

## T-Wave Alternans: Desempenho Clínico, Limitações, Metodologias de Análise

*T-Wave Alternans: Clinical Performance, Limitations and Analysis Methodologies*

Euler V. Garcia<sup>1,2</sup>, Carlos Alberto Pastore<sup>1</sup>, Nelson Samesima<sup>1</sup>, Horácio G. Pereira Filho<sup>1</sup>

Serviço de Eletrocardiologia - Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Universidade de Brasília - Campus Gama<sup>2</sup>, Brasília, DF - Brasil

### Resumo

Reconhecer com precisão indivíduos com maior risco imediato de morte súbita cardíaca (MSC) ainda é uma questão em aberto. A natureza fortuita dos eventos cardiovasculares agudos não parece se adequar ao conhecido modelo de indução de taquicardia/fibrilação ventricular por um gatilho em sincronia a um substrato arritmogênico estático. Quanto ao mecanismo da MSC, uma instabilidade elétrica dinâmica explicaria melhor a raridade da associação simultânea de um gatilho certo a um substrato cardíaco apropriado. Diversos estudos tentaram medir essa instabilidade elétrica cardíaca (ou um equivalente válido) em uma sequência de batimentos cardíacos no ECG. Dentre os mecanismos possíveis podemos citar o prolongamento do QT, dispersão do QT, potenciais tardios, alternância de onda T ou T-wave alternans (TWA), e turbulência da frequência cardíaca. Este artigo se atém em particular ao papel da TWA no panorama atual da estratificação de risco cardíaco. Os achados sobre TWA ainda são heterogêneos, variando de um desempenho prognóstico muito bom até um quase nulo, dependendo da população clínica observada e protocolo clínico usado. Para preencher as atuais lacunas no conhecimento sobre TWA, profissionais médicos e pesquisadores devem explorar melhor as características técnicas das diversas tecnologias disponíveis para a avaliação de TWA e atentar ao fato de que os valores de TWA respondem a diversos outros fatores, além de medicamentos. Informações sobre mecanismos celulares e subcelulares da TWA estão fora do escopo deste artigo, mas são referenciados alguns dos principais trabalhos sobre este tópico, com o intuito de auxiliar no entendimento dos conceitos e fatos cobertos neste artigo.

### Palavras-chave

Arritmias cardíacas/prevenção e controle, morte súbita/prevenção e controle, desfibriladores implantáveis, Estados Unidos/epidemiologia.

Em geral, a maioria dos casos de morte súbita cardíaca (MSC) está relacionada a doença arterial coronariana e cardiomiopatia não isquêmica dilatada e hipertrófica<sup>1</sup>. Igualmente importantes são os casos de MSC registrados em sujeitos aparentemente saudáveis. Entre 1994 a 2003, no Reino Unido, foram realizadas autópsias de 453 indivíduos que sofreram MSC, todos entre 15 e 81 anos de idade. Nesse conjunto, foram encontrados 269 (59,3%) corações macroscópica e microscopicamente normais<sup>2</sup>.

O reconhecimento preciso de indivíduos com maior risco imediato de MSC ainda é uma questão em aberto. Muitos fatores (adquiridos ou congênitos; estruturais, funcionais ou genéticos) estão relacionados a um aumento no risco de MSC, porém isoladamente eles não conseguem apontar quando uma pessoa estará no nível máximo desse tipo de risco. A atividade física vigorosa (6 METS ou mais) pode aumentar potencialmente o risco de eventos cardiovasculares agudos, porém a raridade dos eventos relacionados ao exercício dá uma indicação clara de que é necessário um substrato cardíaco específico adicional, segundo a declaração conjunta da *American Heart Association* e *American College of Sports Medicine*<sup>3</sup>.

Em outras palavras, a natureza aparentemente aleatória de um evento cardiovascular agudo exemplifica bem que o mecanismo patofisiológico típico da MSC não parece ser um gatilho em sincronismo com um substrato arritmogênico estático, para que tenha início uma taquicardia ventricular (TV) ou fibrilação. Pelo contrário, a instabilidade elétrica seria dinâmica, o que explicaria a baixa probabilidade de haver um gatilho específico associado a um substrato cardíaco apropriado<sup>4</sup>.

Como medir, então, a dinâmica da instabilidade elétrica? Durante as últimas décadas, foram realizados diversos estudos em que se testaram formas distintas de medir essa instabilidade elétrica cardíaca (ou algum equivalente válido) a partir de uma sequência de batimentos de ECG. Tais estudos, de modo geral, utilizaram duas abordagens principais: 1) quantificar como a variável medida estaria relacionada à propensão a arritmias futuras, e 2) avaliar com que rapidez o miocárdio recompõe-se após uma arritmia elétrica pequena (por exemplo, extrassístole) e as consequências disso sobre o prognóstico futuro.

Essas abordagens são semelhantes à primeira vista, mas tal conclusão não é real. Com base no vocabulário usual de arritmias clínicas, no qual prevenção primária e secundária significam, respectivamente, prevenção antes e depois de um evento cardiovascular, poderíamos chamar a primeira de uma *instabilidade primária a arritmias* e a última de

**Correspondência:** Carlos Alberto Pastore •

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - AB - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: evgarcia@unb.br, ecg\_pastore@incor.usp.br  
Artigo recebido em 19/03/09; revisado recebido em 29/05/09; aceito em 18/03/10.

uma *instabilidade secundária a arritmias*. Entre as medidas clínicas de instabilidade primária, poderíamos enumerar o prolongamento do QT, dispersão do QT, Potenciais Tardios e Micro-alternância da Onda T (*T-wave Alternans - TWA*). Turbulência da Frequência Cardíaca, por outro lado, seria uma medida do grupo de instabilidade secundária.

Esta revisão irá ressaltar o papel da TWA no panorama atual da estratificação de risco cardíaco. Devido à vasta literatura sobre o tópico, esta revisão se dividirá em quatro partes. Após definir TWA e fazer um histórico resumido da mesma, será retratado na segunda parte o desempenho prognóstico dela em diferentes populações. Uma vez que a TWA é um exame que depende essencialmente de tecnologia, a terceira seção tecerá considerações sobre um aspecto crucial para o desempenho clínico da TWA: as abordagens tecnológicas disponíveis e suas consequentes opções de análise e limitações. A quarta parte explorará outros fatores que podem modular os valores e influenciar os exames de TWA.

### Definição de TWA e histórico resumido

A chamada TWA é uma oscilação de amplitude regular na porção ST-T do traçado de ECG que ocorre com metade da frequência cardíaca. Em outras palavras, as alterações de amplitude do ST-T se repetem a cada duas batidas, de forma que possa ser criado um padrão de amplitude com batimentos pares e outro com batimentos ímpares. Para fins didáticos, podemos resumir a história cronológica da pesquisa de TWA em três fases distintas: a transição do foco da pesquisa, da TWA macroscópica para a TWA microscópica; o impacto da TWA em microvolts nos protocolos de estratificação de risco e nas políticas de saúde; e o estabelecimento de uma base experimental sólida para as atuais descobertas clínicas sobre a TWA.

A TWA macroscópica (visual) vem sendo relatada desde os primórdios da eletrocardiologia<sup>5</sup>, associada sempre a um prognóstico ruim e considerada um achado raro, até a primeira publicação da descoberta da TWA invisível (microscópica) na década de 1980<sup>6</sup>. Desde então, diversos grupos têm estudado a TWA, cada um à sua maneira. Uma consequência direta disso foi a revisão publicada em 2005, listando mais de 10 diferentes tecnologias para sua avaliação<sup>7</sup>, porém seus resultados ainda ficavam restritos a segmentos particulares da comunidade de pesquisa cardiológica. O passo seguinte - quando a TWA obteve a atenção dos cardiologistas clínicos, além dos pesquisadores em cardiologia - aconteceu no início do século XXI, com a publicação de evidências de que a TWA conseguiria reduzir o número médio de desfibriladores automáticos implantáveis (CDI) necessários para conseguir de fato salvar uma vida<sup>8</sup>.

Àquela altura, a alternância da duração do potencial de ação intracardíaco (APD-alternans) também vinha sendo intensamente estudada ao longo dos anos. Já em 2002, foram obtidas evidências de que a APD-alternans era o primeiro elo numa progressão ordenada de padrões de oscilação de amplitude cada vez mais complexos, até uma fibrilação ventricular (FV) durante uma isquemia<sup>9</sup>, e também de que APD-alternans atriais foram registradas, consistentemente, antes da transição de um flutter atrial para uma fibrilação

atrial<sup>10</sup>. Além disso, descobriu-se que a alternância da TWA e do APD estavam associadas uma à outra em estudos experimentais<sup>11</sup>, mas até então não havia evidência de que essa relação se mantinha mesmo em contextos clínicos.

A terceira fase da pesquisa de TWA iniciou-se com a solução desse quebra-cabeças clínico. Primeiro, demonstrou-se que pacientes com cardiomiopatia e TV induzível ou teste positivo de TWA tinham repolarização mais heterogênea (tanto no epicárdio quanto no endocárdio) que aqueles sem TV induzível ou teste negativo de TWA<sup>12</sup>. Mais tarde, a TWA foi relacionada de forma consistente à APD-alternans endocárdica e epicárdica, de forma que era sempre necessário um número mínimo de locais com APD-alternans para que a TWA fosse medida com sucesso na superfície do corpo, porém as APD-alternans sozinhas nem sempre estavam relacionadas à TWA na superfície corporal<sup>13</sup>.

Atualmente, a TWA apresenta-se como um equivalente clínico válido da *APD-alternans*, esta, por sua vez, um importante marcador de instabilidade elétrica cardíaca. O leitor interessado pode se referir a diversas publicações sobre os mecanismos da gênese da APD-alternans e sua relação com o substrato cardíaco arritmogênico<sup>4,14-17</sup>. Esses fundamentos experimentais agregam valor ao desempenho da estratificação pela TWA em diferentes populações clínicas, revistos na seção seguinte.

### TWA e estratificação de risco cardíaco

#### Doenças cardíacas coronarianas ou isquêmicas

O segundo *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial* (Estudo Multicêntrico sobre Implantação de Desfibrilador Automático Implantável) - MADIT-2 trouxe evidências convincentes sobre uma redução da mortalidade com uso do CDI. Seus achados mostraram uma redução global de 31% no risco de mortalidade em pacientes pós-infartados com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)  $\leq 30\%$ , não importando se os pacientes estavam em estágios mais avançados da doença, assim definidos através da classe funcional NYHA e nível de nitrogênio uréico no sangue (redução de 28-35%, independente do risco basal de mortalidade nos subgrupos)<sup>18</sup>.

Em 2003, os *American Centers for Medicare and Medicaid Services* (Centros Americanos de Serviços da Medicare e Medicaid) - CMS decidiram cobrir os custos do tratamento profilático com CDI para pacientes do tipo MADIT-2 e duração do QRS  $> 120$  ms. Em 2005, os CMS expandiram a cobertura para todos os pacientes do tipo MADIT-2<sup>19</sup>, mas ainda havia preocupação com o custo-benefício dessa decisão e a necessidade de uma melhor estratificação de risco<sup>20</sup>.

A avaliação da TWA em 177 pacientes do tipo MADIT-2 resultou em melhor desempenho da estratificação de risco que o da duração do QRS. Pacientes com QRS estreito (QRS  $< 120$  ms) não estavam livres do risco de arritmias ventriculares sustentadas (TVS) durante seguimento de 2 anos (taxa de mortalidade = 14%, semelhante à do MADIT-2). Por outro lado, o grupo de pacientes com TWA normal registrou apenas 2 mortes no mesmo período (taxa atuarial de mortalidade de 3,8%), enquanto o conjunto com TWA anormal teve uma HR (hazard ratio) de 4,8 (P = 0,012) para mortalidade por

## Atualização Clínica

qualquer causa, ajustada para a duração do QRS. No MADIT-2 foram necessários 18 CDIs implantados para salvar uma vida, porém, com a estratégia de realização de exames de TWA, foram necessários apenas 7 CDIs para salvar 1 vida<sup>8</sup>.

Um estudo de coorte prospectivo englobando 768 pacientes isquêmicos com FEVE  $\leq$  35% e sem TV sustentada anterior (51% receberam CDIs), trouxe evidências fortes de que os benefícios do CDI diferem de acordo com o nível de TWA, diminuindo a mortalidade por qualquer causa (HR = 0,45, 95% CI = [0,27, 076], P = 0,003) dos pacientes com TWA não negativa (positiva ou indeterminada), mas sem redução da mortalidade no grupo com TWA negativa (HR = 0,85, 95% CI = [0,33, 2,20], P = 0,73). Além disso, também foi demonstrado que tais achados se deveram em grande parte à redução da mortalidade arritmica. Com relação à eficácia da terapia por CDI, foram necessários 9 CDIs para salvar 1 vida em um período de 2 anos nos pacientes com TWA não negativa, porém foram necessários 76 CDIs para salvar 1 vida, no mesmo período, no grupo com TWA negativa<sup>21</sup>.

### Após infarto agudo do miocárdio

Com relação à capacidade de prever eventos arritmicos sérios, no contexto de uma função cardíaca preservada após infarto agudo do miocárdio (IAM), um estudo prospectivo japonês (n = 1.041; 79% homens) descobriu que a TWA mostrou um desempenho prognóstico semelhante a estudos em populações pós-IAM com FEVE deprimida. Os testes de TWA foram realizados no mínimo 14 dias pós-IAM, com 169 (17%) testes positivos, 747 (74%) negativos e 87 (9%) testes indeterminados, sensibilidade geral e valor preditivo negativo de 81% e 99,6%, respectivamente, e em análise multivariada HR = 19,7 - 95% CI = (5,5-70,4), P < 0,0001 para eventos arritmicos<sup>22</sup>.

O estudo REFINE (*Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive Evaluation* - Estimativa de Risco Após Infarto, Avaliação Não Invasiva) avaliou o desempenho prognóstico do exame de tônus autonômico e/ou substrato elétrico cardíaco na identificação de pacientes com risco cardíaco mais alto logo após IAM.

Resumindo, nenhum parâmetro isolado (TWA, turbulência da frequência cardíaca, sensibilidade barorreflexa), em avaliação realizada 2 a 4 semanas (fase aguda) após IAM, predisse resultados com sucesso. A melhor precisão diagnóstica na fase não aguda (10 a 14 semanas) após IAM foi obtida combinando TWA anormal e turbulência da FC, mais FEVE < 50%. Esse indicador composto identificou corretamente dois terços de todos os pacientes que sofreram um ataque cardíaco, com sensibilidade de 55%, especificidade de 86% e valor preditivo negativo de 96%. É importante notar que a TWA medida durante stress por exercício ou em registros de Holter apresentou desempenho semelhante, embora ela tivesse sido avaliada em cada caso com uma tecnologia diferente.

Em uma análise multivariada ajustada para idade, sexo, IAM anterior e diabetes, o indicador composto por Holter e TWA resultou em HR = 6,22 - 95% CI = (2,88 - 13,47), P < 0,001, e a composição com TWA de exercício produziu HR = 5,08 - 95% CI = (2,17 - 11,89), P < 0,001<sup>23</sup>.

Diferente dos achados do REFINE, outro estudo sobre avaliação da TWA no período de 7 a 30 dias após IAM (n = 119) resultou em 17 (14%) testes indeterminados, 50 (42%) testes positivos, e 52 (44%) testes negativos. Em um período de seguimento de 3 a 23 meses, a TWA teve o melhor valor prognóstico entre os indicadores (TWA, potenciais tardios, fração de ejeção): 14 dos 15 pacientes com eventos arritmicos tiveram TWA positiva, com a melhor sensibilidade e valor preditivo negativo entre todos os parâmetros analisados (93% e 98%, respectivamente; chance relativa (*relative hazard*) de 16,8, P = 0,006)<sup>24</sup>.

A TWA se mostrou muito eficiente como estratificador de risco nos pacientes pós-infarto do miocárdio com FEVE  $\leq$  30%, independente do estágio da doença. Desta forma, como método não invasivo, pode ser uma ferramenta importante na avaliação dos pacientes portadores de doença isquêmica.

### Indivíduos aparentemente saudáveis e população em geral

#### Adultos

A prevalência de TWA foi avaliada em repouso e durante o exercício em sujeitos aparentemente saudáveis (nenhum com medicação permanente), em um total de 48 indivíduos (idades 21-53 anos, 29 homens). Foram excluídas doenças cardíacas funcionais e estruturais através do histórico clínico e de avaliação por ECG de repouso e exercício, e ecocardiografia com Doppler. Surtos transitórios de TWA foram observados em 5 (10,4%) indivíduos. Foi registrada TWA sustentada em 2 (4,2%) sujeitos, porém apenas 1 (2,1%) se enquadrou em todos os critérios de positividade, e nenhum dos 48 indivíduos desenvolveu morbidade por arritmia durante o seguimento de 12-40 meses<sup>25</sup>. Um estudo mais amplo (110 sujeitos saudáveis, 20-75 anos, 76 homens) foi publicado no mesmo ano, com 5 (5%) sujeitos que tiveram teste positivo de TWA, 98 (89%) indivíduos com TWA negativa, e 7 (6%) com teste indeterminado de TWA. Novamente, não foi registrada nenhuma morbidade ou mortalidade por arritmia durante seguimento de 32  $\pm$  15 meses<sup>26</sup>.

#### Abaixo de 18

A TWA foi avaliada em 100 voluntários normais (8-17 anos, sem história de doença cardíaca, com exames clínicos e ECG de repouso normais). O ruído excessivo prejudicou o registro adequado de dados durante o exercício de 16 voluntários e o repouso de outros 24 voluntários, porém todos os outros 76 voluntários tiveram TWA negativa em repouso. Nove voluntários (11% dos testes válidos) tiveram alternância sustentada, todos com frequências cardíacas iniciais mais altas que os critérios adultos usuais: eles tiveram variação de 120 a 158 bpm, enquanto o limiar usual de frequência cardíaca inicial é menor ou igual a 110 bpm<sup>27</sup>.

#### População em geral

Um subestudo do FINCAVAS (*Finnish Cardiovascular Study*) descreveu a avaliação da TWA em uma coorte de 1.037 pacientes (61,4% homens, 58  $\pm$  13 anos), extraída de uma população geral, todos encaminhados para teste de stress por exercício. As indicações clínicas para o teste de exercício

incluía diagnóstico de doença cardíaca coronariana (46%), vulnerabilidade a arritmia induzida por exercício (18%), avaliação de capacidade de trabalho cardíaco (19%), adequação do tratamento para doença cardíaca coronariana (24%), levantamento de perfil de paciente antes de operação invasiva (13%) e avaliação após infarto do miocárdio (10%). A TWA induzida por exercício, com ponto de corte em  $47 \mu\text{V}$  ou  $65 \mu\text{V}$ , foi fortemente preditora de MSC (RR = 2,9, P = 0,02 e RR = 7,4, P < 0,001, respectivamente), bem como de morte cardiovascular (RR = 2,6, P = 0,01 e RR = 6,0, P < 0,001), produzindo excelentes valores preditivos negativos, ambos próximos de 98%<sup>28</sup>.

### Atletas

Jogadores de futebol amadores com e sem prolapso de valva mitral e sujeitos sedentários, pareados por idade (três grupos de 20 indivíduos), não tiveram qualquer teste positivo de TWA em protocolos normais de stress por exercício<sup>29</sup>. TWA e estudos eletrofisiológicos (EEF) também foram realizados em atletas de competição profissionais, de diversos esportes, tanto saudáveis (n = 48) quanto com arritmias importantes, porém sem patologia arritmogênica (n = 52). Nenhum atleta saudável teve teste positivo ou qualquer evento durante seguimento médio de 36 meses.

Por outro lado, 7 em 52 (13,5%) atletas com arritmias tiveram teste positivo de TWA, 5 dos quais também tiveram teste positivo de EEF para TV e 1 positivo para taquicardia supraventricular grave (o outro recusou-se a fazer EEF). No grupo de atletas arritmicos, todos os 42 testes negativos de TWA foram também acompanhados por EEF negativa, com exceção de um, especificamente em tratamento com amiodarona. Entretanto, este sujeito com TWA negativa/EEF positiva não teve nenhum evento durante seguimento de 25,3 meses<sup>30</sup>.

Estudo recente em atletas com arritmias ventriculares (n = 85, 61 homens) enfatizou a boa correlação entre resultados de TWA e EEF nessa população. Números semelhantes foram descritos para testes positivos de TWA (15 em 85, 18%), com menor frequência de testes negativos de TWA (57/85, 68%) e mais testes indeterminados (13/85, 14%). Todos os atletas com TWA positiva tiveram resultado de EEF positivo e todos os atletas com TWA negativa tiveram resultado de EEF negativo. Não se encontrou qualquer correlação entre resultados indeterminados de TWA e EEF. Com relação à ocorrência de eventos, atletas com TWA negativa não tiveram nenhum evento durante seguimento médio de 30 meses, porém 5 sujeitos com TWA positiva, bem como 2 sujeitos com TWA indeterminada, relataram eventos nesse prazo<sup>31</sup>.

A TWA poderá se tornar um bom estratificador de risco em indivíduos normais, porém ainda são necessários estudos mais aprofundados, com amostras de tamanhos adequados, para que se possa contar com dados confiáveis a respeito destas populações.

### Metodologias analíticas de TWA

A TWA é um exame que depende essencialmente da tecnologia usada, uma vez que as oscilações típicas de sua amplitude (com magnitude da ordem de poucos 1/50 mm

em ganho normal de 10 mm/mV) estão além da resolução visual do médico. Como mencionado no histórico, há diversas metodologias distintas de avaliação da TWA. Assim, a escolha da metodologia terá um impacto direto sobre os valores medidos e as limitações clínicas da TWA, mesmo que os diferentes algoritmos de TWA tenham desempenho clínico semelhante<sup>23,32</sup>. Esta seção tem a intenção de resumir os conceitos básicos, além de distinguir as características e as limitações clínicas das mais relevantes metodologias desenvolvidas para análise de TWA. Desta forma, foram considerados relevantes os dois únicos algoritmos de análise de TWA disponíveis comercialmente (método espectral e média modificada móvel) e as mais semelhantes metodologias de pesquisa (demodulação complexa e média intra-batimentos).

### Como é medida a TWA?

Relembrando a definição de TWA, o conceito básico é a frequência. Quando presente, a TWA ocorre sempre na metade da frequência cardíaca ou, em outras palavras, a uma frequência de 0,5 ciclo por batimento (cpb). Sempre que pensamos em detecção automática de TWA, esta é a única informação disponível *a priori*, uma vez que ninguém sabe de antemão se ela estará presente ou não, ou qual parte do complexo ST-T se alternará, ou mesmo que magnitude terá a alternância registrada. É bem parecido com sintonizarmos uma estação num rádio estéreo de carro: sabemos a frequência de rádio que interessa, mas não podemos prever se haverá qualquer informação relevante nela, ou apenas ruído.

A partir dessa característica distintiva da TWA - frequência fixa - pareceu bastante lógico (ou natural) que as primeiras formas de análise de TWA tenham se baseado no rastreamento dessa frequência de 0,5 cpb. Essa abordagem atualmente é encontrada no método espectral (SM) e na demodulação complexa (CD).

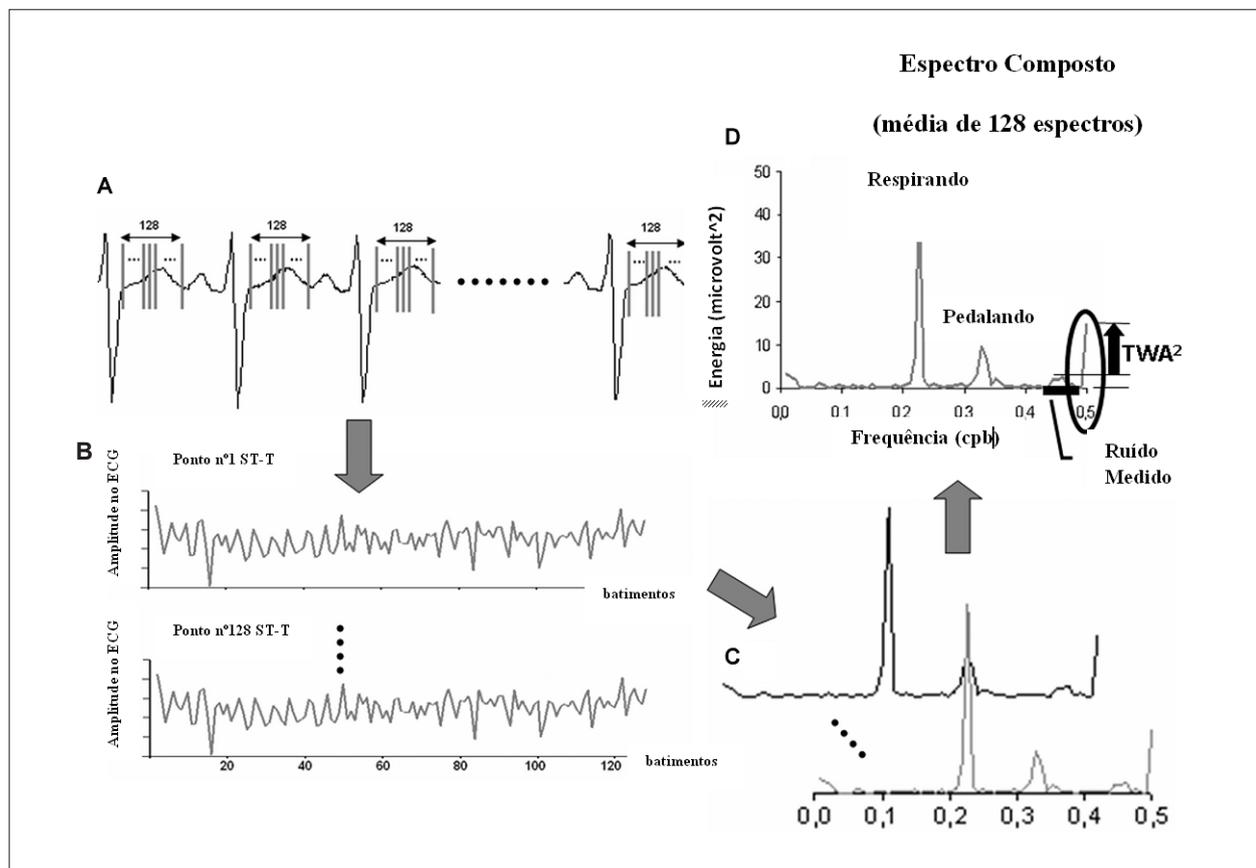
### Método espectral (SM - spectral method)

O SM mede flutuações da onda T através da computação de diferenças ponto a ponto entre 128 locais equidistantes no ST-T numa série de 128 batimentos consecutivos alinhados (já descartados os batimentos ectópicos e com ruído)<sup>33</sup>. Em outras palavras, há 128 tacogramas semelhantes àqueles usados na análise da variabilidade da frequência cardíaca. Depois, são computados 128 espectros de frequência (daí o nome da metodologia - SM), sendo calculada a média deles. O valor da TWA é então avaliado na frequência de 0,5 cpb (Fig.1). Em 1994, foi publicada pela primeira vez a adaptação dessa técnica a pacientes humanos<sup>34</sup>. Desde então, ela é o método de análise de TWA mais usado, com a mais ampla gama de aplicações.

### Demodulação complexa (CD - complex demodulation)

O método CD foi apresentado mais tarde que o SM<sup>36</sup>, como um algoritmo alternativo. Basicamente este método avalia somente a energia na vizinhança próxima da frequência de alternâncias de 0,5 cpb, ao invés de calcular as flutuações ao longo de uma ampla faixa de frequências, como faz o SM.

## Atualização Clínica



**Fig. 1** - As quatro etapas principais da metodologia SM. A) Seleção de 128 pontos equidistantes no complexo ST-T de uma série de 128 batimentos do ECG. B) Descrições gráficas da variação de amplitude ao longo dos 128 batimentos do ponto ST-T 1 ao ponto ST-T 128 (128 tacogramas). C) Cada tacograma tem seu espectro calculado pela Transformada de Fourier, em um total de 128 espectros. D) É calculada a média de todos os 128 espectros para criar um espectro composto. Desse espectro composto, é calculada a energia de alternância como sendo a energia em 0,5 cpb menos a média da energia de ruído medida. A amplitude de TWA correspondente é a raiz quadrada da energia de alternância<sup>35</sup>.

À medida que o campo de pesquisa de TWA amadureceu, uma nova família de algoritmos surgiu, todos baseados na comparação de padrões de batimentos. Essa abordagem atualmente é encontrada na média modificada móvel (MMA) e na média intra-batimentos.

### Média modificada móvel (MMA - *modified moving average*)

A MMA cria, recursivamente, dois padrões (modelos) de batimentos, a partir de qualquer sequência de batimentos válidos (sendo um padrão associado somente aos batimentos pares, e o outro aos batimentos ímpares). Para explicitar cada um dos padrões de batimentos o algoritmo iterativo é o seguinte: as diferenças de amplitude entre o padrão atual (de batimentos pares ou ímpares) e o próximo batimento válido (par ou ímpar) são medidas ao longo de diversos locais equidistantes no ST-T. Cada uma dessas diferenças é dividida em X partes iguais (onde X pode ser 8, 16, 32 ou 64) e a contribuição do batimento atual válido na atualização do batimento-padrão é então limitada a 1/X (chamado de fator de atualização ou fração limitante) das diferenças entre modelo e batimento (Fig.2). Finalmente, os valores da TWA são disponibilizados a cada 15 segundos, como a diferença entre

os dois padrões representativos (e continuamente atualizados) dos batimentos pares e batimentos ímpares<sup>37</sup>.

### Média intra-batimentos (IBA - *inrabeat average*)

O conceito e as características da média intra-batimentos (IBA) são muito semelhantes àqueles apresentados no método MMA. Sua marca distintiva é a repartição do complexo ST-T em três intervalos de tempo (T-inicial a T-pico - que inclui o segmento ST; T-pico a T-final; T-inicial a T-final) e a computação de valores distintos da TWA para cada um deles<sup>39-41</sup>.

### Fatores que modulam a TWA

#### Alterações fisiológicas e patofisiológicas

Achados iniciais obtidos em estudos de Holter afirmaram que a magnitude da TWA responde a flutuações circadianas e alterações fisiológicas<sup>40,42,43</sup>. Análises multivariadas de ECGs ambulatoriais de 24 horas, registrados em pacientes da base de dados do ensaio ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction* - Tônus Autonômico e Reflexos Após Infarto do Miocárdio), apontaram que níveis de TWA

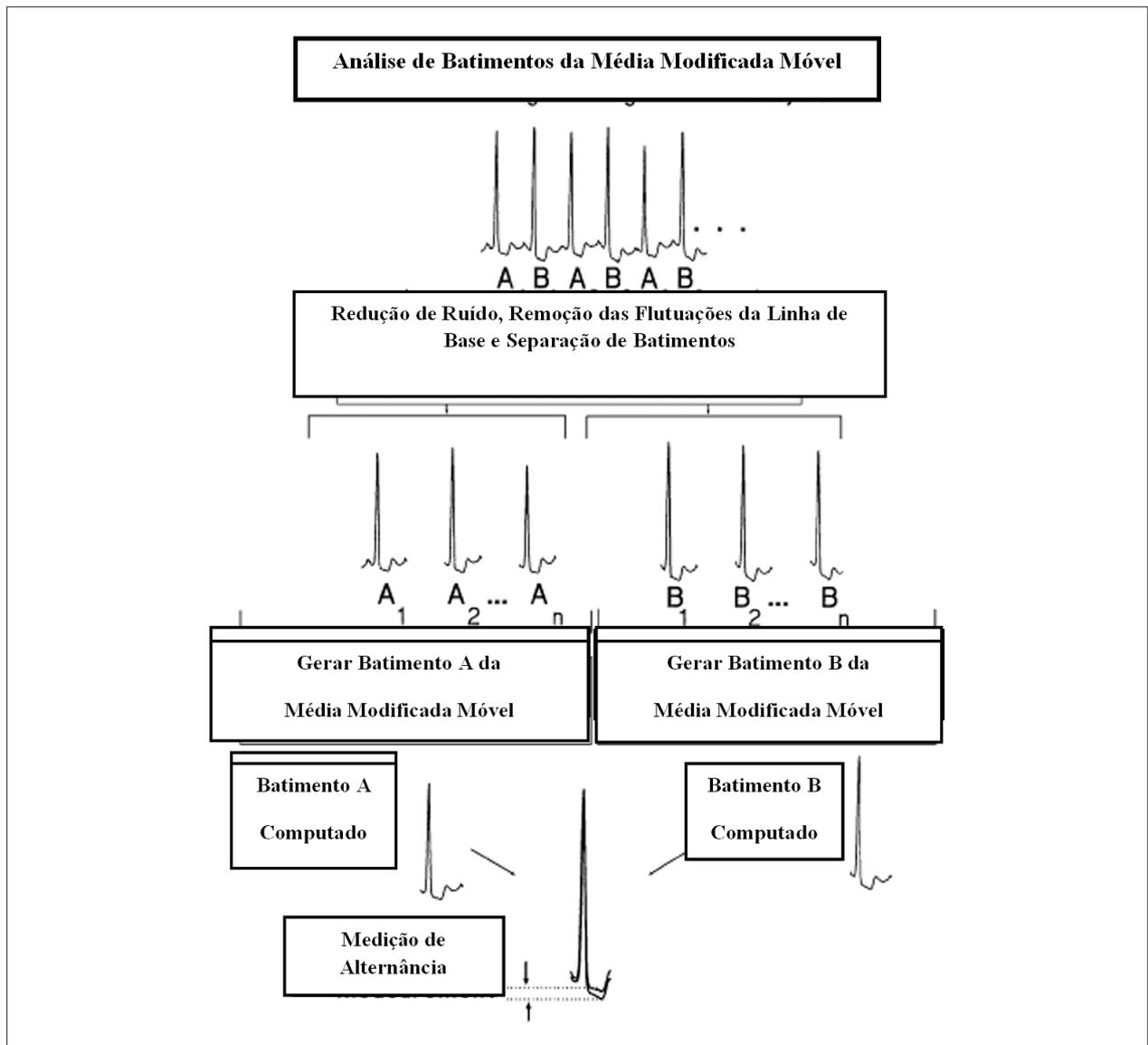


Fig. 2 - Ilustração das etapas principais do algoritmo MMA. Reproduzida da Figura 1 em Verrier RL et al (2003)<sup>38</sup>.

acima do percentil 75 às 8:00 h da manhã, ou na frequência cardíaca máxima (cerca de  $47 \mu\text{V}$ ) foram relacionados a chances mais altas de ataque cardíaco (FV documentada) ou de morte arritmica durante o período de seguimento (OR variou de 4,2 a 7,9, dependendo da derivação [eletrodo] e do período de tempo)<sup>38</sup>. Mais tarde, Stein e cols.<sup>44</sup> notaram que, na média, os níveis mais altos de TWA acompanharam o ciclo circadiano de aumento de risco de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, descobriu-se que níveis de TWA acima de  $47 \mu\text{V}$  estão associados a risco aumentado de MSC.

Sobre processos patológicos que afetam a magnitude de TWA, Shusterman e cols.<sup>40</sup> demonstraram um aumento na magnitude de TWA precedendo o início espontâneo de taquiarritmias ventriculares (TAV). Registros de Holter ( $n=59$ ) com TAV espontânea foram selecionados do banco de dados do ensaio clínico ESVM (*Electrophysiologic Study Versus*

*Electrocardiographic Monitoring* - Estudo Eletrofisiológico versus Monitoramento Eletrocardiográfico). Seus resultados mostram que a magnitude da TWA aumentou continuamente da linha basal até um pico de 25%, 10 minutos antes do evento. Pesquisadores do estudo TOVA (*Triggers of Ventricular Arrhythmias* - Deflagrações de Arritmias Ventriculares) também verificaram a existência de magnitude de TWA significativa antes do início de arritmia, usando eletrogramas<sup>45</sup>. Também foram registradas alterações temporais de TWA pós-infarto durante os primeiros 6 meses após o evento, provavelmente após remodelamento ventricular depois de infarto agudo do miocárdio<sup>46</sup>. Eventualmente, a TWA em níveis patológicos foi fortemente associada à denervação simpática cardíaca e à atividade nervosa simpática acelerada em pacientes com cardiomiopatia idiopática dilatada, em avaliação por exame com Iodo-123 (I-123) metaiodobenzilguanidina (MIBG) e ecocardiograma<sup>47</sup>.

## Atualização Clínica

Outros estudos investigaram os efeitos de stress mental agudo (por recapitulação de lembranças que induziram raiva ou por aritmética mental) sobre a TWA. Kop e cols.<sup>43</sup> concluíram que isso aumenta a amplitude da TWA em pacientes com CDI, com doença arterial coronariana documentada (n = 23), em frequências cardíacas mais baixas que as dos protocolos de exercício usados atualmente na avaliação de TWA<sup>43</sup>. Lampert e cols.<sup>48</sup> não somente registraram TWA aumentada devido a stress mental em pacientes com CDI (n = 33), mas também descobriu que as alterações da TWA se correlacionaram bem com alterações na frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e catecolaminas<sup>48</sup>, na mesma linha das evidências anteriores de que o stress mental altera tanto o comprimento de ciclo quanto a cessação de TV em pacientes com CDI sem isquemia<sup>49</sup>.

Finalmente, algumas influências externas também podem afetar a TWA. Estimulação da medula espinal (SCS) é usada atualmente em pacientes com angina não tratável e se cogita que ela tenha um efeito antiarrítmico sobre o substrato arritmogênico. O estudo dos padrões de TWA para avaliar alterações no substrato arritmico indica que pacientes que originalmente tiveram testes positivos de TWA de alta amplitude quando o estimulador estava desligado, experimentaram um rebaixamento dos valores de TWA (porém ainda com teste positivo de TWA) após 2 horas da SCS. Após 24 horas da SCS, todos os pacientes se tornaram TWA-negativos. Nesta amostra, todos os pacientes estavam já em pleno tratamento com beta-bloqueadores e nenhuma alteração da frequência cardíaca basal ou da condução atrioventricular foi observada em testes consecutivos de TWA. Esses achados sugerem um efeito de remodelamento dependente do tempo sobre o substrato arritmogênico (avaliado por TWA) independente de remoção simpática<sup>50</sup>.

Outra influência externa - choques de CDI durante teste de desfibrilação normal (n = 65 pacientes) - aumentou agudamente a magnitude da TWA, mediada em parte por estimulação simpática<sup>43</sup>. Além disso, são necessários estudos para demonstrar se esse aumento da TWA pode ser associado ao mecanismo mais comum de morte súbita em pacientes com CDI<sup>51</sup>, i.e., a dissociação eletromecânica pós-choque que se segue a uma TV/FV tratada. Sobre este tópico, um aspecto chave a ser considerado é que problemas no ciclo celular de cálcio - já associados à disfunção ventricular mecânica - são fortemente relacionados a *APD-alternans*<sup>4,14,15,17</sup>.

## Considerações finais

O papel prognóstico da TWA na estratificação de risco clínico é cada vez mais claro, mas ainda comporta algumas controvérsias. Por um lado, a literatura atualmente disponível apresenta fortes evidências de um bom desempenho prognóstico (notavelmente, seu valor preditivo negativo) em populações clínicas específicas, tais como doença cardíaca isquêmica, após IAM, cardiomiopatia não-isquêmica. A TWA também igualaria, ou teria exatidão prognóstica superior ao EEF em outras populações (por ex., atletas com arritmias). Por outro lado, o valor clínico da avaliação de TWA ainda é assunto para investigação mais profunda em muitos dos seus aspectos, particularmente: outras populações clínicas de relevância (p. ex., Chagas) devem ser estudadas; outros protocolos de estudo (p. ex., comparações entre a TWA em Holter e a TWA induzida por esforço ou estresse farmacológico) devem ser incluídos; as técnicas de cada metodologia de medição de TWA devem ser consideradas corretamente nos protocolos clínicos a serem delineados.

Os próximos passos na criação de novos protocolos e aplicações, na exploração mais profunda das possibilidades clínicas da TWA, ou no preenchimento das lacunas atuais na base de conhecimento da TWA, seguem uma direção: médicos e pesquisadores devem explorar melhor as características tecnológicas das diversas tecnologias disponíveis para avaliação da TWA disponíveis - cada uma com seus próprios pontos fortes e fraquezas - conscientes do fato de que os valores de TWA obtidos respondem a diversos outros fatores além de medicações.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

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

## Referências

1. Rubart D, Zipes P. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305-2315.
2. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other nonischemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316-320.
3. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events: Placing the risks into perspective: A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology - In collaboration with the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2007;115:2358-2368.
4. Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, et al. From pulsus to pulseless: The saga of cardiac alternans. *Circ Res* 2006;98:1244-1253.
5. Hering HE. Experimentelle studien an saugtieren uber das elektrokardiogram. *Zeitschrift fur experimentelle Pathologie und Therapie* 1909;7:363-378.
6. Adam DR, Akselrod S, Cohen RJ. Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis. *Comput Cardiol* 1981;8:307-310.
7. Martínez JP, Olmos S. Methodological principles of T wave alternans analysis: A unified framework. *IEEE Trans Biom Eng* 2005;52:599-613.

8. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: A solution to the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004;110:1885–1889.
9. Nearing BD, Verrier RL. Progressive increases in complexity of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation. *Circ Res* 2002;91:727–732.
10. Narayan SM, Bode F, Karasik PL, et al. Alternans of atrial action potentials during atrial flutter as a precursor to atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:1968–1973.
11. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, et al. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999;99:1385–1394.
12. Chauhan VS, Downar E, Nanthakumar K, et al. Increased ventricular repolarization heterogeneity in patients with ventricular arrhythmia vulnerability and cardiomyopathy: A human in vivo study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:79–86.
13. Selvaraj RJ, Picton P, Nanthakumar K, et al. Endocardial and epicardial repolarization alternans in human cardiomyopathy evidence for spatiotemporal heterogeneity and correlation with body surface T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:338–346.
14. Wilson LD, Wan X, Rosenbaum DS. Cellular alternans: A mechanism linking calcium cycling proteins to cardiac arrhythmogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1080:216–234.
15. Clusin WT. Mechanisms of calcium transient and action potential alternans in cardiac cells and tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1–H10.
16. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:301–308.
17. Hayashi H, Shiferaw Y, Sato D, et al. Dynamic origin of spatially discordant alternans in cardiac tissue. *Biophys J* 2007;92:448–460.
18. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator efficacy in patients with heart failure and left ventricular dysfunction (from the MADIT II Population). *Am J Cardiol* 2005;95:1487–1491.
19. Centers for Medicare and Medicaid Services. NCD for implantable automatic defibrillators. Publication Number 100-3, Manual Section Number 20-4, Version 3, Implementation Date: Jan 27, 2005. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewncd.asp?ncdid=20.4&ncdversion=3&basket=ncd%3A20%2E4%3A3%3AImplantable+Automatic+Defibrillators>. Accessed March 13, 2007.
20. Chan PS, Stein K, Chow T, et al. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:112–121.
21. 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;49:50–58.
22. 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 results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2268–2274.
23. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction - the refine study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275–2284.
24. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction – a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722–730.
25. Weber S, Tillmanns H, Waldecker B. Prevalence of T wave alternans in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26[Pt.I]:49–52.
26. Grimm W, Liedtke J, Muller H-H. Prevalence of potential noninvasive arrhythmia risk predictors in healthy, middleaged persons. *Ann Noninv Electrocardiol* 2003;8:37–46.
27. Cheung MMH, Davis AM, Cohen RJ, et al. T wave alternans threshold in normal children. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:424–427.
28. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J* 2007;28:2332–2337.
29. Koutlianos NA, Kouidi EJ, Metaxas TI, et al. Non-invasive cardiac electrophysiological indices in soccer players with mitral valve prolapse. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:435–441.
30. Furlanello F, Galanti G, Manetti P, et al. Microvolt T-wave alternans as predictor of electrophysiological testing results in professional competitive athletes. *Ann Noninv Electrocardiol* 2004;9:201–206.
31. Inama G, Pedrinazzi C, Durin O, et al. Microvolt T-wave alternans for risk stratification in athletes with ventricular arrhythmias: Correlation with programmed ventricular stimulation. *Ann Noninv Electrocardiol* 2008;13:14–21.
32. Cox V, Patel M, Kim J, et al. Predicting arrhythmia-free survival using spectral and modified-moving average analyses of T-wave alternans. *Pacin Clin Electrophysiol* 2007;30:352–358.
33. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110–121.
34. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235–241.4.
35. Garcia E de V. T-wave alternans: reviewing the clinical performance, understanding limitations, characterizing methodologies. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008; 13 (4): 401-20.
36. Nearing BD, Verrier RL. Personal computer system for tracking cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *J Appl Physiol* 1993;74:2606–2612.
37. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol* 2002;92:541–549.
38. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T-wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:705–711.
39. Shusterman V, Goldberg A. Tracking repolarization dynamics in real-life data. *J Electrocardiol* 2004;37:180–186.
40. Shusterman V, Goldberg A, London B. Upsurge in T-wave alternans and nonalternating repolarization instability precedes spontaneous initiation of ventricular tachyarrhythmias in humans. *Circulation* 2006;113:2880–2887.
41. Lampert R, Soufer R, McPherson CA, et al. Implantable cardioverter-defibrillator shocks increase T-wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1–6.
42. Verrier RL, Nearing BD, Kwaku KF. Noninvasive sudden death risk stratification by ambulatory ECG-based T-wave alternans analysis: Evidence and methodological guidelines. *Ann Noninv Electrocardiol* 2005;10:110–120.
43. Kop WJ, Krantz DS, Nearing BD, et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. *Circulation* 2004;109:1864–1869.
44. Stein PK, Sanghavi D, Domitrovich PP, et al. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEsus study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 Jun 12 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01225.x.
45. Armondas AA, Albert CM, Cohen RJ, et al. Utility of implantable cardioverter defibrillators electrograms to estimate repolarization alternans preceding a tachyarrhythmic event. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:594–597.
46. Oliveira MM, Fiarresga A, Pelicano N, et al. Temporal variations in microvolt T-wave alternans testing after acute myocardial infarction. *Ann Noninv Electrocardiol* 2007;12:98–103.
47. Harada M, Shimizu A, Murata M, et al. Relation between microvolt-level T-wave alternans and cardiac sympathetic nervous system abnormality using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;92:998–1001.

## Atualização Clínica

---

48. Lampert R, Shusterman V, Burg MM, et al. Effects of psychologic stress on repolarization and relationship to autonomic and hemodynamic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:372–377.
49. Lampert R, Jain D, Burg MM, et al. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2000;101:158–164.
50. Ferrero P, Castagno D, Massa R, et al. Spinal cord stimulation affects T-wave alternans in patients with ischaemic cardiomyopathy: A pilot study. *Europace* 2008;10:506–508.
51. Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, et al. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators – the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1323–1328.