

Horacio Gomes Pereira Filho

Aplicabilidade da metodologia de média móvel modificada (MMM) na análise de microalternância de onda T (MAOT) através do teste ergométrico

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. Carlos Alberto
Pastore

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pereira Filho, Horácio Gomes

Aplicabilidade da metodologia de média móvel modificada (MMM) na análise de microalternância de onda T (MAOT) através do teste ergométrico / Horácio Gomes Pereira Filho. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Alberto Pastore.

Descritores: 1. Cardiologia 2. Métodos gráficos 3. Repolarização ventricular 4. Morte súbita cardíaca 5. Ergometria 6. Microalternância de onda T 7. Vetorcardiografia

USP/FM/DBD-225/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A meus pais, Horacio e Arminda, pela coragem de lançar-se sem medo rumo à uma nova terra, de lutarem a cada dia buscando o melhor para a família e por todo carinho, amor e ensinamentos dados. Saudade, o Amor que permanece eternamente!

À minha amada esposa Cinthya, pelo amor, carinho, dedicação, paciência com meus muitos defeitos, companheirismo e luta conjunta em todos esses anos e por sempre me motivar a ir sempre além. Amor Eterno!

À minhas filhas Ana Elisa e Larissa, por me ensinarem a cada dia a ser um pai melhor. Vocês são o que de melhor eu poderia deixar para este mundo. Amor que continuará!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo Dom da Vida, pelo amparo e consolo nos momentos mais difíceis da caminhada.

A todos aqueles que ao longo da vida encontramos no caminho, sejam por breves poucos minutos ou por muitos e muitos anos. Cada um deixa um pouco de si com o outro e assim todos somos constituídos: partes inúmeras de todos que juntas formam um todo.

A todos os Professores que tive ao longo desta vida, desde a infância até os dias de hoje, meu eterno agradecimento e reconhecimento pelos ensinamentos e exemplos de vida.

Ao Professor Doutor Carlos Alberto Pastore, meu professor, minha liderança, meu orientador nesta tese e meu amigo, muito obrigado por todas as oportunidades e incentivos dados nesta caminhada desde o primeiro dia no qual me recebeu como estagiário do Serviço de Eletrocardiografia de Repouso.

Ao Dr. Nelson Samesima por sua amizade, apoio, incentivo, discussões sugestões e revisões deste trabalho, que não foram poucas. Muito obrigado!

À Dra. Nancy Maria Martins de Oliveira Tobias pelos ensinamentos, pelo apoio e incentivo, pela amizade e pelo companheirismo nesta jornada. Muito obrigado!

À Dra. Bruna Madaloso, companheira de jornada, pelo apoio e incentivo a este trabalho, sugestões e revisões. Finalmente chegou. Muito obrigado!

À Dra. Mirella Facin, pelo apoio, incentivo, sugestões e torcida desde o começo. Muito obrigado!

Ao Dr. Caio Assis de Moura Tavares pelas valiosas sugestões dadas a este trabalho e apoio. Muito obrigado!

À Gisele Silva pelo apoio, auxílio, amizade e torcida desde sempre. Muito obrigado!

A todos os funcionários do Serviço de Eletrocardiologia de Repouso do INCOR HCFMUSP, nossos técnicos de eletrocardiografia, nossos assistentes administrativos, por sempre estarem tão solícitos em ajudar, pelo apoio, torcida e carinho em todos estes anos. Muito obrigado a todos vocês!

À equipe técnica do serviço de Ergometria do INCOR HCFMUSP, especialmente Margarete, Luzia, Neide, Patrícia, Adelaide, Priscila, Cida, Adriana, Elaine pela ajuda na realização deste trabalho e por todo ensinamento compartilhado. Muito obrigado a todas vocês!

À Profa. Marcia Dancini, pelas revisões (inúmeras) deste texto, pelas sugestões, pelo apoio em todos os momentos. Muito obrigado!

A todos os pacientes que ao longo desta jornada, através de seu sofrimento e angústias, me impeliram sempre a melhorar como médico e me motivaram a este trabalho. Muito obrigado!

EPÍGRAFE

“Por mais longa e escura que seja a noite, sempre haverá uma manhã
e o Sol sempre voltará a brilhar”

(Autor desconhecido)

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta 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 de Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª 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 e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

| | |
|--|----|
| 1.INTRODUÇÃO | 17 |
| 2.OBJETIVO..... | 23 |
| 3.METODOLOGIA..... | 24 |
| 3.1 Casuística..... | 24 |
| 3.2 Critérios de inclusão..... | 24 |
| 3.3 Critérios de exclusão..... | 24 |
| 3.4 Exames revisados..... | 25 |
| 3.4.1 Teste de esforço..... | 25 |
| 3.4.2 Análise de Microalternância de onda T..... | 27 |
| 3.4.2.1 O método de Média Móvel Modificada (MMM) para MAOT..... | 27 |
| 3.4.2.2 Bases do Método MMM para mensuração de MAOT..... | 27 |
| 3.4.2.3 Metodologia da MAOT pela Média Móvel Modificada (MMM)... | 28 |
| 3.4.2.4 Como são validadas as medições de MAOT?..... | 31 |
| 3.4.2.5 Modelo Representativo e Informações Obtidas..... | 32 |
| 3.4.2.6 Validação dos resultados de MAOT pelo examinador..... | 34 |
| 3.5 Divisão da amostra obtida em grupos para análise..... | 36 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| 3.6 Variáveis estudadas..... | 36 |
| 4.ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 37 |
| 5.RESULTADOS..... | 38 |
| 6.DISSCUSSÃO..... | 51 |
| 6.1 Considerações gerais..... | 51 |
| 6.2 Fase de repouso..... | 53 |
| 6.3 Fase de máxima MAOT..... | 54 |
| 6.4 Fase de Recuperação..... | 55 |
| 6.5 Fase de Pico de esforço..... | 56 |
| ...6.6 Considerações finais..... | 56 |
| 7.LIMITAÇÕES..... | 58 |
| 8.CONCLUSÕES..... | 59 |
| 9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 60 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------------------|---|
| bpm | batimentos por minuto |
| cm | centímetro |
| cpb | Ciclos por batimento |
| DAC | Doença Arterial Coronária |
| E8 | Grupo Ellestad fator 1/8 |
| E32 | Grupo Ellestad fator 1/32 |
| ECG | Eletrocardiograma |
| EEF | Estudo Eletrofisiológico |
| FC | Frequência Cardíaca |
| FINCAVAS | The Finish Cardiovascular Study |
| HCFMUSP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| IMC | Índice de Massa Corpórea |
| INCOR | Instituto do Coração |
| Kg | quilograma |
| Kg/m ² | quilograma por metro quadrado |
| m | metro |
| MAOT | Microalternância de Onda T |
| ME | Método espectral |
| MET | Equivalente Metabólico |
| min | Minuto |
| MMM | Média Móvel Modificada |
| mph | Milhas por hora |
| MSC | Morte Súbita Cardíaca |
| µV | microVolt |
| MTWA | Microvolt T-wave alternans |
| N8 | Grupo Naughton fator 1/8 |
| N32 | Grupo Naughton fator 1/32 |
| s | segundos |
| SCA | Síndrome Coronariana Aguda |
| SCD | Sudden Cardiac Death |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Características gerais da população estudada..... | 40 |
| Tabela 2. Valores de Microalternância de onda T (MAOT), obtidos em diferentes fases do teste ergométrico, nos diferentes grupos estudados, nas 15 derivações..... | 41 |
| Tabela 3. Distribuição em porcentagem (%) do momento de ocorrência de máxima microalternância de onda T (MAOT máxima) durante a prova de esforço nos diferentes grupos estudados..... | 42 |
| Tabela 4. Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de repouso, conforme o grupo de derivações avaliadas nos diferentes grupos estudados..... | 43 |
| Tabela 5. Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de obtenção de máxima microalternância de onda T, conforme grupo de derivações avaliadas e nos diferentes grupos estudados..... | 45 |
| Tabela 6. Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de recuperação, conforme grupo de derivações avaliadas nos diferentes grupos estudados..... | 48 |
| Tabela 7. Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de esforço máximo, conforme grupo de derivações avaliadas nos diferentes grupos estudados..... | 50 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Disposição da colocação dos 14 eletrodos para realização do teste ergométrico e análise da microalternância de onda T..... | 26 |
| Figura 2. Categorização. Separação dos batimentos em 2 categorias A e B..... | 30 |
| Figura 3 Atualização da média..... | 31 |
| Figura 4 MAOT como diferença de grupos..... | 32 |
| Figura 5 Aspecto do registro de MAOT..... | 33 |
| Figura 6 Relatório de MAOT..... | 34 |
| Figura 7 Exemplo de revisão..... | 35 |
| Figura 8 Fluxograma do estudo..... | 38 |

RESUMO

Pereira Filho HG. *Aplicabilidade da metodologia de média móvel modificada (MMM) na análise de microalternância de onda T (MAOT) através do teste ergométrico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A morte súbita cardíaca (MSC), com ocorrência estimada em 5 milhões de ocorrências anualmente, tem enorme impacto quando ocorre em indivíduos aparentemente normais, sadios e por vezes desportistas. Nas últimas décadas cresceu a busca de ferramentas capazes de identificar indivíduos mais susceptíveis à MSC e que teriam benefício da aplicação de medidas terapêuticas específicas, como por exemplo, a microalternância de onda T (MAOT), que tem alto poder preditivo negativo para o risco de MSC. Este estudo visa analisar a aplicabilidade, bem como a viabilidade técnica, da metodologia da MMM de obtenção da microalternância de onda T (MAOT) através do teste ergométrico em esteira, com protocolos específicos e fatores de atualização para a técnica distintos. Foram analisados retrospectivamente os testes ergométricos que continham a ferramenta de avaliação de MAOT, armazenados em um banco de dados do período de agosto de 2006 a dezembro de 2014, sendo selecionados 862 testes com exclusão de 323 exames por não cumprimento dos critérios de inclusão, sendo selecionados 539 exames divididos que foram divididos em 4 grupos : Ellestad fator 8 (E8), Ellestad fator 32 (E32), Naughton fator 8 (N8) e Naughton fator 32 (N32), estudando-se sobretudo o comportamento do MAOT, do ruído e a validação da medida de MAOT conforme grupo de derivações (planos frontal, horizontal e ortogonal). A idade média foi de $40,5 \pm 14,1$ anos, sendo 66,2% do sexo masculino. Observaram-se maiores valores de MAOT e ruído ao repouso nos grupos E8 e N8 ($p < 0,0001$), o grupo N8 apresentou na fase de esforço o menor ruído nos 3 planos de derivações avaliados ($p < 0,0001$), bem como maior taxa de validação por planos ($p < 0,0001$), em relação ao grupo E8. O momento de maior microalternância foi encontrado durante a fase de exercício, respectivamente, em cerca de 81,9% dos testes do Grupo E8, 86,3% do Grupo E32, 90,5% do Grupo N8 e 93,8% do Grupo N32. O grupo Naughton 8 apresentou nesta fase menor taxa de ruído para o plano horizontal e ortogonal

(p 0,0082 e < 0,0001 respectivamente), maior validação do plano frontal e ortogonal e validação semelhante do plano horizontal em relação ao grupo E8 (p = 0,0002, 0,0008 e 0,0536 respectivamente). Os resultados obtidos indicam a viabilidade da realização simultânea da prova de esforço e mensuração da MAOT para ambos os protocolos se avaliado isoladamente o plano horizontal, com o protocolo de Naughton em fator 1/8 permitindo análises de MAOT nos 3 planos de maneira mais abrangente.

Descritores: Cardiologia; Métodos gráficos; Repolarização ventricular; Morte súbita cardíaca; Ergometria; Microalternância de onda T; Vetorcardiografia.

ABSTRACT

Pereira Filho HG. *Applicability of the modified moving average (MMA) methodology in the analysis of microvolt T-wave alternans (MTWA) through the ergometric stress test* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Sudden cardiac death (SCD), with estimated annual incidence of 5,000,000 cases, has a huge impact when it happens in apparently normal, healthy individuals, sometimes sports practitioners. During the last decades there has been an increase in the search for tools capable of identifying individuals who are most susceptible to SCD, and who would benefit from the application of specific therapeutic measures, such as the microvolt T-wave alternans (MTWA) analysis that has a high positive predictive power for the risk of SCD. This study aims to analyze the applicability, as well as the technical viability of the MMA methodology to obtain the microvolt T-wave alternans (MTWA) using a treadmill ergometric stress test with specific protocols and with different updating factors for the method. Medical records of patients containing the MTWA evaluation tool, which had been stored on a databank of patients during the period August 2006 to December 2014, were retrospectively analyzed. From this sample, 862 stress tests were selected, 323 of which were excluded for not meeting the inclusion criteria. The tests of 539 patients were then included and divided into four groups according to the stress protocol and updating factor used: Ellestad factor 8 (E8), Ellestad factor 32 (E32), Naughton factor 8 (N8) and Naughton factor 32 (N32). The main topics for analysis were the mTWA behavior, noise and validation of the mTWA measure according to the groups of leads analyzed (frontal, transversal and orthogonal planes). Mean age was $40.5 \pm 14,1$ years, 66.2% male. Higher mTWA values and noise at rest were observed in the E8 and N8 groups ($p < 0.0001$; group N8 presented the least noise during the stress phase of the test in the 3 ECG planes evaluated ($p < 0.0001$), as well as a higher rate of validation by ECG plane ($p < 0.0001$), compared with group E8. The moment of greater microvolt T-wave alternans was found during the stress phase, in about

81.9% of tests from Group E8, 86.3% from Group E32, 90.5% from Group N8, and 93.8% from Group N32, respectively. The Group Naughton 8 presented lower noise rate in this phase for the transversal and orthogonal planes ($p=0,0082$ and $p< 0,0001$, respectively), greater validation of the frontal and orthogonal planes, and a similar validation of the transversal plane in comparison with group E8 ($p= 0.0002$, 0.0008 and 0.0536 , respectively). The results obtained indicate the viability of simultaneous performance of the stress test and measurement of the mTWA for both protocols if the transverse plane is evaluated in isolation with the Naughton protocol with 1/8 updating factor, allowing for more comprehensive analyses of mTWA in the 3 planes.

Descriptors: Cardiology; Graphical methods; Ventricular repolarization; Death, sudden, cardiac; Ergometry; Microvolt T-wave alternans; Vectorcardiography.

1. INTRODUÇÃO

A morte súbita cardíaca (MSC) representa na atualidade grande desafio à Medicina. Sua ocorrência em indivíduos aparentemente normais, sadios e por vezes desportistas tem impacto incomensurável pelos danos físicos, emocionais e sociais causados, seja para o paciente e sua família, sejam para toda a sociedade em geral. Estimativas atuais indicam a ocorrência anual de cerca de 5 milhões de eventos desta entidade nosológica ao redor do mundo, com uma incidência de 50 a 100 casos ao ano por 100 mil habitantes no mundo ocidental^{1,2}. Nas últimas décadas, a busca de ferramentas que fossem capazes de sugerir quais indivíduos seriam mais susceptíveis à MSC e que teriam benefício da aplicação de medidas terapêuticas específicas tem demandado enormes esforços e investimentos².

Dentro do espectro etiológico desta entidade são reportadas as manifestações da doença arterial coronária, a miocardiopatia dilatada, a miocardiopatia hipertrófica, as doenças valvares, as canalopatias entre outras. Tais entidades podem ter seu reconhecimento facilmente obtido através do eletrocardiograma de repouso em diversas oportunidades, porém é também amplamente conhecido que, em muitas ocasiões, esse exame pode apresentar-se absolutamente dentro do normal².

Em consequência disto, a propedêutica subsidiária na área da cardiologia trouxe-nos, através dos diferentes métodos diagnósticos, novas ferramentas para avaliação de risco de MSC em diferentes indivíduos. Podemos exemplificar através do achado de baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo como um mau prognóstico em indivíduos portadores de miocardiopatia dilatada isquêmica e não-isquêmica^{3,4}. Ou ainda a análise da magnitude, morfologia, extensão e surgimento precoce do infradesnível do segmento ST durante o teste ergométrico em portadores de doença arterial coronariana (DAC) grave⁵⁻⁷, como também o uso da variabilidade da frequência cardíaca (FC) através do Holter de 24 horas. Inúmeros outros parâmetros e metodologias têm sido regularmente empregados ou ainda postos em relevância^{2,8,9}. Em contrapartida, o estudo eletrofisiológico (EEF), na atualidade, não tem se mostrado ferramenta de grande aplicabilidade na estratificação da MSC^{10,11}.

Algumas destas ferramentas, apesar de já amplamente consagradas na rotina de investigação cardiológica, demandam a existência da presença de doença estrutural incipiente e/ou estabelecida na grande maioria das vezes. Assim, elas não são capazes de identificar boa parte dos indivíduos assintomáticos que apresentam risco maior para ocorrência de MSC^{12.13}.

Em vista disto, enfatiza-se a busca por mecanismos de detecção que sejam mais precoces na identificação de indivíduos com potencial risco para MSC de maneira contínua, com novas modalidades de exames e análises sendo incorporadas à rotina de investigação cardiovascular, como por exemplo, nos últimos anos, a microalternância de onda T (MAOT)^{14,15}.

A microalternância de onda T consiste na análise, através de *software* especializado, de variações batimento a batimento que ocorrem na repolarização ventricular (segmento ST e onda T), muito pouco perceptíveis a olho nu¹⁵⁻²⁰.

A MAOT permite acessar, de maneira indireta, o aspecto de aumento da dispersão dos potenciais de ação das células cardíacas, fator este primordial em uma sequência de eventos que levarão a mecanismos de reentrada e fibrilação ventricular, que culminarão na MSC. Uma propriedade fundamental de sua análise é o alto poder preditivo negativo para o risco de MSC que um teste de MAOT avaliado como normal apresenta²⁰.

A MAOT apresenta, dentre diferentes metodologias de aferição, duas técnicas de destaque: a obtida pelo método espectral (ME) e a obtida pela média móvel modificada (MMM), como as mais disseminadas e com relevância na literatura médica.²¹ Saliente-se, contudo, que ainda não há consenso definitivo final sobre a forma de aferição da MAOT, tendo em vista a grande variedade de métodos analíticos propostos para sua medição²².

O método espectral (ME), também conhecido como método de Cambridge, descrito originalmente em 1988^{19,23}, tornou-se método consagrado, disseminado e padronizado, com critérios de análise e interpretação bem definidos²⁴, sendo considerado referência metodológica na obtenção de MAOT. Usa como base o domínio da frequência cardíaca, na análise de 128 batimentos cardíacos consecutivos avaliados por 128 espectros de frequência que geram ao final o espectro composto, no qual a frequência da MAOT é determinada a

0,5 ciclo por batimento (a amplitude alternante se repete a cada 2 batimentos). O ruído gerado é obtido em faixa de frequência própria e o valor final de MAOT é a raiz quadrada da mensuração obtida na frequência de 0,5 cpb (ciclos por batimento) menos o nível de ruído, dividido pela duração da onda T^{19,21}.

Devido às características de sua metodologia, o ME necessita da utilização de 7 eletrodos precordiais especiais de registro para remoção de artefatos e melhora da relação entre sinal e ruído durante a prova. Seus dados são obtidos de maneira estacionária (necessidade de manutenção de determinada faixa de frequência cardíaca por determinado intervalo de tempo), o que implica em elevações controladas e estáveis das faixas de frequência cardíaca durante a prova, utilizando-se para isso da estimulação cardíaca artificial controlada ou exercício físico, o que nem sempre é bem-sucedido – há considerável porcentagem de casos indeterminados²⁴⁻²⁶. Outro aspecto desfavorável deste método é que a validação dos resultados pelo examinador não é possível nesta metodologia.

Apresentando um perfil característico mais recente, a metodologia por média móvel modificada (MMM), publicada inicialmente em 2000, é baseada na técnica de domínio do tempo. Neste método, após a remoção de flutuações da linha de base, artefatos e batimentos ectópicos, são criados 2 padrões da média dos batimentos restantes, assim categorizados: batimentos ímpares (grupo A) e pares (grupo B). A medida da microalternância será o resultado da máxima diferença entre as 2 médias obtidas dos 2 grupos a cada 15 segundos²⁷. A abordagem pela metodologia MMM é considerada de mais fácil entendimento e de interpretação visual, bem como de mais fácil execução, possibilitando ao examinador a validação visual dos resultados obtidos.

É importante ressaltar novamente as principais diferenças entre as duas metodologias. A técnica do método espectral (ME) é mais onerosa pela necessidade do uso de eletrodos especiais, manutenção do indivíduo em frequência cardíaca apropriada por mais tempo para análise da alternância (60 segundos ou mais), ausência de validação dos resultados pelo examinador, disponível apenas para protocolos de exercício ou de estimulação cardíaca artificial^{19,21,28}.

A metodologia de média móvel modificada (MMM), por outro lado, pode ser obtida através de exames convencionais da prática cardiológica, como o teste ergométrico e a monitorização ambulatorial de 24 horas, utilizando-se para isto eletrodos comuns, com necessidade de curtos períodos temporais para análise (15 segundos) e a possibilidade de confirmação dos resultados obtidos pelo examinador^{19-22,25-27}. Constitui ainda um quesito de diferenciação entre as duas técnicas a maneira na qual os resultados são expressos: pelo ME o resultado de MAOT pode ser classificado como positivo, negativo ou indeterminado²⁹, enquanto uma avaliação de MAOT por MMM expressa-se por valores quantitativos, de tal modo que valores iguais ou maiores que 60 μV durante estresse físico se relacionam a maior risco de eventos cardiovasculares^{27,30,31}.

Desta forma, tendo em vista estas significativas diferenças entre as metodologias, podemos considerar que a estratégia de utilização da média móvel modificada em nosso meio é muito mais atrativa, do ponto de vista econômico, de execução e de interpretação, para a avaliação do risco de morte súbita cardíaca.

A partir disto, iniciamos alguns estudos-piloto em nosso serviço no Instituto do Coração (InCor) para a mensuração e avaliação de MAOT através do uso do teste ergométrico em uma população brasileira. Contudo, surgiram diversas dificuldades e dúvidas metodológicas: número de derivações a serem avaliadas, faixa de frequência cardíaca correta para a análise, tempo de exercício, como avaliar o ruído e a interferência do sinal no resultado obtido, entre outras.

Para tentar dirimir nossos questionamentos, confrontamos nossa tênue experiência com a literatura médica vigente. Até o presente momento, o estudo FINCAVAS de 2007²⁷ tornou-se a principal referência para testes de MAOT obtidos pela técnica MMM, com a realização de teste ergométrico convencional em mais de 1000 indivíduos através do cicloergômetro em bicicleta. Através dessa publicação foram reforçados os valores de referência de MAOT para a técnica, além da sua relação com o aumento do risco cardiovascular, durante a realização de exame convencional de ergometria em bicicleta em uma população geral. Contudo, não houve referência nesse artigo sobre a

metodologia de análise: qual o número de derivações avaliadas, quantas foram invalidadas por ruído ou se os achados obtidos foram confirmados pelo examinador.

Em nosso país, a ergometria demonstra o uso da esteira ergométrica como o ergômetro mais utilizado na rotina de avaliação cardiovascular, com aplicação dos protocolos de exercício clássicos de Ellestad, Bruce e suas formas modificadas, Naughton, ou mesmo ainda, testes individualizados³². Na análise das respostas de muitas variáveis analisadas durante uma prova de esforço devemos considerar que estas podem ser até 20% maiores quando o exercício é realizado em esteira se comparado ao realizado em bicicleta³³.

A literatura médica relacionada à aplicação de protocolos de esforço em esteira para avaliação de MAOT tem apontado frequentemente o uso de protocolos individualizados, que têm como meta faixas de frequência cardíaca estacionárias, para análise de MAOT (110, 120 bpm), bem como é desaconselhada a análise da MAOT através das derivações clássicas do plano frontal devido ao ruído³⁴.

Caracterizado como importante dificuldade técnica, o ruído gerado pelo movimento muscular ou pelo ergômetro é captado pelo *software*, podendo comprometer a correta aferição de MAOT para ambas as técnicas por isso, é sempre recomendado sua atenuação por preparo adequado, fixação de eletrodos e, em casos do uso do estresse físico, de protocolos limitados a faixas específicas de frequência cardíaca³⁵. Desta forma, apesar de inúmeras publicações na literatura indicarem que a avaliação de MAOT deva ser realizada à parte da prova de esforço convencional, seria possível fazê-las simultaneamente através do uso de um protocolo determinado.

Quando comparamos os diferentes protocolos padronizados para o exercício físico simples em esteira, encontramos aqueles considerados protocolos intensos como o de Ellestad e outros avaliados como atenuados.

O protocolo de Ellestad³⁶ é aplicado regularmente a indivíduos jovens, saudáveis e com algum grau de condicionamento físico, apresentando grandes incrementos de trabalho a cada etapa. Em contrapartida, o protocolo de Naughton, qualificado como atenuado, é aplicado para pacientes limitados por

disfunção ventricular importante, limitações ortopédicas e ainda para aqueles que se encontram em convalescença hospitalar de quadros coronarianos³⁷. Comumente, é utilizado na forma de protocolo sintoma-limitado na fase de pré-reabilitação cardíaca, devido ao incremento suave de cargas a cada etapa, sem prejuízo contudo do diagnóstico de isquemia miocárdica após internação por síndromes coronarianas agudas (SCA) quando comparado a outros protocolos³⁸.

Porém a literatura médica não apresenta, quando da aplicação da técnica MMM para avaliação da MAOT, uma clara diretriz para o uso de um protocolo específico de exercício quando necessitamos avaliar microalternância. Com isto consideramos que constituem também como dificuldades inerentes à metodologia de obtenção da média móvel tanto a especificação do tipo de exercício quanto a definição de um protocolo a ser utilizado para esta análise, além da falta de comparação de variáveis como forma de validação e ruído nos indivíduos estudados.

Dispor de uma técnica que possa unir as vantagens que o teste ergométrico apresenta (custo baixo, fácil aquisição e reprodutibilidade) com a sofisticação da medida de MAOT pode constituir interessante e prático instrumento para avaliação do risco de morte súbita cardíaca.

2. OBJETIVO

Analisar a aplicabilidade, a viabilidade técnica e os aspectos da metodologia de média móvel modificada (MMM) para a obtenção da microalternância de onda T (MAOT) através do teste ergométrico em esteira em protocolos específicos.

3. METODOLOGIA

3.1. Casuística

Foi realizada análise retrospectiva de testes ergométricos que continham a ferramenta de avaliação de MAOT a partir de um banco de dados de pacientes encaminhados para avaliação cardiovascular de rotina atendidos nos serviços ambulatoriais do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP) no período de agosto de 2006 a dezembro de 2014.

3.2. Critérios de inclusão

Foram considerados para avaliação os testes de esforço de indivíduos com idade compreendida entre 16 e 80 anos, realizados em esteira ergométrica através dos protocolos de esforço Naughton e Ellestad, nos quais, conjuntamente, houve a análise e o registro de microalternância de onda T com fatores específicos de atualização (sensibilidade) para a técnica de 1/8 e 1/32, e que se apresentavam em ritmo sinusal no momento da realização do exame.

3.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise os testes de esforço de indivíduos abaixo de 16 ou acima de 80 anos, realizados em protocolos de exercício diversos dos determinados para análise deste estudo (como por exemplo Bruce, Bruce modificado, individualizado e outros), testes nos quais os fatores de atualização (sensibilidade) empregados foram 1/16 e 1/64 e ainda os testes ergométricos, naqueles nos quais a informação sobre microalternância de onda T, apesar de assinalada, não foi passível de recuperação e aqueles pacientes que não se apresentavam em ritmo sinusal no início da prova de esforço.

3.4. Exames revisados

3.4.1. Teste de esforço

Na realização do teste de esforço em esteira, todos os indivíduos foram orientados a comparecer com roupas leves, confortáveis e calçados adequados. No preparo do paciente para a aquisição do traçado eletrocardiográfico durante a prova, e com o intuito de melhora da qualidade do registro e diminuição da impedância do contato superfície torácica – eletrodo, é preconizado que as regiões do tórax nas quais são aderidos eletrodos sejam submetidas à tricotomia quando necessário, passagem suave de lixa e, após, fricção vigorosa com o uso de gaze embebida em álcool 70% até a pele apresentar leve eritema.

Foram aderidos e fixados ao tórax de todos os pacientes 14 eletrodos (12 na parede anterior e 2 posteriormente), que permitem o registro de 15 derivações com registro contínuo e simultâneo durante a prova: 12 derivações clássicas e precordiais, representando os planos frontal e horizontal (DI, DII, DIII, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5 e V6) e 3 derivações ortogonais ou de Frank: X, Y e Z, conforme a disposição mostrada na Figura 1.

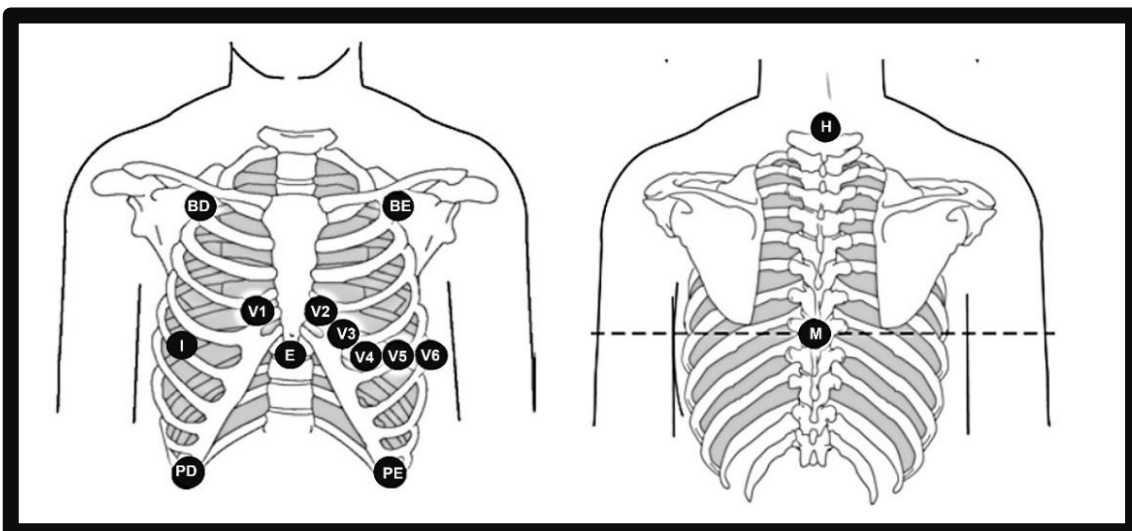


Figura 1.: *Disposição da colocação dos 14 eletrodos para a realização do teste ergométrico e análise de microalternância de onda T, baseada na montagem de Mason-Lykar para a ergometria e colocação de mais 4 eletrodos para aquisição das derivações ortogonais de Frank (E, I, H e M).*

Todos os testes de esforço foram realizados em esteira ergométrica da marca General Electric (GE), modelo CASE 6.5, com aquisição de registros eletrocardiográficos em repouso, pico de esforço e recuperação.

Foi critério primordial para a interrupção da prova a referência a cansaço físico intenso (nível 16 a 20 da escala de Borg³³), bem como respostas consideradas críticas durante a prova de esforço. Os indivíduos foram incentivados a tentar realizar o máximo de esforço possível.

Registros de repouso, pico de esforço, recuperação aos 02 minutos e final de recuperação aos 06 minutos, bem como em situações de arritmia ou presença de alterações eletrocardiográficas consideradas relevantes, foram obtidos em todos os testes analisados

3.4.1.1 Protocolos de Exercício

Foram selecionados os testes realizados com os protocolos de esforço clássicos de Ellestad modificado e o protocolo modificado proposto de Naughton. O protocolo de Ellestad³⁹ tem como características a categorização de intenso, com grandes incrementos de carga, sendo considerado como melhor perfil de aplicação para indivíduos jovens e que apresentem algum grau de condicionamento físico ou mesmo atletas. A seguir, as etapas do protocolo modificado de Ellestad, com respectivas durações, velocidades e inclinações.

PROTOCOLO ELLESTAD

| | | | |
|----------------|--------|---------|-------|
| ETAPA 1 | 03 min | 1,7 mph | 10,0% |
| ETAPA 2 | 02 min | 3,0 mph | 10,0% |
| ETAPA 3 | 02 min | 4,0 mph | 10,0% |
| ETAPA 4 | 02 min | 5,0 mph | 10,0% |
| ETAPA 5 | 02 min | 5,0 mph | 15,0% |
| ETAPA 6 | 02 min | 6,0 mph | 15,0% |
| ETAPA 7 | 02 min | 7,0 mph | 15,0% |
| ETAPA 8 | 02 min | 8,0 mph | 15,0% |

O protocolo de Naughton⁴⁰ é um protocolo caracterizado por ser atenuado, aplicado por vezes em pacientes debilitados, idosos e em períodos de convalescença após infarto do miocárdio. Sua variante modificada permite a realização de etapas de 2 minutos de duração, velocidade constante e acréscimo de pequenas elevações. A seguir, as etapas do protocolo modificado de Naughton, com suas respectivas velocidade e inclinação:

PROTOCOLO NAUGHTON

| | | | |
|----------------|--------|---------|-------|
| ETAPA 1 | 02 min | 1,0 mph | 0,0% |
| ETAPA 2 | 02 min | 2,0 mph | 0,0% |
| ETAPA 3 | 02 min | 2,0 mph | 3,5% |
| ETAPA 4 | 02 min | 2,0 mph | 7,0% |
| ETAPA 5 | 02 min | 2,0 mph | 10,5% |
| ETAPA 6 | 02 min | 2,0 mph | 14,0% |
| ETAPA 7 | 02 min | 2,0 mph | 17,5% |
| ETAPA 8 | 02 min | 2,0 mph | 21,0% |

3.4.2. Análise de Microalternância de Onda T

3.4.2.1 O Método de Média Móvel Modificada (MMM) para MAOT

Verrier e Nearing desenvolveram o método de Média Móvel Modificada (MMM), que fornece a possibilidade do cálculo, leitura e interpretação da MAOT durante a prova de esforço, como também sua realização durante o Holter de 24 horas para a avaliação clínica dos pacientes.^{21,25-27}

3.4.2.2 Bases do Método MMM para mensuração de MAOT.

A técnica é baseada através de postulado ou princípio de “média incremental de rejeição de ruído”.^{21,25,26} A metodologia MMM expressa os valores de microalternância de onda T como sendo a diferença máxima de morfologia entre ondas T sucessivas para cada período de 10 ou 15 segundos

em uma janela deslizante^{21,26}. A opção por esta forma de apresentação através do pico da diferença entre os complexos medianos A e B, ao invés da diferença média entre eles, baseia-se em evidências científicas de que o pico da diferença reflete os níveis máximos de heterogeneidade de repolarização ventricular, sendo este fenômeno a base fisiopatológica que originará uma cadeia de eventos que evoluirá para instabilidade elétrica cardíaca e arritmogênese.^{34,35} Dessa forma, são captados até mesmo surtos transitórios de MAOT, os quais refletem altos graus de vulnerabilidade à arritmia⁴¹⁻⁴⁵.

3.4.2.3 Metodologia da MAOT pela Média Móvel Modificada

(MMM)

A técnica da MMM separa a sequência de batimentos em batimentos pares (“A”) e ímpares (“B”), gerando uma média móvel para cada um destes grupos formados (Figura 2). Cada vez que um batimento normalmente conduzido é detectado, o respectivo (lote par ou ímpar) é atualizado com base em uma comparação ponto-a-ponto com os dados brutos^{21,34} (Figura 2). Apenas uma pequena parte da diferença entre os dados brutos e a média dos dados é usada para ajustar cada ponto dos dados na média móvel, sendo chamado de sensibilidade ou fator de atualização. Este fator de atualização pode representar 1/8, 1/16, 1/32 ou 1/64 da diferença citada anteriormente e é acrescida à média dos batimentos para sua atualização (Figura 3). Fatores de atualização maiores são recomendados para a análise de MAOT atualmente, devido atenuação que o valor final de MAOT sofre em fatores como 1/32 e 1/64. A média dos batimentos é então superposta, sendo que o nível de MAOT é o somatório das diferenças de morfologia da onda T entre batimentos sucessivos (Figura 4). O algoritmo exclui extrassístoles, batimentos ruidosos e artefatos, filtrando os efeitos de ruído (identificados por falta de concordância dos complexos médios pares ou ímpares fora do segmento JT), movimento e respiração, podendo também ser validado pelo examinador ao final do exame^{21,26}.

Com isto a metodologia de MMM é capaz de atender às demandas do teste clínico na pesquisa de substrato arritmogênico cardíaco. Martinez e Olmos²² forneceram uma comparação e revisão extensa de todas as diferentes

metodologias de detecção para medição de MAOT, observando que a MMM é “intrinsecamente robusta para dados estranhos ou ruído impulsivo”^{22,47}.

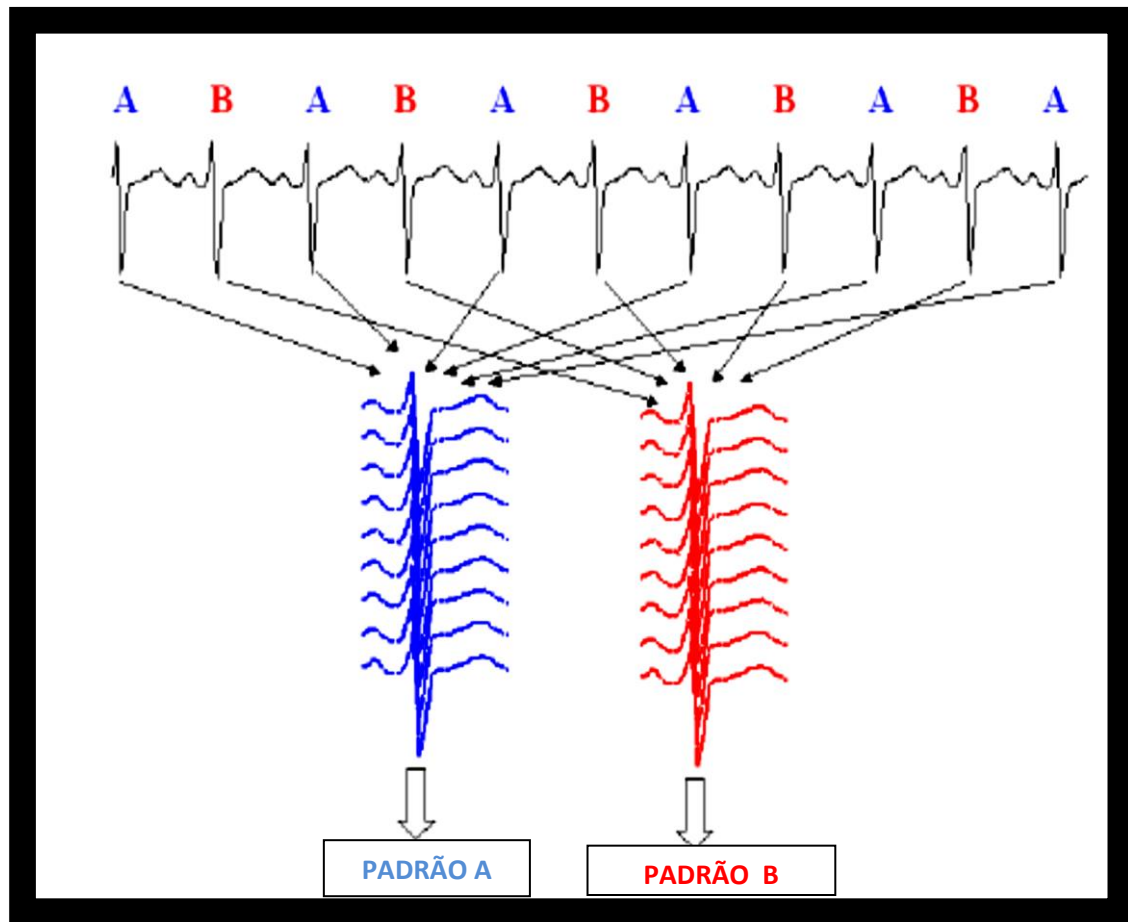


Figura 2. *Categorização. Separação dos batimentos em 2 categorias: A e B, par e ímpar, etc, de maneira sucessiva durante a realização de MAOT por MMM. Modificado de Verrier et al.^{21,25}*

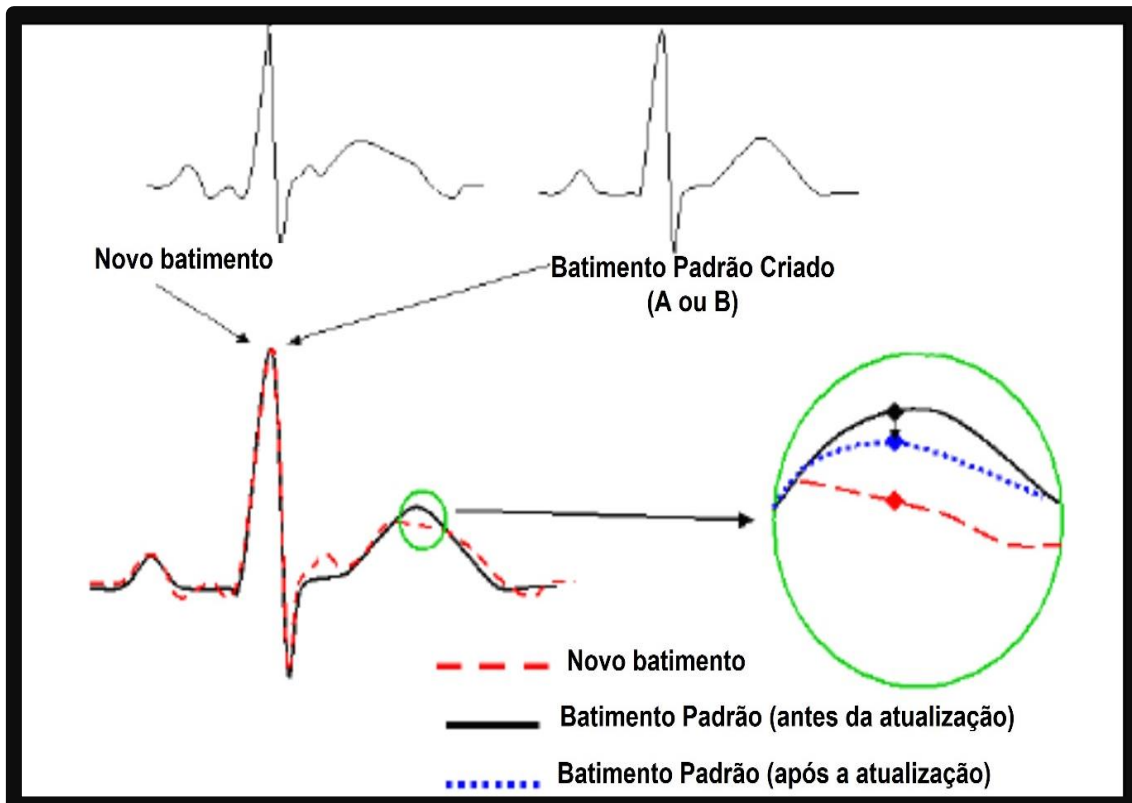


Figura 3: *Atualização da média. O modelo é atualizado por uma porção da diferença entre o modelo anterior e os novos dados brutos (fator de atualização ou sensibilidade, que pode representar 1/8, 1/16, 1/32 ou 1/64 da diferença entre a média e o novo batimento em questão, e este valor será acrescido à média – “atualização”). Modificado de Verrier et al.^{21,25}*

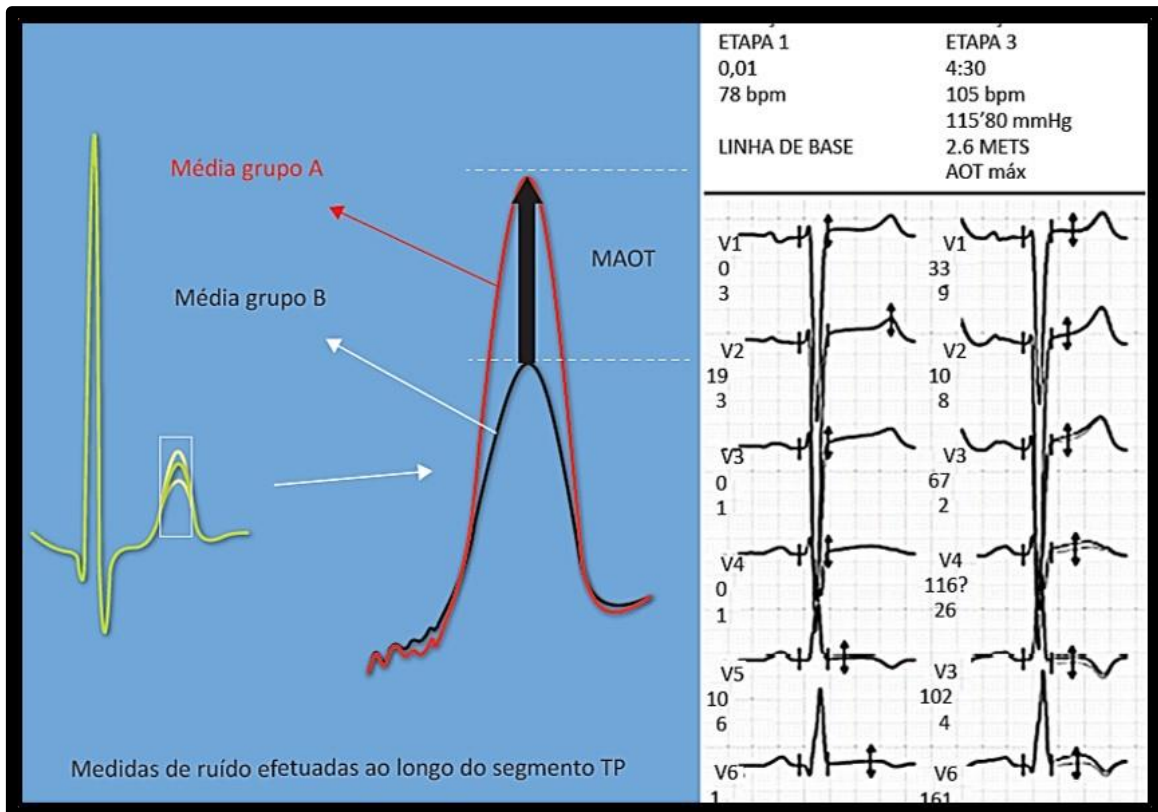


Figura 4: MAOT como diferença dos grupos. Diagrama exemplificando que o resultado expresso de MAOT pela técnica de MMM representa a diferença entre as médias do grupo A e grupo B, com seu resultado expresso em μV . À direita, aspecto da representação desta diferença no exame (valor de MAOT), de maneira absoluta e através das setas sobre o segmento ST. Modificado de Pereira Filho, HG⁴⁷

3.4.2.4 Como são validadas as Medições de MAOT?

O algoritmo MMM de MAOT apresenta pequenas diferenças entre os sistemas de Monitoramento Ambulatorial de ECG-Holter e de Teste de Exercício, porém ambas as aplicações mostram modelos de alta resolução alinhados pelo QRS, com batimentos pares e ímpares superpostos para ajudar a visualização da MAOT (Figura 5). Esses modelos com código de cores têm permitido aos pesquisadores confirmar a MAOT visualmente até em magnitudes tão baixas quanto $20\mu V$ em registros de monitoramento ambulatorial por ECG-Holter, e até $30\mu V$ em registros de ECG de exercício.

3.4.2.5 Modelo Representativo e Informações Obtidas

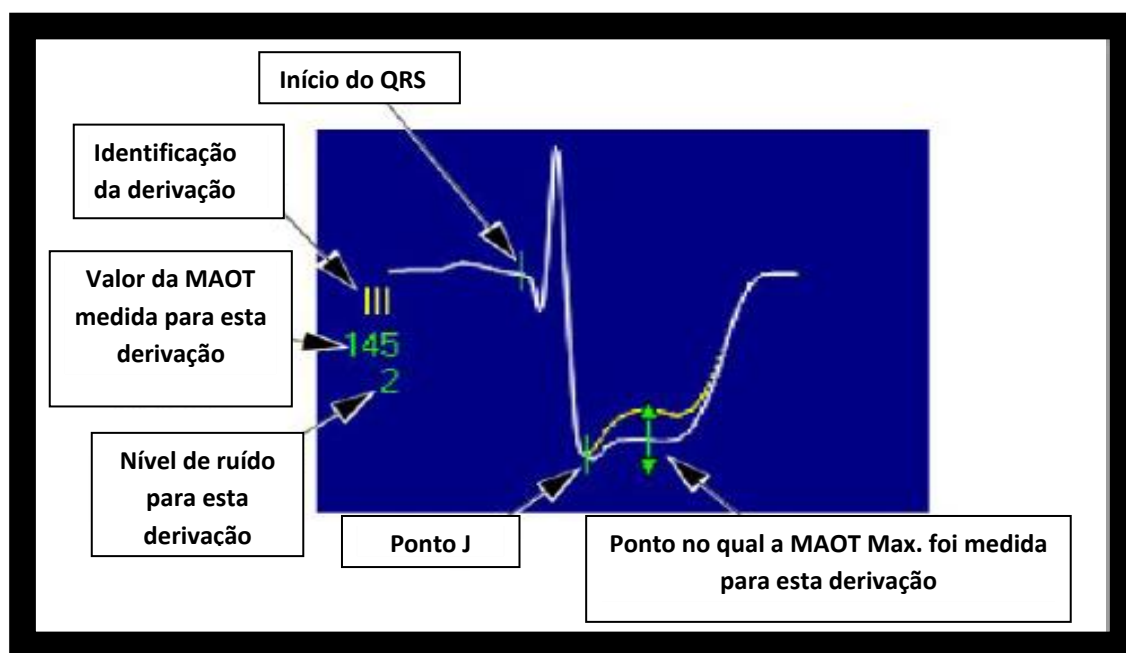


Figura 5. Aspecto do registro de MAOT. Modelo representativo do registro de MAOT com batimentos superpostos e medições computadorizadas de MAOT e ruído em uma determinada derivação, em unidades de μV .

Uma mostra ou relatório mostrando um registro aceitável tem as seguintes características:

- Linha de base isométrica (tomando-se como referência momentos anteriores à onda P e após a onda T) e os complexos QRS nos modelos estão completamente alinhados.
- A MAOT, quando presente, é observada como uma separação visível no segmento ST-T, tipicamente no segmento ST ou na parte que vai do início até o meio da onda T.
- Ruído menor que $20 \mu\text{V}$.

A figura 6 representa o resumo obtido ao final do exame gerado pelo aparelho da mensuração de MAOT e ruído conforme derivação e momento do registro.

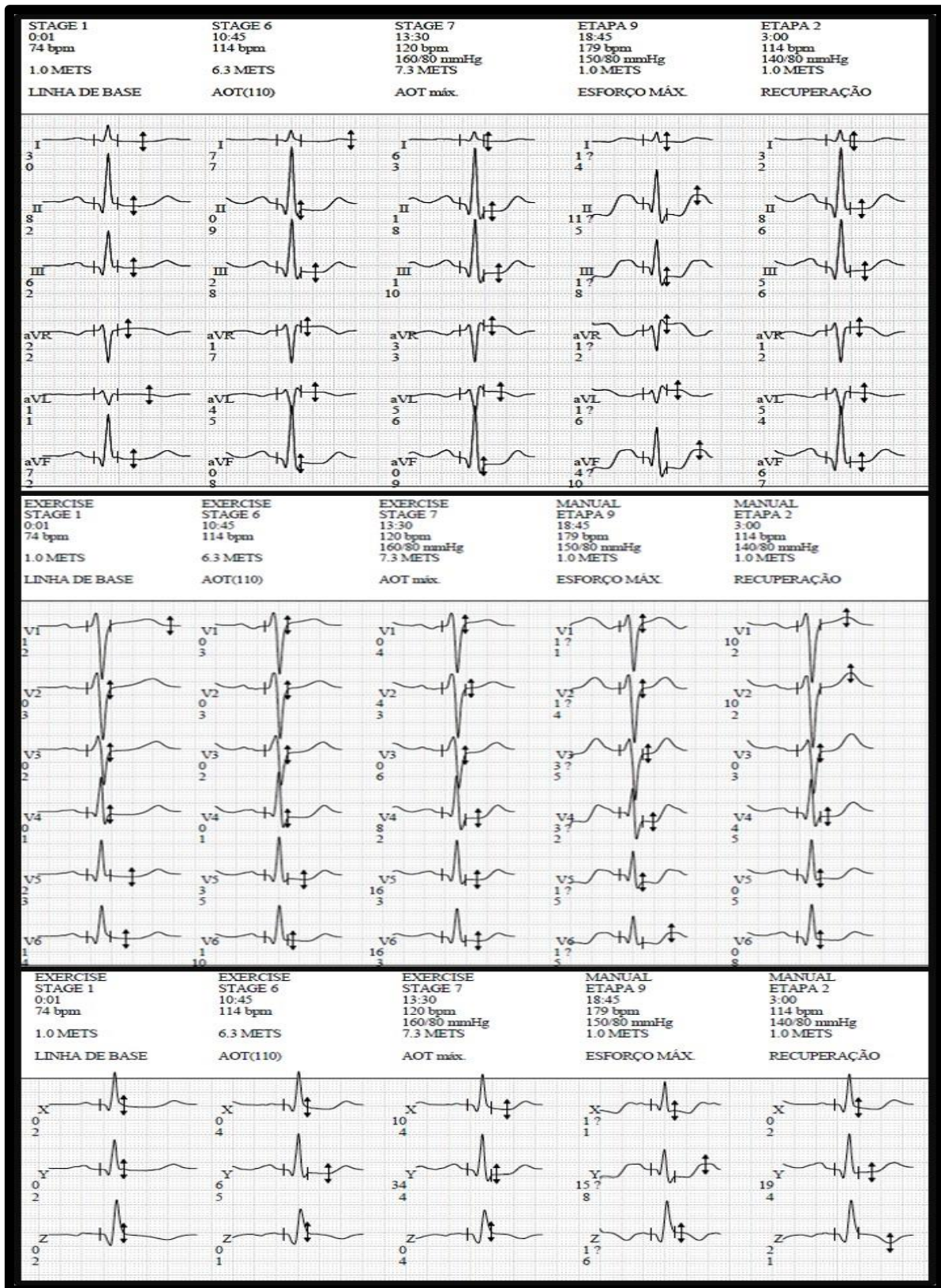


Figura 6: Relatório de MAOT. Aspecto do relatório gerado ao final do exame conforme derivações e momentos do exame, com registro de MAOT e ruído com valores expressos em μV .

3.4.2.6 Validação dos resultados de MAOT pelo examinador

A validação de um resultado emitido pelo aparelho deve ser sempre referendada pelo examinador na tentativa de evitar que artefatos gerados por ruídos possam gerar interpretações errôneas de microalternância. Convencionou-se para este estudo considerar como válido o conjunto de derivações em que se obteve uma mensuração correta de MAOT e que sejam contíguas, representando ao menos 50% das derivações presentes no plano frontal e/ou horizontal (3 derivações) e ao menos 2 das 3 derivações ortogonais. Apesar da emissão do relatório final, o examinador pode rever todo o exame, avaliando os valores de microalternância e ruído a cada 15 segundos e assim confirmar ou corrigir os resultados obtidos (Figura 7).

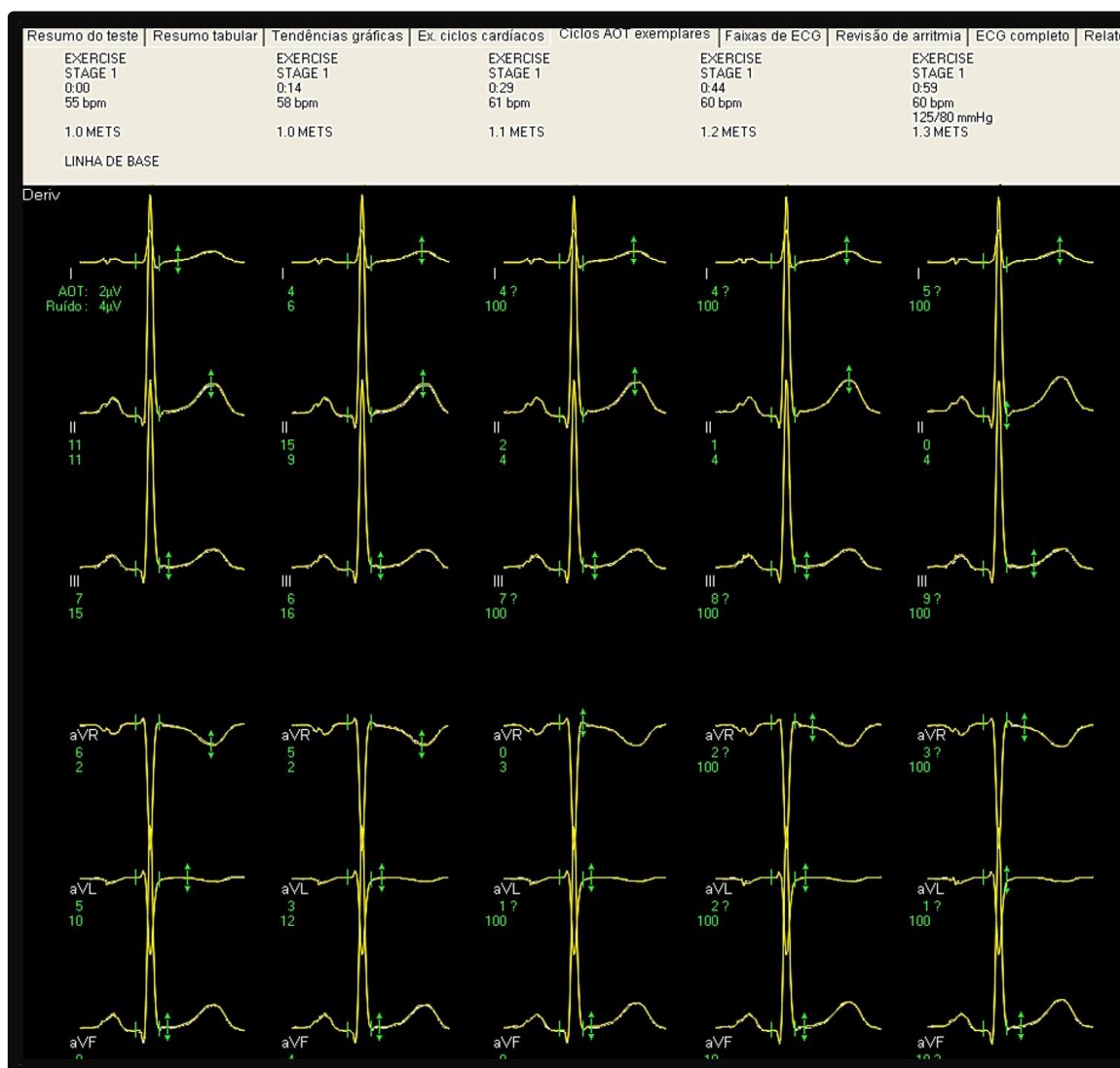


Figura 7: Exemplo de revisão. Aspecto do software durante revisão manual pelo examinador, com registros de MAOT e ruído obtidos a cada 15 segundos.

3.5. Divisão da amostra obtida em grupos para análise.

Após a seleção, os exames foram divididos em quatro grupos, conforme o protocolo de Exercício e o fator de atualização apresentado para a aferição da MAOT:

Grupo 1 :Protocolo Ellestad com Fator 1/8

Grupo 2: Protocolo Ellestad com Fator 1/32

Grupo 3:Protocolo Naughton com Fator 1/8

Grupo 4:Protocolo Naughton com Fator 1/32

Com isto relacionamos dois tipos de protocolo, um considerado intenso (Ellestad) e o outro atenuado (Naughton), conjuntamente com 2 fatores de atualização, sendo um maior (1/8) e outro menor (1/32)

3.6. Variáveis estudadas

Todos os exames foram tabulados em relação a dados antropométricos, dados relacionados à execução da prova de esforço e dados relacionados à obtenção da MAOT. Conforme o objetivo deste trabalho foram destacadas as seguintes variáveis:

- a. Valor de MAOT
- b. Valor do Ruído Obtido
- c. Validação da análise de microalternância conforme conjunto de derivações (Plano Frontal, Plano Horizontal e Derivações Ortogonais)

Estas variáveis foram avaliadas em diferentes momentos da prova de esforço, ou seja, durante as fases de repouso, do esforço máximo, da recuperação e no momento do maior registro de MAOT. Estas variáveis foram comparadas entre si nas 2 modalidades de protocolos selecionados (Ellestad e Naughton), bem como nos 2 fatores de atualização (1/8 e 1/32) determinados.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

Para o estudo da normalidade das variáveis quantitativas foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov⁴⁸. Para a comparação de médias de dois grupos foi utilizado o teste t de Student⁴⁸, e quando a suposição de normalidade dos dados for rejeitada, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney⁴⁸.

Para se testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado⁴⁸ ou o teste exato de Fisher⁴⁸ (quando ocorrerem frequências esperadas menores que 5).

Nos resultados significativos para as variáveis Ruído, MAOT, e Planos válidos foi realizada a comparação dois a dois, a fim de identificar entre quais grupos havia diferença significativa. Nesta etapa, foram utilizados os testes de Mann-Whitney, para as variáveis numéricas, e Exato de Fisher, para as variáveis categóricas, considerando a correção de Bonferroni⁴⁸.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. As análises foram realizadas com o auxílio do software estatístico R Core Team (2021).

5. RESULTADOS

Inicialmente a consulta no banco de dados resultou no encontro de 862 exames, dos quais 323 (37,4%) foram excluídos: 20 por idade fora da faixa considerada para inclusão, 167 que apresentam fatores de atualização outros (1/16 e 1/64), 69 realizados em outros protocolos de esforço, 45 com ausência de registro de MAOT e 22 por ritmo não-sinusal ao ECG de repouso pré-teste. Com isto, 539 exames foram então submetidos a análise, conforme o fluxograma (Figura 8) a seguir:

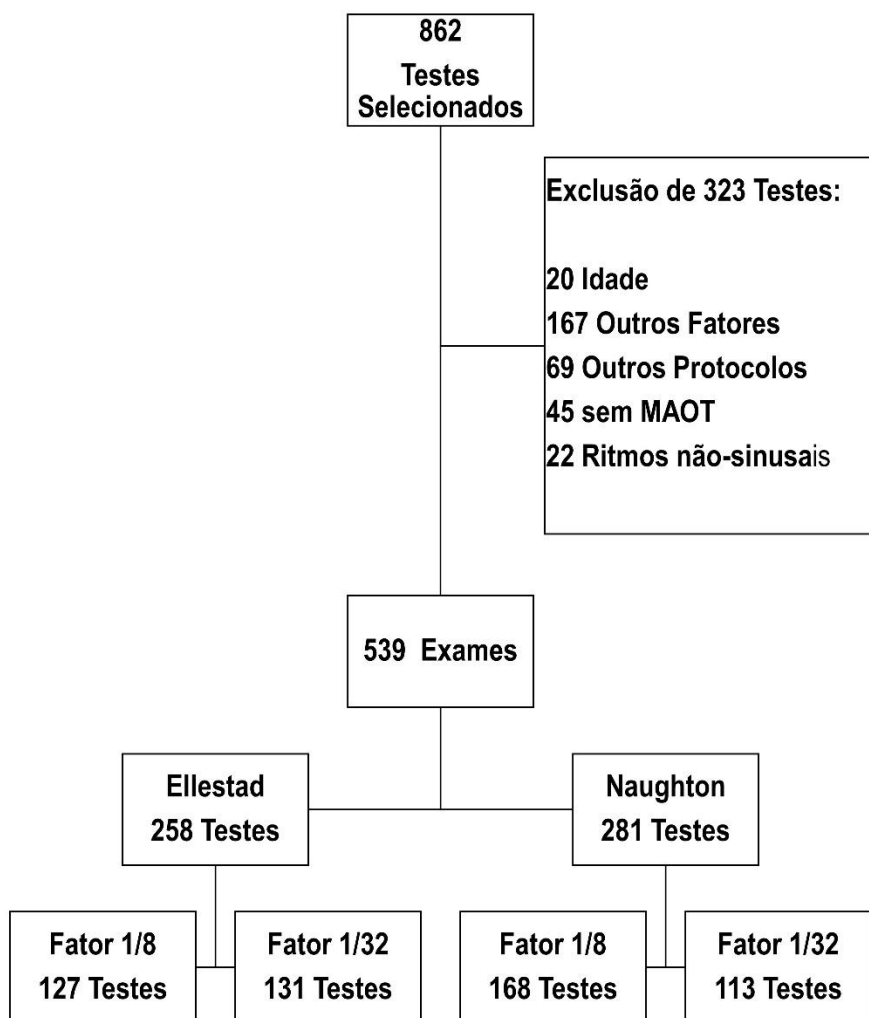


Figura 8 : Fluxograma do estudo e distribuição do número testes por grupo.

A amostra de 539 exames foi dividida conforme o protocolo utilizado e também o fator de atualização empregado, de onde originaram-se os 4 grupos a serem estudados. O protocolo de Ellestad foi aplicado em 258 testes e o protocolo de Naughton em cerca de 281 testes, que divididos nos respectivos fatores de atualização geraram a seguinte distribuição entre os grupos:

- Grupo Ellestad fator 1/8 (**E8**): 127 testes
- Grupo Ellestad fator 1/32 (**E32**): 131 testes
- Grupo Naughton fator 1/8 (**N8**): 168 testes
- Grupo Naughton fator 1/32 (**N32**): 113 testes

5.1 Tabela geral

A tabela 1 a seguir demonstra algumas características da amostra global de 539 testes estudada

Tabela 1: Características gerais da população estudada

| Variável | Descrição (n = 539) |
|--|---------------------|
| Homens (%) | 66,2 |
| Idade (anos) | 40,5 ± 14,1 |
| Peso (kg) | 73,0 ± 14,2 |
| Altura (cm) | 168,5 ± 9,8 |
| IMC (kg/m²) | 25,7 ± 4,3 |
| Duração Esforço (s) | 616,6 ± 211 |
| MET | 9 ± 3,8 |
| Duplo Produto (bpmxmmHg^{x100}) | 254,4 ± 78 |
| FC repouso (bpm) | 73,9 ± 15 |
| FC esforço máximo (bpm) | 144 ± 31,7 |
| FC MAOT máxima (bpm) | 104,9 ± 18,5 |

Valores expressos em porcentagem (%) para distribuição do sexo masculino e média acompanhada de desvio padrão para as demais variáveis.

FC = Frequência Cardíaca. IMC = Índice de Massa Corporal.

1 MET = 1 kcal/kg/h (Equivalente Metabólico)

5.2 Mensuração da microalternância de onda T (MAOT)

Na tabela 02 são apresentados os valores de microalternância de onda T (MAOT) obtidos em 4 momentos de mensuração realizados durante a prova de esforço: Fases de Repouso, Momento de registro de Máxima MAOT, Fase de Recuperação e Pico de Esforço, nos 4 grupos, utilizando-se o conjunto de 15 derivações (planos frontal, horizontal e derivações ortogonais).

Tabela 2: Valores de Microalternância de onda T (MAOT), obtidos em diferentes fases do teste ergométrico, nos diferentes grupos estudados, nas 15 derivações

| | Grupo E8 (n 127) | Grupo E32 (n =131) | Grupo N8 (n =168) | Grupo N 32 (n=113) | p-valor* E8X E32 | p-valor* E8X N8 | p-valor* E32X N32 | p-valor* N8x N32 |
|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| MAOT (µV) | | | | | | | | |
| Repouso | 2,5 ± 3,2 ^a (n=126) | 0,7 ± 1,4 ^b (n=126) | 3 ± 3,3 ^a (n=168) | 1,1 ± 1,8 ^b (n=107) | < 0,0001 | 0,0421 | 0,1324 | < 0,0001 |
| MAOT Máxima | 21,6 ± 19,1 ^a (n=124) | 10,2 ± 8,9 ^b (n=131) | 24,7 ± 17,4 ^a (n=168) | 11 ± 9 ^b (n=113) | < 0,0001 | 0,0359 | 0,1768 | < 0,0001 |
| Recuperação | 6 ± 8,4 ^a (n=99) | 1,7 ± 2,5 ^b (n=106) | 4,4 ± 7,5 ^a (n=153) | 2,1 ± 5,3 ^b (n=98) | < 0,0001 | 0,0709 | 0,7575 | < 0,0001 |
| Esforço Máximo | NA ± NA (n=0) | 5 ± 1,8 (n=4) | 11,2 ± 8,9 ^a (n=86) | 5,5 ± 6,3 ^b (n=70) | - | - | 0,4806 | < 0,0001 |

Os valores de MAOT estão expressos em média e desvio padrão

* Teste de Mann-Whitney.

p-valor significativo considerado < 0.0083 (correção de Bonferroni)

a,b : Grupos que não partilham a mesma letra são diferentes entre si.

Para a MAOT, os grupos com o mesmo fator de atualização (8 ou 32) não apresentaram diferenças entre si independente do protocolo diferente ou fase da mensuração, enquanto grupos de um mesmo protocolo com fatores diferentes mostraram diferença entre si em decorrência das características da técnica, com valor numérico de MAOT em µV maiores nos grupos com fator 1/8. Durante o momento de registro de máxima MAOT os valores médios por grupo foram para o grupo E8 de 21,6 ± 19,1 µV e para o grupo E32 10,2 ± 8,9 µV, com $p < 0,00001$, enquanto que o grupo N8 apresentou valor de MAOT máxima de 24,7 ± 17,4 µV e o grupo N32 11 ± 9 µV, com $p < 0,0001$. O grupo E8 não obteve nenhuma aferição válida de MAOT durante a fase de pico do esforço, enquanto que o grupo E32 apresentou apenas 4 ocorrências de alguma aferição de MAOT nesta fase. Por sua vez, neste momento, os grupos Naughton apresentaram capacidade de registro em cerca de 86 (51,2%) dos 168 testes para o grupo N8 e cerca de 70 (61,9%) em 113 testes do grupo N32.

A tabela 3 mostra o momento durante a prova de esforço no qual foi registrada a maior microalternância de onda T (MAOT): fases de repouso, esforço ou recuperação, entre os grupos

Tabela 3: Distribuição em porcentagem (%) do momento de ocorrência de máxima microalternância de onda T (MAOT Máxima) durante a prova de esforço nos diferentes grupos estudados

| | Grupo E8 (n=127) | Grupo E32 (n=131) | Grupo N8 (n=168) | Grupo N32 (n=113) | Total (n=539) | p-valor* |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------|
| MAOT Máxima | | | | | | 0,017 |
| Repouso | 0/127 (0%) | 2/131 (1,5%) | 0/168 (0%) | 0/113 (0%) | 2/539 (0,4%) | |
| Exercício | 104/127 (81,9%) | 113/131 (86,3%) | 152/168 (90,5%) | 106/113 (93,8%) | 475/539 (88,1%) | |
| Recuperação | 23/127 (18,1%) | 16/131 (12,2%) | 16/168 (9,5%) | 7/113 (6,2%) | 62/539 (11,5%) | |

*Teste Exato de Fisher

Nesta análise, apenas o grupo E32 apresentou momento de máxima MAOT aferida ao repouso em cerca de 2 testes (1,5%). A grande maioria dos exames apresentou o momento de máxima MAOT aferida durante a fase de exercício, em uma ocorrência de 475 vezes (88,1%). Quando analisamos por grupos, notamos que os grupos N8 e N32 apresentaram percentualmente maiores taxas ao exercício do que os grupos E8 e E32 (90,5% e 93,8% contra 81,9% e 86,3%, respectivamente).

A ocorrência de máxima MAOT durante a recuperação ocorre com uma taxa inferior a 10% nos grupos Naughton, sendo o grupo E8 aquele com maior taxa de registro de máxima MAOT durante a recuperação (18,1%).

5.3 Análise da Fase de Repouso

A tabela 4 apresenta o comportamento das variáveis ruído, validação e MAOT durante a fase de repouso em análise pormenorizada conforme o conjunto de derivações avaliadas (plano frontal, horizontal e derivações ortogonais) nos diferentes grupos

Tabela 4: Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de repouso, conforme grupo de derivações avaliadas nos diferentes grupos estudados

| | Grupo E8 (n=127) | Grupo E32 (n=131) | Grupo N8 (n=168) | Grupo N32 (n=113) | p-valor* E8X E32 | p-valor* E8X N8 | p-valor* E32X N32 | p-valor* N8x N32 |
|----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Ruído (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | 3,2 ± 2,7 ^a (n=127) | 4,2 ± 12,7 ^b (n=131) | 4,4 ± 8,1 ^a (n=168) | 3,2 ± 8,3 ^b (n=113) | < 0,0001 | 0,1787 | 0,7217 | < 0,0001 |
| Horizontal | 3,3 ± 8,2 ^a (n=127) | 1,8 ± 6,1 ^b (n=131) | 3,3 ± 8,5 ^a (n=168) | 1,7 ± 4,1 ^b (n=113) | < 0,0001 | 0,5673 | 0,5173 | < 0,0001 |
| Ortogonais | 3,3 ± 2,3 ^a (n=126) | 2,2 ± 6,6 ^b (n=131) | 3,1 ± 3 ^a (n=166) | 1,5 ± 1,2 ^b (n=113) | < 0,0001 | 0,4912 | 0,6803 | < 0,0001 |
| Validação (%) | | | | | | | | |
| Frontal | 126/127 ^a (99,2%) | 123/131 ^a (93,9%) | 167/168 ^a (99,4%) | 106/113 ^b (93,8%) | 0,036 | 1 | 1 | 0,008 |
| Horizontal | 126/127 ^a (99,2%) | 124/131 ^a (94,7%) | 168/168 ^a (100%) | 107/113 ^b (94,7%) | 0,0663 | 0,4305 | 1 | 0,0039 |
| Ortogonais | 125/127 ^a (98,4%) | 124/131 ^a (94,7%) | 165/168 ^a (98,2%) | 107/113 ^a (94,7%) | 0,1725 | 1 | 1 | 0,1632 |
| MAOT (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | 2,9 ± 4,8 ^a (n=126) | 0,6 ± 1,1 ^b (n=124) | 3,1 ± 3,6 ^a (n=168) | 1,4 ± 3,2 ^b (n=107) | < 0,0001 | 0,0772 | 0,644 | < 0,0001 |
| Horizontal | 2,1 ± 2,4 ^a (n=126) | 0,8 ± 1,9 ^b (n=126) | 2,9 ± 4,6 ^a (n=168) | 0,8 ± 1,7 ^b (n=107) | < 0,0001 | 0,2556 | 0,7993 | < 0,0001 |
| Ortogonais | 2,9 ± 4,4 ^a (n=125) | 0,8 ± 1,5 ^b (n=125) | 3,1 ± 3,8 ^a (n=166) | 1,1 ± 1,7 ^b (n=107) | < 0,0001 | 0,2121 | 0,129 | < 0,0001 |

Os valores do Ruído e MAOT estão expressos em média e desvio padrão

* Teste de Mann-Whitney.

p-valor significativo considerado < 0,0083 (correção de Bonferroni)

a,b : Grupos que não partilham a mesma letra são diferentes entre si.

Durante a fase de repouso, o ruído expressou-se com maior valor numérico de maneira significativa nos grupos com fator 1/8 (E8 e N8) em comparação aos grupos com fator 1/32 com $p < 0,0001$, porém os grupos de mesmo fator não diferiram entre si. Os valores obtidos de ruído nesta fase não apresentam relevância clínica significativa. Quando analisamos por grupos de derivações isoladamente, não observamos alterações estatisticamente significativas, contudo os grupos E32 e N32 tendem a ter maior valor absoluto de ruído no plano frontal.

Em relação a validação de maneira geral não houve diferenças significativas entre os grupos avaliados e análises por grupo de derivações estudadas durante a fase de repouso, excetuando-se que na comparação entre os grupos Naughton N8 e N32, este último apresentou menor validação para plano frontal ($p = 0,008$) e horizontal ($p = 0,0039$).

A medida da MAOT em repouso demonstra que os grupos com fator 1/8 tem maior valor de MAOT se comparado aos grupos com fator 1/32 com $p < 0,0001$, porém na comparação entre E8 e N8 e E32 com N32 não se observam alterações significativas independente do conjunto de derivações avaliadas.

5.4 Avaliação da fase de Máxima MAOT

A tabela número 5 apresenta o comportamento das variáveis ruído, validação e MAOT durante a fase em que se obteve a máxima MAOT em cada teste, analisando por grupo de derivações (plano frontal, horizontal e derivações ortogonais) nos 4 grupos estudados.

Tabela 5: Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de obtenção de máxima microalternância de onda T, conforme grupo de derivações avaliadas nos diferentes grupos estudados

| | Grupo E8 (n=127) | Grupo E32 (n=131) | Grupo N8 (n=168) | Grupo N32 (n=113) | p-valor* E8X E32 | p-valor* E8X N8 | p-valor* E32X N32 | p-valor* N8x N32 |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Ruído (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | 28 ± 31,9 ^{ab} (n=127) | 44,1 ± 37,9 ^b (n=131) | 21,5 ± 58,9 ^{ac} (n=168) | 23,8 ± 30,9 ^{bc} (n=113) | 0,0366 | 0,0355 | < 0,0001 | 0,0763 |
| Horizontal | 16 ± 18,3 ^a (n=127) | 16,3 ± 22,4 ^b (n=131) | 12,7 ± 13,5 ^a (n=168) | 11,3 ± 17,5 ^b (n=113) | 0,0082 | 0,1943 | 0,0741 | < 0,0001 |
| Ortogonais | 21,8 ± 40,6 ^a (n=126) | 14,4 ± 19,5 ^b (n=131) | 13,6 ± 18,9 ^a (n=166) | 11,3 ± 15,6 ^b (n=113) | < 0,0001 | 0,0101 | 0,9651 | < 0,0001 |
| Validação (%) | | | | | | | | |
| Frontal | 84/127 ^a (66,1%) | 84/131 ^a (64,1%) | 142/168 ^b (84,5%) | 93/113 ^b (82,3%) | 0,7942 | 0,0002 | 0,0016 | 0,6257 |
| Horizontal | 112/127 (88,2%) | 125/131 (95,4%) | 159/168 (94,6%) | 108/113 (95,6%) | 0,0407 | 0,0536 | 1 | 0,7874 |
| Ortogonais | 92/127 ^a (72,4%) | 123/131 ^b (93,9%) | 148/168 ^c (88,1%) | 105/113 ^{bc} (92,9%) | < 0,0001 | 0,0008 | 0,8 | 0,2253 |
| MAOT (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | 21,2 ± 22 ^a (n=113) | 10,4 ± 10,1 ^b (n=107) | 25,3 ± 20,2 ^a (n=161) | 11,8 ± 13,9 ^b (n=106) | < 0,0001 | 0,0315 | 0,7046 | < 0,0001 |
| Horizontal | 21,5 ± 22,6 ^a (n=122) | 10 ± 11,3 ^b (n=128) | 23 ± 20,5 ^a (n=166) | 10,7 ± 9,5 ^b (n=112) | < 0,0001 | 0,3758 | 0,1267 | < 0,0001 |
| Ortogonais | 21,6 ± 19,1 ^a (n=124) | 10,2 ± 8,9 ^b (n=131) | 24,7 ± 17,4 ^a (n=168) | 11 ± 9 ^b (n=113) | < 0,0001 | 0,0359 | 0,1768 | < 0,0001 |

Os valores do Ruído e MAOT estão expressos em média e desvio padrão

* Teste de Mann-Whitney.

p-valor significativo considerado < 0,0083 (correção de Bonferroni)

a,b,c : Grupos que não partilham a mesma letra são diferentes entre si.

Durante a fase de registro do valor máximo de MAOT durante o teste, a análise do ruído conforme o conjunto de derivações avaliado mostrou que os grupos Ellestad apresentaram maiores valores médios de ruído que os grupos Naughton na análise isolada das derivações do plano frontal, sem diferenças entretanto entre os grupos E8 e E32 ($28 \pm 31,9 \mu\text{V}$ e $44,1 \pm 37,9 \mu\text{V}$ respectivamente com $p = 0,0366$), bem como entre os grupos N8 e N32 ($21,5 \pm 58,9 \mu\text{V}$ e $23,8 \pm 30,9$ respectivamente, com $p = 0,0763$), com única diferença entre os grupos E32 e N32 com $p < 0,0001$. Na análise do ruído nos planos horizontal e derivações ortogonais os grupos de mesmo fator de atualização tiveram um comportamento igual, com diferenças sendo encontradas entre os grupos de mesmo protocolo e diferentes fatores de atualização, com $p < 0,0001$ para as comparações E8xE32 e N8xN32.

Quando avaliamos a porcentagem de validação nos diferentes conjuntos de derivações nos 4 grupos, a comparação da validação do plano frontal mostra um melhor resultado para os grupos N8 e N32 em relação aos grupos E8 e E32, com $p = 0,0002$ na comparação entre E8 e N8 e $p = 0,0016$ entre E32 e N32. Grupos de mesmo protocolo não apresentaram diferenças significativas. Em relação à análise isolada da validação do plano horizontal não houve diferenças entre os 4 grupos, porém o grupo E8 apresentou a menor porcentagem de validação entre os grupos (88,2%). Na análise da validação das derivações ortogonais novamente o grupo E8 tem pior desempenho se comparada ao grupo E32 (72,4% x 93,9%, com $p < 0,0001$) e N8 (72,4% x 88,1%, com $p = 0,0008$), sem diferenças entre os grupos com fator 32 entre si e entre os protocolos Naughton.

Os valores de MAOT neste momento de avaliação comportaram-se de maneira semelhante quando comparados os conjuntos de derivações nos diferentes grupos. Os grupos com fator 8 (E8 e N8) apresentaram sempre maior valor médio do que os grupos com fator 32 (E32 e N32) com $p < 0,0001$, sem diferenças entre os grupos que compartilhavam o mesmo protocolo. Como visto anteriormente, este momento foi observado durante a fase de exercício em cerca de 88,1% de todos os testes avaliados.

5.5 Avaliação da fase de recuperação

A tabela número 6 expõe o comportamento das variáveis ruído, validação e valores de MAOT obtidos durante a fase de recuperação. Cerca de 11,9% dos testes apresentaram o máximo valor de MAOT registrado neste momento da prova de esforço.

Tabela 6: Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de recuperação, conforme grupo de derivações avaliadas nos diferentes grupos estudados

| | Grupo E8 (n=127) | Grupo E32 (n=131) | Grupo N8 (n=168) | Grupo N32 (n=113) | p-valor* E8X E32 | p-valor* E8X N8 | p-valor* E32X N32 | p-valor* N8x N32 |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Ruído (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | 30,4 ± 47,6 ^a (n=127) | 38,4 ± 38 ^a (n=131) | 11,7 ± 27,3 ^b (n=155) | 16,4 ± 26,8 ^b (n=101) | 0,3222 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,0833 |
| Horizontal | 17,2 ± 29,8 ^a (n=127) | 21,2 ± 28,4 ^a (n=131) | 7,1 ± 13 ^b (n=155) | 10,7 ± 21,6 ^c (n=101) | 0,591 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,0067 |
| Ortogonais | 16,1 ± 24 ^a (n=126) | 21,8 ± 29 ^a (n=131) | 9,1 ± 28,8 ^b (n=153) | 9,8 ± 22,8 ^c (n=101) | 0,0464 | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 |
| Validação (%) | | | | | | | | |
| Frontal | 74/127 ^a (58,3%) | 76/131 ^a (58%) | 146/168 ^b (86,9%) | 90/113 ^b (79,6%) | 1 | < 0,0001 | 0,0003 | 0,1349 |
| Horizontal | 90/127 ^a (70,9%) | 95/131 ^{ab} (72,5%) | 149/168 ^b (88,7%) | 92/113 ^b (81,4%) | 0,7838 | 0,0002 | 0,129 | 0,1163 |
| Ortogonais | 88/127 ^a (69,3%) | 92/131 ^{ab} (70,2%) | 148/168 ^a (88,1%) | 92/113 ^b (81,4%) | 0,8928 | <0,0001 | 0,0525 | 0,125 |
| MAOT (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | 5,6 ± 9,5 ^a (n=93) | 1,8 ± 2,9 ^b (n=94) | 4,2 ± 6 ^a (n=152) | 2,2 ± 6,5 ^b (n=96) | < 0,0001 | 0,7803 | 0,9053 | < 0,0001 |
| Horizontal | 5,8 ± 9,9 ^a (n=97) | 1,6 ± 2,7 ^b (n=105) | 4,7 ± 10,3 ^a (n=153) | 1,7 ± 4,6 ^b (n=97) | < 0,0001 | 0,1557 | 0,9865 | < 0,0001 |
| Ortogonais | 5,4 ± 7,7 ^a (n=94) | 1,5 ± 2,9 ^b (n=102) | 4 ± 9,4 ^a (n=151) | 2,3 ± 4,9 ^b (n=95) | < 0,0001 | 0,3257 | 0,0667 | < 0,0001 |

Os valores do Ruído e MAOT estão expressos em média e desvio padrão

* Teste de Mann-Whitney.

p-valor significativo considerado < 0,0083 (correção de Bonferroni)

a,b,c : Grupos que não partilham a mesma letra são diferentes entre si.

Durante a recuperação o ruído no plano frontal foi significativamente maior nos grupos Ellestad quando comparados aos Grupos Naughton, notando-se que o grupo N8 apresentou menor valor de ruído nesta fase e neste conjunto de derivações ($11,7 \pm 27,3 \mu\text{V}$), porém não sendo significativamente menor que o grupo N32 ($p = 0,0833$). Na análise isolada do plano horizontal, os grupos Ellestad apresentaram valores de ruído significativamente maiores quando comparados aos seus correspondentes em fator de atualização, em ambas as comparações (E8xE32 e N8xN32, com $p < 0,0001$). O grupo N8 novamente mostra-se com o menor valor médio de ruído neste conjunto de derivações ($7,1 \pm 13 \mu\text{V}$) quando comparado com o grupo N32 ($10,7 \pm 21,6 \mu\text{V}$, com $p = 0,0067$). Na análise das derivações ortogonais, observamos o mesmo comportamento do plano horizontal, com o grupo N8 apresentando significativamente o menor valor médio de ruído ($9,1 \pm 28,8 \mu\text{V}$) quando comparado aos grupos E8 e N32 ($p < 0,0001$).

Quando analisamos a validação conforme grupos de derivações, observamos que o conjunto das derivações frontais apresentou menor validação nos grupos E8 e E32 (58,3% e 58%, respectivamente), em relação aos grupos N8 e N32 (86,9% e 79,6%, respectivamente, com $p < 0,0001$ e $p = 0,0003$). Em relação ao plano horizontal, houve diferença significativa na taxa de validação do grupo E8 (70,9%) e N8 (88,7%), com $p = 0,0002$, sem diferenças entre as demais comparações feitas entre os grupos. Na análise de validações para as derivações ortogonais, o mesmo comportamento é observado, com uma taxa de validação de 69,3% para o grupo E8 e 88,1% para o grupo N8, com $p < 0,0001$.

O registro de MAOT na fase de recuperação mostrou valores médios maiores para os protocolos com fator 8 quando comparados com os seus congêneres em fator 32 (E8xN8 e E32xN32), com ambas as comparações apresentando $p < 0,0001$ em todos os conjuntos de derivações avaliados. Não ocorreu variação significativa na comparação entre os 3 conjuntos de derivações em todos os grupos analisados.

5.6 Avaliação da fase de esforço máximo.

A tabela de número 7 traz informações do desempenho do ruído, da validação e da medida de MAOT durante a fase de máximo esforço, nos diferentes grupos.

Tabela 7: Comportamento do Ruído, Validação e MAOT durante a fase de esforço máximo, conforme grupo de derivações avaliadas nos diferentes grupos estudados

| | Grupo E8 (n=127) | Grupo E32 (n=131) | Grupo N8 (n=168) | Grupo N32 (n=113) | p-valor* E8X E32 | p-valor* E8X N8 | p-valor* E32X N32 | p-valor* N8x N32 |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Ruído (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | 47,7 ± 40,4 (n=127) | 89,9 ± 29 (n=131) | 22,5 ± 36 (n=168) | 47,3 ± 51,1 (n=112) | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,0001 |
| Horizontal | 31,1 ± 37,9 (n=127) | 81,5 ± 45 (n=131) | 13,1 ± 17,3 ^a (n=168) | 27,4 ± 30,7 ^a (n=112) | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,0853 |
| Ortogonais | 32,2 ± 34,1 (n=126) | 78 ± 32,3 (n=131) | 12,5 ± 15,2 ^a (n=166) | 27,2 ± 28,6 ^a (n=112) | < 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,1721 |
| Validação (%) | | | | | | | | |
| Frontal | 0/127 (0%) | 1/131 (0,8%) | 67/168 ^a (39,9%) | 45/113 ^a (39,8%) | 1 | < 0,0001 | < 0,0001 | 1 |
| Horizontal | 0/127 (0%) | 1/131 (0,8%) | 75/168 ^a (44,6%) | 60/113 ^a (53,1%) | 1 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,1814 |
| Ortogonais | 0/127 (0%) | 3/131 (2,3%) | 73/168 ^a (43,5%) | 57/113 ^a (50,4%) | 0,2473 | < 0,0001 | < 0,0001 | 0,2732 |
| MAOT (µV) | | | | | | | | |
| Frontal | NA ± NA (n=0) | 4,7 ± 2,4 (n=2) | 12,5 ± 11,2 (n=80) | 5,5 ± 5,9 (n=57) | - | - | 0,9833 | < 0,0001 |
| Horizontal | NA ± NA (n=0) | 5,2 ± 2,4 (n=2) | 9,8 ± 9,3 (n=82) | 4,7 ± 5,6 (n=66) | - | - | 0,4137 | < 0,0001 |
| Ortogonais | NA ± NA (n=0) | 5 ± 1,8 (n=4) | 11,2 ± 8,9 (n=86) | 5,5 ± 6,3 (n=70) | - | - | 0,4323 | < 00001 |

Os valores do Ruído e MAOT estão expressos em média e desvio padrão

* Teste de Mann-Whitney.

p-valor significativo considerado < 0,0083 (correção de Bonferroni)

a,b,: Grupos que não partilham a mesma letra são diferentes entre si.

Durante o momento de máximo esforço, o ruído nas derivações do plano frontal apresentou sua maior expressão no grupo E32 (89,9 ± 29 µV),

enquanto o menor valor médio foi encontrado no grupo N8 ($22,5 \pm 36 \mu\text{V}$), com $p < 0,0001$ em todas as comparações realizadas. Já para o conjunto de derivações horizontais o maior valor de ruído novamente foi encontrado nos grupos Ellestad, em particular o grupo E2 com média de $81,5 \pm 45 \mu\text{V}$, porém entre os 2 grupos Naughton não houve diferenças significantes entre eles (N8 com valor de ruído de $13,1 \pm 17,3 \mu\text{V}$ e N32 com $27,4 \pm 30,7 \mu\text{V}$, com $p = 0,0853$). O mesmo achado foi encontrado nas análises de derivações ortogonais, com menores valores nos grupos Naughton, sem diferenças significativas entre N8 e N 32 ($p = 0,1721$).

Como esperado, ao atingir frequências cardíacas mais elevadas, o protocolo de Ellestad não permitiu nenhuma validação no grupo E8 para os 3 conjuntos de exames na fase máxima de esforço, bem como praticamente o grupo E32. Os grupos Naughton não diferiram entre si nos diferentes conjuntos de derivações, permitindo validação de leitura de MAOT em cerca de 39,9% e 39,8% dos testes no plano frontal, 44,6% e 53,1% para o conjunto do plano horizontal e 43,5% e 50,4% de validação para as derivações ortogonais respectivamente para os grupos N8 e N32.

6.DISSCUSSÃO

6.1 Considerações gerais

A ergometria cumpre atualmente um importante papel na investigação cardiovascular, sendo amplamente difundida na prática clínica, sendo útil para o diagnóstico de doenças cardiovasculares, avaliação prognóstica, avaliação de sintomas e de arritmias relacionados ao exercício, entre outros⁴⁹. Suas características de baixo custo e alta reprodutibilidade tornam o exame acessível de maneira universal. Além disto, sua associação com outras modalidades permite aumento da acurácia diagnóstica como por exemplo a ecocardiografia associada ao estresse físico, a cintilografia miocárdica associada ao teste de esforço e o teste cardiopulmonar⁵⁰.

Os estudos clínicos iniciais com microalternância de onda T abordavam a doença arterial coronariana e a isquemia miocárdica como fatores de risco para a morte súbita cardíaca, estudos estes que evidenciaram o alto poder do valor preditivo negativo da MAOT⁵¹⁻⁵³ de maneira que foi atribuído à MAOT importante papel na estratificação não invasiva da MSC⁵⁴⁻⁵⁶.

Nos últimos anos o escopo do uso de MAOT ampliou-se substancialmente para outros perfis de investigação, incluindo a possibilidade da avaliação da terapêutica antiarrítmica⁵⁷, estratificação de risco em doenças genéticas como a Síndrome de Brugada⁵⁸ e QT longo congênito⁵⁹, miocardiopatia hipertrófica^{60,61}, miocardiopatia chagásica⁶², doenças congênitas⁶³ e pós-operatórios⁶⁴.

A possibilidade do uso concomitante, durante a realização da própria prova de esforço, de ferramentas que auxiliem na estratificação de morte súbita como a aferição de microalternância de onda T (MAOT) mostrou-se muito promissora. Particularmente, o uso da metodologia da Média Móvel Modificada (MMM) em cicloergômetro e com os valores de referência para a técnica demonstrado pelo estudo FINCAVAS^{27,65} apontavam para uma rápida incorporação da mensuração de MAOT na rotina da ergometria.

Contudo este mesmo estudo, importantíssimo pela definição dos valores de referência de MAOT para o risco cardiovascular obtidos pela técnica não teve

como objetivo responder as questões metodológicas da execução do exame, da mensuração e validação dos resultados e de reprodutibilidade.

Importante ainda considerar os aspectos atuais da prática cardiológica em nosso país, em que majoritariamente a ergometria simples é realizada como a principal forma de estresse cardiovascular em que a esteira é tem participação preponderante na avaliação em comparação aos cicloergômetros, menos utilizados em nosso meio.

Ocorre na literatura falta de informações e estudos relevantes que levem em conta os aspectos metodológicos do uso da ergometria convencional em esteira e seus protocolos clássicos de exercício para a mensuração de MAOT, como por exemplo as interferências do exercício físico realizado sobre a avaliação da microaltenância de onda T, o ruído gerado e a melhor forma de avaliar os dados obtidos.

A falta de respostas a estes questionamentos e o conjunto de dificuldades apontadas acima foram os incentivos que motivaram a realização do presente estudo para avaliação fundamentalmente metodológica.

O princípio da escolha dos dois tipos de protocolo de exercício para este trabalho, ou seja, a comparação de um protocolo intenso como Ellestad e outro atenuado como Naughton para avaliação das características da mensuração e aquisição da MAOT através da prova de esforço, teve origem em estudos pilotos do nosso serviço os quais indicaram uma maior ocorrência de ruído, menor validação e maior dificuldade de aferição dos valores de MAOT quando eram utilizados protocolos mais intensos.

O objeto de estudo deste projeto constitui primordialmente um olhar apurado e crítico sobre a metodologia de aquisição de MAOT durante o protocolo de esforço.

Conduzimos estas análises a partir deste prisma e não delineando um estudo que envolvesse prognóstico relacionado a um valor obtido de MAOT em cada um dos grupos estudados. Com isto apresentamos os dados da Tabela Geral 1 de forma universal com os 539 testes selecionados.

Parte de nossa pesquisa visava avaliar a questão do melhor fator de atualização a ser utilizado para esta metodologia. Fatores de atualização maiores como o 1/8 e 1/16 têm sido preconizados como os recomendados, entre os motivos para isso há o fato de estarem menos sujeitos à influência de artefatos, ectopias e ruídos sobre a composição do batimento médio^{46,66-68}, além de correlacionarem de maneira mais próxima ao real valor de microalternância.

Em nosso estudo encontramos este mesmo aspecto de maiores valores numéricos de MAOT independente do protocolo escolhido ou conjunto de derivações analisados para os grupos com fator 1/8 nas diferentes fases do exame, como descrito por outros autores na literatura^{19,21,35,65,66}.

A fase de obtenção do maior valor de microalternância (MAOT máxima) ocorreu em nosso estudo durante a fase de exercício em cerca 88,1% de todos os exames feitos, com uma tendência de maior ocorrência nos grupos Naughton do que Ellestad. Entretanto, ao encontrarmos no grupo Ellestad 8 ocorrências durante a fase de recuperação do momento de maior MAOT em 18,1% dos testes reitera ainda mais a necessidade de atenção ao preparo do tórax e da necessidade de uma análise ampla de todo o exame e não apenas a priorização da fase de esforço.

Para a análise de MAOT há a recomendação de considerarmos apenas os valores obtidos no plano horizontal e derivações ortogonais, uma vez que o plano frontal estaria sujeito à maior influência de interferências do movimento e ruído, com tendência de valores de MAOT maiores e provavelmente, não fidedignas^{34,66}.

O nosso estudo não evidenciou valores significativamente diferentes entre as aferições de MAOT obtidas em plano frontal e horizontal nos diferentes grupos estudados, sobretudo no momento do registro de máxima MAOT, com o grupo N8 apresentando validação considerável nos 3 conjuntos de derivações empregados.

6.2 Fase de repouso.

O ruído, analisado na fase de repouso, não evidenciou diferenças significativas quando comparamos grupos com o mesmo fator de atualização.

Apesar dos grupos E32 e N8 apresentarem os maiores valores médios de ruído durante esta fase de repouso, estes valores não expressam significado clínico, por estarem abaixo do limite determinado de 20 μ V para o ruído máximo aceitável

Em relação à validação, os grupos com fator 32 tenderam a apresentar maior taxa de derivações inválidas, de maneira significativa o grupo N32, o que poderia estar relacionado entre outros motivos à qualidade do preparo do tórax insatisfatória para o exame. As maiores taxas de validação por planos proporcionalmente ocorreram no grupo N8 nesta fase.

No repouso, como esperado, quando o fator escolhido antes do exame foi o 1/8, isto correlacionou-se com maior valor obtido de MAOT, independente do protocolo. A escolha do protocolo per si não interferiu na mensuração de MAOT neste momento, porém em todos os grupos os valores encontrados para MAOT foram clinicamente não significativos, uma vez que a situação inicial de estabilidade do paciente e frequência cardíaca de início baixa não se correlacionam com o aparecimento de MAOT significativamente anormal.

Nesta casuística 2 testes em 539 (0,4%) apresentaram MAOT máxima no momento do registro em repouso, demonstrando assim que para a análise correta de MAOT devemos utilizar protocolos de estresse para elevação da frequência cardíaca e surgimento de MAOT em valores considerados anormais.

. Não houve diferenças significativas entre os valores de MAOT quando analisamos os conjuntos de derivações (frontal, horizontal e ortogonais) em protocolos que apresentavam o mesmo fator de atualização.

6.3 Fase de máxima MAOT

A fase de obtenção do maior valor de microalternância (MAOT máxima) ocorreu na fase de exercício de maneira preponderante durante a fase de exercício, sobretudo nos grupos Naughton.

Na análise do ruído neste momento do exame, visto conforme o conjunto de derivações analisado, observa-se que o plano frontal apresentou a maior

mensuração do ruído em todos os grupos, sendo maior no grupo E32 e menor nos grupos Naughton (que não diferiram entre si).

A análise do conjunto de derivações horizontais neste momento em relação ao ruído resultou em valores maiores de ruído para os grupos E8 e N8 quando comparados aos seus correspondentes com fator 1/32, com o mesmo fenômeno ocorrendo na análise isolada das derivações ortogonais.

A validação do registro de MAOT conforme os conjuntos de derivações utilizados mostrou uma menor taxa de validação do plano frontal nos 2 grupos Ellestad de maneira significativa em relação aos grupos Naughton.

Quando a validação foi analisada apenas no plano horizontal não se evidenciaram alterações significativas entre os 4 grupos, com uma tendência do grupo E8 com menor taxa de validação. Na análise da validação do conjunto das derivações ortogonais o mesmo grupo E8 apresentou menor validação nesta comparação com os demais grupos do ponto de vista estatístico.

Os valores de MAOT obtidos no momento de registro máximo não evidenciaram diferenças entre os grupos E8 comparado ao N8 e E32 comparado ao grupo N32. Entre os conjuntos de derivações analisados de maneira separada em cada grupo não se observaram diferenças significativas dos valores de MAOT obtidos.

6.4 Fase de Recuperação.

Durante a fase de recuperação o ruído se apresentou significativamente maior nos grupos Ellestad em comparação aos grupos Naughton, sendo os menores valores encontrados para o grupo N8 na análise das derivações horizontais e ortogonais.

A validação durante a recuperação foi significativamente menor na análise isolada do plano frontal nos grupos Ellestad do que nos grupos Naughton, com o grupo E8 apresentando ainda menor validação que o grupo N8 em relação as derivações horizontais e ortogonais.

Os valores de MAOT na recuperação não mostraram diferenças entre os grupos de mesmo fator de atualização, como também não ocorreram diferenças entre os conjuntos de derivações em cada grupo analisado.

6.5 Fase de Pico de esforço.

Nesta fase quando analisamos o ruído observamos que o grupo N8 evidenciou de maneira significativa menores valores de ruído para cada conjunto de derivações avaliado.

O momento de máximo esforço não resultou em registro válido de MAOT para os grupos Ellestad, pois valores de MAOT obtidos acima de frequência de 125 bpm são sempre desconsiderados automaticamente pelo *software*⁶⁵, de maneira que os registros de todas as derivações ficam inviabilizados.

Em oposição aos grupos Ellestad que invalidaram na prática 100% das derivações durante o pico de exercício, ainda foi possível realizar validações para os grupos N8 e N32 nos 3 conjuntos de derivações, com êxito de aproximadamente 40% para o plano frontal, 44,6% e 53,1% para os planos horizontal e 43,5% e 50,4% para as derivações ortogonais, respectivamente

6.6 Considerações finais

Tendo-se em vista os pontos explanados, os resultados obtidos evidenciam que o uso da análise de microalternância pela técnica da Média Móvel Modificada é factível de ser realizada de maneira concomitante à realização de uma prova de teste ergométrico convencional.

A utilização de conjuntos de derivações extras, como o uso de derivações ortogonais além das 12 derivações habituais permite uma análise mais ampla da microalternância de onda T.

Devemos considerar que quando da utilização de protocolos como o de Ellestad considerar realizar a análise de MAOT de maneira restrita ao plano horizontal, utilizando-se o fator de atualização 1/8.

A utilização de um protocolo como o Naughton em fator de atualização de 1/8 possibilita uma análise ainda mais ampliada da MAOT com o uso das

medidas obtidas no plano frontal, horizontal e derivações ortogonais com significativas taxas de validação em cada destes conjuntos e em diferentes fases do teste ergométrico, incluindo a fase de pico de esforço.

7. LIMITAÇÕES

Constituem pontos limitantes deste estudo o seu desenho retrospectivo e não randomizado, em que as condições de preparo e realização não foram controladas pelos pesquisadores e que podem influenciar no comportamento das variáveis estudadas. Os resultados da análise contemplaram apenas os 2 protocolos selecionados entre si, sendo suas conclusões limitadas a este universo.

Apesar disto, o estudo apresenta o mérito de abordar de maneira clara a importância da padronização metodológica para a aferição correta da MAOT durante a ergometria.

8.CONCLUSÕES

O uso concomitante da análise de MAOT e a realização da prova de teste ergométrico em esforço é altamente factível.

Para protocolos Ellestad, considerar a limitação da análise de MAOT apenas no plano horizontal.

Para protocolos Naughton, considerar a análise ampla da MAOT em todas as derivações.

Utilizar o fator de atualização 1/8.

A aferição de microalternância de onda T incorporada na rotina da ergometria contribuirá de maneira inequívoca na investigação prognóstica da morte súbita cardíaca.

9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibster J, Semsarian C. Sudden Cardiac Death: an update *Internal Medicine Journal* 49 (2019) 826-833
2. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Priori Silvia G., Blomström-Lundqvist Carina, Mazzanti Andrea, Blom Nico, Borggrefe Martin, Camm John, Elliott Perry Mark, Fitzsimons Donna, Hatala Robert, Hindricks Gerhard, Kirchhof Paulus, Kjeldsen Keld, Kuck Karl-Heinz, Hernandez-Madrid Antonio, Nikolaou Nikolaos, Norekvål Tone M., Spaulding Christian, Van Veldhuise Dirk J. *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–867 doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
3. Lampert R, Wang Y, Curtis JP. Variation among hospitals in selection of higher-cost, "higher-tech," implantable cardioverter-defibrillators: data from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) Implantable Cardioverter/Defibrillator (ICD) Registry. *Am Heart J*. 2013;165(6):1015-23.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2012.12.003.
4. Roe MT, Chen AY, Thomas L, Wang TY, Alexander KP, Hammill BG, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Predicting long-term mortality in older patients after non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE long-term mortality model and risk score. *Am Heart J*. 2011;162(5):875-83.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.08.010.
5. Schiamser JE, Kadish AH, Subacius H, Shalaby A, Schaechter A, Levine J, Goldberger JJ, DEFINITE Investigators. Significance of follow-up left ventricular ejection fraction measurements in the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation trial (DEFINITE). *Heart Rhythm*, 2013;10(6):838-46. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.02.017.
6. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D , Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1169-77. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.066.

7. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham Risk Score. *Circulation*. 2004;110(14):1920-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000143226.40607.71.
8. Zaman S, Goldberger JJ, Kovoor P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018-2019: The Old and the New. *Heart Lung Circ*. 2019 Jan;28(1):57-64. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.027. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30482684.
9. Tereshchenko Larisa G., Soliman Elsayed Z., Davis Barry R., Oparil Suzanne, Risk stratification of sudden cardiac death in hypertension, *Journal of Electrocardiology* (2017), doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.012
10. Viskin S, Ish-Shalom M, Koifman E, Rozovski U, Zeltser D, Glick A, Finkelstein A, Halkin A, Fish R, Belhassen B. Ventricular flutter induced during electrophysiologic studies in patients with old myocardial infarction: clinical and electrophysiologic predictors, and prognostic significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(9):913-9.
11. Kusumoto FM, Bailey KR, Chaouki AS, Deshmukh AJ, Gautam S, Kim RJ, Kramer DB, Lambrakos LK, Nasser NH, Sorajja D. Systematic Review for the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1653-1676. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.052. Epub 2017 Oct 30. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1756. PMID: 29097297
12. Vetter VL, Dugan N, Guo R, Mercer-Rosa L, Gleason M, Cohen M, Vogel RL, Iver R. A pilot study of the feasibility of heart screening for sudden cardiac arrest in healthy children. *Am Heart J* 2011;161:1000-1006.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.022.
13. Levitt K, Aves T, Dorian P, Pinter A. Lack of difference in T wave variability between patients at risk of sudden cardiac death and healthy subjects. *J Electrocardiol* 2014;47(2):251-6. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.12.007.

14. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace* DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euw280> 2016 Oct. 4 [Epub ahead of print]
15. You T, Luo C, Zhang K, Zhang H. Electrophysiological Mechanisms Underlying T-Wave Alternans and Their Role in Arrhythmogenesis. *Front Physiol.* 2021 Mar 4;12:614946. doi: 10.3389/fphys.2021.614946. PMID: 33746768; PMCID: PMC7969788.
16. Bloomfield D, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and Classification of microvolt T wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(5):502-12.
17. Hohnloser SH. T wave alternans. In: Zipes D, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc., 2013; p.665-676.
18. Merchant FM, Armondas AA. Role of substrate and triggers in the genesis of cardiac alternans, from myocyte to the whole heart: implications for therapy. *Circulation.* 2012;125(3):539-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033563.
19. Hagjoo 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.
20. 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):1885-89.
21. Garcia EV, Pastore CA, Samesima N, Pereira Filho HG. T-wave alternans: desempenho clínico, limitações, metodologias de Análise. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(3):e53-e61.
22. Martínez JP, Olmos S. Methodological principles of T wave alternans analysis: A unified framework. *IEEE Trans Biom Eng.* 2005;52(4):599–613.
23. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation.* 1988;77(1):110–

- 121.
24. Aro AL, Kentaa TV, Huikuri HV. Microvolt T-wave alternans: Where are we Now? *Arrhythmia&Electrophysiology Review* 2015; 5 (1) :37-40.
 25. Verrier RL, Nearing BD, Kwaku KF. Noninvasive sudden death risk stratification by ambulatory ECG-based T-wave alternans analysis: Evidence and methodological guidelines. *Ann Noninv Electrocardiol*. 2005;10(1):110–120.
 26. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol*. 2002;92:541–549.
 27. 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):2332-37.
 28. Puljevic M, Danilowicz-Szymanowicz L, Molon G, Puljevic D, Raczak G, Canali G, Velagic V, Pezo-Nikolic B, Milicic D. TWARMI pilot trial: The value and optimal criteria of microvolt T-wave alternans in the diagnosis of reversible myocardial ischemia in patients without structural cardiac disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019 Mar;24(2):e12610. doi: 10.1111/anec.12610. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30383318; PMCID: PMC6931817.
 29. Jackson CE, Myles RC, Tsorlalis IK, Dalzell JR, Spooner RJ, Rodgers JR, Bezlyak V, Greenlaw N, Ford I, Cobbe SM, Petrie MC, McMurray JJ. Profile of microvolt T-wave alternans testing in 1003 patients hospitalized with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Apr;14(4):377-86. doi: 10.1093/eurjhf/hfs010. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334727.
 30. Verrier, Richard L., et al. "Elevated T-wave alternans predicts nonsustained ventricular tachycardia in association with percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients." *Journal of cardiovascular electrophysiology* 24.6 (2013): 658-663.
 31. Figliozzi S, Stazi A, Pinnacchio G, Laurito M, Parrinello R, Villano A, Russo G, Milo M, Mollo R, Lanza GA, Crea F. Use of T-wave alternans in identifying patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Med*

- (Hagerstown). 2016 Jan;17(1):20-5. doi: 10.2459/JCM.0000000000000080. PMID: 24732952.
32. Alves Valdir Pereira. *Ergometria no Brasil: A verdadeira história*. . 1ª ed. Salvador/BA: (edição do autor). 2015.
33. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al.: Exercise standards for testing and training. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873–934.
34. Verrier R, Klingenhoben T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH, Idrada T, Martinez 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. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.029.
35. Pham Q, Quan KJ, Rosenbaum DS. T-Wave alternans: marker, mechanism, and methodology for predicting sudden cardiac death. *J Electrocardiol.* 2003;36(suppl):75-81.
36. Allen WH, Aronow WS, Goodman P, Stinson P. Five-year follow-up of maximal treadmill stress test in asymptomatic men and women. *Circulation.* 1980 Sep;62(3):522-7. doi: 10.1161/01.cir.62.3.522. PMID: 7398012.
37. Harb SC, Bhat P, Cremer PC, Wu Y, Cremer LJ, Berger S, Cho L, Menon V, Gulati M, Jaber WA. Prognostic Value of Functional Capacity in Different Exercise Protocols. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7;9(13):e015986. doi: 10.1161/JAHA.119.015986. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32578479; PMCID: PMC7670526.
38. Handler CE, Sowton E. A comparison of the Naughton and modified Bruce treadmill exercise protocols in their ability to detect ischaemic abnormalities six weeks after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1984;5(9):752-5.
39. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975;51(2):363-9.

40. Fox SM 3rd, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res*. 1971;3(6):404-32.
41. Nearing BD, Huang AH, Verrier RL. Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *Science* 1991;252(5004):437-40.
42. Nearing BD, Oesterle SN, Verrier RL. Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 1994;28(9):1440-9.
43. Nearing BD, Verrier RL. Progressive increases in complexity of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation. *Circ Res* 2002;91(8):727-32.
44. Nearing BD, Verrier RL. Tracking cardiac electrical instability by computing interlead heterogeneity of T-wave morphology. *J Appl Physiol* 2003;95(6):2265-72.
45. Shusterman V, Goldberg A, London B. Upsurge in T-wave alternans and nonalternating repolarization instability precedes spontaneous initiation of ventricular tachyarrhythmias in humans. *Circulation* 2006;113(25):2880-7.
46. Cox V, Patel M, Kim J, Liu T, Sivaraman G, Narayan SM. Predicting arrhythmia-free survival using spectral and modified-moving average analyses of T-wave alternans. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Mar;30(3):352-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00675.x. PMID: 17367354.
47. Pereira Filho, HG in O ECG no intervalo QT, Dispersão do QT e Microalternância de onda T - Eletrocardiografia atual, 3 edição, São Paulo, Atheneu, 2016 pp 221-235.
48. Rosner, B. *Fundamentals of Biostatistics*. 2nd edition. Boston: PWS Publishers, 1986. 584 p.
49. 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
50. Burstein DS, Menachem JN, Opatowsky AR. Exercise testing for assessment of heart failure in adults with congenital heart disease. *Heart*

- Fail Rev.* 2020 Jul;25(4):647-655. doi: 10.1007/s10741-019-09867-1. PMID: 31686282
51. Ikeda, T., Sakata, T., Takami, M. et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction: A prospective study, *J Am Coll Cardiol* 2000, 35, 722-730.
 52. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2268–2274.
 53. Ikeda, T., Saito, H., Tanno, K. et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction, *The American Journal of Cardiology* 2002 89, 79-82.
 54. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator efficacy in patients with heart failure and left ventricular dysfunction (from the MADIT II Population). *Am J Cardiol* 2005;95:1487–1491.
 55. Chan PS, Stein K, Chow T, et al. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:112–121
 56. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace.* 2017 May 1;19(5):712-721. doi: 10.1093/europace/euw280. PMID: 27702850.
 57. Nieminen T, Verrier RL. Usefulness of T-wave alternans in sudden death risk stratification and guiding medical therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010 Jul;15(3):276-88. doi: 10.1111/j.1542-474X.2010.00376.x. PMID: 20645971; PMCID: PMC6932425.
 58. Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Sugioka K, Hanatani A, Yoshiyama M. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels.* 2016 Jun;31(6):947-56. doi: 10.1007/s00380-015-0692-y. Epub 2015 May 20. PMID: 25989739.

59. Takasugi N, Takasugi M, Goto H, Kuwahara T, Kawasaki M, Verrier RL. Effect of beta-blockade on quantitative microvolt T-wave alternans in 24-hour continuous 12-lead ECG recordings in patients with long QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019 Jul;24(4):e12640. doi: 10.1111/anec.12640. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30729628; PMCID: PMC6931766.
60. de Oliveira Antunes M, Samesima N, Pereira Filho HG, Matsumoto AY, Verrier RL, Pastore CA, Arteaga-Fernández E, Mady C. Exercise-induced quantitative microvolt T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2017 Mar-Apr;50(2):184-190. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.10.010. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27916321.
61. Chakraborty P, Suszko AM, Viswanathan K, Sheikholeslami K, Spears D, Adler A, Woo A, Rakowski H, Chauhan VS. Microvolt QRS Alternans in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Novel Risk Marker of Late Ventricular Arrhythmias. *J Am Heart Assoc.* 2021 Dec 7;10(23):e022036. doi: 10.1161/JAHA.121.022036. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34854315; PMCID: PMC9075383.
62. Almeida BCS, Carmo AALD, Barbosa MPT, Silva JLPD, Ribeiro ALP. Association between Microvolt T-Wave Alternans and Malignant Ventricular Arrhythmias in Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2018 May;110(5):412-417. doi: 10.5935/abc.20180056. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29641645; PMCID: PMC5967132
- Karpuz D, Hallıoğlu O, Yılmaz DÇ. Increased microvolt T-wave alternans in children and adolescents with Eisenmenger syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2018 May;19(5):303-310. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.60487. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29638226; PMCID: PMC6280262.
63. Koo CH, Lee HC, Kim TK, Cho YJ, Nam K, Choi EK, Choi SN, Yoon S, Jeon Y. Microvolt T-wave alternans at the end of surgery is associated with postoperative mortality in cardiac surgery patients. *Sci Rep.* 2019 Nov 22;9(1):17351. doi: 10.1038/s41598-019-53760-8. PMID: 31758018; PMCID: PMC6874567.
64. 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 Apr;20(4):408-15. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01325.x. Epub 2008 Oct 11. PMID: 19175840.
65. Mollo R, Cosenza A, Spinelli A, Coviello I, Careri G, Battipaglia I, Laurito M, Pinnacchio G, Lanza GA, Crea F. T-wave alternans in apparently healthy subjects and in different subsets of patients with ischaemic heart disease. *Europace.* 2012 Feb;14(2):272-7. doi: 10.1093/europace/eur285. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21908448.
66. Slawnych MP, Nieminem T et al. Postexercise assessment of cardiac repolarization alternans in patients with coronary artery disease using the modified moving average method. *J Am Coll Cardiol* 2009 n: 53:1130-7
67. Verrier R L , Sroubek J Quantitative T-wave alternans analysis for sudden cardiac death assessment and guiding therapy: answered and unanswered questions *J Electrocardiology* 49 (2016) 429-438