Murillo de Oliveira Antunes

Caracterização do perfil da micro-alternância da onda T
na cardiomiopatia hipertrófica

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Arteaga-Fernández

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Antunes, Murillo de Oliveira

Caracterização do perfil da micro-alternância da onda T na cardiomiopatia hipertrófica / Murillo de Oliveira Antunes. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Edmundo Arteaga-Fernández.

Descritores: 1.Cardiomiopatia hipertrófica 2.Morte súbita cardíaca 3.Fatores de risco 4.Eletrocardiografia/métodos 5.Teste de esforço 6.Arritmias cardíacas/diagnóstico 7.Diagnóstico por computador/métodos 8.Sensibilidade e especificidade 9.Reprodutibilidade dos testes

USP/FM/DBD-424/13

*A minha esposa Waleska e nosso amado filho Murillo,
pela compreensão e cumplicidade por todas as
ausências. Amo vocês acima de tudo*

*A meus pais, Celso e Niura, pela minha formação moral,
voltada aos estudos e bem do próximo*

*A meus irmãos, Pablo e Livia, cunhada, Vivi e sobrinhas,
Laurinha e Helena, pelo amor incondicional*

E a minha amada Vó, Mama, por todas as bênçãos

AGRADECIMENTOS

Ao Grande Arquiteto do Universo, Deus, por permitir que tudo isso fosse realizado e por estar presente em minha vida iluminando-me e orientando em todos os momentos.

Aos pacientes que, gentilmente, concordaram em participar do estudo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Edmundo Arteaga-Fernández, por toda dedicação e carinho. Somente um agradecimento nesta tese não seria suficiente para representar todo meu respeito e admiração para com o senhor. Muito obrigado pelos conselhos e ensinamentos, científicos e morais, nestes anos de convívio.

Ao Prof. Dr. Edson Bonini, meu grande mestre na graduação e residência de Clínica Médica, a quem sou grato por despertar em mim o amor e interesse pela Cardiologia.

Ao Prof. Dr. Charles Mady, exemplo de vida digna e honesta, por todo aprendizado. Obrigado por me receber de braços abertos no “Grupo de Miocardiopatias”.

Ao grande amigo Horácio Gomes Pereira Filho, por todo apoio neste estudo. Sem você, a conclusão desta tese não seria possível.

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Pastore e Dr. Nelson Samesima, pelo enriquecimento científico propiciado à tese.

Ao colega Dr. Afonso Yoshikiro Matsumoto, pelo apoio e empenho na realização dos exames de ecocardiografia.

A Lucia Maria de Oliveira, presente desde o início, por todas as orientações nas correções e formatação da tese.

À Dra. Maria Cristina César, pela ajuda e empenho.

Aos grandes amigos: Barbara Maria Ianni, Félix José Alvarez Ramires, Fábio Fernandes, Luciano Nastari, Vera Maria Cury Salemi, João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira, Dirceu Thiago Pessoa de Melo, André

Luiz Dabarian, Fabrício Sanchez Bergamin, Rodrigo Pedrosa, Milena Frota Macatrão Costa, Paula de Cássia Buck, Roseli Chaves, Julia Daher Carneiro Marsiglia, Ligia M. Antunes Corrêa, por todo apoio e carinho.

À equipe da Pós-graduação, Neusa, Juliana e Tatiane pela ajuda.

A todos funcionários e colegas do Hospital Universitário São Francisco de Assis e médicos residentes da Clínica Médica, que me acompanharam nesta jornada, o meu muito obrigado.

À Universidade São Francisco de Assis, instituição onde sou professor, meu reconhecimento pelo apoio.

À FAPESP, pelo suporte financeiro e por ter acreditado neste projeto.

Ao InCor-HC-FMUSP, por todo suporte e pela disponibilidade de infraestrutura necessária para realização deste projeto.

“A recompensa do investigador não é a obtenção de prêmios, mas o privilégio de ter trazido seu grão de areia ou seu tijolo ao sempre renovado edifício da verdade científica.”

Luiz Vénere Décourt

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	8
3	MÉTODOS	10
3.1	Casuística.....	11
3.2	Critérios de inclusão	13
3.3	Critérios de exclusão	13
3.4	Exames realizados	14
3.4.1	Anamnese	14
3.4.2	Estudo Doppler-ecocardiográfico	14
3.4.3	Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas pelo sistema Holter	15
3.4.4	Teste ergométrico e avaliação da micro-alternância da onda T	16
3.4.5	Avaliação da MAOT – Metodologia Média Móvel Modificada.....	18
3.4.6	Análise estatística	21
4	RESULTADOS	23
4.1	Caracterização clínica e ecocardiográfica	24
4.2	Resultados da micro-alternância da onda T	28
5	DISCUSSÃO	38
5.1	Micro-alternância da onda T na cardiomiopatia hipertrófica	39
5.2	Micro-alternância da onda T e fatores de risco para morte súbita cardíaca.....	41
5.3	Micro-alternância da onda T e CDI.....	43
5.4	Efeitos das medicações.....	44
5.5	Limitações do estudo	45
6	CONCLUSÕES	46
7	ANEXO.....	48
8	REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICE		

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	átrio esquerdo
AUC	área sob a curva
bpm	batimento por minuto
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDI	cardiodesfibrilador implantável
CF	classe funcional
CMH	cardiomiopatia hipertrófica
DP	desvio padrão
ECG	eletrocardiograma
FaT	fator de atualização
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	fração de ejeção ventricular esquerda
FR	fator de risco
FV	fibrilação ventricular
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IAM	infarto agudo do miocárdio
IC	intervalo de confiança
MAOT	micro-alternância da onda T
MAE	metodologia análise espectral
mm	milímetros
MMM	média móvel modificada
μV	microvolts
MSC	morte súbita cardíaca
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAC	potencial de ação celular
PAS	pressão arterial sistólica
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SIV	septo interventricular
TPSV	taquicardia paroxística supraventricular
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
TVS	taquicardia ventricular sustentada
VE	ventrículo esquerdo
VSVE	via de saída do ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Organograma do protocolo do estudo

Figura 2 – Etapas da metodologia Média Móvel Modificada (MMM)

Figura 3 – Fatores de risco para MSC no grupo de Alto Risco

Figura 4 – Presença de fatores de risco para MSC no grupo de Alto Risco

Figura 5 – Curva ROC com FaT 1/8 para avaliação do risco

Figura 6 – Curva ROC com FaT 1/32 para avaliação do risco

Figura 7 - Resultados da MAOT entre os grupos de Alto Risco e de Baixo Risco

Figura 8 – Curva ROC comparando os resultados FaT 1/8

Figura 9 – Curva ROC comparando os resultados FaT 1/32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros estabelecidos pelo Protocolo Naughton Modificado

Tabela 2 - Características dos pacientes

Tabela 3 - Comparação entre os grupos de Alto e Baixo Risco

Tabela 4 - Estatísticas descritivas dos valores medidos da MAOT

Tabela 5 - Valores da micro-alternância da onda T com FaT 1/8

Tabela 6 - Valores da micro-alternância da onda T com FaT 1/32

Tabela 7 - Resultado quantitativo da MAOT, conforme o fator de risco para MSC

Tabela 8 - Resultados da micro-alternância da onda T, FaT 1/8

Tabela 9 - Resultados da micro-alternância da onda T, FaT 1/32

Tabela 10 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, FaT 1/8

Tabela 11 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, FaT 1/32

Tabela 12 - Associação dos resultado da MAOT com diversas variáveis

RESUMO

Antunes MO. *Caracterização do perfil da micro-alternância da onda T na cardiomiopatia hipertrófica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é definida, como a hipertrofia miocárdica ocorrida na ausência de doença cardíaca ou sistêmica, sendo a mais prevalente das cardiopatias de transmissão genética e a principal causa de morte súbita em jovens e atletas. A única opção de tratamento para prevenção dessa complicação é a indicação do cardiodesfibrilador implantável (CDI). Alguns marcadores de risco foram identificados, como: pacientes que sobreviveram à parada cardíaca por fibrilação ventricular, episódio de taquicardia ventricular sustentada; história familiar precoce de MSC; síncope inexplicada; espessura septal ≥ 30 mm; taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) no Holter; queda da pressão sistólica (PAS) >20 mmHg ou aumento <20 mmHg no esforço. Entretanto, a sensibilidade e especificidade desses critérios são limitadas, tornando necessário o conhecimento de novos métodos diagnósticos com capacidade de prever MSC. A micro-alternância da onda T (MAOT) é utilizada como ferramenta diagnóstica na estratificação de pacientes com riscos de desenvolver arritmias ventriculares malignas e MSC auxiliando na indicação do CDI. Na CMH há poucos estudos realizados com objetivos e resultados diferentes e, atualmente, uma nova metodologia na realização desses exames foi desenvolvida, não sendo testada nesta população. Os objetivos do presente estudo foram: caracterizar os valores da MAOT pela metodologia Média Móvel Modificada (MMM) e avaliar a associação de seus resultados com os fatores de risco clínicos para MSC. **Metodologia:** Foram selecionados 132 pacientes com CMH que foram divididos em dois grupos: 1) Alto Risco, 67 pacientes, que apresentavam, pelo menos, um fator de risco para morte súbita cardíaca (história familiar de morte súbita; síncope inexplicada; espessura septal do miocárdio ≥ 30 mm; taquicardia ventricular não sustentada; queda da pressão sistólica no teste de esforço) e 2) Baixo Risco, 65 pacientes, sem fatores de risco. A idade média foi de $37 \pm 11,3$ anos, sendo 63% do sexo masculino. A média da espessura de septo interventricular foi $23,9 \pm 6,2$ mm, da fração de ejeção $72 \pm 8,1\%$ e 26% apresentavam forma obstrutiva da doença. A MAOT foi avaliada pelo teste ergométrico com protocolo Naughton modificado, com dois fatores de atualização (FaT) 1/8 e 1/32, de forma quantitativa e qualitativa (positivo e negativo) e com três formas de análises: considerando todas as derivações do eletrocardiograma (plano periférico, frontal e ortogonal); desconsiderando

os resultados do plano periférico e desconsiderando as derivações ortogonais. **Resultados:** A aferição da MAOT com FaT 1/8 apresentou maior sensibilidade em comparação com FaT 1/32 (FaT 1/8 MAOT_{méd.} = 69,2 μ V a 78,2 μ V vs FaT 1/32 MAOT_{méd.} = 33,2 μ V a 38,7 μ V, $p < 0,01$), resultando nas análises quantitativas de valores maiores da micro-alternância (MAOT_{máx.} - FaT 1/8 = 528 μ V vs 124 μ V = FaT 1/32, $p < 0,01$) e na análise qualitativa maior número de exames positivos (MAOT positiva - FaT 1/8 = 57,5% vs 19,0% = FaT 1/32). Os pacientes do grupo Alto risco apresentavam maiores valores de MAOT (Alto Risco MAOT média = 101,4 μ V vs 54,3 μ V Baixo Risco, $p < 0,001$) e 84% apresentavam exame positivo (56/67). A MAOT mostrou associação significativa com os fatores de risco para MSC: espessura septal ≥ 30 mm ($p < 0,001$), TVNS no Holter 24 h ($p = 0,001$), história familiar de MSC ($p = 0,006$) e queda da pressão arterial no esforço ($p = 0,02$). No rastreamento de pacientes de Alto risco, com ponto de corte de 53 μ V o teste apresentou sensibilidade e especificidade de 84% e 71%, com acurácia de 0,77 (IC de 95%: 0,69 a 0,86). **Conclusões:** Os melhores resultados da MAOT pela metodologia Média Móvel Modificada foram encontrados analisando todas as derivações eletrocardiográficas (plano periférico, horizontal e derivações ortogonais), realizados de forma quantitativa, com Fator de Atualização 1/8 e ponto de corte para positividade 53 μ V. A MAOT demonstrou associação significativa com a maioria dos fatores de risco clínicos apresentando boa acurácia no rastreamento dos pacientes de Alto Risco para MSC.

Descritores: Cardiomiopatia hipertrófica. Morte súbita cardíaca. Fatores de risco. Eletrocardiografia/métodos. Teste de esforço. Arritmias cardíacas/diagnóstico. Diagnóstico por computador/métodos. Sensibilidade e especificidade. Reprodutibilidade dos testes

ABSTRACT

Antunes MO. *Characterization of the profile of microvolt T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introduction: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is defined as the myocardial hypertrophy in the absence of cardiac or systemic disease, being the most common genetic transmission cardiopathy and responsible for sudden cardiac death (SCD) in young adults and athletes. The first-line treatment option for prevention of SCD is the implantable cardioverter-defibrillator (ICD). Some clinical factors have been identified as high risk for the occurrence of SCD: history of cardiac resuscitation for ventricular fibrillation, episode of sustained ventricular tachycardia, family history of premature SCD, unexplained syncope, ventricular septal thickness ≥ 30 mm; nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) in Holter and inadequate response of blood pressure to exercise: decrease in systolic blood pressure (SBP) >20 mmHg or increase <20 mmHg during effort. These criteria, however, are limited in sensitivity and specificity and new diagnostic methods have been required. The microvolt T-wave alternans (MTWA) is used as a diagnostic tool to identify high-risk patients predisposed to malignant ventricular arrhythmias and SCD. Therefore, MTWA may be helpful to indicate ICD. There are no reports in the literature concerning the use of MTWA in HCM. This research aims to evaluate the values of MTWA by modified moving average (MMA) method and the association with clinical factors for SCD. **Methods:** We enrolled 132 patients with HCM that were divided into two groups: 1) High Risk (HR) group, 67 patients, that had at least one risk factor for sudden cardiac death (family history of SCD; unexplained syncope; ventricular septal thickness ≥ 30 mm; nonsustained ventricular tachycardia; inadequate response of blood pressure to exercise) and 2) Low Risk (LR) group, 65 patients, without risk factors. The most participants were male (63%) and their mean age was $37 (\pm 11.3)$ years. All individuals were evaluated by echocardiography: $23,9 \pm 6,2$ mm interventricular septal thickness; $72 \pm 8.1\%$ ejection fraction and 26% left ventricular outflow gradient of more than 30 mmHg. Patients performed exercise stress testing with modified Naughton Protocol. In the present study, MTWA was assessed with the MMA method, updating factor (UF) 1/8 and 1/32, quantitative and qualitative way (positive and negative). In addition, the values of the MTWA were evaluated in three ways: all the leads of electrocardiogram; disregarding the leads of peripheral plane; disregarding

the orthogonal leads. **Results:** The analysis of MTWA with UF 1/8 showed greater sensitivity compared with UF 1/32 (Mean MTWA, UF 1/8 = 69.2 μ V to 78.2 μ V vs UF 1/32 = 33.2 μ V to 38.7 μ V, $p < 0.01$). Like this, in quantitative and qualitative (positive and negative) analysis of MTWA, the values were larger in the group of UF 1/8 (UF1/8 = 528 μ V vs UF 1/32 = 124 μ V, $p < 0.01$ / Positive MTWA, UF 1/8 = 57.5% vs UF 1/32 = 19.0%, $p < 0.01$). The patients of High Risk group presents higher values of MTWA (HR = 101.4 μ V vs LR = 54.3 μ V, $p < 0.001$) and 84% had the positive test. The MTWA was significantly associated with risk factors for SCD: ventricular septal thickness ≥ 30 mm ($p < 0.001$), NSVT ($p = 0.001$), family history of SCD ($p = 0.006$), inadequate response of blood pressure to exercise ($p = 0.02$). In the analysis of high risk group, using a cutoff value of 53 μ V, we observed a sensitivity of 84%, specificity of 71% and accuracy of 0.77 (95% confidence interval: 0.69 to 0.86). **Conclusions:** The best results of MTWA by MMA method were found by analyzing all lead ECG (frontal and peripheral plane and orthogonal leads), using UF 1/8, quantitative analysis and cut-off value 53 μ V. The MTWA was significantly associated with clinical risk factors, showing a good accuracy, and can be used to effectively select high-risk patients for SCD.

Descriptors: Hypertrophic cardiomyopathy. Sudden cardiac death. Risk factors. Electrocardiography/methods. Exercise test. Arrhythmias cardiac/diagnosis. Computer diagnostic/methods. Sensitivity and specificity. Reproducibility of results

1 INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença primária do músculo cardíaco que apresenta como característica principal a ocorrência de hipertrofia miocárdica na ausência de doença cardíaca ou sistêmica que justifique o desenvolvimento dessa alteração muscular.^{1,2}

Há relatos da doença que datam do século XIX, porém a descrição patológica moderna foi feita por Donald Teare, patologista forense, de Londres que, em 1958, apresentou uma série de oito casos de adolescentes e adultos jovens, dos quais sete tiveram morte súbita diagnosticando “hipertrofia assimétrica ou tumor benigno” do coração, como *causa mortis*.³⁻⁵

A CMH possui prevalência estimada em 0,2% na população geral,⁶⁻⁸ é a mais prevalente das cardiopatias de transmissão genética e constitui a principal causa de morte súbita em jovens e atletas.^{6,9,10,11}

A transmissão é autossômica dominante entre 60% e 82% dos casos, e encontram-se identificadas mais de 1000 mutações em 20 genes diferentes: genes dos miofilamentos dos sarcômeros, do disco Z e do transporte de cálcio. Entretanto, os genes mais frequentemente relacionados à CMH são os da cadeia pesada β -miosina (MYH7), proteína C cardíaca ligada à miosina (MYBPC3) e da troponina T cardíaca (TNNT2).¹²⁻¹⁵

Histologicamente estão presentes os achados de hipertrofia, desarranjo dos cardiomiócitos, aumento dos componentes da matriz extracelular, formação de colágeno, aparecimento de fibrose¹⁶⁻¹⁹ e redução do lúmen das coronárias intramurais decorrente da proliferação das células musculares lisas e de colágeno na camada média e íntima.²⁰ Nesses achados, identifica-se a gênese de um substrato anatômico arritmogênico,

no qual o extenso desarranjo e/ou áreas de fibrose predis põem às arritmias por reentrada.¹⁹

A hipertrofia causaria dispersão da repolarização e alteração no período refratário,¹⁸ e as anormalidades do fluxo do cálcio durante a repolarização,²¹ seriam responsáveis por desencadear o aparecimento de taquiarritmias ventriculares complexas responsáveis pela morte súbita cardíaca (MSC).^{9,21-23}

A MSC é a principal e mais temida complicação da CMH pelo potencial de ocorrência inesperada e repentina, sobretudo pela possibilidade de se consolidar em primeira manifestação da doença.^{9,17} A fibrilação ventricular (FV), precedida ou não por episódio de taquicardia ventricular, é o principal fator responsável por esses eventos.²³⁻²⁵

A característica marcante da doença é a diversidade de apresentação fenotípica. Assim, conforme a mutação presente, manifestam-se diferentes expressões anatômicas, clínicas, evolutivas e prognósticas que, invariavelmente, tornam a CMH de caráter imprevisível, o que constitui um dilema na elaboração de condutas terapêuticas e preventivas uniformes.^{16,17}

Algumas variáveis clínicas ou fatores de risco (FR) foram identificados como marcadores de risco para MSC em portadores de CMH, sobretudo em pacientes com idade inferior a 50 anos. São estes: pacientes que sobreviveram à parada cardíaca com fibrilação ventricular documentada ou que tiveram episódio de taquicardia ventricular sustentada; história familiar de morte súbita em parentes de primeiro grau com idade inferior a 50 anos; síncope recente inexplicada; espessura septal do miocárdio ≥ 30 mm;

episódios de taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) com frequência maior que 120 batimentos por minuto (bpm) no Holter e queda da pressão sistólica (PAS) >20 mmHg ou aumento <20 mmHg ao esforço.^{9,24-31}

Em pacientes que não apresentam fator de risco, a incidência de MSC é <1% ao ano, e pacientes com um ou mais fatores de risco a incidência é entre 1,4% e 5,0% ao ano.^{9,24,25}

Atualmente, a única opção de tratamento com evidências para prevenção dessa complicação é a indicação do cardiodesfibrilador implantável (CDI).^{9,26,28,32,33}

Nas diretrizes^{9,28} para os pacientes com TVS/FV ou recuperados de PCR (prevenção secundária), o implante desse dispositivo tem indicação formal, Classe I, nível de evidência B. Já na prevenção primária, para pacientes que apresentem algum dos fatores de riscos para MSC, as indicações são divergentes e as evidências menos robustas, Classe IIa, nível de evidência C. Entretanto, são consideradas desvantagens para esses pacientes em razão do alto custo, duração limitada da bateria, choques inapropriados em 27% dos pacientes, falha anual de 3%, complicações do sistema de estimulação de 12,5%, infecção em 4,8% e do procedimento cirúrgico de implante em 6,8%.^{26,34,35}

Apesar das evidências atuais sobre o conhecimento da doença e os avanços dos métodos diagnósticos, o caráter imprevisível e heterogêneo da CMH torna a estratificação de risco da MSC importante desafio clínico.^{16,28-32} Portanto, a pesquisa é fundamental para o desenvolvimento de novos e mais acurados métodos que permitam terapêutica direcionada e efetiva.

Micro-alternância da onda T

A micro-alternância da onda T (MAOT) é a variação na amplitude ou polaridade da onda T, batimento a batimento (em microvolts) que não pode ser visualizada no eletrocardiograma convencional (ECG).³⁶ O fenômeno pode ser explicado pela presença de regiões miocárdicas com diferentes potenciais de ação celular (PAC) – em morfologia e duração – resultando em alternância da repolarização ventricular. O prolongamento heterogêneo dos PAC provoca a dispersão do período refratário celular favorecendo o mecanismo de reentrada.^{36,37} Usualmente, a MAOT é diferenciada da macro-alternância que é a alteração dinâmica do segmento ST e onda T que ocorrem durante os episódios de oclusão coronariana e isquemia miocárdica observados no traçado de ECG convencional.³⁸

A MAOT emergiu como ferramenta diagnóstica importante na estratificação de pacientes com risco de desenvolver arritmias ventriculares malignas em diversos cenários clínicos.⁴⁴

Em 1994, Rosenbaum *et al.*⁴⁵ descreveram pela primeira vez a associação da alternância da onda T e o risco para ocorrência de eventos arrítmicos graves.

Diversos estudos clínicos prospectivos avaliaram a MAOT na estratificação de indivíduos com risco de MSC em várias situações clínicas específicas.

O estudo prospectivo de Hohnloser *et al.*,⁴⁶ composto de pacientes pós-IAM e FEVE $\leq 30\%$, durante seguimento médio de 17 meses demonstrou que não ocorreu nenhum evento maior, como parada cardíaca ou MSC nos

indivíduos com resultado negativo, e naqueles nos quais a MAOT foi positiva, houve taxa de 15,6% destas complicações.

No estudo de Bloomfield *et al.*⁴⁷ com pacientes com miocardiopatia isquêmica e FEVE $\leq 40\%$, que se enquadram nos critérios do estudo MADIT II, a MAOT anormal foi um forte preditor de MSC e, ainda, poderia identificar um grupo de pacientes que não se beneficiariam da terapia com CDI.

A diretriz da *American Heart Association* (2006) para manejo de pacientes com arritmias ventriculares e prevenção de MSC recomenda a avaliação da MAOT para diagnóstico e estratificação de arritmias ventriculares fatais na doença coronariana e cardiomiopatia dilatada, classe IIa e nível de evidência A.²⁹

Pela revisão bibliográfica, depara-se com apenas seis estudos de pequena casuística que avaliaram a MAOT na CMH, todos com objetivos e resultados diferentes, nos quais, foi utilizada a Metodologia de Análise Espectral (MAE) na realização dos exames.

Momiyama *et al.*⁴⁸ foram os primeiros a demonstrarem que a MAOT está relacionada com fatores de risco para MSC, como história familiar de morte súbita, taquicardia ventricular ou extrassístoles ventriculares no Holter.

Kon-No *et al.*⁴⁹ e Kuroda *et al.*⁵⁰ demonstraram, por meio da realização de biópsia endomiocárdica, que os valores da MAOT eram significativamente maiores, conforme a presença e a gravidade do desarranjo das fibras e da fibrose miocárdica.

Puntmann *et al.*⁵¹ descreveram a associação da MAOT com aumento da massa ventricular esquerda.

Funchs⁵² e Troz *et al.*⁵² encontraram resultados discordantes dos anteriores, nos quais o exame da MAOT não foi capaz de prever arritmias ventriculares no Holter.

A Média Móvel Modificada (MMM) é uma nova metodologia na avaliação da MAOT que, comparativamente, reproduz os mesmos resultados.^{36-38,53-55} Entretanto, possui algumas vantagens como: menor rigor no controle da frequência cardíaca durante o exame; menor custo, pois dispensa o uso de eletrodos específicos para a redução de ruídos; ausência de resultados inconclusivos e a possibilidade da utilização de protocolos de esforço padronizados em esteira ergométrica (Naughton, Ellestad, Bruce e Bruce modificado).³⁷

Pelos dados observados na literatura, as evidências da MAOT na CMH são divergentes e escassas e não existem estudos utilizando a metodologia MMM nessa população. Logo, diante da possibilidade de desenvolvimento de nova ferramenta diagnóstica não invasiva e de baixo custo, que poderia ser utilizada na estratificação de risco de MSC nesses pacientes, decidiu-se pela realização da presente pesquisa.

2 OBJETIVOS

- Caracterizar os valores da micro-alternância da onda T pela metodologia média móvel modificada, em portadores de cardiomiopatia hipertrófica.
- Avaliar a associação da micro-alternância da onda T com os fatores de risco para MSC (espessura de septo ventricular ≥ 30 mm, taquicardia ventricular não sustentada no Holter 24 h, resposta anormal da pressão no TE, síncope e história familiar de MSC).

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

Estudo realizado por amostra populacional composta pela seleção de 132 pacientes consecutivos com diagnóstico de CMH e idades compreendidas entre 18 e 65 anos, no período entre abril de 2010 e junho de 2013.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 0665/09 e obteve suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Processo 2009/17811-6).

Os pacientes foram informados e esclarecidos sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

A confirmação diagnóstica de CMH foi obtida pelo método de ecocardiograma bidimensional com a demonstração de hipertrofia de parede ventricular ≥ 15 mm ou ≥ 13 mm para os indivíduos com parentes de primeiro grau portadores de CMH,⁹ na ausência de doenças cardíacas ou sistêmicas com probabilidade de causar essa alteração.

Foram excluídos da amostra pacientes que revelaram Diabetes mellitus (n = 5); ritmo não sinusal (n = 3); incapacidade motora em realizar o teste ergométrico (n = 6) e por dados incompletos (n = 22).

Os pacientes da amostra foram divididos em dois grupos:

1. **Grupo de Alto Risco**, composto por 67 indivíduos e formado pelos que apresentavam, pelo menos, um fator de risco para MSC como:

história familiar de MSC, espessura de septo ≥ 30 mm, TVNS no Holter 24 h, resposta anormal da PAS no TE e/ou síncope;

2. **Grupo de Baixo Risco**, composto por 65 indivíduos e constituído de pacientes que não apresentavam nenhum desses fatores de risco (figura 1).

Figura 1 - Organograma do protocolo do estudo

Os pacientes foram avaliados por consulta médica realizada em intervalos de 120 dias, como instrumento de controle do estudo. Aqueles pertencentes ao grupo de Baixo Risco que manifestaram novo fator de risco durante o acompanhamento, como síncope ou TVNS no Holter 24 h, foram realocados para o grupo de Alto Risco.

3.2 Critérios de inclusão

- Ambos os sexos, faixa etária entre 18 e 65 anos.
- Diagnóstico prévio de CMH estabelecido pelo Doppler-ecocardiograma (espessura parietal >15 mm em qualquer segmento do VE ou ≥ 13 mm em pacientes com parentes de primeiro grau portadores da doença).

3.3 Critérios de exclusão

- Dilatação do VE (diâmetro diastólico >60 mm) e/ou disfunção sistólica do VE (FEVE <0,55)
- Cirurgia cardíaca prévia
- Ritmo cardíaco não sinusal
- Doença renal (creatinina sérica >2,0 mg/dl)
- Valvopatias primárias
- Doença arterial coronariana associada
- Doença osteomuscular que impossibilite a realização de teste ergométrico
- Diabetes mellitus

3.4 Exames realizados

3.4.1 Anamnese

A anamnese foi orientada para investigar a presença de fatores de risco para MSC e avaliar a intensidade da dispneia classificada pela escala da *New York Heart Association (NYHA)*.

São considerados fatores de risco para MSC:^{9,28}

- história familiar de morte súbita em parentes de primeiro grau com idade abaixo dos 45 anos;
- síncope: com frequência de dois ou mais episódios ocorridos no último ano e considerada de causa inexplicada pela história clínica;
- espessura septal miocárdica ≥ 30 mm ao ecocardiograma;
- presença de taquicardia ventricular não sustentada com frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto no Holter 24 h;
- resposta anormal da PAS no TE: queda ou aumento < 20 mmHg da pressão arterial sistólica durante realização do teste ergométrico.

3.4.2 Estudo Doppler-ecocardiográfico

Foi realizado estudo ecocardiográfico bidimensional, modo-M e Doppler (pulsátil, contínuo e mapeamento de fluxo em cores) com a utilização de aparelho *Acuson*, modelo Sequoia (*Mountain View, California*), obtendo-se os cortes paraesternais e apicais padrão.

Os registros ecocardiográficos do modo-M e do Doppler foram orientados pelo exame bidimensional e seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.⁵⁶

Para o diagnóstico ecocardiográfico da CMH foram utilizados critérios já bem definidos na literatura.⁹ As medidas foram realizadas em três ciclos cardíacos consecutivos, sendo os valores calculados pela média simples dessas medidas:

- medidas básicas do ecocardiograma modo-M
 - diâmetro atrial esquerdo (mm);
 - espessura diastólica da parede posterior do VE (mm);
 - espessura diastólica do septo interventricular (mm);
 - diâmetros sistólico e diastólico final do VE (mm);
- valores calculados a partir das medidas básicas do modo-M
 - fração de ejeção pela fórmula de Teicholz;⁵⁷
- medida básica ao bidimensional
 - espessura diastólica da parede com maior espessura (mm).

3.4.3 Eletrocardiografia dinâmica de 24 horas pelo sistema Holter

Todos os pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 h, com uso de gravadores portáteis *CardioLigth*, com calibração fixada em 1 μ V/10 mm, registro de ondas com amplitude modulada e gravação contínua, para posterior análise em *software CardioNet Server*.

As variáveis analisadas foram: frequência cardíaca média, número de extrassístoles supraventriculares por hora, presença ou não de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) sustentada e não sustentada, ocorrência de fibrilação atrial, número e tipo de extrassístoles ventriculares e presença ou não de TVNS (três ou mais batimentos consecutivos com frequência cardíaca >120 bpm).

3.4.4 Teste ergométrico e avaliação da micro-alternância da onda T

Os pacientes foram orientados previamente a comparecerem com roupas leves para realização de atividades físicas e nenhuma medicação foi suspensa para este procedimento.

O esfigmomanômetro aneroide foi posicionado no braço direito ou esquerdo para medições da pressão arterial, aferida no início do exame com paciente em repouso e sempre ao final de cada estágio do protocolo de esforço.

No preparo do paciente para aquisição do traçado eletrocardiográfico, com o intuito de reduzir a impedância do contato superfície corpórea-eletrodo, as regiões do tórax onde os eletrodos eram acoplados, foram friccionadas vigorosamente com gaze embebida em álcool até a pele tornar-se eritematosa. Foram fixados 16 eletrodos na parede anterior do tórax e dorso dos pacientes, totalizando 15 derivações a serem avaliadas: 12 derivações do plano periférico e horizontal (DI, DII, DIII, AvR, AvL, AvF, V1, V2, V3, V4, V5, V6) e três derivações denominadas ortogonais ou de Frank: X, Y, Z. Estas derivações ortogonais analisam as forças eletromotivas

em três direções distintas: da esquerda para a direita, com o polo positivo situado ao nível da 5ª costela, na linha axilar média esquerda e o negativo, na mesma posição, porém à direita (derivação X); no sentido caudocraneal, com o eletrodo positivo na região paraesternal esquerda, próximo ao apêndice xifoide e o negativo, no manúbrio esternal (derivação Y); as variações ânteroposteriores foram delineadas por meio do polo positivo posicionado sobre a extremidade do processo xifoide e do negativo, no dorso, em sua linha média, opondo-se perpendicularmente ao precedente, no mesmo nível (derivação Z). Um último eletrodo, usado como aterramento, foi acoplado à região infraclavicular direita.

Para a realização do teste ergométrico utilizou-se esteira da marca *General Eletric* (GE), modelo CASE 6.5 e o protocolo de esforço padronizado foi o de Naughton modificado (tabela 1) que, pelas suas características atenuadas, reduz o aparecimento de ruídos e artefatos que podem interferir na análise da MAOT.

Tabela 1 - Parâmetros estabelecidos pelo Protocolo Naughton Modificado

Estágio	Duração (min)	Velocidade Km/h	Inclinação %	Distância (metros)	METS
1	3	3,2	0	160	2
2	3	3,2	4	320	3
3	3	3,2	7	480	4
4	3	3,2	11	640	5
5	3	3,2	14	800	6
6	3	3,2	18	960	7
7	3	3,2	21	1120	8

*Não consta o aquecimento inicial com a duração de 2 minutos (velocidade de 1,6 Km/h e inclinação 0%)

3.4.5 Avaliação da MAOT - Metodologia Média Móvel Modificada

A metodologia MMM cria recursivamente dois modelos padrões de segmento ST com base em uma sequência de batimentos cardíacos válidos. Após a remoção das flutuações da linha de base e redução dos ruídos no traçado do ECG, um modelo é formado associado aos batimentos pares e o outro aos batimentos ímpares. Desta forma, a diferença das medidas de amplitude entre os segmentos ST dos dois modelos padrão formados e representativos dos batimentos pares e ímpares é o resultado do valor da alternância da onda T.

Os resultados são disponibilizados em microvolts, continuamente atualizados a cada 15 segundos de monitorização do paciente (figura 2).^{37,38}

Figura 2: Etapas da metodologia Média Móvel Modificada (MMM)

A criação do modelo padrão é explicada da seguinte forma: as diferenças de amplitude entre o modelo padrão atual em formação (par ou ímpar) e o próximo batimento válido (par ou ímpar) são medidas ao longo de

diversos locais do segmento ST-T. Cada uma dessas diferenças é dividida em “X” partes iguais, por meio do que denominamos Fator de Atualização (FaT). Assim, a contribuição do batimento atual válido na formação do modelo padrão limita-se ao valor desta divisão.³⁸

O FaT é determinado pelo investigador no início do exame, podendo seu valor ser 8, 16, 32 ou 64. Quanto menor o valor do FaT maior será a sensibilidade para detecção da micro-alternância; entretanto, aumenta a susceptibilidade do exame à interferência de ruídos e artefatos, diminuindo sua especificidade.³⁸

Na presente pesquisa, com a finalidade de conhecer melhor o método e, sobretudo, avaliar a interferência de ruídos e artefatos nos resultados, os testes foram realizados com FaT 8 e 32.

Os resultados dos exames foram analisados de duas formas: quantitativa e qualitativa (positiva e negativa).

Para análise dos resultados quantitativos foram considerados os valores máximos encontrados da MAOT avaliados em três situações:

- todas as derivações eletrocardiográficas presentes na análise;
- desconsiderando as derivações ortogonais;
- desconsiderando as derivações do plano periférico.

Na análise dos resultados qualitativos, os critérios de positividade foram determinados pela maior medida da MAOT em uma derivação ortogonal ou duas horizontais contíguas, considerando-se quatro medidas de amplitudes diferentes:

- medida máxima da MAOT $>47 \mu\text{V}$ em qualquer derivação do ECG;⁴¹
- medida máxima da MAOT $>47 \mu\text{V}$ excluindo as derivações do plano periférico;⁴¹
- medida máxima da MAOT $>60 \mu\text{V}$ excluindo as derivações do plano periférico;⁴²
- medida máxima da MAOT $>65 \mu\text{V}$ excluindo as derivações do plano periférico.⁵⁸

3.4.6 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas (n) e relativas (%); e as variáveis contínuas, apresentadas em média e desvio padrão mínimo e máximo.

Na avaliação de possíveis diferenças entre os grupos de Baixo e Alto Risco, foi aplicado o teste de Mann-Whitney para variáveis quantitativas, e para a comparação das médias da MAOT utilizou-se o teste t de Student pareado.⁵⁹

Para determinar a melhor metodologia e o valor de definição para o critério da positividade do exame, foram calculadas a sensibilidade e a especificidade na detecção do grupo de Alto Risco.

Com a finalidade de descobrir o ponto de corte que minimize o erro da sensibilidade e especificidade e qual dessas medidas ($47 \mu\text{V}$, $60 \mu\text{V}$ e $65 \mu\text{V}$) seria melhor para estimar o rastreamento de pacientes de Alto Risco elaboraram-se curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*).⁶⁰

O teste exato de Fisher foi usado para avaliar a associação dos fatores de risco com a positividade da melhor metodologia da micro-alternância da onda T.⁶¹

Os resultados com níveis descritivos (valores de p) inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Para os cálculos estatísticos foi empregado o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) para Windows versão 17.0.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização clínica e ecocardiográfica

As características dos 132 pacientes selecionados estão apresentadas na tabela 2.

A idade variou entre 18 e 65 anos, média = 37 ± 11 anos, sexo masculino 83 (63%). Cerca de 66 (50%) pacientes apresentavam histórico de parentes de primeiro grau (pai, mãe ou irmão) com CMH como forma determinante familiar.

Cento e três pacientes (78%) estavam em uso de algum tipo de medicação isolada ou associada como betabloqueador, verapamil e/ou amiodarona e, desta forma, apresentava-se pouco sintomática; 127 (96%), em CF I e CF II da NYHA.

Pela análise do doppler-ecocardiograma foram observados os seguintes valores: espessura de septo interventricular $24,5 \pm 6,2$ mm (14-49); diâmetro do átrio esquerdo $42,6 \pm 6,9$ mm (30-66); diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole $43,1 \pm 5,2$ mm (30-58); fração de ejeção $72 \pm 8,1\%$ (50–90) e presença de gradiente em via de saída do VE >30 mmHg em 35 pacientes (26%).

Tabela 2 - Características dos pacientes (N = 132)

Idade em anos, média ± dp	37 ± 11
Sexo, n (%)	
Masculino	83 (63)
Feminino	49 (37)
Forma familiar – n (%)	66 (50)
Classe funcional (NYHA) - n (%)	
CF I-II	127 (96)
CF III	5 (4)
Ecocardiograma, média ± dp	
Espessura septal, mm	24,50 ± 6,20
Espessura da parede posterior, mm	12,50 ± 2,00
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	42,60 ± 6,90
Diâmetro diastólico do VE, mm	43,10 ± 5,20
Fração de ejeção, %	72,00 ± 8,10
Gradiente VSVE >30 mmHg	35 (26)
Terapia medicamentosa - n (%)	103 (78)
Betabloqueador	71
Betabloqueador + amiodarona	13
Betabloqueador + verapamil	5
Verapamil	4
Verapamil + amiodarona	2
Amiodarona	5
Betabloqueador + amiodarona + verapamil	3

Os grupos de Baixo e Alto Risco (tabela 3) foram homogêneos sob vários aspectos, incluindo idade, sexo, forma familiar, classe funcional e uso de medicações. As medidas ecocardiográficas foram semelhantes, exceto pela espessura septal ($p < 0,001$), porém a medida de septo ≥ 30 mm foi utilizada como classificatória do grupo de Alto Risco.

Tabela 3 - Comparação entre o grupos de Alto e Baixo Risco

	Alto Risco (n = 67)	Baixo Risco (n = 65)	p
Idade, anos, média ± dp	37 ± 14	38 ± 11	0,82
Sexo masculino, n (%)	45 (67)	38 (58)	0,37
Forma familiar, n (%)	35 (52)	31 (47)	0,73
CF I-II/CF III, n (%)	63/4	64/1	1,00
Ecocardiograma, média ± dp			
Espessura septal, mm	26,49 ± 7,36	21,52 ± 3,27	<0,001
Espessura de parede posterior, mm	12,25 ± 2,99	12,77 ± 2,83	0,31
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	43,64 ± 6,75	41,65 ± 7,09	0,10
Diâmetro diastólico do VE, mm	42,94 ± 5,52	43,34 ± 5,18	0,67
Fração de ejeção, %	72 ± 8	73 ± 8	0,49
Gradiente VSVE >30 mmHg	15 (22)	20 (30)	0,33
Terapia medicamentosa - n			
Betabloqueador	47	45	1,00
Verapamil	6	8	0,77
Amiodarona	14	9	0,36

CF – classe funcional M – masculino F- feminino

No grupo de Alto Risco foram encontrados os seguintes fatores de riscos: TVNS na gravação do Holter 24 h em 29 (43%) pacientes; espessura de septo ≥ 30 mm em 25 (37%); histórico familiar de MSC em 23 (34%); queda da pressão sistólica no teste ergométrico em 18 (27%) e síncope de origem indeterminada em 11 (16%) (figura 3). Foram observadas as presenças de um fator de risco em 39 pacientes (59%), dois fatores de risco em 20 (30%), três fatores de risco em seis (9%) e quatro fatores de risco em apenas dois (3%) pacientes (figura 4).

Figura 3 – Fatores de risco para MSC no grupo de Alto Risco

Figura 4 – Presença de fatores de risco para MSC no grupo de Alto Risco

4.2 Resultados da micro-alternância da onda T

A análise dos resultados da forma quantitativa está expressa na tabela 4 e todos os valores médios dos exames apresentam diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,001$).

Tabela 4 - Estatísticas descritivas dos valores medidos da MAOT

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Mediana	1º quartil	3º quartil	IC para média (95%)	
								Inf	Sup
FaT 1/8									
Todas	6	528	78,23	66,96	63,00	35,75	100,50	66,71	89,76
Sem ortogonais	6	528	70,74	65,83	50,00	29,00	89,50	59,41	82,08
Sem periféricas	6	528	69,25	68,28	51,00	26,00	85,00	57,49	81,01
FaT 1/32									
Todas	4	124	38,96	23,50	33,00	24,00	46,00	34,92	43,01
Sem ortogonais	0	117	35,14	22,15	30,50	20,75	45,25	31,32	38,95
Sem periféricas	0	105	33,20	22,00	28,50	17,75	43,25	29,42	36,99

Na comparação dos grupos, os pacientes de Alto Risco foram os que apresentaram os maiores valores de MAOT em relação ao grupo de Baixo Risco em todas as formas de avaliações do teste (tabela 5).

Tabela 5 - Valores da micro-alternância da onda T com FaT 1/8

Média $\pm$ dp, μV	Alto Risco	Baixo Risco	p
Todas derivações	101,40 $\pm$ 75,60	54,35 $\pm$ 46,20	<0,001
Sem ortogonais	90,20 $\pm$ 76,90	50,68 $\pm$ 44,30	<0,001
Sem periféricas	90,00 $\pm$ 79,30	47,80 $\pm$ 46,20	<0,001

Da mesma forma que na análise anterior, utilizando-se FaT 1/32, encontramos valores maiores e estatisticamente significantes no grupo de Alto Risco (tabela 6).

Tabela 6 - Valores da micro-alternância da onda T com FaT 1/32

Média $\pm$ dp, μ V	Alto Risco	Baixo Risco	p
Todas derivações	42,50 $\pm$ 23,90	34,70 $\pm$ 23,00	0,059
Sem ortogonais	40,30 $\pm$ 23,60	29,30 $\pm$ 18,80	0,006
Sem periféricas	36,90 $\pm$ 24,20	29,30 $\pm$ 18,80	0,045

No rastreamento de pacientes de Alto Risco, a acurácia da MAOT foi avaliada pela construção de curvas ROC (figuras 5 e 6).

Figura 5 – Curva ROC com FaT 1/8 para avaliação do risco (**linha vermelha**: todas as derivações, **linha azul**: sem derivações periféricas e **linha verde**: sem as ortogonais)

Figura 6 – Curva ROC com FaT 1/32 para avaliação do risco (**linha vermelha:** todas derivações, **linha azul:** sem derivações periféricas e **linha verde:** sem as ortogonais)

Na análise de todas as derivações, o valor da área sob a curva com FaT 1/8 foi de 0,78 (IC de 95%: 0,74 a 0,82), desconsiderando as derivações periféricas de 0,75 (IC de 95%: 0,70 a 0,79) e as ortogonais de 0,73 (IC de 95%: 0,69 a 0,77) (figura 5).

As coordenadas da curva estão mostradas no anexo 1 com seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade. Os valores de ponto de corte podem ser escolhidos, conforme o cenário, para aumentar a sensibilidade ou especificidade.

A área sob a curva com FaT 1/32 na análise de todas derivações foi 0,60 (IC de 95%: 0,55 a 0,65); desconsiderando as derivações ortogonais de

0,63 (IC de 95%: 0,59 a 0,68) e as periféricas de 0,59 (IC de 95%: 0,54 a 0,63) (figura 6).

Ao utilizar FaT 1/8 e considerando todas as derivações do ECG para análise da MAOT, encontramos os melhores resultados do exame. Assim, determinando-se o ponto de corte no valor 53 μV , teremos sensibilidade de 84% e especificidade de 71% do método. No grupo de Alto Risco 56 (84%) pacientes apresentaram exames positivos ($\text{MAOT}_{\text{méd.}} = 114,58 \pm 75,87 \mu\text{V}$) e 11 (16%) exames negativos ($\text{MAOT}_{\text{méd.}} = 34,27 \pm 12,05 \mu\text{V}$). No grupo de Baixo Risco 19 (30%) pacientes apresentaram exames positivos ($\text{MAOT}_{\text{méd.}} = 112,00 \pm 48,09 \mu\text{V}$) e 46 (70%) exames negativos ($\text{MAOT}_{\text{méd.}} = 30,54 \pm 11,65 \mu\text{V}$) (figura 7).

Figura 7 – Resultados da MAOT considerando o valor de 53 μV para positividade e FaT 1/8

Analizamos os resultados quantitativos da MAOT com os fatores de risco para MSC de forma isolada. Pacientes com septo ≥ 30 mm foram os que apresentaram os maiores valores de MAOT. Apenas um indivíduo possuía síncope ($MAOT_{\text{máx.}}: 55 \mu V$) como fator de risco único e, assim, não foi possível realizar as análises da média e desvio padrão (tabela 7).

Tabela 7 - Resultado quantitativo da MAOT conforme fator de risco para MSC

Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Septo ≥ 30 mm	11	42	325	132,30	76,00
Antecedente de MSC	11	22	135	89,20	32,40
TVNS	13	26	161	81,60	39,00
Queda da PAS	3	52	186	118,00	67,00
Sem fator de risco – Baixo Risco	65	6	185	54,30	46,20

Os resultados da análise qualitativa da MAOT com FaT 1/8 e FaT 1/32 estão descritos nas tabelas 8 e 9, respectivamente.

Tabela 8 - Resultados da micro-alternância da onda T, FaT 1/8

FaT 1/8, n (%)	MAOT +		MAOT -	
Valor 47 μV	76	(57,5)	56	(42,5)
Valor 47 μV^*	74	(56,0)	58	(44,0)
Valor 60 μV^*	60	(45,5)	72	(54,5)
Valor 65 μV^*	50	(37,8)	82	(62,2)

MAOT - micro-alternância da onda T

* Desconsiderando as derivações periféricas

Tabela 9 - Resultados da micro-alternância da onda T, FaT 1/32

FaT 1/32, n (%)	MAOT +	MAOT -
Valor 47 μV	25 (19,0)	107 (81,0)
Valor 47 μV*	24 (18,0)	108 (82,0)
Valor 60 μV*	14 (10,6)	118 (89,4)
Valor 65 μV*	12 (9,0)	120 (91,0)

MAOT - micro-alternância da onda T

* Desconsiderando as derivações periféricas

Com FaT 1/8 encontramos sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do teste no rastreamento de pacientes de Alto Risco, respectivamente, de 85%, 71%, 75%, 82% e 78% para a amplitude 47 μ V; 84%, 72%, 76%, 85% e 78% para 47 μ V (desconsiderando as derivações periféricas); 70%, 80%, 78%, 80% e 75% para 60 μ V e para amplitude de 65 μ V 66%, 80%, 72%, 80% e 72% (tabela 10).

Tabela 10 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, FaT 1/8

	47 μV	47 μV*	60 μV*	65 μV*
Sensibilidade	85%	84%	70%	66%
Especificidade	71%	72%	80%	80%
VPP	75%	76%	78%	72%
VPN	82%	85%	80%	80%
Acurácia	78%	78%	75%	72%

MAOT - micro-alternância da onda T VPP – valor preditivo positivo VPN – valor preditivo negativo

* Desconsiderando as derivações periféricas

As curvas ROC foram desenhadas para comparação dos resultados. Para análise qualitativa, os valores de AUC foram: para 47 μV - 0,78 (IC de 95%: 0,75 a 0,82), sem as derivações periféricas - 0,78 (IC de 95%: 0,74 a 0,82); para 60 μV - 0,75 (IC de 95%: 0,71 a 0,80) e para 65 μV - 0,73 (IC de 95%: 0,69 a 0,77) (figura 8).

Figura 8 – Curva ROC comparando os resultados FaT 1/8 (**linha azul:** 47 μV todas as derivações, **linha vermelha:** 47 μV sem plano periférico, **linha verde:** 60 μV e **linha laranja:** 65 μV)

Com FaT 1/32 encontramos sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, repectivamente, de 25%, 88%, 68%, 53% e 56% para a amplitude de 47 μV ; 22%, 86%, 63%, 52% e 54% para 47 μV (desconsiderando as derivações periféricas); 22%,

94%, 71%, 52% e 58% para 60 μV e para amplitude de 65 μV 19%, 94%, 67%, 51% e 56% (tabela 11).

Tabela 11 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia, FaT 1/32

	47 μV	47 μV^*	60 μV^*	65 μV^*
Sensibilidade	25%	22%	22%	19%
Especificidade	88%	86%	95%	95%
VPP	68%	63%	71%	67%
VPN	53%	52%	52%	51%
Acurácia	56%	54%	58%	56%

MAOT - micro-alternância da onda T VPP – valor preditivo positivo VPN – valor preditivo negativo

* Desconsiderando as derivações periféricas

As curvas ROC foram desenhadas para comparação. Os valores de AUC foram: para 47 μV , 0,56 (IC de 95%: 0,51 a 0,61); para 47 μV desconsiderando as derivações periféricas de 0,54 (IC de 95%: 0,50 a 0,60); para 60 μV 0,59 (IC de 95%: 0,53 a 0,63) e para 65 μV - 0,57 (IC de 95%: 0,52 a 0,61) (figura 9).

Figura 9 – Curva ROC comparando os resultados FaT 1/32 (**linha azul:** 47 μV todas as derivações, **linha vermelha:** 47 μV sem plano periférico, **linha verde:** 60 μV e **linha laranja:** 65 μV)

Analizamos a associação da micro-alternância da onda T, com ponto de corte de 53 μV e FaT 1/8 com as variáveis clínicas e ecocardiográficas dos pacientes. Síncope foi o único FR que não mostrou associação estatística com a positividade da MAOT ($p = 0,11$) (tabela 12).

Tabela 12 - Associação dos resultado da MAOT com diversas variáveis

	MAOT + (n = 75)	MAOT - (n = 57)	p
Idade, anos, média ± dp	37 ± 13	37 ± 11	0,74
Sexo [M/F]	45/30	38/19	0,27
Forma familiar, n	41	25	0,38
CF I-II/CF III	72/3	55/2	1,0
Fatores de risco, n			
TVNS	24	5	0,001
Septo ≥30 mm	23	2	<0,001
História familiar de MSC	19	4	0,006
Queda da PAS	15	3	0,02
Síncope	9	2	0,11
Ecocardiograma, média ± dp			
Espessura septal, mm	25,56 ± 7,09	22,05 ± 4,13	0,001
Espessura da parede posterior, mm	12,25 ± 2,83	12,84 ± 3,01	0,25
Diâmetro do átrio esquerdo, mm	43,23 ± 6,87	41,91 ± 7,09	0,28
Diâmetro diastólico do VE, mm	43,24 ± 5,81	43,00 ± 4,69	0,79
Fração de ejeção do VE, %	0,71 ± 0,82	0,73 ± 0,08	0,46
Gradiente VSVE >30 mmHg	20	15	1,00
Terapia Medicamentosa, n			
Betabloqueador	54	38	0,56
Verapamil	9	5	0,77
Amiodarona	15	8	0,48

CF – classe funcional, TVNS – taquicardia ventricular não sustentada, MSC – morte súbita cardíaca, PAS – pressão arterial sistólica

5 DISCUSSÃO

A MAOT emergiu como um método diagnóstico não invasivo utilizado na estratificação de risco para MSC, sobretudo em pacientes portadores de doença arterial coronariana e miocardiopatia dilatada com disfunção ventricular esquerda.³⁹⁻⁴⁴

Pela primeira vez, testamos e usamos em pacientes com CMH uma nova metodologia na realização desses exames, a média móvel modificada, que possui a vantagem de disponibilizar valores da MAOT a cada 15 segundos da monitorização durante o esforço, não gerando resultados indeterminados, além de apresentar menor custo, pois não necessita de eletrodos especiais no preparo do paciente.^{36-38,53-55}

Observamos que o exame de micro-alternância da onda T avaliado de modo quantitativo ou qualitativo com o protocolo de esforço Naughton modificado em esteira rolante, com fator de atualização 1/8 e analisando-se 15 derivações eletrocardiográficas, possui boa acurácia na identificação dos pacientes de Alto Risco para MSC. Os valores de micro-alternância eram maiores nesse grupo de pacientes e os exames positivos apresentavam associação significativa com os fatores de risco clínicos para ocorrência do evento.

5.1 Micro-alternância da onda T na cardiomiopatia hipertrófica

Em nossa casuística composta apenas de indivíduos com CMH os exames da MAOT com a metodologia MMM e utilizando-se o FaT 1/8 na avaliação apresentaram maior sensibilidade na detecção desse fenômeno, quando comparados com FaT 1/32 ($MAOT_{\text{méd.}} = 78,23 \mu V \times 38,96 \mu V$

$p < 0,01$), resultando na análise quantitativa de valores maiores da micro-alternância ($MAOT_{m\acute{a}x.} = 528 \mu V \times 124 \mu V$) e na análise qualitativa maior número de exames positivos ($MAOT \text{ positiva} = 58\% \times 19\%$).

Observamos diferença com significância estatística entre estes dois modelos de FaT e os valores médios encontrados com FaT 1/8 variaram de $69,2 \mu V$ a $78,2 \mu V$ ($p < 0,01$), enquanto com FaT 1/32 os resultados foram muito menores $33,2 \mu V$ a $38,7 \mu V$ ($p < 0,01$).

Na análise qualitativa os resultados foram semelhantes e, dependendo do ponto de corte determinado para positividade, observamos variação de resultados positivos entre 57% e 38%, com FaT 1/8, e de apenas 19% a 9% de exames positivos com FaT 1/32.

Desta forma, como demonstrado por Nieminen *et al.*⁶² em indivíduos com fração de ejeção preservada também na CMH a utilização do FaT 1/8 proporciona maior capacidade para detectar a MAOT e deve ser preferido na realização desses exames.

Observamos ganho na acurácia do teste quando incluímos na análise dos exames as derivações periféricas ($AUC = 0,78 \text{ vs. } 0,75 \text{ vs. } 0,73$). Verrier *et al.*³⁷ e Minkkinen *et al.*⁵⁸ sugerem cautela na análise deste plano e, normalmente, descartam-se os resultados destas derivações, pois são mais suscetíveis ao aparecimento de artefatos relacionados, sobretudo a movimentação do paciente durante o esforço, o que prejudicaria a análise dos exames.

Entretanto, este é o primeiro estudo da literatura a utilizar Naughton modificado, como protocolo de esforço, que exige do paciente menor

movimentação durante o teste, reduzindo o aparecimento de interferência nos traçados do ECG, inclusive nas derivações periféricas. Portanto, é provável que a escolha do protocolo tenha sido responsável por esses resultados.

Ainda ressaltamos a segurança do protocolo de esforço que se confirmou pela não observação de qualquer complicação durante a realização dos exames. Salientamos que as diretrizes atuais consideram o teste ergométrico realizado em pacientes com CMH procedimento de alto risco e contraindicado nas formas obstrutivas da doença, já que o esforço físico poderia desencadear arritmias ventriculares complexas como TV e FV, e nas formas obstrutivas piorar o gradiente na VSVE diminuindo o débito cardíaco e provocando a ocorrência de síncope.⁶³

5.2 Micro-alternância da onda T e fatores de risco para morte súbita cardíaca

Na CMH as alterações histopatológicas encontradas no miocárdio geram um substrato anatômico arritmogênico com diversificação e dispersão do potencial de ação celular, ocasionando instabilidade elétrica tecidual e, conseqüentemente, maiores alternâncias do segmento ST e onda T.^{18,19} Kon-no *et al.*⁴⁸ e, após, Kuroda *et al.*⁵⁰ demonstraram a associação do exame positivo de MAOT com a presença de desordem da arquitetura dos miócitos e fibrose miocárdica constatada pela realização de biópsia endomiocárdica.

Em nossos resultados, encontramos associação significativa da MAOT com a espessura septal ≥ 30 mm ($p < 0,001$), destacando-se que os maiores valores dos exames foram verificados nesses pacientes (42 – 325 μ V).

Na CMH a hipertrofia septal é marcador prognóstico e fator de risco para MSC, além de relacionar-se com a presença de desarranjo celular e fibrose miocárdica. Desta forma, MAOT poderia refletir alterações histopatológicas e fornecer informações úteis sobre a gravidade da doença.

A MAOT também apresentou associação significativa com os seguintes fatores de risco para MSC: TVNS ($p = 0,001$), história familiar de MSC ($p = 0,006$) e queda da PAS no esforço ($p = 0,02$).

Utilizando-se da metodologia espectral na aferição da MAOT, Momiyama *et al.*⁴⁸, foram os primeiros a evidenciar, em 1997, a associação do exame com história familiar para MSC e episódios de TV sustentada ou FV. Outros estudos demonstraram associação com os demais fatores de risco: TVNS, síncope e aumento de massa ventricular total ou localizada.

Síncope foi o único fator de risco que não mostrou associação estatística com MAOT ($p = 0,11$). Entretanto, para a ocorrência desses episódios diversos mecanismos fisiopatológicos podem estar envolvidos, relacionados ou não com arritmias e, ainda, a prevalência desse fator de risco na nossa coorte foi pequena ($n = 11$), o que pode ter limitado a análise estatística.

5.3 Micro-alternância da onda T e CDI

Chow *et al.*⁶⁴ demonstraram, em pacientes isquêmicos com FEVE $\leq 35\%$ e sem TV sustentada anterior, fortes evidências de que os benefícios do CDI diferem de acordo com o nível de MAOT. O implante desse dispositivo levou à diminuição da mortalidade em pacientes com MAOT positiva ou indeterminada (RR = 0,45; IC de 95%: 0,27 a 0,76; $p = 0,003$), mas não reduziu a mortalidade no grupo com MAOT negativa (RR = 0,85; IC de 95%: 0,33 a 2,20; $p = 0,73$).

Com relação à eficácia da terapia por CDI, foram necessários nove CDIs para salvar uma vida em pacientes com MAOT positiva ou indeterminada e 76 CDIs para salvar uma vida no grupo com MAOT negativa, em um período de dois anos. Em pacientes pós-infartados com FEVE $\leq 30\%$, grupo semelhante ao do estudo *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial* (MADIT-2), foram necessários 18 CDIs implantados para salvar uma vida. Todavia, ao basear o implante de CDI, conforme o resultado da MAOT foram necessários apenas sete CDIs para salvar uma vida.⁴⁷

As duas metodologias de análises da MAOT, quantitativa ou qualitativa, apresentaram resultados semelhantes no rastreamento dos pacientes de Alto Risco para MSC, porém, na forma qualitativa para o exame ser considerado positivo necessitava da presença de MAOT em duas derivações do ECG; já na forma quantitativa bastava alteração apenas em uma derivação, simplificando a leitura dos resultados.

Os maiores valores de MAOT foram encontrados nos pacientes do grupo Alto Risco (Alto Risco 101,4 μ V vs 54,3 μ V Baixo Risco, $p < 0,001$), e considerando o valor 53 μ V para positividade do teste, 84% (56/67) dos pacientes desse grupo apresentavam exame positivo, e no rastreamento de pacientes de Alto Risco, o teste apresentou sensibilidade e especificidade de 84% e 71%, respectivamente, com AUC de 0,78 (IC de 95%: 0,74 a 0,82). Contudo, 16% (11/67) dos pacientes do grupo de Alto Risco apresentaram exame negativo, o que poderia refletir menor desarranjo e instabilidade elétrica miocárdica e, deste modo, menor risco para ocorrência das arritmias ventriculares fatais e MSC, situação na qual o implante do CDI não traria benefício.

Considerando o caráter poligênico da doença e a expressão fenotípica extremamente variável, na qual a avaliação exclusiva dos fatores de risco aceitos para MSC possuem sensibilidade e especificidade limitada, a avaliação da MAOT poderia permitir uma terapêutica direcionada e custo-efetividade nesses doentes.

5.4 Efeitos das medicações

É conhecido que as medicações antiarrítmicas e bloqueadores adrenérgicos reduzem a MAOT refletindo, assim, a eficácia terapêutica destes fármacos.^{37,41}

A grande maioria de nossos pacientes estava em uso de terapêutica para alívio de sintomas com betabloqueadores e/ou bloqueadores de canal de cálcio ou manutenção do ritmo sinusal com amiodarona. A medicação

não foi suspensa para realização dos exames em nosso protocolo de estudo e, mesmo assim, encontramos altos valores de MAOT. Chegamos à conclusão que tais drogas não reduzem a instabilidade e alternância elétrica miocárdica, conforme demonstrado em estudos clínicos prévios^{9,23,28} em população semelhante, não possuem benefícios em prevenir a MSC.

Na avaliação dos pacientes com CMH é de fundamental importância identificar corretamente os indivíduos que possuem risco de MSC e, assim, indicar o implante do CDI. Mas, na prática clínica, a grande variabilidade de manifestações clínicas e fenotípicas dessa cardiopatia torna a tomada de decisão um grande desafio.

A possibilidade de aplicação da MAOT como uma nova ferramenta diagnóstica que auxiliaria na estratificação desses pacientes deve ser recebida com entusiasmo e novos estudos deverão ser conduzidos para confirmar esta hipótese.

5.5 Limitações do estudo

O curto tempo de seguimento dos pacientes impossibilitou a análise de desfechos clínicos.

6 CONCLUSÕES

- 6.1 Os melhores resultados da micro-alterância da onda T com a metodologia Média Móvel Modificada na cardiomiopatia hipertrófica foram encontrados analisando-se todas as derivações eletrocardiográficas (plano periférico, horizontal e derivações ortogonais), realizada de forma quantitativa, com Fator de Atualização 1/8 e ponto de corte para positividade $53 \mu\text{V}$.
- 6.2 A micro-alterância da onda T apresenta boa acurácia no rastreamento dos pacientes de alto risco para morte súbita cardíaca e demonstra associação estatística com a maioria dos fatores de risco clínicos para ocorrência desse evento (antecedente familiar de morte súbita cardíaca, taquicardia ventricular não sustentada no Holter, septo ≥ 30 mm e resposta anormal da pressão arterial sistólica).

7 ANEXO

Anexo 1

Coordenadas de probabilidade predita e com valores de *cutoff* e a sensibilidade e 1 – especificidade do modelo em cada ponto

Probabilidade predita		
Positivo se maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
5,00	1,000	1,000
8,00	1,000	,985
11,00	1,000	,954
12,50	1,000	,938
13,50	1,000	,923
15,00	,985	,923
17,00	,985	,908
18,50	,985	,892
19,50	,985	,877
21,00	,970	,846
22,50	,955	,831
23,50	,955	,800
24,50	,955	,785
25,50	,955	,754
26,50	,940	,754
27,50	,940	,723
28,50	,940	,708
29,50	,940	,662
31,00	,940	,631
32,50	,940	,600
33,50	,940	,585
34,50	,940	,569
35,50	,940	,554
36,50	,925	,523
37,50	,925	,492
38,50	,910	,477
39,50	,896	,477
40,50	,896	,446
41,50	,881	,446
42,50	,866	,400
43,50	,866	,385
44,50	,866	,369
46,00	,866	,354
48,00	,851	,354
50,00	,851	,323
51,50	,851	,308
52,50	,836	,308
53,00	,836	,292
54,50	,821	,292

continua...

continuação...

Probabilidade predita		
Positivo se maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
55,50	,791	,277
58,00	,776	,277
60,50	,776	,262
62,00	,761	,262
63,50	,731	,246
64,50	,731	,231
65,50	,716	,231
66,50	,687	,231
67,50	,672	,231
69,50	,657	,231
71,50	,657	,200
72,50	,627	,200
73,50	,612	,200
74,50	,612	,185
76,50	,567	,185
79,00	,552	,185
80,50	,537	,185
81,50	,537	,169
82,50	,507	,169
83,50	,493	,169
84,50	,463	,169
86,50	,448	,169
90,00	,433	,154
93,00	,418	,154
96,00	,403	,138
98,50	,388	,138
99,50	,373	,138
101,00	,358	,138
105,00	,343	,123
109,00	,328	,123
113,00	,313	,123
117,00	,299	,123
118,50	,284	,123
119,50	,269	,123
121,00	,254	,123
122,50	,224	,123
124,00	,224	,108
126,00	,209	,108
129,00	,179	,108
133,00	,164	,108
137,50	,149	,108

continua...

continuação...

Probabilidade predita		
Positivo se maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
143,50	,149	,092
152,50	,134	,092
159,50	,119	,092
161,50	,104	,092
162,50	,104	,077
168,00	,104	,062
174,00	,104	,046
178,50	,104	,031
183,00	,090	,031
184,50	,090	,015
185,50	,090	,000
191,00	,075	,000
197,00	,060	,000
221,00	,045	,000
284,50	,030	,000
426,50	,015	,000
529,00	,000	,000

8 REFERÊNCIAS

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
2. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J Jr, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30(Suppl. IV):3-119.
3. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20(1):1-8.
4. Coats CJ, Hollman A. Hypertrophic cardiomyopathy: lessons from history. *Heart*. 2008;94(10):1258-63.
5. Elliott P, McKenna W. Hypertrophic cardiomyopathy: a 50th anniversary. Preface. *Heart*. 2008;94(10):1247-8.
6. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA*. 2002;287(10):1308-20.
7. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
8. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J*. 2005;149(6):1099-105.

9. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):2761-96.
10. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, MathengeR, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276(3):199-204.
11. McKenna WJ, Firoozi S, Sharma S. Arrhythmias and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Card Eletrophysiol Rev*. 2002;6(1-2):26-31.
12. Konno T, Chang S, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(3):205-9.
13. Marsiglia JD, Credidio FL, de Oliveira TG, Reis RF, Antunes M de O, de Araujo AQ, Pedrosa RP, Barbosa-Ferreira JM, Mady C, Krieger JE, Arteaga-Fernandez E, Pereira Ada C. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;166(4):775-82.
14. Frey N, Luedde M, Katus HA. Mechanisms of disease: hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(2):91-100.
15. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):201-211.
16. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO 3rd, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med*. 1987;316(14):844-52.

17. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350(9071):127-133.
18. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology*. 2004;44(5):412-27.
19. Varnava A, Elliott P, Sharma S, McKenna W, Davies M. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000;84(5):476-482.
20. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(3):545-57.
21. Tsoutsman T, Lam L, Semsarian C. Genes, calcium and modifying factors in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(1-2):139-45.
22. Medeiros PT, Martinelli Filho M, Arteaga E, Costa R, Siqueira S, Mady C, Piegas LS, Ramires JA. Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of arrhythmic events in patients at risk for sudden death. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):649-57.
23. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(6):1596-601.
24. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2212-8.

25. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8):858-64.
26. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Lawrenz T, Boriani G, Estes NA 3rd, Favale S, Piccininno M, Winters SL, Santini M, Betocchi S, Arribas F, Sherrid MV, Buja G, Semsarian C, Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12.
27. Brugada J. Sudden death in hypertrophic myocardiopathy. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(12):991-6.
28. Martinelli Filho M, Zimmerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(6):e210-e238.
29. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:1088-132.

30. Dimitrow PP, Chojnowska L, Rudzinski T, Piotrowsky W, Ziolkowska L, Wojtarowicz A, Wycisk A, Dabrowska-Kugacka A, Nowalany-Kozielska E, Sobkowicz B, Wróbel W, Aleszewicz-Baranowska J, Rynkiewicz A, Loboż-Grudzien K, Marchel M, Wysokinski A. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in a new model of maximalized follow-up. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3084-93.
31. Miller MA, Gomes JA, Fuster V. Risk stratification of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(12):667-76.
32. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med*. 1980;303(6):322-4.
33. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, Bardy GH, Favale S, Rea RF, Boriani G, Estes NA 3rd, Spirito P. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillator for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):365-73.
34. Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterliński M, Maciag A, Gepner K, Pytkowski M, Kowalik I, Maczyńska-Mazuruk R, Rużyło W, Szwed H. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(8):883-9.
35. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, Brady PA. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95(9):709-14.

36. Barbosa PRB, Barbosa Filho J, Bonfim AS, Barbosa EC, Boghossian SHC, Ribeiro RL, Veloso HH, Ginefra P. Alternância elétrica da onda T: bases eletrofisiológicas e aplicações clínicas baseadas em evidências. *Rev. SOCERJ*. 2004;17(4):227-242.
37. Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH, Ikeda T, Martínez JP, Narayan SM, Nieminen T, Rosenbaum DS. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility: consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1309-24.
38. Verrier RL, Nearing BD. Electrophysiologic basis for T wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(5):445-61.
39. Garcia EV, Pastore CA, Samesima N, Pereira Filho HG. T-wave alternans: clinical performance, limitations and analysis methodologies. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):e53-61.
40. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol*. 2002;92(2):541-9.
41. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, Pinna GD, Mittleman MA, Bigger JT Jr, Schwartz PJ. 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(7):705-11.
42. Stein PK, Sanghavi D, Domitrovich PP, Mackey RA, Deedwania P. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(10):1037-42.

43. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm*. 2009;6(3 Suppl):S36-44.
44. Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(11):1095-111.
45. 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(4):235-41.
46. 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(9378):125-6.
47. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES, Shinn T, Curtis A, Fontaine J, Holmes D, Russo A, Tang C, Bigger JT Jr. 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(14):1885-9.
48. Momiyama Y, Hartikainen J, Nagayoshi H, Albrecht P, Kautzner J, Saumarez RC, McKenna WJ, Camm AJ. Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1997;61(8):650-6.
49. Kon-No Y, Watanabe J, Koseki Y, Koyama J, Yamada A, Toda S, Shinozaki T, Fukuchi M, Miura M, Kagaya Y, Shirato K. Microvolt T wave alternans in human cardiac hypertrophy: electrical instability and abnormal myocardial arrangement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(7):759-63.

50. Kuroda N, Ohnishi Y, Yoshida A, Kimura A, Yokoyama M. Clinical significance of T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2002;66(5):457-62.
51. Puntmann VO, Yap YG, McKenna W, Camm J. T-wave alternans and left ventricular wall thickness in predicting arrhythmic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2010;74(6):1197-204.
52. Fuchs T, Torjman A. The usefulness of microvolt T-wave alternans in the risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(10):606-10.
53. Trzos E, Kasprzak JD, Krzemińska-Pakuła M, Rechciński T, Wierzbowska-Drabik K, Uznańska B, Śmiałowski A, Rudziński T, Kurpesa M. The prevalence and the prognostic value of microvolt T-wave alternans in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011;16(3):276-86.
54. Haghjoo M, Arya A, Sadr-Ameli MA. Microvolt T-wave alternans: a review of techniques, interpretation, utility, clinical studies, and future perspectives. *Int J Cardiol*. 2006;109(3):293-306.
55. Garcia EV. T-wave alternans: reviewing the clinical performance, understanding limitations, characterizing methodologies. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(4):401-20.
56. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980;62(2):212-7.

57. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37(1):7-11.
58. Minkkinen M, Kähönen M, Viik J, Nikus K, Lehtimäki T, Lehtinen R, Kööbi T, Turjanmaa V, Kaiser W, Verrier RL, Nieminen T. Enhanced predictive power of quantitative TWA during routine exercise testing in the Finnish Cardiovascular Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(4):408-15.
59. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models.* 4^a ed. U.S.A.: Times Mirror Higher Education Group, 1996. 1408 p.
60. Zhou XH, Obuchowski NA, Mcclish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine.* New York, NY: Wiley & Sons. 2002.
61. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics.* 2nd ed. Boston: PWS Publishers, 1986. 584p.
62. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, Lehtinen R, Nikus K, Kööbi T, Niemelä K, Turjanmaa V, Kaiser W, Huhtala H, Verrier RL, Huikuri H, Kähönen M. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J.* 2007;28(19):2332-7.
63. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al/Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(5 supl. 1):1-26.

64. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, Chung E, Menon S, Nallamothu BK, Chan PS. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 2;49(1):50-8.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO:.....

CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Caracterização do perfil da micro-alternância da onda T na cardiomiopatia hipertrófica

PESQUISADOR: Edmundo Arteaga-Fernandez

CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 38.184

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 18 meses.

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que busca compreender melhor as alterações do ritmo do coração, que podem ocorrer tanto no indivíduo saudável quanto no portador de doenças cardíacas. Já se sabe que algumas alterações do ritmo cardíaco ocorrem com maior frequência em indivíduos com doenças cardíacas do que em indivíduos saudáveis, mas ainda não se conhece um padrão determinado, que possa assim, ser utilizado corretamente em laudos e consultas clínicas. Para sua participação será necessário que você venha ao Instituto do Coração, em ocasião previamente agendada, para a realização de 2 exames complementares.

Micro-alternância da onda T no Teste Ergométrico: esse é um teste realizado em esteira ergométrica, onde o exercício aumenta progressivamente, não necessariamente até o seu esforço máximo, enquanto é medido automaticamente o grau de regularidade de seus batimentos e sua pressão arterial. Você poderá estar sujeito a algum grau de cansaço e caso ocorra alguma alteração cardiovascular como aumento exagerado da pressão arterial ou vários batimentos irregulares seguidos o médico, que acompanhará o exame, o interromperá imediatamente.

Para a realização do exame será necessária a colocação de pequenas placas (eletrodos) colados no seu peito para registrar seus batimentos cardíacos. Em algumas pessoas com excesso de pelo será necessária a raspagem do local com lâmina descartável, o que poderá ocasionar alguma irritação.

O grande benefício a ser obtido com essa pesquisa é caracterizar o perfil da micro-alternância da onda T nos portadores da cardiomiopatia hipertrófica.

Este exame que já é utilizado em outras doenças como uma forma de avaliar o risco da ocorrência de arritmias cardíacas e que, posteriormente, dependendo dos resultados, poderá ser muito útil também para sua doença. Não há no Brasil procedimento alternativo para a medição da micro-alternância da onda T.

PARA SEU CONHECIMENTO:

GARANTIA DE ACESSO: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr EDMUNDO ARTEAGA-FERNANDEZ que pode ser encontrado no endereço AV. DR. ENÉAS DE CARVALHO AGUIAR 44 – PISO AB, CERQUEIRA CÉSAR Telefone(s) 11-2661-5057. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661--6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

DIREITO DE ESCOLHA: É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

DIREITO DE CONFIDENCIALIDADE: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

DIREITO DE INFORMAÇÃO: Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

DESPESAS E COMPENSAÇÕES: Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

DANOS PESSOAIS: Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

UTILIZAÇÃO DOS DADOS: Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

DECLARAÇÃO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Caracterização do perfil da micro-alternância da onda T na cardiomiopatia hipertrófica.**". Eu discuti com o Dr. Edmundo Arteaga-Fernandez sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus

=====

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /