual a alternância estaria ligada à arritmogênese, favorecendo bloqueios de condução e indução do fenômeno de reentrada<sup>58</sup>. A heterogeneidade espacial da repolarização ventricular é implicada como condição predisponente para o início e perpetuação de arritmias ventriculares. Essa heterogeneidade de repolarização pode ser medida de modo não invasivo pela alternância da onda T no eletrocardiograma<sup>55</sup>.

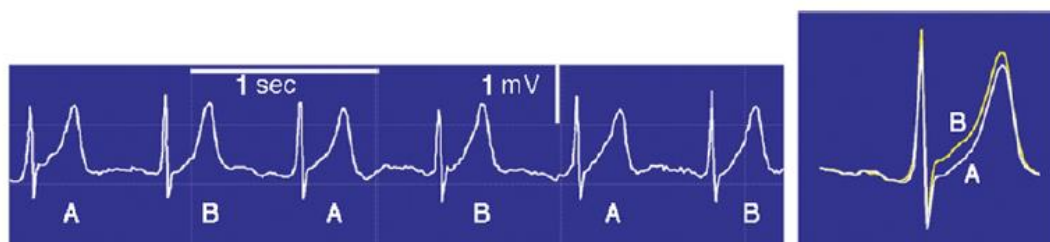


Figura 1: Alternância de onda T visualizada em derivação precordial do eletrocardiograma – V4 – com padrão ABAB<sup>57</sup>.

A avaliação da alternância de onda T em microvolt pode ser feita por mais de um método, o mais estudado sendo o método espectral<sup>57</sup>. Este método analisa sequencialmente 128 pontos relacionados a 128 complexos QRS e mede a amplitude do segmento ST e da onda T. São computados 128 espectros de frequência pela transformada de Fourier sendo calculada a sua média. Desse espectro composto é calculada a energia de alternância como sendo a energia em 0,5 ciclos por batimento menos a média da energia de ruído medida. A amplitude da MTWA corresponde à raiz quadrada da energia de alternância<sup>59</sup>.

O sistema HearTwave® II da Cambridge Heart, Inc. identifica microalternância de onda T por meio do método espectral, com análise das 12 derivações do eletrocardiograma padrão e de três derivações ortogonais, X, Y e Z. Eletrodos de alta resolução são usados para minimizar ruídos. Para atingir a frequência cardíaca necessária, o teste é realizado durante o esforço ou com infusão de agente cronotrópico. A alternância de onda T não pode ser aferida com proporção maior que 10% de extra-sístoles devido à interferência na medição da alternância<sup>57</sup>.

O paciente deve atingir uma frequência cardíaca (FC) entre 100 e 110 batimentos por minuto (BPM) com o objetivo de sustentá-la por 2 minutos e 30 segundos. Seguido deste período, dever ser atingida e sustentada a FC entre 110 e 120 BPM por 1 minuto e 30 segundos. A TWA pode ocorrer em indivíduos normais com frequência cardíaca maior que 120 BPM. Rotineiramente mantêm-se os medicamentos de uso domiciliar para a realização do exame.

O teste é classificado como positivo, negativo ou indeterminado. O teste é positivo quando existe TWA com amplitude maior ou igual a  $1,9 \mu\text{V}$ , com proporção de voltagem sobre o ruído maior que 3, sustentada por pelo menos um minuto, iniciada em uma FC inicial menor que 110 BPM ou em repouso, sustentada para as frequências cardíacas superiores à frequência cardíaca de surgimento, em uma derivação ortogonal ou em duas precordiais adjacentes. O teste é negativo quando não é detectada alternância significativa por um minuto enquanto a frequência cardíaca foi de  $\geq 105$  BPM, se o traçado não for prejudicado por ruído e se não apresentar mais de 10% de batimentos ectópicos<sup>60-62</sup>. Os resultados que não preenchem nenhum destes critérios são considerados indeterminados. O teste indeterminado por fatores do paciente, como impossibilidade de manter a frequência cardíaca entre 105 a 110 BPM, extra-sístoles frequentes e microalternância não sustentada por até um minuto, apresenta associação semelhante ao teste positivo com ocorrência de arritmias ventriculares<sup>63</sup>.

O valor da alternância de onda T apresenta relação de proporcionalidade com o risco da ocorrência de arritmias malignas. A alternância aumenta com o aumento da frequência cardíaca, extra-sístoles, isquemia e reperfusão, estimulação adrenérgica; e se reduz com o uso de beta-bloqueadores, denervação simpática e estimulação vagal<sup>57</sup>.

## 2.6 Microalternância de onda T e arritmias ventriculares

Em 1994, Rosenbaum et al avaliaram a presença de alternância da morfologia da onda T medida em microvolt em 83 pacientes com indicação prévia de realização de estudo eletrofisiológico. Concluíram que os pacientes com alternância da onda T apresentaram maior risco de arritmias induzidas em estudo eletrofisiológico (EEF) e menor sobrevida livre de evento arritmico durante o seguimento de 20 meses. A sobrevida em 20 meses sem evento arritmico foi de 19% nos pacientes com alternância positiva e de 94% nos pacientes sem alternância ao teste<sup>9</sup>. Desde então, inúmeros estudos buscam associação entre a MTWA e arritmias malignas em cardiopatias de etiologias diversas<sup>10,64,65</sup>.

Em 2005, a metanálise de Geri et al. incluiu 19 estudos prospectivos e mais de 2600 pacientes com cardiopatia de etiologia isquêmica e não isquêmica e indivíduos sem cardiopatia. Concluiu que o valor preditivo negativo do teste de MTWA para arritmias ventriculares malignas era de 97,2% (CI 95% 96,5% - 97,9%) e era consistente entre cardiopatias de etiologia isquêmica e não isquêmica, mas que o valor preditivo positivo era baixo e muito variável de acordo com etiologia da cardiopatia<sup>11</sup>. Resultado semelhante apresentou a metanálise de Ferrari e Sanzo, que incluiu 8 estudos com mais de 1400 pacientes com cardiopatia de etiologia não isquêmica e fração de ejeção reduzida e que evidenciou valor preditivo negativo de 96,2%, com grande capacidade do teste de identificar pacientes que não se beneficiariam do uso de CDI por seu bom prognóstico<sup>14</sup>.

Chow et al. recrutaram pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica com fração de ejeção <36%, sem história prévia de arritmias ventriculares, os quais 50% receberam CDI para prevenção primária após EEF com indução de arritmia, Holter com taquicardia ventricular não sustentada ou QRS >119ms. Nos pacientes com MTWA não negativa, o

implante de CDI reduziu mortalidade geral (HR 0,45, IC95% 0,27–0,76), e mortalidade arritmica (HR 0,30, IC95% 0,13–0,68), o que não foi observado nos pacientes com MTWA negativa (HR 0,85, IC95% 0,33–2,20)<sup>13,66</sup>. O estudo ALPHA avaliou pacientes com cardiopatia de etiologia não isquêmica com fração de ejeção reduzida e concluiu que existe associação entre teste não negativo e arritmia ventricular e óbito, com elevado valor preditivo negativo – entre 97.3% e 98.6%<sup>12</sup>. Ikeda et al. avaliaram pacientes com cardiopatia isquêmica e fração de ejeção preservada, concluindo que a MTWA positiva apresentava associação com ocorrência de morte por arritmias ventriculares nesta população – HR 19,7, IC95% 5,5–70,4, sendo o marcador com maior associação com ocorrência de arritmias nos pacientes estudados<sup>67</sup>.

O estudo Master, que acompanhou pacientes com cardiopatia de etiologia isquêmica e fração de ejeção reduzida com indicação de implante de CDI para prevenção primária<sup>7</sup>, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com MTWA negativa ou não negativa quanto ao desfecho arritmico, mas pacientes com MTWA não negativa apresentaram maior mortalidade<sup>68</sup>. Por sua vez, o estudo ABCD acompanhou o mesmo perfil de pacientes e os submeteu a estudo eletrofisiológico e MTWA. Os pacientes com MTWA positiva ou EEF alterado foram submetidos ao implante de CDI. O estudo considerou o teste de MTWA não inferior ao EEF para detecção de futuros eventos arrítmicos<sup>69</sup>. Honhloser et al. compararam estudos que avaliavam MTWA e arritmias ventriculares os separando em dois grupos: com pequena porcentagem de pacientes com CDI e com grande porcentagem de CDI implantado. Os desfechos dos estudos incluíam eventos arrítmicos definidos por arritmias ventriculares e terapia apropriada pelo CDI – o segundo desfecho com papel mais importante no segundo grupo. O primeiro grupo, com mais de 3600 pacientes, apresentou associação entre a não negatividade da MTWA e eventos arrítmicos (HR 13,6, IC95% 8,5–30,4) e a baixa incidência anual de 0,3% de eventos arrítmicos nos pacientes com MTWA negativa. No segundo grupo, com 2200 pacientes, essa associação foi menos clara (HR 1,6, IC95% 1,2–2,1), com cerca de 5,4% dos pacientes com MTWA negativa apresentando desfecho de arritmias ventriculares ou terapias apropriadas. O desfecho de terapia apropriada seria, segundo conclusão, fator confundidor, podendo subestimar a relação da MTWA com eventos arrítmicos. O número de terapias apropriadas excederia o número de eventos arrítmicos que levariam à morte súbita e seriam distribuídos igualmente entre os pacientes com MTWA negativa e não negativa, subestimando a associação do teste com a morte súbita por arritmias ventriculares<sup>70</sup>. Devido a inconsistência de resultados, com estudos que apresentam resultado favorável<sup>71–75</sup> e outros sem diferença estatística entre os grupos de MTWA não negativa e negativa<sup>61,76</sup>, o teste de MTWA

ainda não apresenta recomendação atual para seu uso no auxílio de identificação dos pacientes que se beneficiariam de implante de CDI para profilaxia de morte súbita cardíaca<sup>77</sup>.

A utilização da microalternância de onda T para a identificação de pacientes com alto risco para ocorrência de arritmias ventriculares malignas e para guiar condutas terapêuticas parece promissora, mas ainda não foi estabelecida.

## 2.7 Microalternância de onda T na Doença de Chagas

O papel da microalternância de onda T na cardiomiopatia chagásica ainda não foi totalmente esclarecido pela ausência de inclusão desses pacientes em grandes estudos. A alternância da amplitude de onda T medida em ECG-AR foi relacionada com maior risco de óbito em pacientes com cardiopatia chagásica crônica após acompanhamento de 113 pacientes ambulatoriais por 106 meses, com HR 5,76 (IC 95% 1,31–25,23)<sup>78</sup>.

A primeira avaliação do teste de MTWA em um paciente com CCC é um relato de caso de um paciente com fração de ejeção de ventrículo esquerdo de 35% e submetido a implante de CDI que apresentou positividade quando testado para microalternância de onda T<sup>79</sup>. Raadschilders et al. realizaram teste de MTWA em 45 pacientes chagásicos com cardiopatia, 33 pacientes chagásicos sem cardiopatia e 39 pacientes com sorologia negativa para doença de Chagas. Concluíram que os pacientes com cardiopatia chagásica crônica apresentavam maior ocorrência de MTWA não negativa quando comparado aos outros dois grupos, com frequências de teste não negativo de 22,2%, 12,1% e 2,6%, respectivamente, com  $p=0,027$ <sup>80</sup>.

Barbosa et al. realizaram o teste de MTWA em pacientes com indicação de implante de CDI, incluindo 33 doentes com cardiopatia chagásica crônica. O estudo buscou avaliar a associação entre a microalternância de onda T e a ocorrência do desfecho terapia apropriada e óbito. Evidenciou relação entre a microalternância de onda T não negativa (positiva e indeterminada) com maior ocorrência de terapia apropriada durante o período de segmento nos pacientes chagásicos, o que não ocorreu para pacientes com cardiopatia de outra etiologia. O teste apresentou, para os pacientes com CCC, sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%<sup>81</sup>.

Assim, a utilidade da microalternância de onda T na cardiopatia chagásica crônica ainda não está totalmente esclarecida, embora evidências recentes sugiram um papel promissor do teste no auxílio da estratificação do paciente com risco de arritmias ventriculares malignas.

### 3 Objetivo

Avaliar a associação entre a ocorrência de arritmias ventriculares malignas e o resultado da microalternância de onda T em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica.

## 4 Método

### 4.1 Estudo

Trata-se de um estudo observacional, caso-controle, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP 7918/12. Os pacientes foram recrutados entre 2011 e 2014 por pesquisadores relacionados à linha de pesquisa de cardiopatia chagásica crônica do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

### 4.2 Pacientes

A amostra consiste em pacientes diagnosticados com cardiopatia chagásica crônica em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Infecto Parasitárias do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) ou internados no HC-UFGM. Foram alocados no grupo caso pacientes com cardiopatia chagásica crônica com história de arritmia ventricular – TV sustentada e FV, com indicação de implante de CDI e implante autorizado pela comissão de alta complexidade do SUS, segundo a portaria número 152, de 8 de Março de 2007, atualizada pela portaria número 1, de 2 de Janeiro de 2014. Pacientes com cardiopatia chagásica crônica sem história progressiva de arritmias ventriculares foram alocados no grupo controle.

Para inclusão no estudo, os indivíduos concordaram com a participação e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes deveriam ter mais de 18 anos de idade, apresentar sorologia positiva para doença de Chagas e preencher critérios diagnósticos para cardiomiopatia chagásica crônica. Cardiopatia chagásica crônica foi definida por cardiopatia estrutural assintomática com alteração eletrocardiográfica típica<sup>24</sup> ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida com sintomas atuais ou prévios.

Foram excluídos do estudo indivíduos com dificuldade de locomoção na esteira, com insuficiência cardíaca classe funcional IV da NYHA, com fibrilação atrial ou flutter atrial e dependentes de marca-passo. Os critérios de exclusão do estudo também incluíram contraindicações absolutas para realização de teste ergométrico, como arritmias cardíacas



conferindo instabilidade hemodinâmica, insuficiência cardíaca descompensada e enfermidades agudas não cardíacas que poderiam ser agravadas pelo exercício físico<sup>82</sup>.

#### 4.3 Teste de microalternância de onda T

Os indivíduos incluídos foram submetidos à entrevista médica, com preenchimento de questionário padronizado, exame físico e realização de ecocardiograma transtorácico. A fração de ejeção foi calculada pelo método de Simpson. Posteriormente, os pacientes foram submetidos ao teste para avaliação da microalternância de onda T, realizado no setor de marca-passo do Hospital das Clínicas da UFMG.

Para a realização do exame, foram usados eletrodos de alta resolução Micro-V Alternans Sensors™ da Cambridge Heart, que minimizam ruído e artefatos, o software da Cambridge Heart para análise e laudo do exame e esteira. Os medicamentos de uso crônico foram mantidos antes da realização da MTWA.

O teste de microalternância de onda T consiste na preparação adequada da pele, com limpeza e retirada da camada superficial de células mortas com superfície abrasiva, colocação dos eletrodos nas 12 derivações no eletrocardiograma padrão e em três derivações ortogonais, X, Y e Z.

A coleta de informações do traçado eletrocardiográfico ocorreu em repouso, na fase de esforço na esteira e de recuperação. Na fase de esforço, o paciente deveria atingir uma frequência cardíaca entre 100 e 110 batimentos por minuto com o objetivo de sustentá-la por 2 minutos e 30 segundos. Seguido deste período, deveria ser atingida e sustentada uma frequência cardíaca entre 110 e 120 batimentos por minuto por 1 minuto e 30 segundos. Para que o teste fosse considerado válido, a frequência cardíaca alvo deveria ser mantida por, pelo menos, 60% do período determinado.

O software fornece uma análise com a medição da microalternância de onda T, caracterizando o teste como positivo, negativo ou indeterminado.

#### 4.4 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado através do programa Power and Sample Size Calculations. Considerando que Barbosa et (2016) encontraram resultados não negativos em 81,8% dos chagásicos em uso de CDI, estimando-se que aqueles sem arritmia ventricular maligna teriam 30% a menos de não-negatividade da MWTA (57%), para um poder de 80% e erro alfa de 5%, encontramos 50 pacientes em cada grupo<sup>83</sup>.

#### 4.5 Análise estatística

Os dados clínicos foram introduzidos em banco de dados e a amostra caracterizada por estatística descritiva. Inicialmente, os grupos caso e controle foram comparados quanto às suas características clínicas por meio do teste exato de Fisher. As variáveis testadas foram sexo, idade (maior ou menor que 60 anos), fração de ejeção reduzida ou preservada e uso de beta-bloqueador. Como houve notada disparidade entre os grupos, a fim verificar a associação entre a MTWA e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, foram ajustados modelos de regressão logística múltipla incluindo as potenciais covariáveis confundidoras (sexo, idade, fração de ejeção, uso de beta-bloqueador). As covariáveis idade e fração de ejeção entraram no modelo na forma contínua. A calibração do modelo foi verificada por meio do teste de Hosmer-Lemeshow. Os resultados foram apresentados como odds ratio (OR), com seus respectivos intervalos de confiança. Foi considerado nível de significância  $\alpha=0,05$ . Todas as análises foram realizadas no software estatístico R, versão 3.3.2<sup>84</sup>.

## 5 Resultado

### 5.1 Artigo submetido à revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Associação entre microalternância de onda T e arritmias ventriculares malignas na doença de Chagas

Association between microvolt T-wave alternans and malignant ventricular arrhythmias in Chagas disease

Autores: Bárbara Carolina Silva Almeida, André Assis Lopes do Carmo, Marco Paulo Tomaz Barbosa, José Luiz Padilha da Silva, Antonio Luiz Pinho Ribeiro

#### Resumo

Fundamento: A morte súbita cardíaca é o mecanismo de morte mais comum na doença de Chagas, responsável pelo óbito de 55 a 65% dos pacientes com cardiopatia chagásica crônica (CCC). Os mecanismos mais frequentemente envolvidos são as taquiarritmias ventriculares. O cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) apresenta impacto na redução da mortalidade por arritmias ventriculares e faz-se necessária a correta identificação de pacientes sob risco. A microalternância de onda T (MTWA) é um teste cuja associação com o aparecimento de arritmias ventriculares foi avaliada em diferentes cardiopatias. O papel da MTWA na identificação de pacientes sob risco na CCC permanece incerto.

Objetivo: Avaliar a associação entre MTWA e ocorrência de arritmias ventriculares malignas na CCC.

Método: Trata-se de um estudo caso controle, que incluiu pacientes com CCC em uso de CDI, com história prévia de arritmias ventriculares malignas (casos) ou sem história prévia (controles). Os resultados do teste foram classificados em negativo e não negativo (positivo e indeterminado).

Resultado: Foram recrutados 96 pacientes, 45 no grupo caso (46,8%) e 51 no grupo controle (53,1%). O teste de MTWA apresentou resultado não negativo em 36/45 pacientes no grupo caso (80%) e 15/51 no grupo controle (29,4%), OR=9,60 (IC95%: 3,41 – 27,93). Após ajuste para fatores de confusão num modelo de regressão logística, o resultado não negativo continuou associado à presença de arritmias ventriculares malignas, com OR = 5,17 (IC95%: 1,05 – 25,51).

Conclusão: Na CCC, pacientes com história de arritmia ventricular maligna apresentam maior frequência de MTWA não negativa quando comparado a pacientes sem ocorrência prévia de arritmias

Palavras-chave: Doença de Chagas. Cardiopatia chagásica crônica. Cardioversor-desfibrilador implantável. Microalternância de onda T.

#### Abstract

Background: Sudden death is the most frequent death mechanism in Chagas disease, responsible for 55 to 65% of the death in patients with Chagas cardiomyopathy. The most often involved electrophysiological mechanisms are ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. The implantable cardioverter defibrillator (ICD) has a beneficial role in preventing sudden death due to malignant ventricular arrhythmias. A correct patient selection and properly identifying patients at risk of this outcome is important to an adequate use of this therapy. The microvolt T wave alternans (MTWA) has a high predictive value for identifying patients at risk of ventricular arrhythmias. The role of MTWA is mostly unknown in patients with Chagas cardiomyopathy.

Objectives: To evaluate an association between MTWA and the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with Chagas cardiomyopathy.

Method: This is a case-control study. Patients with Chagas cardiomyopathy and history of ventricular arrhythmias consisted in case group and patients with Chagas cardiomyopathy and no history of ventricular arrhythmias were the control group. We classified the MTWA tests results as negative and non-negative (positive and indeterminate).

Results: We recruited 96 patients, 45 cases (46.8%) and 51 controls (53.1%). The tests were non-negative in 51 patients (53.1%), of those 36/45 (80%) belonged to the case group and 15/51 (29.4%) to the control group, OR=9.60 (CI95%: 3.41 – 27.93). The non-negative result after adjusted for known confounding factors in a logistic regression model, continued to be associated with malignant ventricular arrhythmias, with OR = 5.17 (CI95% 1.05 – 25.51).

Conclusion: Patients with Chagas cardiomyopathy and a history of malignant arrhythmias presents a higher frequency of non-negative MTWA when compared with patients with no history of previous arrhythmia.

Keywords: Chagas disease. Chagas cardiomyopathy. Implantable cardioverter defibrillator. Microvolt T wave alternans.

## Introdução

A doença de Chagas permanece uma doença desafiadora e de grande importância no Brasil, na América Latina e uma preocupação emergente na América do Norte e países europeus<sup>1</sup>. A doença é considerada endêmica em 21 nações, infecta entre 6 a 7 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>2</sup> e é responsável pelo óbito de cerca de 12.000 pacientes por ano<sup>3</sup>.

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a apresentação mais importante da doença de Chagas por sua elevada frequência, sua gravidade e pelo grande impacto na morbimortalidade do indivíduo. A CCC possui amplo espectro de manifestações, incluindo insuficiência cardíaca, bloqueios de condução, eventos tromboembólicos e morte súbita<sup>4,5</sup>. A morte súbita é o mecanismo de óbito mais comum destes pacientes, ocorre na presença ou ausência da cardiopatia avançada e pode ser a primeira manifestação da doença. Os mecanismos eletrofisiológicos mais frequentemente envolvidos são arritmias ventriculares: taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular<sup>4,6</sup>.

O cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) apresenta grande impacto na prevenção de morte súbita por arritmias ventriculares malignas<sup>7,8</sup>. O emprego do CDI na prevenção secundária é bem aceito na CCC, apesar de ausência de grandes estudos, baseado em resultados obtidos em outras populações<sup>7,9</sup>. Entretanto, seu uso na prevenção primária ainda é controverso devido a custos elevados, riscos intrínsecos ao implante e efeitos adversos<sup>10,11</sup>. Faz-se, então, necessária a identificação dos pacientes com CCC sob risco de morte súbita por arritmias ventriculares malignas.

O teste de microalternância de onda T (MTWA) é um teste não invasivo, cuja associação com o aparecimento de taquiarritmias ventriculares foi avaliada em diferentes condições clínicas, com elevado valor preditivo negativo para identificação de pacientes sob risco<sup>12-17</sup>. O teste de MTWA reconhece flutuações da morfologia e amplitude da onda T batimento a batimento, medida em microvolt. Essa flutuação reflete heterogeneidade espaço-temporal de repolarização ventricular, que é implicada como condição predisponente para o início e perpetuação de arritmias ventriculares.

A MTWA se destaca pela associação com arritmias malignas em diversas condições clínicas, mas poucos estudos incluem pacientes com CCC. Este estudo tem como objetivo avaliar a possível associação entre MTWA e arritmias ventriculares malignas na doença de Chagas.

#### Método

#### Estudo

Trata-se de um estudo observacional, caso-controle, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP 7918/12. Os pacientes foram recrutados entre 2011 e 2014.

#### Pacientes

A amostra consiste em pacientes diagnosticados com cardiopatia chagásica crônica em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Os indivíduos concordaram com a participação e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes deveriam ter mais de 18 anos de idade, apresentar sorologia positiva para doença de Chagas e preencher critérios diagnósticos para cardiomiopatia chagásica crônica, que incluem cardiopatia estrutural assintomática com alteração eletrocardiográfica típica<sup>18</sup> ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou reduzida, com sintomas atuais ou prévios.

Foram alocados no grupo caso pacientes com CCC e história de arritmia ventricular maligna, com indicação de implante de CDI para profilaxia secundária e autorização pela comissão de alta complexidade do SUS, segundo a portaria número 152, de 8 de Março de 2007<sup>19</sup>, atualizada pela portaria 1, de 2 de Janeiro de 2014<sup>20</sup>. Pacientes com cardiopatia chagásica crônica sem história progressiva de arritmias ventriculares malignas foram alocados no grupo controle.

As indicações prioritárias para implante de cardioversor-desfibrilador implantável no Brasil incluem, segundo a portaria 152, de 8 de março de 2007<sup>19</sup>:

- Recuperados de parada cardíaca documentada devido à taquicardia ou fibrilação ventricular de causa não reversível, com fração de menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

- Taquicardia ventricular sustentada, espontânea, de causa não reversível, com FEVE menor ou igual a 35%.

- Síncope de origem indeterminada com indução ao estudo eletrofisiológico de taquicardia ventricular sustentada, hemodinamicamente instável ou fibrilação ventricular, clinicamente relevante, com fração de menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

Foram excluídos do estudo indivíduos com dificuldade de locomoção na esteira, com insuficiência cardíaca classe funcional IV da NYHA, com fibrilação atrial ou flutter atrial e dependentes de marca-passo. Os critérios de exclusão do estudo também incluíram contraindicações absolutas para realização de teste ergométrico, como arritmias cardíacas conferindo instabilidade hemodinâmica, insuficiência cardíaca descompensada, enfermidades agudas não cardíacas que poderiam ser agravadas pelo exercício físico <sup>21</sup>.

#### Teste de microalternância de onda T

Os indivíduos incluídos foram submetidos à entrevista médica, com preenchimento de questionário padronizado, exame físico e realização de ecocardiograma transtorácico. A fração de ejeção foi calculada pelo método de Simpson. Posteriormente, os pacientes foram submetidos ao teste para avaliação da microalternância de onda T, realizado no setor de ergometria do Hospital das Clínicas da UFMG.

Para a realização do exame, foram usados eletrodos de alta resolução Micro-V Alternans Sensors™ da Cambridge Heart, que minimizam ruído e artefatos, o software da Cambridge Heart - HearTwave para análise e laudo do exame e esteira para esforço. Os medicamentos de uso crônico foram mantidos.

O teste de microalternância de onda T consiste na preparação adequada da pele, com limpeza e retirada da camada superficial de células mortas com superfície abrasiva, colocação

dos eletrodos nas 12 derivações no eletrocardiograma padrão e em três derivações ortogonais, X, Y e Z.

A coleta de informações do traçado eletrocardiográfico ocorreu em repouso, na fase de esforço na esteira e recuperação. Na fase de esforço, o paciente deveria atingir uma frequência cardíaca entre 100 e 110 batimentos por minuto (BPM) com o objetivo de sustentá-la por 2 minutos e 30 segundos. Seguido deste período, deveria ser atingida e sustentada a frequência cardíaca entre 110 e 120 BPM por 1 minuto e 30 segundos. Para que o teste fosse considerado válido, a frequência cardíaca alvo deveria ser mantida por, pelo menos, 60% do período determinado.

O software fornece uma análise com a medição da microalternância de onda T, caracterizando o teste como positivo, negativo ou indeterminado. O teste positivo consiste em alternância com amplitude maior ou igual a  $1,9 \mu\text{V}$  sustentada por pelo menos um minuto, com uma FC inicial menor que 110 BPM ou em repouso, em uma derivação ortogonal ou em duas precordiais adjacentes. O teste negativo não detecta alternância significativa por um minuto com frequência cardíaca  $\geq 105$  BPM, se não existe prejuízo ao traçado por ruído ou mais de 10% de batimentos ectópicos<sup>22,23</sup>. Os resultados que não preenchem nenhum destes critérios são considerados indeterminados. Os testes considerados indeterminados por motivo de ruído foram repetidos. Os testes foram agrupados posteriormente em negativos e não-negativos (positivos e indeterminados), baseando-se em estudos sobre o impacto do valor do teste indeterminado sobre o desfecho de arritmias ventriculares. O teste indeterminado por fatores do paciente, como impossibilidade de manter a frequência cardíaca entre 105 a 110 BPM, extrasístoles frequentes e microalternância não sustentada por até um minuto, apresenta associação semelhante ao teste positivo com ocorrência de arritmias ventriculares<sup>24</sup>.

#### Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado através do programa Power and Sample Size Calculations. Considerando que Barbosa et (2016) encontraram resultados não negativos em 81,8% dos chagásicos em uso de CDI, estimando-se que aqueles sem arritmia ventricular maligna teriam 30% a menos de não-negatividade da MWTA (57%), para um poder de 80% e erro alfa de 5%, encontramos 50 pacientes em cada grupo<sup>25</sup>.



### Análise estatística

Inicialmente, os grupos caso e controle foram comparados quanto às suas características clínicas por meio do teste exato de Fisher. As variáveis testadas foram sexo, idade (maior ou menor que 60 anos), fração de ejeção reduzida ou preservada e uso de beta-bloqueador. Como houve notada disparidade entre os grupos, a fim verificar a associação entre a MTWA e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, foram ajustados modelos de regressão logística múltipla incluindo as potenciais covariáveis confundidoras. As covariáveis idade e fração de ejeção entraram no modelo na forma contínua. A calibração do modelo foi verificada por meio do teste de Hosmer-Lemeshow. Os resultados foram apresentados como odds ratio (OR), com seus respectivos intervalos de confiança. Foi considerado nível de significância  $\alpha=0,05$ . Todas as análises foram realizadas no software estatístico R, versão 3.3.2<sup>26</sup>.

### Resultado

Foram recrutados 96 pacientes com cardiopatia chagásica crônica, 45 destes com implante de CDI constituem o grupo caso (46,8%) e 51 sem CDI e sem história conhecida de taquiarritmias ventriculares constituem o grupo controle (53,1%). Ao todo, 48 pacientes pertenciam ao sexo masculino (50%), 42,2% do grupo caso e 53,1% do grupo controle,  $p=0,220$ . 57,8% dos pacientes com CDI apresentaram idade acima de 60 anos e apenas 1,96% dos pacientes sem implante de CDI,  $p<0,001$ . Ao todo, 37 pacientes apresentaram fração de ejeção reduzida (38,5%). Entre os casos, 31 pacientes (68,9%) e, entre os controles, 6 pacientes (19,6%),  $p<0,001$ .

O grupo caso também apresentava maior proporção de uso de beta-bloqueador – 37 pacientes do grupo caso (82,2%) e 10 pacientes do grupo controle (19,6%),  $p<0,001$ .

Tabela 1: Características da amostra

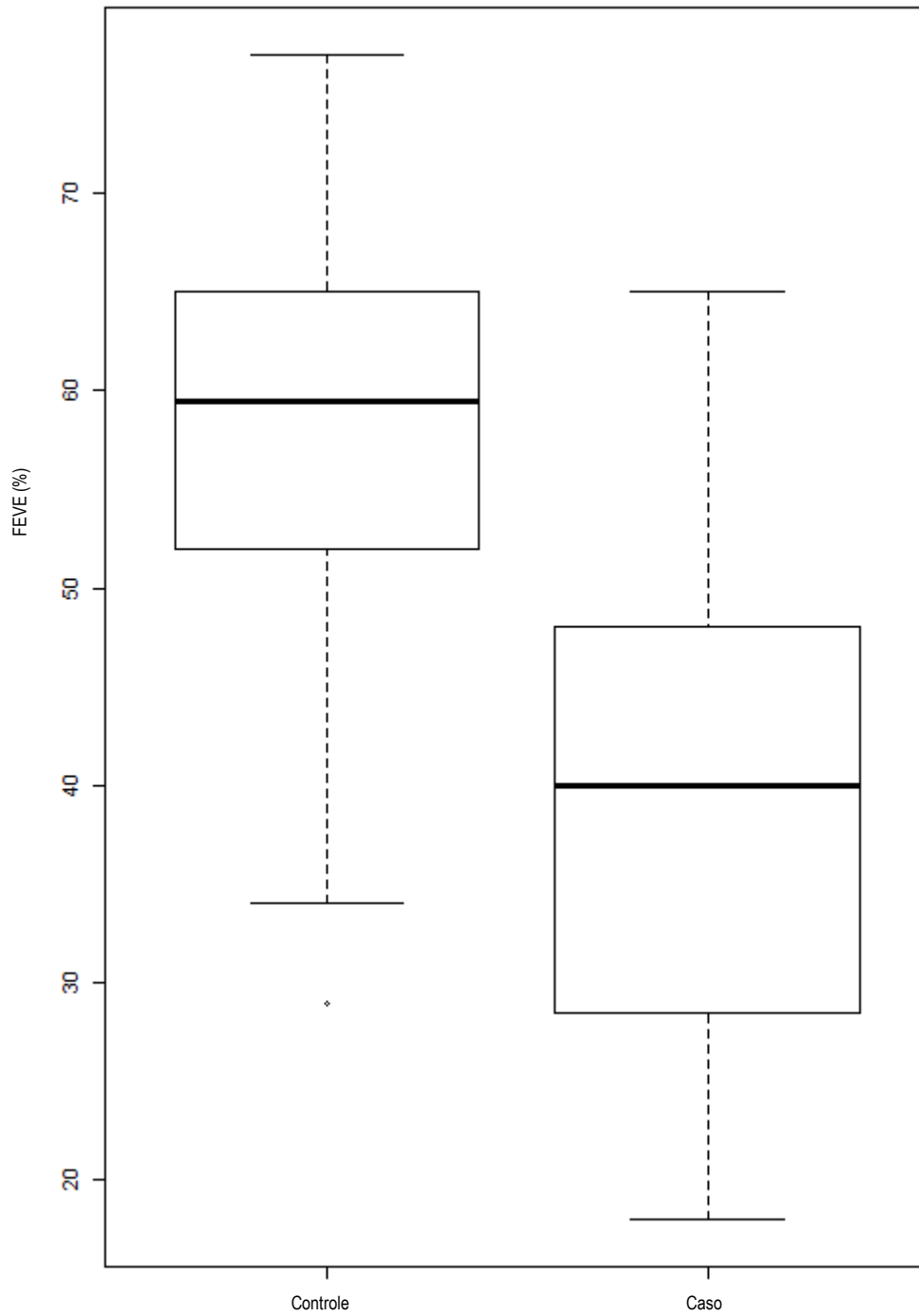
	Todos (96)	Casos (45)	Controles (51)	p
Número de pacientes	96	45	51	-
Sexo masculino	48	19	29	0,220
Idade média*	55	62	49	-
Idade >60 anos**	27	26	1	<0,001
Fração de ejeção média †	48,8	39	58	-
Fração de ejeção reduzida (<45%) **	37	31	6	<0,001
Uso de beta bloqueador **	47	37	10	<0,001

\*Em anos

\*\*Número de pacientes

† Em %

Figura 1: Fração de ejeção nos grupos caso e controle



O teste de microalternância de onda T apresentou resultado não negativo em 51 pacientes (53,1%). Destes, 36/45 pacientes do grupo caso (80%) e 15/51 dos pacientes do grupo controle apresentaram teste não negativo (29,4%), OR=9,60 (IC95%: 3,41 – 27,93). Devido à diferença de características entre os grupos, foi realizado modelo de regressão logística na tentativa de corrigir as disparidades entre eles, incluindo os fatores idade, sexo, fração de ejeção e uso de beta-bloqueador.

**Tabela 2: Fatores relacionados à presença de arritmias ventriculares ao modelo multivariado de regressão logística**

	p	OR	LI 95%	LS 95%
MWTA	0,044	5,17	1,05	25,51
BETA BLOQUEADOR	0,139	3,73	0,65	21,40
SEXO	0,118	0,27	0,05	1,39
FEVE	0,011	0,91	0,85	0,98
IDADE	0,005	1,13	1,04	1,22

MWTA: Microalternância de onda T. Betabloq: Beta-bloqueador. FEVE: Fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

O modelo mostrou que a diferença se mantém estatisticamente significativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado do teste de MTWA - OR=5,17 (IC95%: 1,05 – 25,51). O teste de Hosmer-Lemeshow apontou boa calibração do modelo (p=0.872).

## Discussão

Em estudo caso-controle, com ajustes para outras variáveis significativas, observamos a associação entre o resultado não negativo do teste de MTWA e a ocorrência de taquiarritmias ventriculares nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica, com OR=5,17 (IC95%: 1,05 – 25,51), sugerindo que a MWTA pode ter um papel na avaliação de risco de morte súbita dos pacientes chagásicos cardiopatas.

A ocorrência de taquiarritmias ventriculares parece mais comum na doença de Chagas do que em cardiopatias de outras etiologias<sup>4</sup>. Apesar disso, não existem métodos ou escores para identificação adequada de paciente sob risco de evolução com morte súbita por tais arritmias.

O teste de MTWA já foi amplamente estudado em cardiopatias de etiologias diversas e inúmeros estudos evidenciam associação entre o resultado não negativo do teste e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas<sup>13 - 17</sup>. O presente estudo reforça estudos prévios de nosso grupo que sugerem um papel para a MTWA na estratificação do risco de morte súbita na CCC.

Inicialmente, Ribeiro et al. observaram que a alternância da amplitude de onda T medida em traçados de 11 minutos de ECG-AR – um fenômeno análogo a MTWA - estava relacionada com maior risco de óbito em pacientes com cardiopatia chagásica crônica após acompanhamento de 113 pacientes ambulatoriais por 106 meses, com HR 5,76 (IC 95% 1,31–25,23)<sup>27</sup>. Em estudo subsequente, Raadschilders et al. demonstraram que pacientes com cardiopatia chagásica crônica apresentavam maior ocorrência de MTWA não negativa quando comparado a chagásicos sem cardiopatia e pacientes com sorologia negativa para doença de Chagas<sup>28</sup>. Por fim, Barbosa et al. realizaram o teste em pacientes com indicação de implante de CDI com diagnóstico de cardiopatia chagásica e com cardiopatias de outras etiologias e avaliaram a associação entre a MTWA e a ocorrência do desfecho terapia apropriada e óbito. O estudo concluiu que existe relação entre a MTWA não negativa (positiva e indeterminada) com maior ocorrência de terapia apropriada durante o período de segmento nos pacientes chagásicos, o que não ocorreu nos pacientes com cardiopatia de outra etiologia. O teste apresentou, para os pacientes com CCC, sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%<sup>29</sup>.

A maior ocorrência do teste de MTWA alterado na cardiopatia chagásica crônica pode ser explicada pela natureza inflamatória e fibrosante da doença. A cardiopatia chagásica é uma miocardite crônica, com lesão do tecido das câmaras cardíacas e do sistema de condução<sup>30</sup>. A destruição de cardiomiócitos e a fibrose resultante causam desarranjo arquitetural do tecido miocárdico, que pode resultar em desacoplamento intercelular. Este desacoplamento causaria potencialmente alternância entre a repolarização da membrana dos cardiomiócitos por diferença duração de seus potenciais de ação. Ocorre, assim, surgimento de zonas de tecido miocárdio refratárias à despolarização, tendendo a fracionar a corrente de despolarização, mecanismo pelo qual a alternância estaria ligada à arritmogênese, favorecendo bloqueios de condução e indução de reentrada<sup>31</sup>.

A heterogeneidade espacial da repolarização ventricular é implicada como condição predisponente para o início e perpetuação de arritmias ventriculares. Essa heterogeneidade pode ser medida pelo teste de MTWA, fato que justificaria a maior ocorrência de alteração deste teste nos pacientes com CCC com história prévia de arritmias malignas.

O estudo tem limitações, relacionadas em parte ao seu desenho observacional, caso controle. O grupo caso, definido por história prévia de arritmias malignas e indicação de implante de CDI, apresenta maior proporção de pacientes com fração de ejeção reduzida, maior número de usuários de beta-bloqueador e idade mais avançada. Isto se justifica pelo próprio critério de inclusão no grupo, sendo os pacientes com fração de ejeção reduzida mais predispostos a ocorrência de arritmias ventriculares e o implante de CDI apresentar fração de ejeção menor que 35% como um critério de inclusão, pela portaria de 2007. Foi realizado modelo de regressão logística para correção da disparidade entre os grupos, mantendo a associação entre o teste não negativo e a ocorrência de arritmias. O modelo pode, no entanto, não ter corrigido todas as diferenças entre os pacientes. Entretanto, a larga diferença de proporção de não negatividade entre os grupos caso e controle, corroborada pela magnitude da associação obtida na regressão logística, além do tamanho da amostra, suficiente para detecção da diferença presumida, sugerem que o fenômeno observado é real e significativo.

### Conclusão

Nosso estudo avaliou a presença de MTWA em pacientes com cardiopatia chagásica com e sem história de prévia de arritmias ventriculares malignas. Evidenciou-se associação entre a não negatividade do teste de MTWA e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas na cardiopatia chagásica crônica. Faz-se necessária avaliação em estudo prospectivo para estabelecimento de causalidade e aplicação clínica do teste nestes pacientes.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflitos de interesse.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por auxílios do CNPq e da FAPEMIG.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da dissertação de mestrado de Bárbara Carolina Silva Almeida pela Universidade Federal de Minas Gerais.

### Referências Bibliográficas

- 1 – Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* 2010;115:14-21.
- 2 – World Health Organization. (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis): Fact sheet. WHO 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
- 3 - World Health Organization. (WHO). Neglected, Tropical and Vector Borne Diseases: Chagas Disease. WHO 2014. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=10&Itemid=40743](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743)
- 4 – Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas Cardiomyopathy—Where Do We Stand After a Hundred Years. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:300-316.
- 5 – Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:576-589
- 6 – Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008;131:9–17
- 7 – Connolly SJ, Hallstrom RC, Schron EB, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 21,2071-2078.
- 8 – Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. (2002) Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction, *N Engl J Med* 2002. 346(12),877-883.
- 9 – Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable Cardioverter Defibrillators in Primary and Secondary Prevention: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:445-452.
- 10 – Rosenqvist M, Beyer T, Block, M, et al. Adverse Events With Transvenous Implantable Cardioverter-Defibrillators : A Prospective Multicenter Study. *Circulation* 1998;98:663-670.

- 11 - Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure . *N Engl J Med* 2008;359:1009-17.
- 12 – Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-241.
- 13 - Ferrari GM, Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy Can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm* 2009;6:S29–S35.
- 14 - Salerno-Uriarte JA, Ferrari GM, Klersy C, et al. Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy: Results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1896-1904.
- 15 - Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Microvolt T-Wave Alternans Identifies Patients With Ischemic Cardiomyopathy Who Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:50–8.
- 16 - Tanno K, Ryu S, Watanabe N, et al. Microvolt T-Wave Alternans as a Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias A Prospective Study Using Atrial Pacing. *Circulation* 2004;109:1854-1858.
- 17 - Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmic Events: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75– 82.
- 18 - Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AAV, et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2011;97:01-48.
- 19 - Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria nº. 152, de 8 de março de 2007. *Diário Oficial da União* 09 mar 2007.
- 20 - Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria nº. 1, de 2 de Janeiro de 2014. *Diário Oficial da União* 02 jan 2014.
- 21 - Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873-934.
- 22 - Merchant FM, Salerno-Uriarte JA, Caravati F, et al. Prospective Use of Microvolt T-Wave Alternans Testing to guide primary prevention ICD therapy. *Circ J* 2015;79:1912–1919.
- 23 - Kraaier K, Olimulder MAGM, van Dessel PFHM, Wilde AAM, Scholten MF. Prognostic value of microvolt T-wave alternans in a real-world ICD population. *Twente ICD Cohort Studie (TICS)*. *Neth Heart J* 2014;22:440–445.
- 24 - Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, et al. “Indeterminate” Microvolt T-Wave Alternans Tests Predict High Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1399–404.



- 25 - Chow S, Shao J, Wang H. 2008. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series.
- 26 - R Core Team (2016). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- 27 - Ribeiro ALP, Rocha MOC, Terranova P, et al. T-Wave Amplitude Variability and the Risk of Death in Chagas Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:799-805.
- 28 - Raadschilders L, Marco Paulo T. Barbosa MPT, Carmo AA, et al. Microvolt T-wave alternans in Chagas disease. *Int J Cardiol* 2015;187:7–8.
- 29 - Barbosa MPT, Rocha MOC, Santos Neto E, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for predicting outcome in patients with Chagas disease with implantable cardioverter defibrillators. *Int J Cardiol* 2016;222:80-85.
- 30 - Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, et al. Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:767–76.
- 31 - Wilson LD, Rosenbaum DS. Mechanisms of arrhythmogenic cardiac alternans. *Europace* 2007;9:vi77–vi82.

## 6 Conclusões

Nosso estudo avaliou a presença de MTWA em pacientes com cardiopatia chagásica com e sem história de prévia de arritmias ventriculares malignas. Evidenciou-se associação entre a não negatividade do teste de MTWA e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas na cardiopatia chagásica crônica. O resultado apresenta importância pela proporção elevada de óbitos por taquiarritmias ventriculares nestes pacientes e pela ausência de método identificador deste desfecho. Faz-se necessária avaliação em estudo prospectivo para estabelecimento de causalidade e aplicação clínica do teste nestes pacientes.

## 7 Anexos

## Folha de aprovação

	<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</b> PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL	<b>UFMG</b>
---	---	-------------

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**“Associação entre Microalternância de onda T e Arritmias Malignas na Doença de Chagas”**

**BÁRBARA CAROLINA SILVA ALMEIDA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 19 de janeiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:

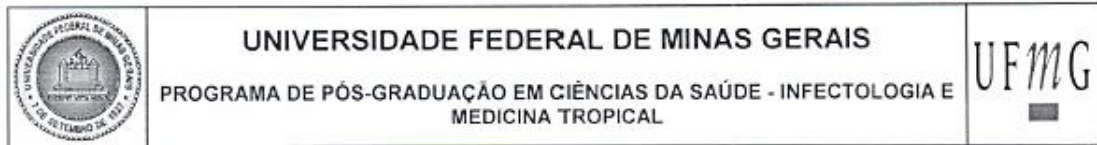
  
Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador  
UFMG

  
Prof. Maria do Carmo Peiteira Nunes  
UFMG

  
Prof. Bruno Ramos Nascimento  
UFMG

Belo Horizonte, 19 de janeiro de 2017.

Ata da defesa



**ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA  
BÁRBARA CAROLINA SILVA ALMEIDA**

Realizou-se, no dia 19 de janeiro de 2017, às 14:00 horas, Sala 526 - 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 310ª defesa de dissertação, intitulada "*Associação entre Microalternância de onda T e Arritmias Malignas na Doença de Chagas*", apresentada por BÁRBARA CAROLINA SILVA ALMEIDA, número de registro 2014718940, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro - Orientador (UFMG), Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes (UFMG), Prof. Bruno Ramos Nascimento (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

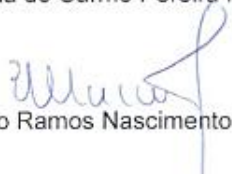
Reprovada

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

Belo Horizonte, 19 de janeiro de 2017.

  
Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

  
Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

  
Prof. Bruno Ramos Nascimento

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909;1:159–218.
2. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* 2010;115:14-21.
3. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas Cardiomyopathy—Where Do We Stand After a Hundred Years. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;52:300-316.
4. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:576-589
5. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008;131:9–17
6. Connolly SJ, Hallstrom RC, Schron EB, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. (2002) Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction, *N Engl J Med* 2002. 346(12),877-883.
8. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable Cardioverter Defibrillators in Primary and Secondary Prevention: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:445-452.
9. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-241.
10. Tanno K, Ryu S, Watanabe N, et al. Microvolt T-Wave Alternans as a Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias A Prospective Study Using Atrial Pacing. *Circulation* 2004;109:1854-1858.
11. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmic Events: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75–82.
12. Salerno-Uriarte JA, Ferrari GM, Klersy C, et al. Prognostic Value of T-Wave Alternans in Patients With Heart Failure Due to Nonischemic Cardiomyopathy: Results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(19):1896-1904.
13. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Microvolt T-Wave Alternans Identifies Patients With Ischemic Cardiomyopathy Who Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:50–8.

14. Ferrari GM, Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy Can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm* 2009;6:S29–S35.
15. World Health Organization. (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis): Fact sheet. WHO 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
16. World Health Organization. (WHO). Neglected, Tropical and Vector Borne Diseases: Chagas Disease. WHO 2014. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=10&Itemid=40743](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743)
17. World Health Organization. (WHO). *Weekly epidemiological record* 2015;90(6):33–44
18. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, et al. Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:767–76.
19. Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2015;373:456-66.
20. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease, *Lancet Infect Dis* 2001;1:92-100.
21. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Tropica* 2010;115:5–13
22. Ribeiro ALP, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic Abnormalities in Elderly Chagas Disease Patients: 10-Year Follow-Up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000632.
23. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy, *Int.J.Cardiol* 1997;60:187-193
24. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AAV, et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2011;97:01-48.
25. Rassi Jr A, Rassi RG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:86-96.
26. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.
27. Zipes DP, Wyse DG, Friedman PL. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
28. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest : The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102:748-754

29. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297-1302.
30. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved Survival With An Implanted Defibrillator In Patients With Coronary Disease At High Risk For Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
31. Bigger Jr JT, et al. Prophylactic Use Of Implanted Cardiac Defibrillators In Patients At High Risk For Ventricular Arrhythmias After Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
32. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A Randomized Study Of The Prevention Of Sudden Death In Patients With Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
33. Bänsch D, Antz M, MD; Sigrid Boczor S, et al. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-1458.
34. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia—AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707–12
35. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
36. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
37. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30.
38. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2012;61(3):e6–75
39. Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria nº. 152, de 8 de março de 2007. *Diário Oficial da União* 09 mar 2007.
40. Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde (Brasil). Portaria nº. 1, de 2 de Janeiro de 2014. *Diário Oficial da União* 02 jan 2014.
41. Muratore C, Rabinovich R, Iglesias R, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas' disease: are they different from patients with coronary disease? *Pacing Clin. Electrophysiol* 1997;20:194-197.

42. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. *Pacing Clin. Electrophysiol* 1999;22:202-205.
43. Martinelli FM, De Siqueira SF, Moreira H, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin. Electrophysiol* 2000;23:1944-1946.
44. Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pace* 2006;29:467-470.
45. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of All-Cause Mortality for Patients with Chronic Chagas' Heart Disease Receiving Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1236-1240.
46. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America, *Europace* 2009;11:164-168.
47. Toro D, Muratore C, Aguinaga L, et al. Predictors of All-Cause 1-Year Mortality in Implantable Cardioverter Defibrillator Patients with Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *Pace* 2011;34:1063-1069.
48. Martinelli M, Siqueira SF, Sternick EB, et al. Long-Term Follow-Up of Implantable Cardioverter-Defibrillator for Secondary Prevention in Chagas' Heart Disease. *Am J Cardiol* 2012;110:1040-1045.
49. Barbosa MPT, Rocha MOC, Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro ALP. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace* 2013;15:957-962.
50. Pereira FTM, Rocha EA, Monteiro MDPM, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Chronic Chagas Disease and Implantable Cardioverter-Defibrillator, *PACE* 2014;37:751-756.
51. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* 2014;16:674-680.
52. Martinelli M, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, et al. CHronic use of Amiodarone aGAINSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: Rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2013;166:976-982.
53. Rosenqvist M, Beyer T, Block, M, et al. Adverse Events With Transvenous Implantable Cardioverter-Defibrillators : A Prospective Multicenter Study. *Circulation* 1998;98:663-670.
54. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure . *N Engl J Med* 2008;359:1009-17.



55. Adam DR, Smith JM, Akselrod S, et al. Fluctuations in T-Wave Morphology and Susceptibility to Ventricular Fibrillation. *J Electrocardiol* 1984;17(3):209-218.
56. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical Instability. *Circulation* 1988;77(1):110-121
57. Verrier RL, Klingenheben T, Malik M, et al. Microvolt T-Wave Alternans: Physiological Basis, Methods of Measurement, and Clinical Utility—Consensus Guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1309–24.
58. Wilson LD, Rosenbaum DS. Mechanisms of arrhythmogenic cardiac alternans. *Europace* 2007;9:vi77–vi82.
59. Haghjoo M, Arya A, Sadr-Ameli MA. Microvolt T-wave alternans: A review of techniques, interpretation, utility, clinical studies, and future perspectives. *Int J Cardiol* 2006;109:293–306.
60. Pham Q, Quan KJ, Rosenbaum DS. T-Wave Alternans: Marker, Mechanism, and Methodology for Predicting Sudden Cardiac Death. *J Electrocardiol* 2003;33:75-81.
61. Kraaier K, Olimulder MAGM, van Dessel PFHM, Wilde AAM, Scholten MF. Prognostic value of microvolt T-wave alternans in a real-world ICD population. Twente ICD Cohort Studie (TICS). *Neth Heart J* 2014;22:440–445.
62. Merchant FM, Salerno-Uriarte JA, Caravati F, et al. Prospective Use of Microvolt T-Wave Alternans Testing to guide primary prevention ICD therapy. *Circ J* 2015;79:1912–1919.
63. Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, et al. “Indeterminate” Microvolt T-Wave Alternans Tests Predict High Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1399–404.
64. Hohnloser SH, Klingenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220–4.
65. Bloomfield DM, BiggerJT, Steinman RC, et al. Microvolt T-Wave Alternans and the Risk of Death or Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:456–63.
66. Chan PS, Kereiakes DJ, Bartone C, Chow T. Usefulness of Microvolt T-Wave Alternans to Predict Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy Beyond One Year. *Am J Cardiol* 2008;102:280 –284.
67. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive Value of Microvolt T-Wave Alternans for Sudden Cardiac Death in Patients With Preserved Cardiac Function After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2268 –74
68. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does Microvolt T-Wave Alternans Testing Predict Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy and Prophylactic

Defibrillators?: The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1607–15.

69. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: Strategies Using T-Wave Alternans to Improve Efficiency of Sudden Cardiac Death Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471–9.

70. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm* 2009;6:S36–S44

71. Donoiu I, Cristina MO, Alina G, Militaru C, Ionescu DD. Post-Myocardial Infarction Arrhythmia Risk Stratification Using Microvolt T-Wave Alternans. *Curr Health Sci J* 2012; 38(2):65-69.

72. Daniłowicz-Szymanowicz L, Szwoch M, Dąbrowska-Kugacka A, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans testing in the assessment of all-cause mortality and life-threatening ventricular arrhythmia risk in patients with left ventricular dysfunction. *Arch Med Sci* 2015;11(5):945–951

73. Merchant FM, Sayadi O, Moazzami K, Puppala D, Armoundas AA. T-Wave Alternans as an Arrhythmic Risk Stratifier: State of the Art. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:398.

74. Daniłowicz-Szymanowicz L, Suchecka J, Zagożdżon P, et al. Application of microvolt T-wave alternans testing in scheduling implantable cardioverter-defibrillator placement for the primary prevention of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction. *Kardiol Pol* 2015; 73, 6: 429–436

75. Merchant FM, Salerno-Uriarte JA, Caravati F. Prospective Use of Microvolt T-Wave Alternans Testing to Guide Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ J* 2015;79:1912–1919.

76. Gupta A, Hoang DD, Karliner L, et al. Ability of microvolt Twave alternans to modify risk assessment of ventricular tachyarrhythmic events: A meta-analysis. *Am Heart J* 2012;163:354-364.

77. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;1-87.

78. Ribeiro ALP, Rocha MOC, Terranova P, et al. T-Wave Amplitude Variability and the Risk of Death in Chagas Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:799-805.

79. Nasario-Junior O, Benchimol-Barbosa PR, Nadal J. Time-frequency analysis of microvolt T-wave alternans in chronic Chagas heart disease, *International Journal of Cardiology* 2010;148:251-253.

80. Raadschilders L, Marco Paulo T. Barbosa MPT, Carmo AA, et al. Microvolt T-wave alternans in Chagas disease. *Int J Cardiol* 2015;187:7–8.

81. Barbosa MPT, Rocha MOC, Santos Neto E, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for predicting outcome in patients with Chagas disease with implantable cardioverter defibrillators. *Int J Cardiol* 2016;222:80-85.

82. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013;128: 873-934.

83. Chow S, Shao J, Wang H. 2008. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series.

84. R Core Team (2016). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.