

Associação entre Microalternância de Onda T e Arritmias Ventriculares Malignas na Doença de Chagas

Association between Microvolt T-Wave Alternans and Malignant Ventricular Arrhythmias in Chagas Disease

Bárbara Carolina Silva Almeida,¹ André Assis Lopes do Carmo,¹ Marco Paulo Tomaz Barbosa,¹ José Luiz Padilha da Silva,² Antonio Luiz Pinho Ribeiro¹

Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil¹

Departamento de Estatística, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR - Brasil²

Resumo

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

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

Método: Trata-se de um estudo caso-controle, que incluiu pacientes com CCC em uso de CDI, com história prévia de arritmias ventriculares malignas (casos) ou sem história prévia (controles). Os resultados do teste foram classificados em negativo e não negativo (positivo e indeterminado). O nível de significância foi $\alpha = 0,05$.

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

Conclusão: Na CCC, pacientes com história de arritmia ventricular maligna apresentam maior frequência de teste de MTWA não negativo quando comparados a pacientes sem ocorrência prévia de arritmias. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Cardiomiopatia Chagásica; Arritmias Cardíacas/complicações; Desfibriladores Implantáveis; Morte Súbita.

Abstract

Background: Sudden cardiac death is the most frequent death mechanism in Chagas disease, responsible for 55% to 65% of the deaths of patients with chronic Chagas cardiomyopathy (CCC). The most often involved electrophysiological mechanisms are ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. The implantable cardioverter defibrillator (ICD) has a beneficial role in preventing sudden death due to malignant ventricular arrhythmias, and, thus the correct identification of patients at risk is required. The association of microvolt T-wave alternans (MTWA) with the appearance of ventricular arrhythmias has been assessed in different heart diseases. The role of MTWA is mostly unknown in patients with CCC.

Objectives: To evaluate the association between MTWA and the occurrence of malignant ventricular arrhythmias in patients with CCC.

Method: This is a case-control study including patients with CCC and ICD, with history of malignant ventricular arrhythmias (case group), and patients with CCC and no history of those arrhythmias (control group). The MTWA test results were classified as negative and non-negative (positive and indeterminate). The significance level adopted was $\alpha = 0.05$.

Results: We recruited 96 patients, 45 cases (46.8%) and 51 controls (53.1%). The MTWA test was non-negative in 36/45 cases (80%) and 15/51 controls (29.4%) [OR=9.60 (95%CI: 3.41 – 27.93)]. After adjustment for known confounding factors in a logistic regression model, the non-negative result continued to be associated with malignant ventricular arrhythmias [OR = 5.17 (95%CI: 1.05 – 25.51)].

Conclusion: Patients with CCC and history of malignant ventricular arrhythmias more often have a non-negative MTWA test as compared to patients with no history of arrhythmia. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Chagas Disease; Chagas Cardiomyopathy; Arrhythmias, Cardiac/complications; Defibrillators, Implantable; Death, Sudden, Cardiac.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Bárbara Carolina Silva Almeida •

Rua Ceará, 1620. Apto 1001. CEP 30150-311, Funcionários, Belo Horizonte, MG – Brasil

E-mail: barbaracsilva@gmail.com

Artigo recebido em 27/07/2017, revisado em 10/10/2017, aceito em 18/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180056

Introdução

A doença de Chagas permanece desafiadora e de grande importância no Brasil e na América Latina, sendo uma preocupação emergente na América do Norte e em países europeus.¹ A doença é considerada endêmica em 21 nações, infecta entre 6 e 7 milhões de pessoas em todo o mundo² e é responsável pelo óbito de cerca de 12.000 pacientes por ano.³

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

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

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

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

Método

Estudo

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

Pacientes

A amostra consiste em pacientes diagnosticados com CCC em acompanhamento no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM).

Os indivíduos concordaram com a participação e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes deveriam ter mais de 18 anos de idade, apresentar sorologia positiva para doença de Chagas e preencher critérios diagnósticos para CCC, que incluem cardiopatia estrutural assintomática com alteração eletrocardiográfica típica¹⁸ ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada ou reduzida, com sintomas atuais ou prévios.

Foram alocados no grupo caso pacientes com CCC e história de arritmia ventricular maligna, com indicação de implante de CDI para profilaxia secundária e autorização pela comissão de alta complexidade do SUS, segundo a portaria número 152, de 8 de março de 2007,¹⁹ atualizada pela portaria 1, de 2 de janeiro de 2014.²⁰ Pacientes com CCC sem história progressiva de arritmias ventriculares malignas foram alocados no grupo controle.

As indicações prioritárias para implante de CDI no Brasil incluem, segundo a portaria 152, de 8 de março de 2007:¹⁹

- Recuperados de parada cardíaca documentada devido à taquicardia ou fibrilação ventricular de causa não reversível, com FEVE menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.
- Taquicardia ventricular sustentada, espontânea, de causa não reversível, com FEVE menor ou igual a 35%.
- Síncope de origem indeterminada com indução ao estudo eletrofisiológico de taquicardia ventricular sustentada, hemodinamicamente instável ou fibrilação ventricular, clinicamente relevante, com FEVE menor ou igual a 35% ou com cardiopatia estrutural.

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

Teste de microalternância de onda T

Os indivíduos incluídos foram submetidos a entrevista médica, com preenchimento de questionário padronizado, exame físico e realização de ecocardiograma transtorácico. A FEVE foi calculada pelo método de Simpson. Posteriormente, os pacientes foram submetidos ao teste de MTWA, realizado no setor de ergometria do Hospital das Clínicas da UFGM.

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

O teste de MTWA consiste na preparação adequada da pele, com limpeza e retirada da camada superficial de células mortas com superfície abrasiva, colocação dos eletrodos nas 12 derivações do eletrocardiograma padrão e em 3 derivações ortogonais, X, Y e Z.

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

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

Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado através do programa *Power and Sample Size Calculations*.²⁵ Considerando que Barbosa et al.,²⁶ encontraram resultados não negativos em 81,8% dos chagásicos em uso de CDI, estimando-se que aqueles sem arritmia ventricular maligna teriam 30% a menos de não-negatividade da MTWA (57%), para um poder de 80% e erro alfa de 5%, encontramos 50 pacientes em cada grupo.

Análise estatística

Inicialmente, os grupos caso e controle foram comparados quanto às suas características clínicas por meio do teste exato de Fisher. As variáveis testadas foram sexo, idade (maior ou menor que 60 anos), FEVE reduzida ou preservada e uso de betabloqueador. Como houve notada disparidade entre os grupos, a fim de verificar a associação entre a MTWA e a ocorrência de arritmias ventriculares malignas, foram ajustados modelos de regressão logística múltipla incluindo as potenciais covariáveis confundidoras. As covariáveis idade e FEVE entraram no modelo na forma contínua. A calibração do modelo foi verificada por meio do teste de Hosmer-Lemeshow. Os resultados foram apresentados como *odds ratio* (OR), com seus respectivos intervalos de confiança. Foi considerado o nível de significância $\alpha = 0,05$. Todas as análises foram realizadas no software estatístico R, versão 3.3.2.²⁷

Resultado

Foram recrutados 96 pacientes com CCC, 45 desses com implante de CDI constituem o grupo caso (46,8%) e 51 sem CDI e sem história conhecida de taquiarritmias ventriculares constituem o grupo controle (53,1%). A descrição da amostra encontra-se na Tabela 1. Ao todo, 48 pacientes pertenciam ao sexo masculino (50%), 42,2% do grupo caso e 53,1% do grupo controle, $p = 0,220$. Dos pacientes com CDI, 57,8% apresentaram idade acima de 60 anos e, dos pacientes sem implante de CDI, apenas 1,96%, $p < 0,001$. Ao todo, 37 pacientes apresentaram FEVE reduzida (38,5%), sendo 31 pacientes (68,9%) entre os casos, e 6 pacientes (19,6%) entre os controles, $p < 0,001$. O grupo caso também apresentava maior proporção de uso de betabloqueador – 37 pacientes do grupo caso (82,2%) e 10 pacientes do grupo controle (19,6%), $p < 0,001$.

O teste de MTWA apresentou resultado não negativo em 51 pacientes (53,1%). Desses, 36/45 pacientes do grupo caso (80%) e 15/51 dos pacientes do grupo controle apresentaram teste não negativo (29,4%), $\text{OR} = 9,60$ ($\text{IC95\%}: 3,41 - 27,93$). Devido à diferença de características entre os grupos, foi realizado modelo de regressão logística na tentativa de corrigir as disparidades entre eles, incluindo os fatores idade, sexo, FEVE e uso de betabloqueador. A Tabela 2 mostra os resultados da análise dos dados.

O modelo mostrou que a diferença se mantém estatisticamente significativa entre os grupos caso e controle quanto ao resultado do teste de MTWA [$\text{OR} = 5,17$ ($\text{IC95\%}: 1,05 - 25,51$)]. O teste de Hosmer-Lemeshow apontou boa calibração do modelo ($p = 0,872$).

Discussão

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

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

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

Inicialmente, Ribeiro et al.,²⁸ observaram que a alternância da amplitude de onda T medida em traçados de 11 minutos de ECG-AR – um fenômeno análogo a MTWA – estava relacionada com maior risco de óbito em pacientes com CCC após acompanhamento de 113 pacientes ambulatoriais por 106 meses, com $\text{HR} 5,76$ ($\text{IC} 95\%: 1,31 - 25,23$).²⁸

Tabela 1 – Características da amostra

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

*Em anos; **Número de pacientes; † Em %.

Tabela 2 – Fatores relacionados à presença de arritmias ventriculares no modelo multivariado de regressão logística

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

LI: limite inferior; LS: Limite superior; MWTA: microalternância de onda T. FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Em estudo subsequente, Raadschilders et al.,²⁹ demonstraram que pacientes com CCC apresentavam maior ocorrência de MTWA não negativa quando comparado a chagásicos sem cardiopatia e pacientes com sorologia negativa para doença de Chagas.²⁹ Por fim, Barbosa et al.,²⁶ realizaram o teste em pacientes com indicação de implante de CDI com diagnóstico de cardiopatia chagásica e com cardiopatias de outras etiologias e avaliaram a associação entre a MTWA e a ocorrência do desfecho terapia apropriada e óbito. O estudo concluiu que existe relação entre o teste de MTWA não negativo (positiva e indeterminada) com maior ocorrência de terapia apropriada durante o período de segmento nos pacientes chagásicos, o que não ocorreu nos pacientes com cardiopatia de outra etiologia. O teste apresentou, para os pacientes com CCC, sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%.²⁶

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

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

O teste de MTWA impõe dificuldades relacionadas ao custo elevado dos eletrodos de alta resolução e à sua própria realização. Um grande número de indivíduos submetidos ao exame não consegue atingir e sustentar a frequência cardíaca requerida ou realizar a fase de esforço na esteira. O número de resultados indeterminados por ruído e por interrupção precoce por condições do paciente também é um fator limitante. Além disso, o resultado é classificado de forma qualitativa, o que pode ser considerado outra limitação.

O estudo tem limitações relacionadas em parte ao seu desenho observacional, caso controle. O número de pacientes encontrados para o grupo caso foi de 45 pacientes, não de 50 pacientes como previa o cálculo amostral. O grupo caso, definido por história prévia de arritmias malignas e indicação de implante de CDI, apresenta maior proporção de pacientes com FEVE reduzida, maior número de usuários de betabloqueador e idade mais avançada. Isso se justifica pelo próprio critério de inclusão no grupo, uma vez que os pacientes com FEVE reduzida seriam mais predispostos a ocorrência de arritmias ventriculares. Além disso, segundo a portaria de 2007,¹⁹ os pacientes com FEVE menor que 35% apresentam indicação prioritária para implante de CDI.

Foi realizado modelo de regressão logística para correção da disparidade entre os grupos, mantendo a associação entre o teste não negativo e a ocorrência de arritmias. O modelo pode, no entanto, não ter corrigido todas as diferenças entre os pacientes. Entretanto, a larga diferença de proporção de não negatividade entre os grupos caso e controle, corroborada pela magnitude da associação obtida na regressão logística, sugere que o fenômeno observado é real e significativo.

Conclusão

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

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Almeida BCS, Carmo AAL, Ribeiro ALP; Obtenção de dados: Almeida BCS, Carmo AAL, Barbosa MPT; Análise e interpretação dos dados: Almeida BCS, Carmo AAL, Barbosa MPT, Silva JLP, Ribeiro ALP;

Análise estatística: Almeida BCS, Silva JLP, Ribeiro ALP; Obtenção de financiamento: Ribeiro ALP; Redação do manuscrito: Almeida BCS, Ribeiro ALP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carmo AAL, Barbosa MPT, Silva JLP, Ribeiro ALP.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflitos de interesse.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FAPEMIG.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de protocolo COEP 7918/12. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: A Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):14-21. doi: 10.1016/j.actatropica.2009.11.003.
- World Health Organization. (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis): Fact sheet. [Cited in 2017 May 25]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>
- World Health Organization. (WHO). Neglected, Tropical and Vector Borne Diseases: Chagas Disease. [Cited in 2016 Dec 10]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743
- Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy—where do we stand after a hundred years. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):300-16. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.008.
- Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):576-89. doi: 10.1038/nrcardio.2012.109.
- Bestetti RB, Cardinali-Neto A. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol*. 2008;131(1):9-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.05.024.
- Connolly SJ, Hallstrom RC, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study*. *Cardiac Arrest Study Hamburg - Canadian Implantable Defibrillator Study*. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8. doi: 10.1053/eurhj.2000.2476.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474.
- Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2003;138(6):445-52. doi: 10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00007.
- Rosenqvist M, Beyer T, Block M, den Dulk K, Minten J, Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. *Circulation*. 1998;98(7):663-70. Erratum in: *Circulation*. 1998;98(23):2647. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.7.663>
- Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17. doi: 10.1056/NEJMoa071098.
- Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1994;330(4):235-241. doi: 10.1056/NEJM199401273300402.
- De Ferrari GM, Sanzo A. T-wave alternans in risk stratification of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy Can it help to better select candidates for ICD implantation? *Heart Rhythm*. 2009;6(3 Suppl):S29-35. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.10.008.
- Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RF, Tritto M, Sallusti L, et al; ALPHA Study Group Investigators. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1896-904. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.004.

15. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, et al. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(1):50-8. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.079.
16. Tanno K, Ryu S, Watanabe N, Minoura Y, Kawamura M, Asano T, et al. Microvolt T-wave alternans as a predictor of ventricular tachyarrhythmias a prospective study using atrial pacing. *Circulation*. 2004;109(15):1854-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000124717.77777.EC.
17. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):75-82. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.059.
18. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1-48. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011000600002>.
19. Brasil.Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº. 152, de 8 de março de 2007. Define através da Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade, o Implante de Marcapassos de Alto Custo. *Diário Oficial da União. Poder Executivo. Brasília (DF)*; 09 de março de 2007.
20. Brasil.Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº. 1, de 2 de Janeiro de 2014. Atualiza o protocolo do uso do cardioversor desfibrilador implantável a ser adotado nos estabelecimentos de saúde credenciados no Sus. *Diário Oficial da União.Poder Executivo. Brasília(DF)*; 03 de janeiro de 2014. Seção 1, p.29-32.
21. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
22. Merchant FM, Salerno-Uriarte JA, Caravati F, Falcone S, Molon C, Marangoni D, et al. Prospective use of microvolt T-wave alternans testing to guide primary prevention ICD therapy. *Circ J*. 2015;79(9):1912-9. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0253.
23. Kraaier K, Olimulder MA, van Dessel PF, Wilde AA, Scholten MF. Prognostic value of microvolt T-wave alternans in a real-world ICD population. Twente ICD Cohort Studie (TICS). *Neth Heart J*. 2014;22(10):440-5. doi: 10.1007/s12471-014-0583-3.
24. Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Costantini O, Cohen RJ, et al. "Indeterminate" microvolt T-wave alternans tests predict high risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1399-404. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.044.
25. Chow S, Shao J, Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 2nd ed. Boca Raton (FL):Chapman & Hall/CRC;2008 (Biostatistics Series) ISBN:-58488-982-9
26. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, Neto ES, Brandão FV, Lombardi F, Ribeiro AL. Usefulness of microvolt T-wave alternans for predicting outcome in patients with Chagas disease with implantable cardioverter defibrillators. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:80-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.148.
27. R Core Team. *A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria; 2016. [Cited in 2017 Mar 30]. Available from: <https://www.R-project.org/>
28. Ribeiro AL, Rocha MO, Terranova P, Cesarano M, Nunes MD, Lombardi F. T-wave amplitude variability and the risk of death in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(7):799-805. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.02000.x.
29. Raadschilders L, Barbosa MP, Carmo AA, Nouwen JL, Rocha MO, Ribeiro AL. Microvolt T-wave alternans in Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2015;187:7-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.253.
30. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas Disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046.
31. Wilson LD, Rosenbaum DS. Mechanisms of arrhythmogenic cardiac alternans. *Europace*. 2007 Nov;9 Suppl 6:vi77-82. doi: 10.1093/europace/eum210.

