

A variabilidade espontânea das arritmias ventriculares: fonte de dificuldades ou auxílio valioso?

Ricardo G. KORTAS(*)

REBRAMPA 78024-27

KORTAS, R. G. - A variabilidade espontânea das arritmias ventriculares: fonte de dificuldades ou auxílio valioso? *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia*, 6(1): 50-53, 1993.

RESUMO: O objetivo deste trabalho é descrever uma nova estratégia utilizada na avaliação da malignidade (risco de morte súbita) das arritmias ventriculares a partir das suas variabilidades espontâneas. Ao contrário dos métodos tradicionais, onde a variabilidade natural das extrassístoles ventriculares isoladas é calculada separadamente das formas repetidas, gerando dois critérios distintos de discriminação, entre variabilidade aleatória e efeito de medicação, o novo enfoque estima a variabilidade espontânea, "entre" as formas de arritmia com graus diferentes de repetitividade, o que permite estimar o potencial maligno definido como o risco de surgir taquicardia ventricular sustentada.

DESCRITORES: arritmias ventriculares, variabilidade espontânea, malignidade.

INTRODUÇÃO

Apesar da técnica de eletrocardiografia dinâmica (Holter) ter sido introduzida em um estudo das alterações isquêmicas do eletrocardiograma (ECG)⁵, a sua rápida disponibilidade gerou enorme interesse no estudo das várias formas de arritmias ventriculares, na tentativa de identificar padrões de ritmo indicativos de alto risco de morte súbita.

A possibilidade de gravar o ECG por períodos progressivamente mais longos⁶ deixou evidente o alto grau de variabilidade dessas arritmias, variando inclusive em um mesmo indivíduo dentro de um período de 24 horas⁶. Surgem então as seguintes questões: como avaliar o efeito das drogas anti-arrítmicas? Qual das duas fontes de variabilidade, a intra-dia ou a entre-dias, cria maior dificuldade para a detecção de eventos importantes? Como projetar equipamentos para a gravação do sinal?

O objetivo deste trabalho é apresentar uma nova estratégia para a abordagem da variabilidade espontânea das arritmias ventriculares, colaborando na solução dos problemas apresentados acima.

HISTÓRICO

Primeira Fase: 1971-1978

O estudo das arritmias ventriculares com o intuito prognóstico da morte súbita teve grande impulso com o trabalho de LOWN e WOLF⁷, criando a famosa classificação de Lown (Tabela 1). Este trabalho, desenvolvido com pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (U.T.I.), foi transposto para o estudo de pacientes ambulatoriais devido à inexistência, que persiste até hoje, de critério mais apropriado. Tentativas de criar classificações complexas, incluindo sub-categorias e baseadas nas morfologias das extrassístoles ventriculares (EVs), não mostraram utilidade prática⁹.

- | | |
|-----|-----------------------------------|
| 0: | sem EVs |
| 1: | menos que 30 EVs unimórficas/hora |
| 2: | mais que 30 EVs unimórficas/hora |
| 3: | EVs polimórficas |
| 4A: | EVs pareadas |
| 4B: | Taquicardia ventricular |
| 5: | R-sobre-T |

Tabela 1 - A classificação de Lown

(*) Responsável pelo Serviço de Holter do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.
Rua Maestro Cardim, 769 - sala 304 - CEP: 01323-001 - São Paulo - SP - Brasil.
Trabalho recebido em 02/1993 e publicado em 04/1993.

O uso da classificação de Lown em pacientes ambulatoriais apresentou vários inconvenientes:

- 1) excessiva valorização do fenômeno R-sobre-T;
- 2) incapacidade de valorizar as combinações do número total de EVs isoladas com as formas de EVs complexas;
- 3) incapacidade de valorizar a frequência das arritmias complexas como, por exemplo uma gravação Holter apresentando 1 episódio de taquicardia ventricular (TV) com 3 EVs e uma outra gravação, apresentando 15 episódios de TVs com 40 EVs cada, são igualmente classificadas como "4B".

Nesta primeira fase, adotou-se uma postura clínica semelhante à da UTI: medicava-se com o intuito de eliminar o máximo possível das arritmias ventriculares, sem preocupação com a possível existência de uma variabilidade espontânea importante.

Segunda Fase: 1978-1988

Alguns grupos nos EUA, em particular WINKLE¹⁵ em Stanford e MORGANROTH⁶ na Pensilvânia, demonstraram a existência de um alto grau de variabilidade espontânea das EVs, capaz de mimetizar o efeito de drogas. Tomou-se ciência de que a abordagem deste fenômeno teria que ser estatística.

Com a utilização de técnicas estatísticas poderosas, como a análise de variância⁴ (a ser discutida em outro artigo), quantificou-se a variabilidade das EVs, separada em dois componentes distintos: a variabilidade intra-dia, ou seja, de hora para hora, e a variabilidade entre-dias.

Ao comparar os exames Holter com e sem drogas, estabeleceu-se como critério de eficácia destas a eliminação de no mínimo 70% das EVs isoladas, e de 90% das formas complexas, critério este utilizado pelo FDA (Food and Drug Administration dos EUA).

Iniciaram-se, nesta época, os grandes estudos multicêntricos, com o intuito de testar a hipótese de que a presença de EVs no período pós-infarto seria um preditor independente do risco de morte súbita:

1) MILIS (Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size)¹¹ - Acompanhou 533 sobreviventes de infarto por longo período de tempo (> 5 anos). Concluiu que a frequência de EVs superior a 10 por hora e a disfunção ventricular com fração de ejeção < 40 eram fatores independentes e significativos entre os riscos de morte súbita;

2) MPIP (Multicenter Post-Infarction Program)¹ - Acompanhou 700 pacientes utilizando um protocolo similar ao MILIS. Concluiu que a frequência das EVs isoladas, a presença de formas repetidas de Evs e

a disfunção ventricular eram fatores independentes e significativos.

3) CAPS (Cardiac Arrhythmia Pilot Study)¹² - Estudo multicêntrico envolvendo 88 pacientes que apresentavam mais que 10 EVs/hora nos primeiros 60 dias pós-infarto. O protocolo documentou extensivamente a variabilidade espontânea das arritmias ventriculares, concluindo ser necessário uma redução de 95% na contagem das EVs isoladas para comprovar a eficácia de drogas. Concluiu ainda que a variabilidade espontânea independe da função ventricular esquerda.

Terceira Fase: 1988-1993

A seqüência de estudos multicêntricos sofreu um grande revés com o estudo CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)¹³. Esse protocolo, desenhado para mostrar de forma conclusiva que a supressão de Evs no período pós-infarto reduziria o risco de morte súbita, documentou uma mortalidade 360% maior no grupo tratado com drogas do grupo I-C, que a do grupo que recebeu placebo. O surpreendente é que não havia referência prévia ao efeito pró-arrítmico dessas drogas, num banco de dados acumulando informações de mais de 2.000 pacientes.

Atualmente o uso de drogas antiarrítmicas está restrito a pacientes sintomáticos. Para os assintomáticos, os responsáveis pelo projeto CAST aconselham a, no máximo, fazer uso de beta-bloqueadores.

DISCUSSÃO

Os editoriais apresentados em revistas especializadas, após a divulgação do estudo CAST, demonstraram a inquietação causada pelo problema, a despeito do benefício advindo do questionamento incisivo de pontos mal definidos e ignorados anteriormente.

VLAY¹⁴ destaca a influência nociva do excessivo marketing da indústria farmacêutica e, ainda mais importante, a maneira liberal e imprecisa com que os termos "benigna", "maligna" e "potencialmente maligna" vinham sendo empregados.

NADEMANNE¹⁰ num editorial bastante emocional intitulado: "Uma fábula sobre a variabilidade espontânea das contrações ventriculares prematuras", chega à conclusão que as gravações Holter são de utilidade altamente questionável, para este tipo de estudo. O autor consegue dar uma interpretação surpreendente à idéia de variabilidade natural, como se a Natureza tivesse como norma gerar o caos e a desordem, com o intuito único de tumultuar a vida dos que se atrevem a tentar desvendar os seus segredos.

Esta revisão bibliográfica limitou-se, essencialmente, à menção dos grandes estudos multicêntricos;

isto porque a grande maioria dos estudos individuais apresentam falhas no planejamento estatístico³, não sendo duplo-cegos, sem o teste com placebos num período inicial, ou com amostragem insuficiente. Vale no entanto destacar os trabalhos de BIGGER^{1,2}, demonstrando que uma frequência de EVs acima de 3/hora representa fator de risco de morte súbita para o infartado, que serviram de base para o estudo CAST,⁴ que adotou o critério de 10/hora. No entanto, o próprio autor questionou o critério recentemente, sugerindo a possibilidade de que a presença de EVs repetidas (pares, TV) represente o único fator de risco realmente importante.

A estratégia do novo método descrito a seguir tem por objetivo criar uma técnica com rigor matemático onde a análise da variabilidade espontânea entre as várias formas de EVs serve como referencial para se avaliar a possível malignidade da arritmia. É possível que grande parte das limitações do exame Holter no prognóstico da morte súbita seja consequência do seu uso inadequado:

a) tanto os resultados CAPS como o CAST fizeram uso de várias gravações de 24 horas para cada paciente, fundamental para se avaliar a variabilidade "entredias" das EVs; diz a Teoria de Informação que "toda fonte de variação é uma fonte de informação", mas esta parte da informação disponível no ECG de longa duração tem sido perdida nas gravações de 24 horas;

b) a quantificação dos componentes da variabilidade espontânea pelos métodos tradicionais, serviu apenas para criar um critério para a avaliação da eficácia das drogas, pouco servindo para a estimativa do potencial maligno da arritmia.

Racional

Na eletrocardiografia de longa duração, o número de EVs gravadas num universo de mais de 100.000 batimentos pode atingir a marca de dezenas de milhares. Nestas condições, passa a ter importância um fator natural de variabilidade, onde o alto número de EVs isoladas afeta o surgimento das formas repetidas. Esta variabilidade natural "entre" as formas de EVs nunca fora considerada antes, calculando-se sempre os componentes "intra-dia" e "entre-dias" separadamente para as EVs isoladas e para as formas repetidas.

Como exemplo, um indivíduo com 5.000 EVs isoladas "passa a ter o direito" de apresentar alguns pares ou 1 episódio de TV com 3 EVs: as formas repetidas são explicadas como consequência natural (sem qualquer causa específica) da alta concentração de EVs isoladas. Se, por outro lado, estas mesmas formas repetidas surgissem acompanhadas de um baixo número de EVs isoladas, por exemplo 100, a densidade de 103 EVs diluídas em um universo de 100.000 batimentos seria tão baixa que a hipótese do episódio de TV ser consequência da variabilidade natural das EVs isoladas seria rejeitada, o que levaria a considerar o segundo exemplo mais maligno que o primeiro.

A formulação matemática, com exemplos simulados em computadores, será apresentada em um trabalho técnico a ser publicado separadamente. A metodologia empregada será também comparada com as técnicas estatísticas tradicionais, como a análise de variância.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações da classificação de Lown, suas idéias básicas persistiram até os dias de hoje, admitindo-se um efeito "somatório" entre o potencial maligno das várias formas de arritmias ventriculares. Assim, a presença de alto número de EVs isoladas reforçaria o potencial maligno estimado pela presença de formas repetidas.

O reconhecimento de um componente aleatório de variabilidade entre as várias formas de arritmia ventricular, onde altas densidades de EVs isoladas aumentam a probabilidade de formas repetidas surgirem ao acaso, gera um efeito "subtraendo" em que o potencial maligno estimado pela presença de formas repetidas diminua na presença de alto número de EVs isoladas.

Esta estimativa do grau de tolerância recomendado para as formas repetidas tem recebido suporte da experiência clínica, o que é bem ilustrado pela redução no uso de anti-arrítmicos no período pós-CAST. O uso de um método numérico, conceitualmente rigoroso, deverá auxiliar na avaliação do potencial maligno das arritmias ventriculares; se isto ocorrer, uma fonte de dificuldades terá se transformado em um auxílio valioso.

KORTAS, R. G. - The spontaneous variability of the ventricular arrhythmias: a source of trouble or a valuable help? *Rev. Bras. Marcapasso e Arritmia*, 6(1): 50-53, 1993.

ABSTRACT - The goal of this work is to describe a new rationale used in the evaluation of the malignancy of the ventricular arrhythmias (risk of sudden cardiac death) from their spontaneous variability. The method differs from the traditional approach, where the spontaneous variability of the isolated ventricular premature contractions is evaluated separately from the repetitive forms, leading to two different criteria used in the discrimination between natural variability and drug efficacy; the new approach estimates the spontaneous variability "between" the different forms of arrhythmia, what leads to an estimation of the malignancy defined as the risk of sustained ventricular tachycardia.

DESCRIPTORS: ventricular arrhythmias, spontaneous variability, malignancy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BIGGER JR., J. T.; FLEISS, J. L.; ROLNITZKY, L. M.; Multicenter post-infarction research group - Prevalence characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 58(13): 1151-60, 1986.
- 2 BIGGER JR., J. T. & STEINBERG, J. S. - Risk stratification for arrhythmic death after myocardial infarction. In: EL-SHERIF, N. & SAMET, P. - *Cardiac pacing and electrophysiology*. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1991. p. 303-22.
- 3 GODFREY, K. - Statistics in practice. *N. Engl. J. Med.*, 313(23): 1450-5, 1985.
- 4 HARNETT, D. L. - Statistical methods. 3 ed. Menlo Park, California, Addison-Wesley Publishing Co., 1982. 730p.
- 5 HOLTER, N. J. & GINGERELLI, J. A. - Remote recording of physiological data by radio. *Rocky Mountain Med. J.*, 46: 747-51, 1949.
- 6 KENNEDY, H. L.; CHANDRA, V.; SAYTHER, K. L.; CARALIS, D. G. - Effectiveness of increasing hours of continuous ambulatory electrocardiography in detecting maximal ventricular ectopy. *Am. J. Cardiol.*, 42: 925-30, 1978.
- 7 LOWN, B. & WOLF, M. - Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 44: 130-41, 1971.
- 8 MICHELSON, E. L. & MORGANROTH, J. - Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation*, 61: 690-5, 1980.
- 9 MYERBURG, R. J.; KESSLER, K. M.; LUCERI, R. M., et alii - Classification of ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of frequency and form. *Am. J. Cardiol.*, 54: 1355-8, 1984.
- 10 NADEMANNE, K. - A tale of the spontaneous variability of premature ventricular contractions. *Circulation*, 82: 1054-6, 1990.
- 11 OLIVER, G. C.; NOLLE, F. M.; TIEFENBRUNN, A. J., et alii - Ventricular arrhythmias associated with sudden death in survivors of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 33(1): 160, 1974.[Abstract].
- 12 PRATT, C. M.; THÉROUX, P.; SLYMEN, D., et alii - Spontaneous variability of ventricular arrhythmias in patients at increased risk for sudden death after acute myocardial infarction: consecutive ambulatory electrocardiographic recordings of 88 patients. *Am. J. Cardiol.*, 59: 278-83, 1987.
- 13 PRATT, C. M. & MOYE, L. A. - The cardiac arrhythmia suppression trial: background, interim results and implications. *Am. J. Cardiol.*, 65: 20B-27B, 1990.
- 14 VLAY, S. C. - Lesson from the past and reflections on the cardiac arrhythmia suppression trial. *Am. J. Cardiol.*, 65: 112-3, 1990.
- 15 WINKLE, R. A. - Antiarrhythmia drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. *Circulation*, 57(6): 1116-21, 1978.