

Alternância Elétrica da Onda T: bases eletrofisiológicas e aplicações clínicas baseadas em evidências

Paulo Roberto Benchimol Barbosa¹, José Barbosa Filho², Alfredo de Souza Bomfim³, Eduardo Corrêa Barbosa⁴,
Sílvia Helena Cardoso Boghossian⁵, Ricardo Luiz Ribeiro⁵, Henrique H Veloso⁶ e Paulo Ginefra⁷

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Universidade Gama Filho

Palavras-chave: Microalternância da onda T, Morte súbita cardíaca, Reentrada, Potencial de ação cardíaco, Eletrocardiograma

Resumo

O presente estudo faz uma revisão dos conceitos de alternância cardíaca, com enfoque na alternância elétrica em microvoltagem da amplitude da onda T (MAOT). Apresenta uma perspectiva histórica e faz uma revisão dos recentes avanços no campo da eletrofisiologia cardíaca, com o objetivo de elucidar não somente os mecanismos responsáveis pela manifestação da MAOT no eletrocardiograma de superfície, mas também apresentar evidências experimentais *in vitro* e *in vivo* que associam a MAOT às arritmias cardíacas por fenômeno de reentrada. Finalmente, faz uma revisão dos estudos clínicos prospectivos que identificam a MAOT como preditor independente de arritmias cardíacas potencialmente fatais, e propõe diretrizes baseadas em evidências clínicas para a utilização da MAOT na avaliação de risco de arritmias cardíacas em indivíduos com doença estrutural cardíaca.

Introdução

A morte súbita de origem cardíaca (MSC) por arritmias ventriculares sustentadas ainda é considerada um dos grandes problemas em saúde pública no mundo contemporâneo e corresponde a cerca de 50% de todas mortes de origem

cardiovascular. Nos Estados Unidos^{1,2}, estatísticas indicam que cerca de 350 mil indivíduos morrem subitamente por ano, (aproximadamente cada 3 por 2000 da população) e espera-se que esta estimativa cresça progressivamente com o envelhecimento da população e porque o controle adequado dos fatores de risco cardiovascular ainda está longe de ser alcançado.

No Brasil, as estatísticas referentes à incidência, à prevalência e à distribuição geográfica da MSC ainda são limitadas. Entretanto, se somados o número de óbitos por cardiopatia isquêmica³ aos de causas mal definidas registrados anualmente pelo Sistema Único de Saúde, totalizando 215000 por ano, pode-se inferir que esta incidência deve ser elevada, constituindo fator de impacto tanto na sobrevida quanto na vida produtiva da população⁴. Paradoxalmente, avanços significativos obtidos na terapia preventiva da MSC nos últimos anos (mormente no que tange as taquiarritmias ventriculares com o desenvolvimento dos cardioversoresdesfibriladores implantáveis (CDI)⁵⁻⁷ e de terapias médicas específicas, como bloqueadores da enzima de conversão da angiotensina⁸, betabloqueadores^{9,10}, antagonistas da aldosterona^{8,11}, amiodarona¹², entre outros), não se acompanha de avanços paralelos no desenvolvimento de métodos diagnósticos eficazes, razão pela qual a parada cardíaca e a MSC ainda atinge níveis epidêmicos.

Os gastos pelo sistema de saúde pública dos Estados Unidos (Medicare) com a aplicação dos critérios

1 Doutor em Ciências pela COPPE/UFRJ, Professor de Medicina, UGF

2 Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, Professor de Medicina, UGF

3 Doutor em Ciências pela FCM/UERJ

4 Mestre em Cardiologia pela FCM/UERJ, Professor Assistente de Cardiologia, FCM/UERJ

5 Mestre em Cardiologia pela FCM/UERJ

6 Doutor em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina e Professor Substituto de Cardiologia da UERJ

7 Livre Docente em Cardiologia pela UFF

MUSTT¹³ / MADITII¹⁴ para o implante de CDI deverão aumentar dramaticamente, mesmo que somente um em cada nove pacientes com tais critérios realmente se beneficie do implante do desfibrilador. Neste sentido, é urgente a necessidade de se desenvolver uma ferramenta diagnóstica não-invasiva e de baixo custo com o objetivo de reduzir a carga financeira sobre o sistema de saúde e que seja clinicamente eficaz.

A maioria dos marcadores não-invasivos para a estratificação de risco de arritmia, tais como fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), potenciais tardios da ativação ventricular (PTAV) e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) apresentam baixo valor preditivo positivo tanto isoladamente quanto em combinação⁷. Por outro lado, o estudo eletrofisiológico invasivo (EEI) ainda, em muitas instituições, é considerado padrão-ouro para a estratificação de risco de MSC, e é fundamentado no conceito de que os eventos arrítmicos que precedem a MSC consistem basicamente em determinados padrões de extra-sístoles ou ciclos de extra-sístoles ventriculares. Paralelo às limitações intrínsecas do referido método e seu elevado custo, como uma ferramenta para investigação da população como um todo, o EEI demonstra limitado valor prognóstico para a estratificação de arritmias ventriculares em determinadas populações, como na insuficiência cardíaca associada à cardiomiopatia dilatada^{15,16}.

Uma recente implementação heterodoxa da eletrocardiografia de alta resolução tem apontado para a análise da repolarização como marcador de risco de MSC. Variações cíclicas da amplitude e da duração da repolarização (observadas em nível celular) são expressas no eletrocardiograma de superfície (ECG) como variações batimento-a-batimento da amplitude do segmento ST e da onda T. Com ênfase nas variações da amplitude da onda T, fenômenos cíclicos associados a repolarização ventricular têm sido detectados e quantificados de maneira reprodutível, em ambientes clínicos e experimentais, e consistentemente correlacionados a arritmias ventriculares reentrantes, com significativo valor prognóstico para MSC¹⁷⁻²¹. São denominados de forma abrangente de “alternância elétrica da repolarização” ou, de forma estrita, “alternância elétrica da onda T” (AOT). As pequenas variações da amplitude da onda T em microvolts, imperceptíveis, portanto, ao ECG convencional, têm sido denominadas de “alternância em microvoltagem da amplitude da onda T” ou “microalternância elétrica da onda T” (MAOT). Recentemente, a MAOT recebeu homologação do *Food and Drugs Administration*, órgão regulador do

sistema de saúde estadunidense, na modalidade de ferramenta para a avaliação prognóstica de taquiarritmias ventriculares e MSC²².

O objetivo desse trabalho é rever as bases eletrofisiológicas da MAOT, ao ECG, como uma ferramenta eficaz para a avaliação de indivíduos com alto risco de MSC, particularmente aqueles que se beneficiarão de CDI, e evidências de aplicação clínica de estudos prospectivos controlados ao nível de microvoltagem, incluindo princípios de instrumentação, detecção e quantificação, acumulados nos últimos dez anos.

Perspectiva histórica e desenvolvimento de métodos consistentes para a identificação da alternância elétrica da Onda T

Define-se alternância cardíaca como a variação batimento-a-batimento de expressões mecânicas e/ou elétricas da atividade cardíaca, que se alternam entre batimentos normais consecutivos em duração, amplitude, forma ou intensidade. Diferentes formas de alternância cardíaca descritas na literatura estão apresentadas no Quadro 1. A alternância da duração do ciclo cardíaco, por exemplo, é um tipo de alternância que, associada ou não à alternância da amplitude do pulso arterial, é observada tanto em indivíduos idosos saudáveis²³ quanto na insuficiência cardíaca²⁴, denominada de arritmia sinusal não-respiratória.

A AOT é um tipo de alternância cardíaca na qual a forma, a amplitude, e/ou a polaridade da onda T variam, alternadamente, a cada par de batimentos consecutivos (Figura 1). É importante distingui-la da alternância elétrica aparente, que resulta da alternância da rotação do eixo elétrico do coração, observado em casos de derrame pericárdico. Não obstante, usualmente são discriminadas em duas categorias distintas: AOT macroscópica e AOT microscópica (ou MAOT). A AOT macroscópica é um fenômeno observado no ECG durante episódios da angina variante de Prinzmetal, ou durante a oclusão coronariana induzida por angioplastia transluminal percutânea²⁵. Em animais de laboratório, a AOT macroscópica pode ser observada durante a isquemia miocárdica induzida por oclusão arterial coronariana, sendo considerada índice de vulnerabilidade miocárdica para fibrilação ventricular²⁶. Apresenta dois padrões distintos de resposta, relativos ao tempo de início da oclusão coronariana: 1) Poucos minutos após a oclusão da artéria principal, a alternância da amplitude da onda T pode ser detectada visualmente em traçados eletrocardiográficos convencionais, sem alterações de polaridade; e 2) após a remoção da oclusão, e

Quadro 1

Formas de Alternância Cardíaca

Propriedade	Método de Detecção	Apresentação	Mecanismo Subjacente
Alternância Mecânica			
Alternância do inotropismo cardíaco	Análise quantitativa do pulso arterial periférico	Alternância da forma de onda do pulso de pressão arterial	Alternância da forma de contração do coração
Alternância Elétrica			
Alternância de propriedade cronotrópica / dromotrópica do miocárdio	Eletrocardiograma de superfície	Alternância da amplitude de ativação ventricular (complexo QRS)	Alternância da velocidade de ascensão (fase zero) do potencial de ação cardíaco
Alternância de propriedade cronotrópica / dromotrópica do miocárdio	Eletrocardiograma de superfície	Alternância da amplitude do segmento ST	Alternância da amplitude do potencial de ação (overshoot)
Alternância de propriedade cronotrópica / dromotrópica do miocárdio	Eletrocardiograma de superfície	Alternância da amplitude da onda T	Alternância da duração do potencial de ação cardíaco
Alternância de propriedade cronotrópica / dromotrópica do miocárdio	Eletrocardiograma de superfície	Alternância da condução A.V./ feixe de His	Bloqueio A-V; 2:1; bloqueio de ramo alternante durante ritmo sinusal
Alternância de propriedade batmotrópica/ do miocárdio	Análise espectral da variabilidade dos intervalos RR	Alternância da frequência cardíaca	Bigeminismo sinusal? Alternância da duração dos intervalos RR durante o ritmo sinusal com ondas P normais
Alternância de propriedade batmotrópica/ do miocárdio	Eletrocardiograma de superfície	Bigeminismo ventricular / supraventricular	Alternância de arritmias cardíacas. Alternância da origem do batimento cardíaco

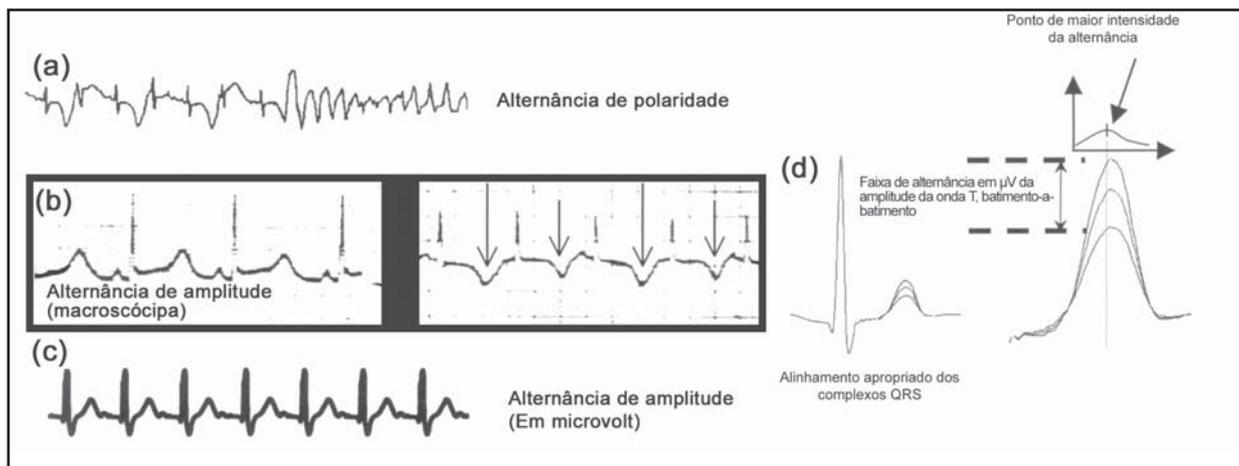


Figura 1

Formas de alternância da onda T observadas na prática clínica. No painel (a), alternância de polaridade da onda T, precedendo surto de taquicardia polimórfica na síndrome do QT longo congênito. No painel (b), caso de macroalternância da amplitude da onda T durante episódio de isquemia miocárdica (painel à direita), onde se observa aumento da frequência cardíaca e prolongamento do intervalo QT. No painel (c), caso de

microalternância da amplitude da onda T, onde variações da amplitude são invisíveis. No painel (d), observa-se alinhamento adequado dos complexos QRS e sobreposição de onda T com diferentes amplitudes. No gráfico, a marca identifica o ponto relativo à onda T (abaixo) onde se verifica maior amplitude da alternância, que coincide com a alça ascendente, ou seja, região de maior vulnerabilidade. (gentilmente cedido por Cambridge Heart Inc., Massachusetts, EUA)

vários segundos após um período de *washout*, a amplitude da onda T alterna-se com mudança de polaridade, em um padrão repetitivo “*plus-minus*”, que se observa por vários minutos e gradualmente desaparece.

A MAOT, por sua vez, corresponde a alternâncias sutis da amplitude da onda T no ECG, em microvolts, a qual é virtualmente indetectável em traçados eletrocardiográficos convencionais.

Hering foi o primeiro a descrever um padrão eletrocardiográfico de alternância cardíaca em mamíferos²⁷. O cientista britânico Thomas Lewis²⁸ descreveu a alternância cardíaca em corações normais, como função do aumento da frequência cardíaca, bem como em corações doentes. O estudo epidemiológico realizado por Kalter e Schwart²⁹, em 1948, identificou prevalência de AOT macroscópica em cerca 0,08% dos ECGs de rotina. A baixa prevalência observada poderia representar tanto a resolução limitada para se avaliar pequenas variações de amplitude da onda T em traçados convencionais, quanto a diversidade de quadros clínicos avaliados pelos autores.

A AOT permaneceu por cerca de 75 anos como uma curiosidade acadêmica³⁰, sendo um sinal clínico de valor limitado. O desenvolvimento de técnicas e sistemas de processamento de sinais possibilitou não somente a sua quantificação precisa, mas também dos níveis elevados de reprodutibilidade.

Adams et al.³¹, em 1982, descreveram pela primeira vez a MAOT, empregando técnicas digitais. Em 1984, Adams et al.³² descreveram pela primeira vez a flutuação batimento-a-batimento, em microvolts, da amplitude da repolarização, registrado de mapas epicárdicos, durante estudo eletrofisiológico invasivo, obtendo uma associação significativa entre um índice de MAOT e a susceptibilidade para fibrilação ventricular (FV). Diversos estudos subseqüentes foram direcionados para o estabelecimento de métodos para a quantificação da MAOT e sua aplicação prática. Um desses métodos será discutido, a seguir:

Descrição do método

No domínio da frequência, os métodos de detecção da MAOT são baseados na decomposição espectral de uma série batimento-a-batimento da amplitude da onda T, estimados pela análise de Fourier^{17,33}, e se tornaram os mais populares entre os estudos prospectivos envolvendo MAOT. Basicamente, empregam a magnitude ao quadrado da amplitude dos

harmônicos espectrais (ou espectro de potência) extraída da série batimento-a-batimento da amplitude da onda T. Uma vez que a unidade de tempo da série é o próprio batimento, emprega no domínio da frequência a unidade de ciclo-por-batimento. A alternância da amplitude da onda T a cada batimento subseqüente pode ser facilmente quantificada, medindo-se a amplitude do pico espectral na frequência de 0,5 ciclo-por-batimento, a qual é uma expressão direta da amplitude da alternância elétrica (Figura 2). Por ser quantificada na unidade de ciclo-por-batimento, sugere-se o emprego do neologismo “domínio da batimentoquência” em vez de “domínio da frequência” para definir o domínio da transformação espectral em que se quantifica a alternância, uma vez que, rigorosamente, as medidas de tempo empregadas são o próprio batimento, em substituição às medidas de tempo convencionais. Devido a influências de condições ambientais sobre a medida da MAOT, a presença de um ruído de base reduzido, mas não desprezível, pode afetar a sua quantificação. A avaliação do ruído espectral é feita calculando-se a média e o desvio-padrão de uma região constituída de alguns componentes espectrais, longe da região de alternância, e comparada ao pico espectral para assegurar a validação da medida.

Baseados neste método, dois índices são considerados rotineiramente para quantificar a MAOT: a) a alternância cumulativa da voltagem (*the cumulative alternans voltage*), medida em microvolt) é definida como a raiz quadrada da diferença da amplitude do pico a 0,5 ciclo-por-batimento com o ruído médio (valores acima de 10 μ V são considerados anormais), e b) a razão de alternância (*alternans ratio*, medida unidade arbitrária) definida como a alternância de pico normalizada (ou a amplitude do pico a 0,5 ciclo-por-batimento menos o ruído médio e, a diferença, dividida pelo desvio-padrão do ruído). A razão de alternância é um índice muito prático uma vez que representa valores normalizados de uma distribuição gaussiana. Valores acima de três unidades são considerados anormais.

A análise de autocorrelação³⁴, as técnicas de demodulação complexa³⁵ e a análise autorregressiva³⁶ são ferramentas promissoras. A estimação do espectro de máxima entropia é um método alternativo à estimação espectral pelo método de Fourier³⁷. Entretanto, a padronização do algoritmo e as definições dos limites de normalidade ainda são necessárias.

Com o objetivo de avaliar a eficácia diagnóstica e prognóstica dos métodos de quantificação,

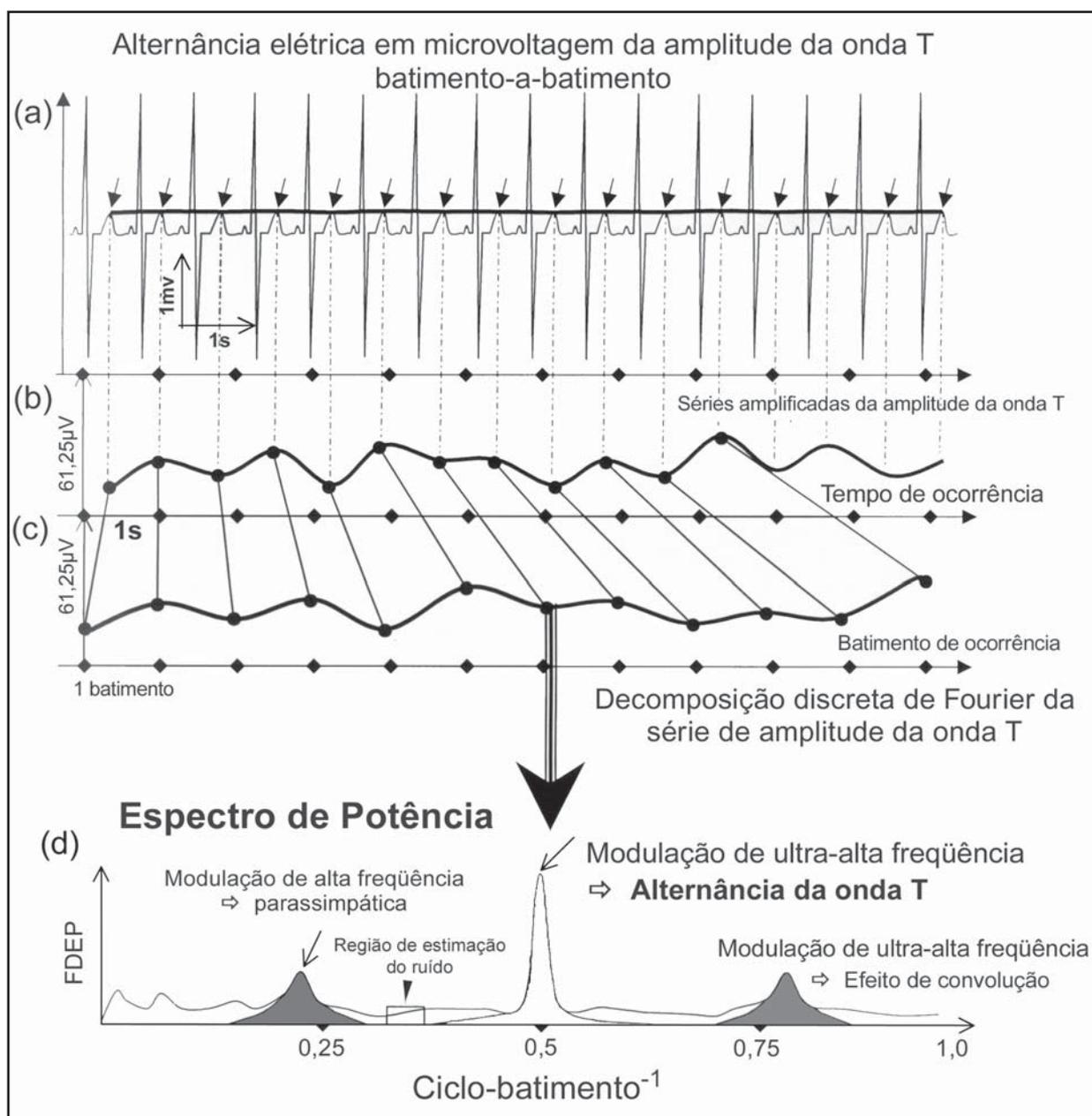


Figura 2

Diagrama esquemático para a extração de variáveis de alternância elétrica da onda T. No painel (a) estão dispostos os batimentos consecutivos em que são medidas as amplitudes da onda, dispostas exatamente em seus instantes de ocorrência, amplificadas no painel (b). No painel (c), os valores estão dispostos em seqüência de batimentos (batimento de ocorrência) e, desta série, é calculado o espectro de potência (painel (d)). A região de alternância é facilmente identificada ao centro do espectro (frequência 0,5 ciclo por batimento), com a respectiva amplitude espectral. Para informações sobre a caracterização espectral da amplitude de alternância, vide texto.

diversos estudos clínicos correlacionaram a MAOT com a ocorrência de FV em indivíduos submetidos à angioplastia coronariana²⁵, durante episódios de angina variante de Prinzmetal^{38,39}, na síndrome do QT longo^{34,40}, na doença arterial coronariana (DAC)¹⁴, nos distúrbios hidroeletrólíticos^{41,42}, na presença de tônus simpático alterado^{41,43,44}, nas cardiomiopatias

hipertroóficas⁴⁵, isquêmicas⁴⁵, dilatadas⁴⁶ e hipertensivas⁴⁵. Estes estudos abrangem uma gama de aplicações clínicas no campo da MAOT. A seguir, serão abordados os mecanismos eletrofisiológicos subjacentes à MAOT.

Fisiopatologia e aplicação clínica da microalternância elétrica da Onda T

As alternâncias elétricas do coração são geralmente causadas por três diferentes mecanismos⁴⁷:

1) alternância da forma de onda do potencial de ação cardíaco (PAC); 2) excitação de populações de fibras cardíacas distintas, alternadamente, em batimentos seqüenciais; e 3) deslocamento espacial do coração dentro da caixa torácica.

MAOT induzida por isquemia miocárdica é, por exemplo, um sinal de heterogeneidade local da repolarização que, por sua vez, em contrapartida, é causada por alternâncias localizadas da forma de onda dos PAC, particularmente duração⁴⁸⁻⁵⁰ e contorno⁵⁰. Em outras palavras, a MAOT resulta de uma intermitência no tempo e no espaço da repolarização ventricular⁵¹. Inicialmente, a alternância da amplitude da porção do “domo” dos PAC epicárdicos (fases 2 e 3) durante a isquemia miocárdica era considerada responsável pelo padrão alternante da amplitude da onda T, ao ECG. Caracteristicamente, a alternância batimento-a-batimento, em microvolts, da amplitude da onda T é geralmente máxima durante a primeira metade da onda T, período que corresponde às fases 2 e 3 do PAC¹⁷.

Por outro lado, a MAOT induzida por isquemia está consistentemente presente dentro da região isquêmica, não sendo observada no tecido normal que envolve a região, na mesma FC⁴⁹. Como consequência da limitada expressão elétrica de regiões isquêmicas focais, flutuações locais da repolarização são detectadas na superfície, na forma

de oscilações de baixa amplitude da onda T. Curiosamente, observa-se que, em nível celular, a alternância da amplitude do PAC está associada à alternância do segmento ST, enquanto a alternância da derivada máxima da fase zero do PAC corresponde à alternância da amplitude do complexo QRS⁵².

O mecanismo mais aceito, entretanto, como explicação para a MAOT e que encontra bases eletrofisiológicas consistentes e reproduzíveis é a alternância da duração do PAC. A alternância do PAC ocorre quando a inclinação da curva de restituição, definida como a função da duração do PAC pelo intervalo diastólico imediatamente precedente, excede a unidade⁵³ (Figura 3). Portanto, a MAOT depende da FC instantânea, no momento em que a taxa de variação da curva de restituição tende a ser mais inclinada. De fato, a MAOT é observada geralmente na FC acima de 110bpm em indivíduos normais^{54,55}, mas se desencadeada na FC menor do que 100bpm é um indicador da presença de substrato arritmogênico.

A alternância da duração do PAC inicia-se com o acúmulo da concentração de Ca^{++} intracelular, quando ocorre aumento de 34% do Ca^{++} diastólico. Durante o período de alternância, observam-se variações cíclicas e alternadas da taxa de ascensão da corrente de Ca^{++} intracelular, que se correlaciona diretamente com a duração do PAC^{56,57}. Alternadamente, a concentração de Ca^{++} intracelular aumenta devido à baixa recaptção, enquanto a liberação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático pouco se altera. Assim, a alternância da duração do

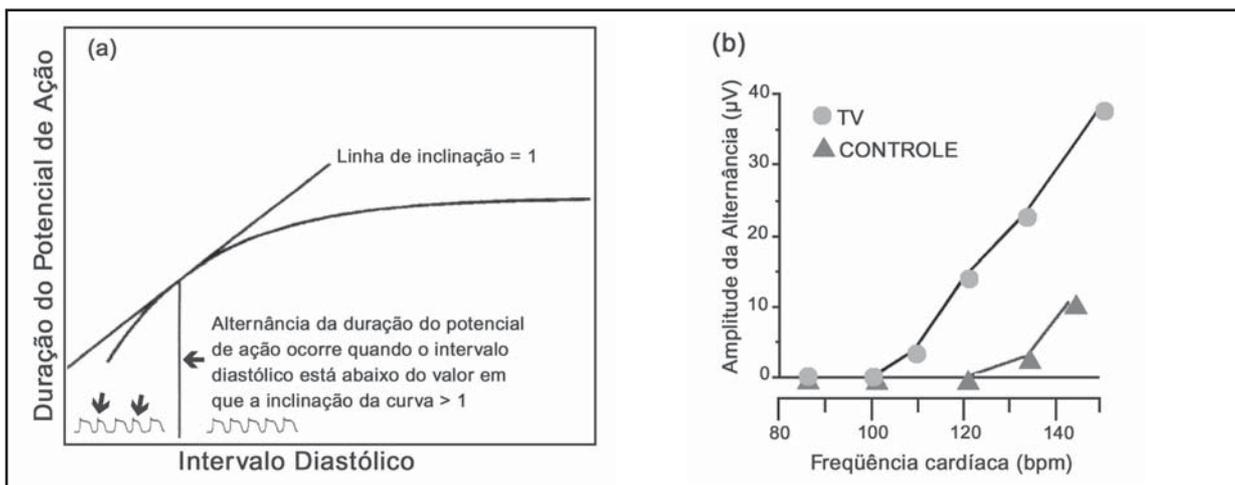


Figura 3

Função de restituição no painel (a) e gráfico da frequência cardíaca (FC) alvo para a indução de alternância da onda T no painel (b). A alternância do potencial de ação é observada quando a sua duração se iguala à duração do intervalo diastólico imediatamente precedente (inclinação=1). Observa-se que a FC-alvo para a indução de alternância é mais alta para indivíduos-controle normais. TV – grupo taquicardia ventricular. (gentilmente cedido por Cambridge Heart Inc., Massachusetts, EUA).

PAC assemelha-se a um bloqueio 2:1 no mecanismo de transporte de Ca^{++} intracelular (Figura 4).

Fibras miocárdicas localizadas em regiões endocárdicas são mais susceptíveis à alternância do que as epicárdicas, bem como as localizadas na ponta do ventrículo esquerdo (território do ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda) em relação às regiões basais (território do ramo circunflexo da artéria coronária esquerda).

Os mecanismos que iniciam a FV ou a taquicardia ventricular (TV) têm sido classicamente associados a distúrbios da ativação (despolarização). Baseando-se na teoria convencional do mecanismo de reentrada, a arritmia é iniciada por um bloqueio unidirecional com propagação do impulso em outra direção. O bloqueio unidirecional é atribuído à condução anisotrópica, ou seja, diferenças direcionais na velocidade de condução, a qual leva o impulso despolarizante a escolher o caminho de menor resistência, reduzindo a segurança da propagação⁵⁸. Este padrão de condução é o responsável pelo "zig-zag" da ativação elétrica no miocárdio lesado, sendo considerado o substrato dos potenciais tardios da ativação ventricular, observados em 35% a 55% dos pacientes com cardiopatia isquêmica e com elevado valor

prognóstico para arritmias ventriculares potencialmente fatais^{59,60}.

Duas teorias procuram explicar os mecanismos pelos quais a MAOT está relacionada à arritmogênese. A primeira teoria está baseada no fato de que a alternância da duração da repolarização provoca dispersão de refratariedade, causada pelo prolongamento heterogêneo da duração dos PAC, favorecendo a reentrada. A dispersão da repolarização entre fibras adjacentes impede que miócitos com tempos de recuperação prolongados sejam excitados no batimento seguinte após o primeiro batimento, sendo responsável pelo padrão 2:1 observado no ECG. Na segunda, alternâncias localizadas da duração dos PAC ocorrem em regiões onde a recuperação da excitabilidade está atrasada ou retardada, provocando uma fragmentação da frente de onda de ativação, bloqueios de condução evanescentes ou funcionais, e reentrada. Entretanto, uma correlação entre potenciais tardios da ativação ventricular e MAOT ainda precisa ser consistentemente estabelecida.

Pastore et al.⁴⁹ demonstraram que alternâncias da duração do PAC induzidas por estimulação artificial com frequência elevada não são uniformes através

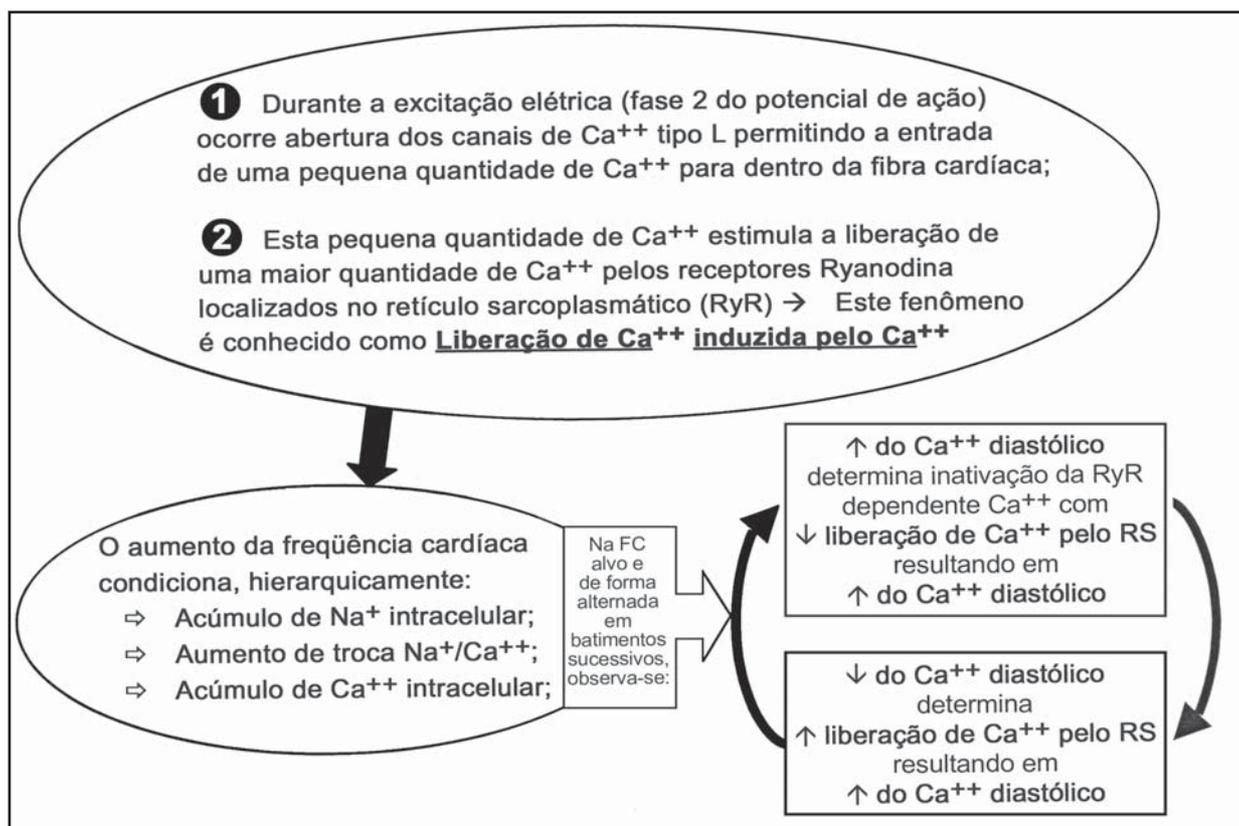


Figura 4 Diagrama do mecanismo de transporte de cálcio intracelular durante a atividade elétrica (potencial de ação).

do miocárdio, exibindo em determinadas regiões um desvio de fase de 180° , o qual constitui o fenômeno denominado alternância discordante. Nesta segunda teoria, os gradientes regionais dos PAC durante as fases 2 e 3, os quais se alternam em amplitude e direção, batimento-a-batimento, são a base eletrofisiológica para a MAOT ao ECG. Assim, sob estresse cronotrópico ou metabólico, as fases 2 e 3 do PAC desenvolvem alternância em amplitude e duração, a qual na presença de barreiras estruturais ou funcionais se expressa em alternância da repolarização espacialmente discordante. O gradiente de repolarização induzido pela alternância discordante é suficiente para produzir bloqueio unidirecional e reentrada, principalmente na presença de barreiras fixas, onde gradientes espaciais induzem TV monomórfica⁶¹, enquanto na presença de obstáculos funcionais induzem FV ou TV polimórfica⁶².

As bases eletrofisiológicas da MAOT são, portanto, associadas aos seguintes eventos: 1) a homeostase intracelular de Ca^{++} , uma vez que o íon influencia significativamente tanto a duração do PAC quanto a duração e a intensidade da contração⁶³; 2) os canais de potássio dependente de ATP^{52,64-66}; e 3) o acoplamento intercelular⁶¹. Resumidamente, a excitação normal da fibra miocárdica provoca abertura dos canais de Ca^{++} tipo L voltagem-dependente, causando um influxo de pequena quantidade de Ca^{++} , o qual, por sua vez, ativa o influxo de cálcio induzido pelo cálcio via retículo sarcoplasmático (RS). Durante o relaxamento da fibra, Ca^{++} é captado para RS pela Ca^{++} ATPase e retirado da fibra pela bomba Na^+-Ca^{++} . A presença de um transiente de restituição de cálcio alterado, envolvendo retardo na recaptção/redistribuição para o RS, e a reduzida liberação de Ca^{++} pelos receptores ryanocina são tidos como os fundamentos da alternância da duração dos PAC e da MAOT⁶⁷ (Figura 4). A presença de um gradiente epicárdico-endocárdico, referente à sensibilidade dos canais de potássio dependente de ATP durante o episódio isquêmico, é igualmente relacionado à MAOT em nível celular⁶³. A redução do acoplamento intercelular induzido por isquemia⁶⁸, por distúrbios locais no equilíbrio iônico^{68,69} e do equilíbrio ácido-base⁷⁰ são responsáveis pela excitabilidade não-homogênea dentro de regiões afetadas e condiciona ao desenvolvimento do padrão de alternância discordante, precursor de reentrada.

A estimulação simpática geralmente acentua MAOT²⁵ e é condicionada, em ambientes clínicos, por testes provocativos apropriados. Os mecanismos pelos quais os agentes simpatomiméticos podem afetar a alternância

elétrica da repolarização, além daqueles vinculados à curva de restituição, ainda estão indefinidos. Serão discutidos adiante, alguns aspectos relativos à aplicação da MAOT na prática clínica.

Aplicação clínica

No ECG, a teoria do ângulo sólido⁷¹ prevê que o potencial detectado por um eletrodo explorador sobre uma região do miocárdio é o produto de dois fatores: um fator geométrico, isto é, o ângulo sólido do eletrodo, e um fator não-geométrico, o qual é dependente de múltiplas variáveis eletrofisiológicas do músculo cardíaco⁷²⁻⁷⁴. A inter-relação entre a atividade elétrica e os fatores geométricos implica que distâncias menores do eletrodo à fonte geradora estejam acompanhadas de potenciais elétricos captados de maior amplitude e vice-versa. Portanto, a otimização da distância entre o eletrodo explorador e a fonte da atividade elétrica certamente maximizará a detecção de alterações sutis de determinado padrão de repolarização. Assim, teoricamente, derivações eletrocardiográficas mais próximas a regiões isquêmicas, as quais são fontes potenciais de alternância elétrica local, deverão fornecer níveis superiores de alternâncias em microvolts, do que os eletrodos mais distantes. Existe, de fato, uma relação linear entre a intensidade da alternância detectada em derivações precordiais esquerdas com aquelas detectadas de eletrocardiogramas intracavitários. Por outro lado, a intensidade da MAOT detectada em derivações precordiais pode ser 87% maior do que a detectada em derivações periféricas. Estes aspectos fundamentam as orientações para o registro da MAOT.

Devido à necessidade funcional de aumentar a FC instantânea para desencadear alternância elétrica, as aplicações clínicas da MAOT são condicionadas a testes provocativos que aumentam a resposta cronotrópica. Entre eles destacam-se testes de esforço ergométrico, estimulação cardíaca artificial e testes com estresse farmacológico. Baseados na análise das curvas ROC, Turitto et al.⁵⁵ foram capazes de determinar a FC ótima para a indução de MAOT. Comparando a taxa de início de MAOT em um grupo de 50 indivíduos com TV maligna e em um grupo-controle devidamente ajustado, os autores observaram que a FC-alvo de 115bpm, correspondia a 96% de especificidade e 100% de sensibilidade. Na prática, entretanto, considera-se que a MAOT detectada em repouso ou desencadeada por FC menor do que 110bpm é clinicamente relevante e classificada como resultado positivo. Por outro lado, MAOT ausente ou desencadeada à FC igual ou maior que 110bpm é considerada clinicamente insignificante, e

classificada como resultado negativo. Na ausência de critérios para MAOT, caso a FC-alvo não seja atingida, esta é classificada como resultado indeterminado, e pode ser decorrente de limitações físicas ou limitação farmacológica de se atingir a FC limiar. Extra-sístoles ventriculares frequentes ou ruídos de base elevados no ECG são também condições associadas a resultados indeterminados. Geralmente, resultados indeterminados são observados em, aproximadamente, 30% dos exames de MAOT.

Os equipamentos comerciais disponíveis utilizam as derivações XYZ de Frank para registrar o ECG e identificar a MAOT. O conceito de que um conjunto fechado de derivações ortogonais estrategicamente localizadas ao redor da parede torácica possa ser capaz de reter toda a energia das frentes de onda de ativação e repolarização, que variam no tempo e no espaço durante o ciclo cardíaco, constitui a base de sua aplicação. Um melhoramento substancial na detecção de MAOT é observado com a aplicação de derivações unipolares próximas às regiões miocárdicas onde o evento isquêmico é esperado, devido aos fatores geométricos relacionados à proximidade da região.

A estimulação atrial intracardíaca, segundo Rosenbaum et al.¹⁷, demonstrou eficácia significativa na previsão dos desfechos clínicos, quando comparada aos resultados de exames eletrofisiológicos invasivos. A natureza invasiva da estimulação atrial, como empregada pelos autores, tem aplicabilidade limitada na prática clínica. O teste de esforço utilizando o ciclo-ergômetro^{75,76}, por sua vez, representa uma alternativa não-invasiva eficaz para desencadear MAOT, que tem sido o mais empregado na prática clínica.

O terceiro método empregado para desencadear a MAOT é o teste com estresse farmacológico, no qual se utiliza a infusão de dobutamina ou isoproterenol por uma veia periférica em doses crescentes e progressivas, de forma comparável à utilizada na ecocardiografia para desencadear alterações segmentares de contratilidade, necessitando de maiores estudos para demonstrar a sua segurança e eficácia.

Um comentário sobre alguns aspectos demográficos e eletrocardiográficos mais relevantes, por fim, se faz necessário. Poucos estudos têm se devotado à avaliação do efeito de características demográficas sobre as variáveis empregadas na identificação de MAOT. Analisando uma coorte de 251 indivíduos com cardiopatia isquêmica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo <40%, Murphy et al.⁷⁷ identificaram em análise multivariada que o sexo

feminino (*odds ratio*=0,4; *p*=0,007), a idade (*odds ratio* =1,04/ano; *p*=0,007) e o uso de digoxina (*odds ratio*=2,5; *p*=0,006) foram preditores independentes de MAOT. Outro aspecto de relevância clínica é a capacidade do método de detectar MAOT em presença de bloqueio de ramo. A presença de bloqueio completo de ramo esquerdo reduz a especificidade da MAOT quando comparado ao bloqueio completo de ramo direito e ao distúrbio inespecíficos da condução intraventricular, como demonstrado por Osman et al.⁷⁸. Estudos analisando a influência da idade sobre a presença de MAOT ainda se fazem necessários.

Impacto da microalternância elétrica da Onda T na identificação de indivíduos com risco de morte súbita cardiogênica: estudos controlados realizados e em andamento

Estudos clínicos prospectivos que objetivaram correlacionar a MAOT com a previsibilidade de morte súbita de origem cardíaca ou arritmias ventriculares potencialmente fatais têm sido realizados, em diversas condições clínicas, nos últimos dez anos. Mais de 3000 indivíduos foram ou estão sendo acompanhados em estudos prospectivos e espera-se que este número cresça exponencialmente nos próximos anos. Estes estudos estão resumidos nos Quadros 2 e 3.

Desde o primeiro estudo prospectivo conduzido por Rosenbaum et al.¹⁷, a MAOT se mostra um método consistente para a avaliação do risco de arritmias ventriculares graves. Não obstante, estudos que demonstram o efeito de agentes farmacológicos, que conhecidamente reduzem o risco de arritmias e MSC pós-IAM, sobre a MAOT são ainda mais relevantes. Klingenheben et al.⁹, estudando o efeito de dois betabloqueadores (metoprolol e sotalol) sobre a MAOT induzida por estimulação elétrica atrial em indivíduos de alto risco, encontraram que a uma FC equivalente, estas medicações reduziram a voltagem da MAOT e converteram 16,7% dos exames de positivo em negativo (*p*=0,002). Uma vez que estas medicações reduzem a taxa de MSC, é válido argumentar se os agentes betabloqueadores exercem seus efeitos reduzindo a dispersão da repolarização, estabilizando a velocidade de condução ou ambos.

Hohnloser et al.²¹ em uma meta-análise de dois estudos clínicos previamente publicados com características MADIT II encontraram, em um seguimento de 24 meses, zero eventos de MSC-MAOT nos indivíduos MAOT-negativos e 15,6% eventos de MSC em exames não-negativos. Estes

Quadro 2

Estudos Clínicos Prospectivos sobre Microalternância Elétrica da Onda T

Estudo	Ano	População e Procedimentos	Tempo de Seguimento	Desfechos	Resultados
Cardiopatia Isquêmica					
Rosenbaum et al.	1994	N = 83 (64% pós-IAM). MAOT à estimulação atrial vs. EEP, FEVE	20 meses	MSC, TV documentada TV, descarga CDI	RR = 9, MAOT
Hohnloser et al.	1998	N = 95 (75% DAC, 17% CMPD, 2% CMPH). MAOT TECE vs. EEP, FEVE, SBR, QTd, VRR, TVNS	18 meses	Primeira descarga CDI	RR = 2,5 (Todos) RR = 3,9 (DAC)
Klingenheben et al.	2000	N = 107 (>6 meses pós-IAM, CHF, sem eventos arritmicos sustentados prévios). MAOT TECE vs. FEVE, SBR, ECGAR, VRR, TVNS	18 meses	MSC, TV/FV documentada, descarga CDI	RR = ∞
Ikedo et al.	2000	N = 102 (20 dias pós-IAM). MAOT TECE vs. ECGAR, FEVE	13 ± 6 meses	TV/FV sustentada documentada	RR = 16,8
Tapanainen et al.	2001	N = 379 (8,1 dias pós-IAM). MAOT TECE vs. VRR, SBR, ECGAR, QTc, QTd, alterações segmentares de contratilidade	14 ± 8 meses 13 ± 11 meses	Morte cardíaca	RR = NS (+ MAOT) RR = 11,1 (MAOT indeterminada)
Sakabe et al.	2001	N = 49 (CMP isquêmica e não-isquêmica). MAOT TECE vs. FEVE	24 meses	Primeira ocorrência de TV/FV	RR = 2,3
Ikedo et al.	2002	N = 834 (2,7 meses pós-IAM). MAOT TECE vs. FEVE, TVNS, ECGAR	24 meses	MSC/FV, TV Sustentada	RR = 11,4
Hohnloser et al.	2003	N = 129 (>1 mês pós-IAM, FEVE <0.30). MAOT TECE preditor de eventos		MSC, TV/FV	RR = 5,5
Cardiopatia Não-Isquêmica					
Kitamura et al.	2002	N = 104 (CMPD não-isquêmica). MAOT TECE vs. EEP	21 ± 14 meses	MSC, TV/FV	RR = 7,4
Hohnloser et al.	2003	N = 137 (CMPD idiopática). MAOT TECE vs. FEVE, SBR, ECGAR, VRR, TVNS, distúrbio da condução intraventricular	14 ± 6 meses	MSC, TV/FV	RR = 3,4
Avaliação de Síncope e Arritmias Ventriculares					
Bloomfield et al.	1999	N = 130 (Indicação de EEP for síncope/pré-síncope). MAOT TECE vs., EEP	12 meses	MSC, TV/FV, descarga CDI apropriada CDI	RR = 7,1
Gold et al.	2000	N = 313 (41% Síncope, 17% TVS, 4% TVNS, 5% PCR). MAOT TECE vs. EEP, ECGAR	14 meses	MSC, TV/FV, implante CDI	RR = 10,9
Estudos Clínicos em Andamento					
Estudo ABCD	Início 2001	N = 540 (FEVE<40%, TVNS, pós-IAM) MAOT TECE vs. EEP. Financiada por St. Jude Medical Inc. and Cambridge Heart Inc.	1 ano de inclusão, ≥1 ano de seguimento	Primeira descarga CDI, TV/FV documentada	-
Estudo ALPHA	Início 2003	N = 316 (CMP Não-isquêmica, FEVE ≤ 40%, NYHA II/III, QRSd > 140ms). MAOT TECE vs. TRC, FEVE, QOF, VRR, TEEE Financiada por Guidant Co. e Cambridge Heart Inc.	Seguimento de 18 meses	Morte cardíaca, TV/FV sustentada	-
Estudo MASTER	Início 2003	N = 600 pós-IAM FEVE<30%- + 1.200 pós-IAM FEVE [30%-40%]. MAOT TECE como preditor de desfechos. Financiada por Medtronic Inc. e Cambridge Heart Inc.	Final do seguimento 2006	Primeira descarga CDI, Evento arritmico	-

RR=risco relativo para os desfechos; CMP=cardiomiopatia; CMPD=cardiomiopatia dilatada; CMPH=cardiomiopatia hipertrófica; IAM=infarto do miocárdio; DAC=doença arterial coronariana; EEP=estimulação elétrica programada invasiva; MAOT=microalternância elétrica da onda T; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SBR=sensibilidade barorreceptora; MSC=morte súbita cardíaca; TVS=taquicardia ventricular sustentada; TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada; PCR=parada cardiorrespiratória; ECGAR=eletrocardiograma de alta resolução; VRR=variabilidade da FC; NYHA=classe funcional New York Heart Association; QRSd=duração total do complexo QRS; QTd=dispersão do intervalo QT; QTc=intervalo QT corrigido; QOF=protocolo Minnesota para avaliação da qualidade de vida; TEEE=Teste de esforço com ergoespirometria; TECE=teste de esforço com cicloergômetro; Estudo ABCD=Alternans Before Cardioverter-Defibrillator (ABCD); Estudo MASTER=Microvolt t-wave Alternans Testing for Risk stratification of pós-IAM patients; Estudo ALPHA=t-wave Alternans in Patient with Heart failure.

Quadro 3
Estudos Clínicos Transversais sobre Microalternância Elétrica da Onda T

Estudo	Ano	População e Procedimentos	Tempo de Seguimento	Desfechos	Resultados
Estes et al.	1997	N = 27 (EEP para avaliação de síncope/FV/TV) + 10 controles (sem doença estrutural cardíaca e sem arritmias). MAOT TECE vs. EEP, ECGAR	NA	TV/FV induzida	APT = 80%
Adachi et al.	1999	N = 58 (CMPD). MAOT teste de esforço vs. NYHA, ECGAR, QTd, DDVE, fração de encurtamento, ESV	NA	Correlação entre MAOT e TV, com marcadores não-invasivos	APT = 77%
Hennersdorf et al.	2000	N = 60 (CMP FEVE<40%, sem DAC obstrutiva). MAOT TECE vs. EEP	6 meses	TV/FV	APT = 78%
Ikeda et al.	2001	N = 33 (sinal de Brugada ao ECG). MAOT TECE vs EEP, ECGAR, QTd	NA	TV/FV	APT = 52%

** Estimado a partir dos dados disponibilizados pelo autor. NA=não aplicável; RR=risco relativo para os desfechos; APT=acurácia preditiva total; TV=taquicardia ventricular; FV=fibrilação ventricular; EEP=estimulação elétrica programada invasiva; TECE=teste de esforço com cicloergômetro; MAOT=microalternância elétrica da onda T; DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; ESV=extra-sístole ventricular isolada; ECGAR=eletrocardiograma de alta resolução; NYHA=classe funcional New York Heart Association; QTd=dispersão do intervalo QT; DAC=doença aterosclerótica coronariana. NS=não significativo; Sinal de Brugada=bloqueio incompleto de ramo direito com supradesnível do segmento ST nas derivações precordiais V1, V2 e V3.

achados têm impacto muito importante sobre a relação custo-benefício relativa ao implante de CDI. Enquanto no estudo MADIT II, após o implante de CDI, aproximadamente 1 em cada 16 pacientes se beneficiou do desfibrilador, se for utilizado o critério da MAOT para a seleção de pacientes que receberão o desfibrilador, esta relação aumenta para 1 em cada 4, o que significa na prática uma redução de custos da ordem de 3/4, ou seja, em cerca de USD\$300000 para cada paciente beneficiado com o CDI. Estas informações precisam ser confirmadas com os estudos que estão em andamento e, certamente, outros aspectos clínicos relevantes à prevenção da MSC serão identificados (Vide Quadro 2).

Enquanto a MAOT macroscópica é uma característica da síndrome do QT longo congênito, o valor prognóstico da MAOT não foi sistematicamente avaliado nesta condição. Na síndrome de Brugada⁷⁹, a MAOT demonstrou prevalência semelhante aos controles, enquanto a prevalência de potenciais tardios da ativação ventricular é significativamente mais alta do que nos controles.

Excetuando-se os betabloqueadores, o efeito de agentes antiarrítmicos sobre a MAOT tem sido limitadamente avaliado. Procainamida⁸⁰ e amiodarona¹² reduzem, enquanto a flecainida⁸¹

aumenta a MAOT. O metoprolol⁹, DI-sotalol^{9,10} e o esmolol¹⁰ em outras séries não reduziram a amplitude da MAOT, mas reverteram resultados positivos em negativos, potencialmente afetando a análise de fatores de risco.

Não obstante a MAOT ter demonstrado excelente reprodutibilidade a curto prazo^{9,82}, informações referentes à história natural da MAOT após o infarto do miocárdio são raras e precisam ser sistematicamente avaliadas e validadas. Estas informações permitirão determinar como a reprodutibilidade deverá ser apropriadamente avaliada.

Enquanto que EEI é o exame de referência para a avaliação do risco de taquiarritmias ventriculares em indivíduos com cardiopatia dilatada de origem isquêmica, a MAOT demonstra elevada capacidade preditiva para taquiarritmias ventriculares em indivíduos portadores de cardiopatia dilatada tanto de origem isquêmica quanto não-isquêmica. Exames MAOT positivos e EEI capazes de induzir TV/FV após 12 a 24 meses de seguimento apresentam taxa semelhante de eventos (variando de 20% a 30%). Em populações sem CDI – isto é, potencialmente de baixo risco –, entretanto, indivíduos MAOT-negativos apresentaram prevalência de eventos arrítmicos variando de zero

a 6%, significativamente mais baixa do que os indivíduos com EEI negativos, que variou de 5% a 12%, revelando um benefício adicional da MAOT neste grupo de indivíduos.

Indicações para emprego clínico de exames de microalternância elétrica da Onda T: desenvolvimento de critérios a partir de conceitos da “medicina baseada em evidências”

Os efeitos práticos tanto diagnósticos quanto prognóstico dos métodos complementares são objetivamente testados em estudos prospectivos de larga escala. Estes estudos comprovam a eficácia e estabelecem linhas mestras de atuação, identificando os chamados “Níveis de Evidência”. Estes, por sua vez, indicam a base da eficácia clínica

de determinado método e, com as devidas ressalvas, estabelecem conceitos “pétreos” em medicina. Entretanto, nunca é demais lembrar a máxima dos Mestres que, sabiamente, pronunciam em tom forte: “Na medicina, como na vida, nem nunca nem sempre!” (“*In medical sciences as in life neither never nor forever*”).

É importante ressaltar que nenhuma diretriz tem sido proposta até o momento apontando população(ões)-alvo em que o exame MAOT seja recomendado. A MAOT pode ser empregada como um teste não-invasivo útil na avaliação de pacientes que estejam em risco de MSC por arritmia ventricular. Propõe-se aqui uma diretriz para o emprego clínico da MAOT (Quadro 4), com indicações baseadas no estado atual do conhecimento acumulado de vários estudos prospectivos.

Quadro 4

Indicações para Exames Diagnósticos de Microalternância Elétrica da Onda T

Indicação Clínica	População-Alvo	Base Racional	Recomendação
<p><i>Avaliação de Arritmias Cardíacas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Síncope/Pré-síncope • TVNS, ESV freqüentes, palpitações • História familiar de MSC, síndrome do QT longo congênito ou CMPH • TV ou FV documentada associada com possível causa reversível 	<ul style="list-style-type: none"> • >60 anos com angina estável ou instável; cardiopatia isquêmica, CMPH ou CMP dilatada • Um mês ou mais pós-IAM • Irmãos e parentes na avaliação de fatores de risco • Desfecho adicional de pacientes submetidos à EEP 	<p>Alto risco para MSC por arritmias ventriculares</p>	<p>I</p> <p>I</p> <p>IIb</p> <p>IIa</p>
<p><i>Pacientes com Disfunção Ventricular Esquerda</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatia isquêmica e não-isquêmica • FEVE <0,40 (especialmente na cardiopatia isquêmica) 	<p>Todos</p> <p>Todos</p>	<p>Disfunção ventricular esquerda com alto risco de arritmias ventriculares e MSC</p>	<p>I</p> <p>I</p>
<p><i>Pacientes com Infarto do Miocárdio Prévio</i></p>	<p>Todos sob estratificação não-invasiva após o primeiro mês</p>	<p>Risco elevado de MSC, particularmente durante 24 meses após o evento inicial</p>	<p>I</p>
<p><i>Pacientes Submetidos a Estudo Eletrofisiológico Invasivo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Desfecho adicional para pacientes submetidos à estimulação ventricular programada • Avaliar o risco de arritmia ventricular em pacientes com arritmia supraventricular e doença estrutural cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto risco submetido à EEP • Alto risco submetido à EEP 	<p>Atenção à medicação em pacientes com história de TV com TV não-indutível à EEP</p> <p>Estimar o risco para TV na doença estrutural cardíaca durante avaliação ou tratamento de arritmia supraventricular</p>	<p>IIb</p> <p>IIb</p>

CMP=cardiomiopatia; CMPH=cardiomiopatia hipertrófica; IAM=infarto do miocárdio; EEP=estimulação elétrica programada invasiva; FEVE=fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MSC=morte súbita cardíaca; TV=taquicardia ventricular; TVNS=taquicardia ventricular não-sustentada

Conclusão

De maneira semelhante à microscopia óptica, que é capaz de identificar estruturas celulares importantes - como núcleo, nucléolo e vacúolos citoplasmáticos -, mas que é limitada no que concerne à capacidade de reconhecer distâncias menores - como as estruturas intracelulares e da membrana celular -, a eletrocardiografia convencional é capaz de identificar os macrofenômenos elétricos decorrentes da despolarização e da repolarização dos átrios e dos ventrículos, mas fornece informações limitadas no que concerne à atividade elétrica desencadeada ou conduzida por pequenos grupos de fibras miocárdicas. O desenvolvimento de técnicas capazes de aumentar o poder de resolução dos meios convencionais de investigação levou ao conhecimento de micropotenciais originados de grupos isolados de fibras miocárdicas, imersos nas ondas do ECG. A análise da MAOT é, portanto, um novo campo da Eletrocardiografia de Alta Resolução.

Evidências clínicas e experimentais indicam que a MAOT é uma característica intrínseca do miocárdio lesado, tornando-o suscetível a arritmias ventriculares potencialmente fatais. A quantificação da amplitude da MAOT é, portanto, uma ferramenta útil e poderosa para avaliar a vulnerabilidade miocárdica para TV ou FV. Em condições experimentais, dados para elucidar os mecanismos da alternância discordante ainda são necessários.

Outras questões significativas que devem ser ressaltadas e aguardam respostas específicas são: 1) a história natural da MAOT após o infarto agudo do miocárdio, sua relação temporal com o seu valor prognóstico; 2) o significado clínico de MAOT episódicas e inconsistentemente relacionadas à FC-alvo; 3) o valor preditivo da MAOT e outros marcadores elétricos não-invasivos na cardiomiopatia hipertrófica; 4) o valor prognóstico da MAOT nas síndromes do QT longo congênito e adquirido; e 5) a redução da amplitude da MAOT devido aos betabloqueadores ou outras drogas antiarrítmicas está associada com melhor prognóstico.

Finalmente, baseado no conhecimento acumulado e nas fortes evidências relativas ao emprego clínico da MAOT, uma diretriz ampla é aguardada para guiar cardiologistas e clínicos na aplicação da prática hospitalar e ambulatorial da MAOT para a avaliação das arritmias ventriculares potencialmente fatais.

Referências bibliográficas

1. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update 2003.
2. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-351.
3. Lessa I. Medical care and deaths due to coronary artery disease in Brazil, 1980-1999. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:336-42.
4. Lessa I. Trends in productive years of life lost to premature mortality due to coronary heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:617-22.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-940.
6. Prystowsky EN. Screening and therapy for patients with nonsustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2000;86:K34-K39.
7. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, et al. Risk Stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart-rate-variability, ambulatory electrocardiographic variables and the Signal-Averaged Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
8. Christ M, Grimm W, Maisch B. Significance of aldosterone antagonist therapy. *Internist (Berl)* 2004;45:347-54.
9. Klingenhoben T, Gronefeld G, Li YG, Hohnloser SH. Effect of metoprolol and d,L-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2013-19.
10. Rashba EJ, Cooklin M, MacMurdy K, Kavesh N, Kirk M, Sarang S, et al. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation* 2002;105:837-42.
11. Sierra C, Ruilope LM. Role of the selective aldosterone receptor blockers in arterial hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5:23-5.
12. Groh WJ, Shinn TS, Engelstein EE, Zipes DP. Amiodarone reduces the prevalence of T wave alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1335-339.
13. Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, Lee KL, Pryor DB, Prystowsky EN, et al. Prevention of Sudden-death in patients with coronary-artery disease - the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (Mustt). *Progr Cardiovasc Dis* 1993;36:215-26.
14. Moss AJ. MADIT-I and MADIT-II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S96-S98.
15. Milner PG, Dimarco JP, Lerman BB. Electrophysiological evaluation of sustained ventricular tachyarrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:562-68.

16. Hsia HH, Marchlinski FE. Electrophysiology studies in patients with dilated cardiomyopathies. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:472-81.
17. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41.
18. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003;362:125-26.
19. Kligenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356:651-52.
20. Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, 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;35:722-30.
21. Hohnloser SH, Kligenheben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternance for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-224.
22. Acker R. Office of Device Evaluation Annual Report Fiscal Year 1999. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 1999:63.
23. Barbosa Filho J, Barbosa PR, Cordovil I. Nonrespiratory sinus arrhythmia. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:406-11.
24. Binkley PF, Eaton GM, Nunziata E, Khot U, Cody RJ. Heart rate alternans. *Ann Intern Med* 1995;122:115-17.
25. Verrier RL, Nearing BD. Electrophysiologic basis for T wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:445-61.
26. Nearing BD, Hutter JJ, Verrier RL. Potent antifibrillatory effect of combined blockade of calcium channels and 5-HT₂ receptors with nexopamil during myocardial ischemia and reperfusion in dogs: comparison to diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:777-87.
27. Hering DE. Das Wesen des Herzalterns. *Munchen Med Wochenshr* 1908;4:1417-421.
28. Lewis T. Notes upon alternation of the heart. *Q J Med* 1910;4:141-44.
29. Kalter HH, Schwartz ML. Electrical Alternans. *N Y State J Med* 1948;1:1164-166.
30. Armoundas AA, Cohen RJ. Clinical utility of T-wave alternans. *Card Electrophysiol Rev* 1997;1:390-94.
31. Adam RD, Powell AO, Gordon H, Cohen RJ. Ventricular fibrillation and fluctuations in the magnitude of the repolarization vector. *IEEE Computers in Cardiology* 1982;1982:241-44.
32. Adam DR, Smith JM, Akselrod S, Nyberg S, Powell AO, Cohen RJ. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J Electrocardiol* 1984;17:209-18.
33. Narayan SM, Smith JM. Spectral analysis of periodic fluctuations in electrocardiographic repolarization. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999;46:203-12.
34. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1541-546.
35. Nearing BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *Science* 1991;252:437-40.
36. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, et al. Risk of cardiac events in family members of patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1685-691.
37. Voss A, Kurths J, Fiehring H. Frequency domain analysis of highly amplified ECG on the basis of maximum entropy spectral estimation. *Med Biol Eng Comput* 1992;30:277-82.
38. Calabrese G, Calcagnile A, Spedicato A. ST-T segment alternans in ventricular tachycardia associated with inversion of the U wave in Prinzmetal angina during exercise test. Description of a clinical case. *G Ital Cardiol* 1990;20:239-41.
39. Kleinfeld MJ, Rozanski JJ. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation* 1977;55:574-77.
40. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
41. Reddy CV, Kiok JP, Khan RG, El-Sherif N. Repolarization alternans associated with alcoholism and hypomagnesemia. *Am J Cardiol* 1984;53:390-91.
42. Shimoni Z, Flatau E, Schiller D, Barzilay E, Kohn D. Electrical alternans of giant U waves with multiple electrolyte deficits. *Am J Cardiol* 1984;54:920-21.
43. Cheng TC. Electrical alternans. An association with coronary artery spasm. *Arch Intern Med* 1983;143:1052-1053.
44. Kaufman ES, Mackall JA, Julka B, Drabek C, Rosenbaum DS. Influence of heart rate and sympathetic stimulation on arrhythmogenic T wave alternans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1248-255.
45. Kon-No Y, Watanabe J, Koseki Y, Koyama J, Yamada A, Toda S, et al. Microvolt T wave alternans in human cardiac hypertrophy: electrical instability and abnormal myocardial arrangement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:759-63.
46. Sakabe K, Ikeda T, Sakata T, Kawase A, Kumagai K, Tezuka N, et al. Predicting the recurrence of ventricular tachyarrhythmias from T-wave alternans assessed on antiarrhythmic pharmacotherapy: a prospective study in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:203-208.

47. Armoundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:207-17.
48. Chinushi M, Restivo M, Caref EB, El-Sherif N. Electrophysiological basis of arrhythmogenicity of QT/T alternans in the long-QT syndrome: tridimensional analysis of the kinetics of cardiac repolarization. *Circ Res* 1998;83:614-28.
49. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999;99:1385-394.
50. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, et al. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1124-152.
51. Konta T, Ikeda K, Yamaki M, Nakamura K, Honma K, Kubota I, et al. Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation. *Circulation* 1990;82:2185-189.
52. Kleber AG, Janse MJ, van Capelle FJ, Durrer D. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ Res* 1978;42:603-13.
53. Bloomfield DM, Cohen RJ. Repolarization Alternans. In: Malik M (ed). *Risk of Arrhythmia and Sudden Death*. London: BMJ; 2001:256-65.
54. El-Sherif N, Turitto G, Pedalino RP, Robotis D. T-wave alternans and arrhythmia risk stratification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:323-32.
55. Turitto G, Caref EB, El-Attar G, Helal M, Mohamed A, Pedalino RP, et al. Optimal target heart rate for exercise-induced T-wave alternans. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:123-28.
56. Wan XP, Laurita K, Rosenbaum DS. A molecular basis for transmural heterogeneity of cellular alternans. *Circulation* 2003;108(suppl):39.
57. Pruvot E, Katra RP, Wan XP, Rosenbaum DS, Laurita KR. Weaker SR calcium uptake as a mechanism for regional development of repolarization alternans in the intact heart. *Circulation* 2003;108(suppl):38.
58. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Influence of the passive anisotropic properties on directional differences in propagation following modification of the sodium conductance in human atrial muscle - a model of reentry based on anisotropic discontinuous propagation. *Circulation Res* 1988;62:811-32.
59. Barbosa PR, Sousa MO, Barbosa EC, Bomfim AS, Ginefra P, Nadal J. Analysis of the prevalence of ventricular late potentials in the late phase of myocardial infarction based on the site of infarction. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:352-63.
60. Janse MJ, De Bakker JMT. Arrhythmia substrate and management in hypertrophic cardiomyopathy: from molecules to implantable cardioverter-defibrillators. *Eur Heart J* 2001;3(suppl):L15-L20.
61. Pastore JM, Rosenbaum DS. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ Res* 2000;87:1157-163.
62. Qu Z, Garfinkel A, Chen PS, Weiss JN. Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. *Circulation* 2000;102:1664-670.
63. Choi BR, Salama G. Simultaneous maps of optical action potentials and calcium transients in guinea-pig hearts: mechanisms underlying concordant alternans. *J Physiol* 2000;529 (Pt 1):171-88.
64. Miyoshi S, Miyazaki T, Moritani K, Ogawa S. Different responses of epicardium and endocardium to KATP channel modulators during regional ischemia. *Am J Physiol* 1996;271:H140-47.
65. Dilly SG, Lab MJ. Electrophysiological alternans and restitution during acute regional ischaemia in myocardium of anaesthetized pig. *J Physiol* 1988;402:315-33.
66. Downar E, Janse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation* 1977;56:217-24.
67. Bers DM. Control of cardiac contraction by SR Ca release and sarcolemal Ca fluxes. In: Bers DM (ed). *Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic; 1993:149-70.
68. Steenbergen C, Murphy E, Watts JA, London RE. Correlation between systolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. *Circ Res* 1990;66:135-46.
69. Marban E, Kitakaze M, Koretsune Y, Yue DT, Chacko VP, Pike MM. Quantification of $[Ca^{2+}]_i$ in perfused hearts. Critical evaluation of the 5F-BAPTA and nuclear magnetic resonance method as applied to the study of ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1990;66:1255-267.
70. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-253.
71. van Oosterom A. Solidifying the solid angle. *J Electrocardiol* 2002;35(suppl):181-92.
72. Bernardino-Júnior LC, Barbosa PRB, Bernardes F, Barbosa-Filho J, Cordovil I, Nadal J. Análise da densidade de voltagem miocárdica utilizando o eletrocardiograma de superfície na hipertrofia ventricular esquerda. *Editorial Laranjeiras* 2002;1:13-15.

73. Bacharova L, Kyselovic J. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: is the method obsolete or should the hypothesis be reconsidered? *Med Hypotheses* 2001;57:487-90.
74. Bacharova L, Kyselovic J, Klimas J. QRS voltage-duration product in the identification of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:143-48.
75. Estes III NA, Michaud G, Zipes DP, El-Sherif N, Venditti FJ, Rosenbaum DS, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-318.
76. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in CDI recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-268.
77. Murphy LA, Rashba EJ, Shorofsky SR, MacMurdy K, Gold MR. Female gender is associated with a decreased prevalence of T wave alternans. [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:95A.
78. Osman AF, Rashba EJ, Shorofsky SR, Gold MR. Effect of QRS duration and the diagnostic performance of T wave alternans. [Abstract]. *Circulation* 2001;104:690.
79. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628-634.
80. Kavesch NG, Shorofsky SR, Sarang SE, Gold MR. The effect of procainamide on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:649-54.
81. Tachibana H, Yamaki M, Kubota I, Watanabe T, Yamauchi S, Tomoike H. Intracoronary flecainide induces ST alternans and reentrant arrhythmia on intact canine heart: A role of 4-aminopyridine-sensitive current. *Circulation* 1999;99:1637-643.
82. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110-21.