

Prevalência de *Torsades de Pointes* em 7.300 Registros de Holter de 24 Horas*

Eduardo R. B. COSTA⁽¹⁾ & Marcelo R. DURVAL⁽²⁾

Reblampa 78024-196

Costa E R B. & Durval M R. Prevalência de *Torsades de Pointes* em 7.300 registros de Holter de 24 Horas. Reblampa 1998; 11(1): 9-17.

RESUMO: O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência e as características clínicas de pacientes portadores de *Torsades de Pointes* (TdP) através da análise retrospectiva de 7.300 gravações de Holter de 24 horas. Foram identificados 9 pacientes que preenchiem aos critérios diagnósticos para TdP, o que representou uma prevalência de 0,12%, sendo 5 do sexo masculino e 4 do feminino, com idade média de 63,4 anos (47 a 79 anos). Todos apresentavam algum tipo de cardiopatia: 4 miocardiopatia dilatada; 3 cardiopatia chagásica; 1 cardiopatia isquêmica e 1 valvopatia. Três apresentavam ritmo de fibrilação atrial (FA), 3 bloqueio A-V total (BAVT), 2 ritmo sinusal e 1 era portador de marcapasso VVI normofuncionante. Com exceção dos portadores de BAVT, os demais faziam uso de amiodarona em dose média de 200 mg/dia, sendo que os pacientes com FA utilizavam ainda digital e diurético. Não havia referências a distúrbios eletrolíticos. Não foram registrados casos relacionados à síndrome do QT longo congênito ou ao uso de outros antiarrítmicos. Ocorreram 2 casos de morte súbita e 1 óbito por uma causa não cardíaca. Conclusão: 1) a TdP apresentou prevalência muito baixa na população ambulatorial pesquisada através da análise dos registros de Holter de 24 horas (0,12%); 2) todos os pacientes com TdP apresentavam cardiopatia estrutural; 3) os casos de TdP foram associados ao uso de amiodarona ou à presença de BAVT; 4) não foram identificados casos de pró-arritmias causadas por outras drogas; 5) a associação entre FA, amiodarona, digital e diurético pode predispor ao desenvolvimento de TdP.

DESCRIPTORES: *Torsades de Pointes*, prevalência, Holter de 24 horas, amiodarona, pró-arritmia, QT longo.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios do ritmo cardíaco associados a anormalidades da repolarização, especialmente ao prolongamento do intervalo QT, já são conhecidos desde a década de 30^{1,2}. Jervell e Lange-Nielsen em 1957³, Romano e colaboradores em 1963⁴ e Ward em 1964⁵, descreveram o papel genético e as características clínicas da síndrome do QT longo congênito. A descrição da pró-arritmia causada pelas drogas antiarrítmicas, com presença de taquicardia ventricular

polimórfica e prolongamento do intervalo QT, foi feita em 1964⁶. O termo *Torsades de Pointes* (TdP) foi descrito por Dessertenne em 1966⁷, para descrever uma taquicardia ventricular polimórfica cujo eixo girava em torno de uma linha de base isoelétrica, tomando o chamado aspecto de "torção das pontas".

Desde então, o entendimento sobre a fisiopatologia desse complexo distúrbio do ritmo cardíaco têm avançado, especialmente com os conhecimentos moleculares da síndrome do QT longo e o papel dos diversos

(*) Trabalho vencedor do **Premio Reblampa - Qualidade Científica**, apresentação mural, conferido no XIV Congresso Brasileiro de Arritmias Cardíacas, 4º Simpósio da Solaece e 1º Simpósio Brasileiro de Eletrocardiologia não Invasiva

(1) Diretor Clínico da Cardioclin Eletrofisiologia - São José dos Campos.

(2) Médico Cardiologista da Cardioclin Eletrofisiologia - São José dos Campos.

Endereço para correspondência: Rua Santa Clara, nº 78 - Vila Adyanna - CEP: 12243-550 - São José dos Campos - SP - Brasil- Correio Eletrônico: educosta@netvale.com.br

Trabalho recebido em 01/1998 e publicado em 03/1998.

fármacos, em particular as drogas antiarrítmicas, na gênese da TdP.

O objetivo desse trabalho foi verificar a prevalência da TdP em uma população ambulatorial através de análise de seus registros de Holter de 24 Horas, assim como avaliar os dados clínicos dos portadores dessa arritmia que pudessem caracterizar possíveis subgrupos com risco de desenvolver a TdP.

MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente 7.300 exames de Holter de 24 Horas, analisados consecutivamente no período entre junho/91 a agosto/97. Os exames, de indicações variadas, foram gravados em fita cassete, em gravadores convencionais de 2 e 3 canais, por diversas clínicas públicas e privadas da região do Vale do Paraíba, do litoral norte do Estado de São Paulo e do sul de Minas Gerais e encaminhados para análise em nosso serviço. A análise foi realizada em um sistema computadorizado DMS (Diagnostic Monitoring System), supervisionada pessoalmente pelos autores.

Foram selecionados exames que apresentaram critérios diagnósticos para TdP, definidos como episódios de taquicardia ventricular polimórfica, sustentada ou não, associada a intervalos QT ou QT-U prolongados e precedidos de alterações do ciclo cardíaco do tipo "curto-longo-curto"⁸⁻¹⁰.

Após a identificação dos pacientes, foram solicitadas as informações clínicas sobre os mesmos, obtidas através da avaliação retrospectiva das fichas clínicas fornecidas pelos médicos assistentes, a fim de verificar o diagnóstico básico, a presença ou não de cardiopatia, o diagnóstico etiológico da cardiopatia, as doenças associadas, a classificação funcional, a fun-

ção do VE, os medicamentos em uso e as doses utilizadas, a presença de distúrbios eletrolíticos, a evolução a longo prazo e as intercorrências. Essa solicitação foi feita pessoalmente ao médico assistente e não houve interferência nas informações obtidas.

RESULTADOS

Dos 7.300 exames de Holter analisados, foram identificados 9 pacientes que preenchiem os critérios diagnósticos para TdP, representando uma prevalência de 0,12% nessa população. As características clínicas desses 9 pacientes estão reunidas na Tabela 1. Cinco eram do sexo masculino (55,6%) e 4 do feminino (44,4%), com idades variando de 47 a 79 anos, com média de 63,4 anos.

Em todos havia algum tipo de cardiopatia pré-existente, sendo que 4 apresentavam miocardiopatia dilatada, 3 cardiopatia chagásica crônica, 1 cardiopatia isquêmica e 1 valvopatia.

O ritmo de base no momento da gravação do Holter mostrou as seguintes características: 3 pacientes apresentavam fibrilação atrial crônica (FA) (Figuras 1 e 2), 3 bloqueio AV total (BAVT) (Figura 3), 2 ritmo sinusal e condução AV preservada e 1 era portador de marcapasso VVI normofuncionante (Figura 4).

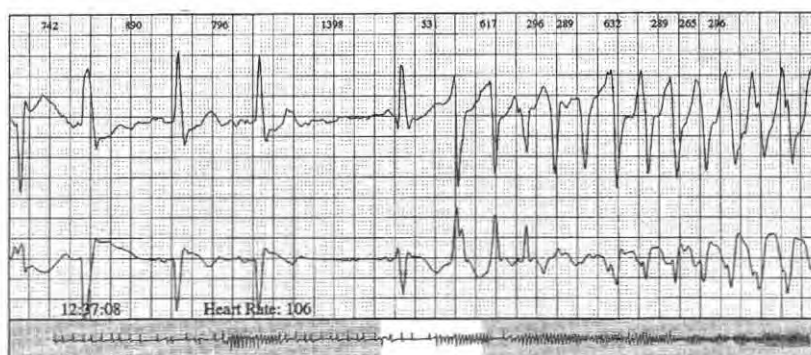
Com exceção dos portadores de BAVT, todos os demais faziam uso de amiodarona, com dose média de 200 mg/dia, usada para o tratamento de arritmias ventriculares não sustentadas, sintomáticas ou assintomáticas, freqüentes ou não, ou ainda como método coadjuvante para a redução da freqüência ventricular na presença de FA crônica. Todos os pacientes com FA também faziam uso de digital e diurético (furosemda ou tiazídicos).

TABELA 1
Características clínicas dos pacientes portadores de *Torsades de Pointes* detectados em registros de Holter de 24 Horas.

Nome	Sexo	Idade	Cardiopatia	Ritmo de Base	Amiodarona	Digital	Diurético	Intercorrência
M.M.	Fem	65	Mioc. Dilat.	FA	Sim	Sim	Sim	AVC
K.Y.	Masc	49	Mioc. Dilat.	FA	Sim	Sim	Sim	MS
O.M.P.	Fem	68	Mioc. Dilat.	FA	Sim	Sim	Sim	-
L.G.	Masc	47	Chagas	BAVT	Não	Não	não	MS
J.S.	Masc	57	Chagas	Sinusal	Sim	Não	Não	-
M.A.M.	Fem	72	Mioc. Dilat.	MP VVI	Sim	Não	Não	-
L.D.C.	Fem	64	Chagas	BAVT	Não	Não	Não	-
W.B.	Masc	79	Valvopatia	Sinusal	Sim	Não	Não	-
L.C.A.	Masc	70	Card. Isq.	BAVT	Não	Não	Não	-

Mioc. Dilat. = Miocardiopatia dilatada; Card. Isq. = Cardiopatia isquêmica; FA = Fibrilação atrial; BAVT = Bloqueio atrioventricular total; MP VVI = Marcapasso VVI; AVC = Acidente vascular cerebral; MS = Morte súbita.

A



B

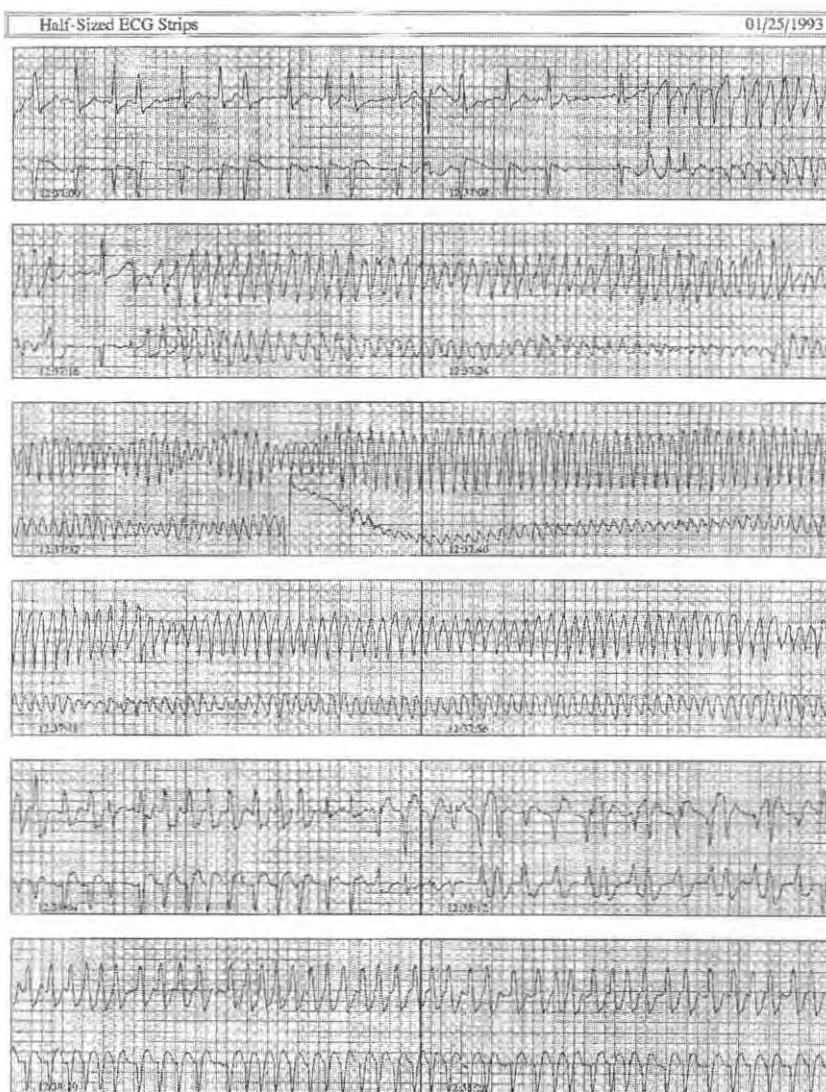


Figura 1. Paciente O.M.P, fem., 68 anos, portadora de miocardiopatia dilatada e fibrilação atrial crônica, fazendo uso de amiodarona, digital e diurético. Em A) traçado de 8 segundos, mostrando ritmo de fibrilação atrial, seguido de episódio de *Torsades de Pointes* sustentado, precedido de alterações do ciclo tipo "curto-longo-curto" e prolongamento do intervalo QT após a pausa. Em B) destaque do mesmo episódio em traçado contínuo de 90 segundos. A paciente apresentou pré-síncope durante o episódio.

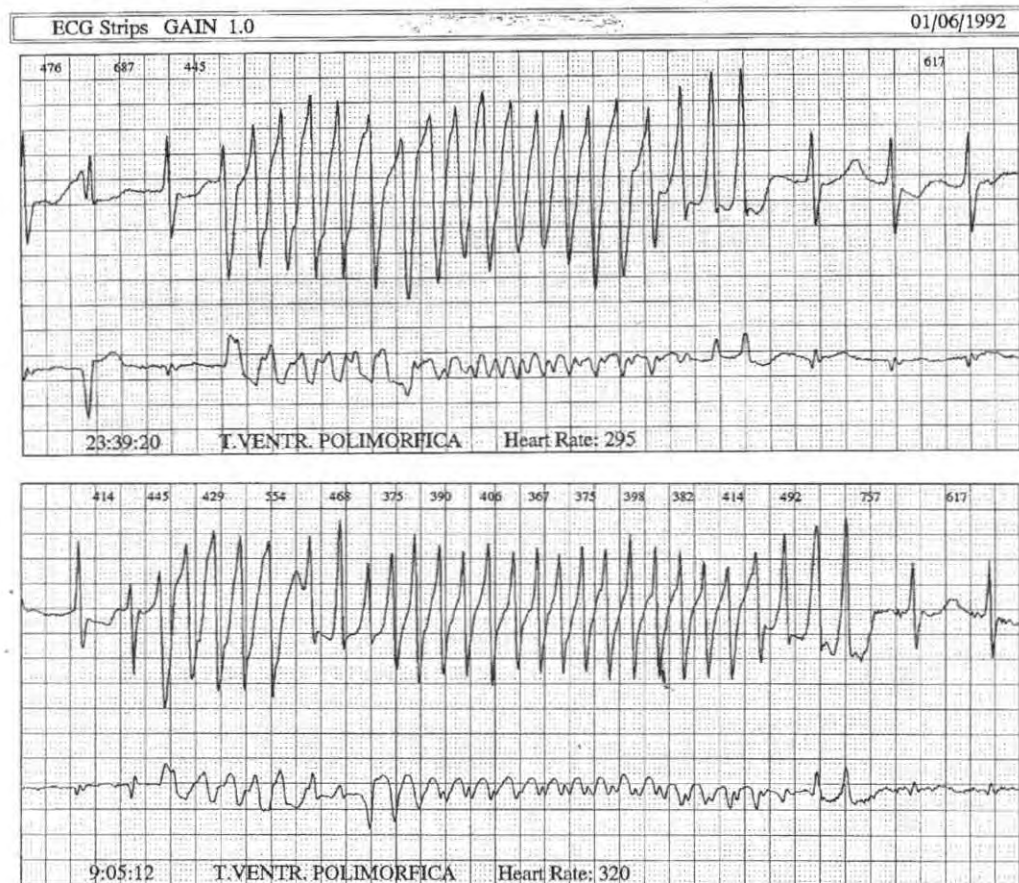


Figura 2. Paciente K.Y., masc., 49 anos, portador de miocardiopatia dilatada e fibrilação atrial crônica, utilizando amiodarona, digital e diurético. A figura mostra 2 episódios de *Torsades de Pointes* durante a gravação Holter, com destaque para o padrão de rotação sobre o eixo isoeletrico, típico dessa arritmia. O paciente apresentou morte súbita no dia seguinte ao da gravação do exame.

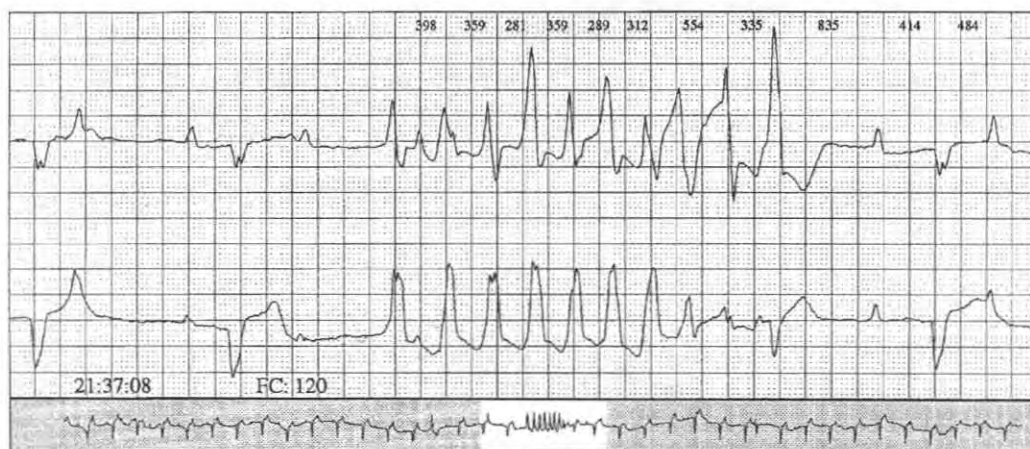


Figura 3. Paciente LG, masc., 47 anos, portador de cardiopatia chagásica crônica e bloqueio atrioventricular total, sem fazer uso de fármacos. O traçado mostra a presença de taquicardia ventricular polimórfica bradicardia-dependente. Apresentou morte súbita 3 meses após ter sido submetido a implante de marcapasso cardíaco artificial.

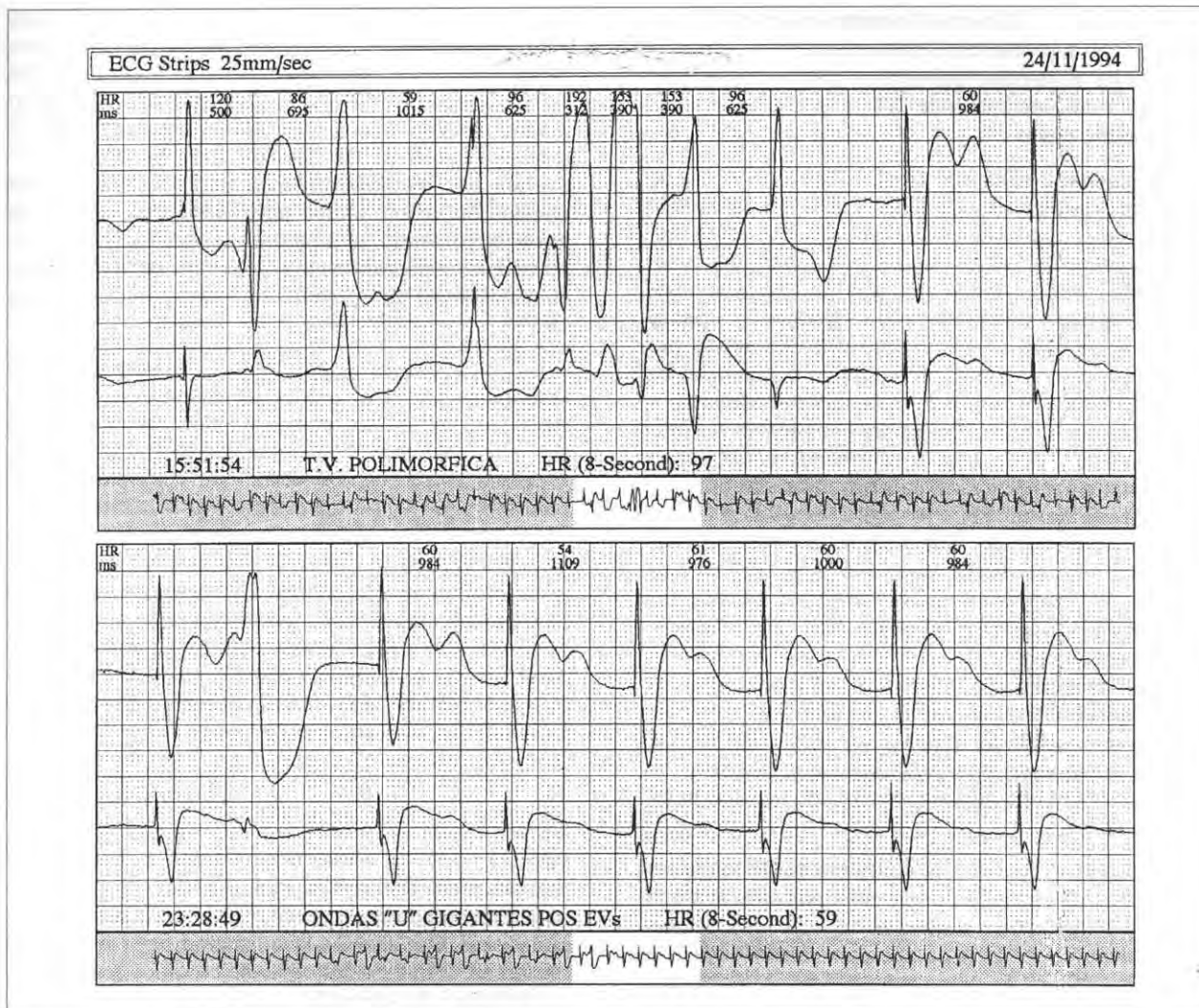


Figura 4. Paciente M.A.M., fem., 72 anos, portadora de miocardiopatia dilatada e marcapasso cardíaco artificial, modo VVI, normofuncionante, fazendo uso de amiodarona. Os traçados de 8 segundos mostram presença de ondas "U" gigantes, predominantemente após pausas pós-extrassistólicas e taquicardia ventricular polimórfica não sustentada.

As informações fornecidas pelos médicos assistentes não permitiram recuperar dados a respeito da função ventricular ou da dosagem de eletrólitos por ocasião do diagnóstico de TdP.

Ocorreram 2 casos de morte súbita (MS), sendo 1 em portador de FA e outro de BAVT, este último mesmo após o implante de marcapasso. Uma paciente portadora de FA faleceu em consequência de um acidente vascular cerebral, causa não cardíaca. Não foram registrados casos de TdP por síndrome do QT longo congênito, nem casos clássicos de TdP causados por drogas antiarrítmicas das classes I, sotalol ou outros fármacos.

DISCUSSÃO

A taquicardia ventricular polimórfica é uma enti-

dade complexa que envolve várias síndromes clínicas distintas, sendo fundamental sua correta classificação, pelos diferentes significados fisiopatológicos, prognósticos e terapêuticos que apresenta¹¹. Pode ou não estar associada a anormalidades da repolarização ventricular, representadas especialmente pelo prolongamento do intervalo QT, anormalidades da onda U, dispersão da refratariedade ventricular¹² e alternância da onda T¹³. Algumas vezes as alterações do intervalo QT são muito discretas ou mesmo ausentes no ECG convencional de repouso. Há relatos de que a falta da capacidade de encurtamento do intervalo QTc em resposta ao aumento do tônus adrenérgico, como ocorre no teste ergométrico ou durante elevações da frequência cardíaca no Holter de 24 Horas, pode identificar um subgrupo de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de TdP frente ao uso de drogas

antiarrítmicas^{14,15}. O termo *Torsades de Pointes* deve ser limitado àquelas condições clínicas nas quais a taquicardia ventricular polimórfica está associada ao prolongamento do intervalo QT, que representam a maioria dos casos.

A chamada síndrome do QT longo pode ser de natureza congênita ou adquirida. A forma congênita parece ser a expressão fenotípica de alterações genéticas causadas por mutações em genes responsáveis pela corrente transmembrana de íons, especialmente nos canais dos íons sódio e potássio^{2,16}. Essas modificações nas correntes iônicas afetariam os potenciais transmembrana, prolongando o potencial de ação e promovendo pós-potenciais precoces e subsequente atividade deflagrada, responsáveis pela TdP. Nos pacientes com a síndrome do QT longo congênito, a TdP tem uma característica adrenérgico-dependente, havendo boa resposta terapêutica ao uso de beta-bloqueadores. Outra hipótese a ser considerada na síndrome do QT longo congênito é a da presença de diferenças no influxo simpático oriundo dos lados direito e esquerdo da cadeia simpática, causando alterações regionais na repolarização ventricular, provocando modificações da refratariedade e facilitando no desenvolvimento da TdP. Com base nessas observações é que se indica a ressecção do gânglio estrelado esquerdo nos pacientes com síndrome do QT longo congênito não responsivos ao uso dos beta-bloqueadores¹⁷.

Os casos adquiridos de síndrome do QT longo em geral estão associados ao uso de medicamentos que também prolongam o potencial de ação das células miocárdicas, levando a pós-potenciais precoces e à atividade deflagrada, causando a TdP. A incidência com que essas drogas estão relacionadas ao desenvolvimento da TdP depende do tipo do medicamento, da dose utilizada e da população estudada. Classicamente, a quinidina é considerada a droga mais relacionada ao desenvolvimento da TdP, com relatos de incidência entre 0,5% a 8% nos pacientes que fazem uso desse medicamento. Tem sido discreta uma incidência de TdP em torno de 2 a 3% com o uso de sotalol¹⁸⁻²⁰.

Entre as drogas antiarrítmicas, a amiodarona possui características únicas. Apesar de ser classificada como uma droga da classe III, que tipicamente prolonga a repolarização ventricular, apresenta ainda propriedades farmacológicas comuns a todas as outras classes de antiarrítmicos, pois atua como bloqueadora dos canais de sódio, potássio e cálcio, além de prolongar a repolarização propriamente dita. Além disso, apresenta ação antifibrilatória, antiisquêmica e não agrava a insuficiência cardíaca²¹⁻²⁴. Por esses aspectos, é considerada hoje em dia como a droga mais eficaz e segura no tratamento de taquiarritmias ventriculares graves. Os grandes ensaios terapêuticos têm demons-

trado benefícios inequívocos nos pacientes tratados com esse fármaco²⁵⁻³¹. Esses estudos mostraram ainda baixos índices de pró-arritmia com o seu uso, que se situa entre 0,3 a 3,2%, dependendo do critério adotado. No entanto, vários relatos sobre pró-arritmia com seu uso têm sido descritos. Hohnloser e cols.³² fizeram um levantamento nos bancos de dados da Medline sobre os artigos publicados nos últimos 20 anos envolvendo a amiodarona em eventos pró-arrítmicos, observando uma baixa taxa de pró-arritmia, com incidência de *Torsades de Pointes* menor do que 1%.

Outras drogas antiarrítmicas também têm sido responsabilizadas pelo desenvolvimento de TdP^{8,11,16}, como a disopirâmida, procainamida e seu metabólito ativo, a N-acetil-procainamida ou NAPA, encainida, flecainida, propafenona e outras. Além dos antiarrítmicos, outras drogas então associadas ao desenvolvimento da TdP, tais como agentes psicotrópicos (fenotiazina, imipramina), antimicóticos, antimaláricos (cloroquina), antihistamínicos, antibióticos (ampicilina, sulfatrimetropim, eritromicina, pentamidina), antilipêmicos (probucol), entre outros. Distúrbios metabólicos (hipocalemia, hipomagnesemia) e lesões do sistema nervoso central também apresentam participação importante nos casos de TdP.

Entre as características eletrocardiográficas da TdP da síndrome do QT longo adquirido, destaca-se a presença de um prolongamento exagerado do intervalo QT ou QT-U, ondas U gigantes e a dependência de bradicardia relativa na sua gênese, chamando atenção as alterações do ciclo cardíaco tipo "ciclo curto-longo-curto" que precedem aos episódios de TdP nesses pacientes. O uso de marcapasso cardíaco temporário, na tentativa de elevação da frequência cardíaca, a infusão endovenosa de isoproterenol e a reposição de magnésio estão entre as formas mais eficazes de interrupção da TdP nesses pacientes.

Quando a taquicardia ventricular polimórfica não é acompanhada por anormalidades da repolarização (intervalo QT normal), em geral não está associada a alterações do ciclo tipo "curto-longo-curto". Nesses casos, especialmente nos portadores de doença coronariana, o seu significado clínico não representa pró-arritmia, assemelhando-se mais ao do paciente portador de taquicardia ventricular monomórfica, e o papel protetor das drogas antiarrítmicas pode ser observado^{8,11,16}.

Os dados obtidos na análise retrospectiva de 7.300 exames de Holter de 24 Horas mostraram uma prevalência geral de TdP bastante baixa (0,12%) na população estudada. Deve-se levar em consideração que esse grupo era constituído por pacientes predominantemente ambulatoriais, muitos deles sem cardiopatia ou uso de drogas antiarrítmicas e que haviam realizado o exame como método complementar

de uma investigação inicial. É bem provável que, se fossem investigados pacientes cardiopatas internados em instituições hospitalares terciárias, esse índice seria consideravelmente maior.

O estudo mostrou que todos os pacientes que apresentaram TdP nessa amostra tinham cardiopatia estrutural, 4 deles miocardiopatia dilatada, 3 cardiopatia chagásica crônica, 1 cardiopatia isquêmica e 1 valvopatia. Apesar de não ter sido possível levantar retrospectivamente a fração de ejeção do VE, não havia nessa amostra nenhum paciente em classe funcional 4, sendo que a maioria estava localizada nas classes funcionais 1 e 2 da NYHA. Deve-se ressaltar que um dos casos de morte súbita ocorreu em um portador de cardiopatia chagásica crônica, em classe funcional 1 e que não fazia uso de antiarrítmicos.

Chama a atenção ainda o fato de que, com exceção dos pacientes que apresentaram TdP relacionadas a BAVT, os demais faziam uso de amiodarona, numa dose média de 200 mg/dia. Em nenhum desses pacientes a indicação dessa droga antiarrítmica tinha como objetivo o tratamento de arritmias que trouxessem risco de vida iminente. Pelo contrário, em todos a indicação foi o tratamento de ectopias ventriculares não sustentadas, assintomáticas ou oligossintomáticas ou ainda a tentativa de redução da frequência ventricular nos portadores de FA crônica. Observou-se que todos os pacientes portadores de FA também faziam uso de digital e diurético.

Por se tratar de análise retrospectiva não controlada, não é possível afirmar com base nos seus achados que a amiodarona é uma droga pouco segura.

Os dados dos estudos multicêntricos são bastante claros em definir a segurança relativa da droga e o baixo índice de pró-arritmia. No entanto, essas informações merecem algumas reflexões. Há muito se conhecem os possíveis efeitos pró-arrítmicos das drogas da classe I, especialmente a quinidina. O estudo CAST sugeriu ainda maior precaução quanto ao uso desses medicamentos para o tratamento das arritmias^{33,34}. Por outro lado, a divulgação dos efeitos benéficos do uso da amiodarona em determinados subgrupos tem levado os clínicos prescreverem-na preferencialmente em

relação às outras drogas antiarrítmicas. Em nosso meio, a facilidade posológica, o menor custo e a pequena divulgação dos efeitos adversos da amiodarona tem favorecido a sua ampla utilização. Essa pode ter sido a razão de não terem sido encontrados nessa população casos de TdP associados ao uso de drogas clássicas como a quinidina, por exemplo. No entanto, acreditamos que tais "facilidades" levam ao uso desnecessário da droga e nessas situações um caso de pró-arritmia passa a ter uma conotação de iatrogenia bastante mais complexa do que quando tratamos de um paciente portador de taquicardia ventricular sustentada ou sobrevivente de morte súbita cardíaca³⁵.

Apesar de não ter sido possível o levantamento sobre a dosagem dos eletrólitos, a associação da amiodarona com diuréticos pode potencialmente aumentar o risco de pró-arritmia, à medida que reduz os estoques de potássio e magnésio. Nos cardiopatas portadores de FA que fazem uso de amiodarona e diurético, a associação do digital pode contribuir para o desenvolvimento de TdP pelo fato de, reduzindo a capacidade atrioventricular, aumentar os intervalos R-R, potencializando assim a chance de ciclos "curto-longo-curto". Estudos prospectivos controlados poderiam esclarecer definitivamente o papel de cada um desses fatores.

A presença de TdP em pacientes com BAVT não causa surpresa, pois é sabido que a bradicardia associada ao BAVT pode predispor ao desenvolvimento da TdP, mesmo na ausência de fatores facilitadores como drogas ou distúrbios metabólicos³⁶⁻³⁸.

CONCLUSÕES

1) a TdP apresentou prevalência muito baixa na população estudada através da análise das gravações de Holter de 24 Horas; 2) todos os pacientes com TdP apresentavam cardiopatia estrutural; 3) os casos de TdP registrados foram associados ao uso de amiodarona ou o BAVT; 4) não foram identificados nesse estudo casos clássicos de TdP por síndrome do QT longo congênito ou pró-arritmia causadas por drogas da classe IA, sotalol ou outros fármacos; 5) a associação entre FA, amiodarona, digital e diurético pode potencialmente predispor ao desenvolvimento de TdP.

Costa E R B. & Durval M R. Prevalence of *Torsades de Pointes* in analysis of 7,300 24 hour Holter recordings. *Reblampa* 1998; 11(1): 9-17.

ABSTRACT: Purpose: The aim of this study was to evaluate the prevalence and clinical characteristics of patients with have *Torsades de pointes* (TdP) by retrospective analysis of 7,300 24 hour Holter recordings. Results: We identified 9 patients who fulfilled the diagnostic criteria of TdP, representing a 0.12% prevalence. There were 5 males and 4 females, with the mean age of 63.4 years (47 to 79 years). All of them had some structural heart disease (dilated cardiomyopathy: 4, chronic chagasic cardiopathy: 3, chronic ischemic heart disease: 1, valvular disease: 1) four had chronic atrial fibrillation, 3 complete AV block, 2 sinus rhythm and 1 with VVI pacemaker. Except complete AV block patients, all the others were medicated with of amiodarone, 200 mg/d. All patients with atrial fibrillations were using digitalis and diuretics. There were no references to electrolyte disorders. There were no congenital long QT syndrome or TdP associated with other antiarrhythmic drugs. There were 2 sudden death and 1 non-cardiac death. Conclusions: 1) the TdP prevalence was very low (0.12%) in this ambulatorial population assessed by 24 hour Holter recordings; 2) all patients had structural heart disease; 3) all TdP cases were associated with amiodarone therapy or complete AV block; 4) we were unable to identify classic TdP associated with other antiarrhythmic drugs or congenital long QT syndrome, 5) there might be a potential interaction between atrial fibrillation, amiodarone, digitalis and diuretics in the development of TdP.

DESCRIPTORS: *Torsades de Pointes*, prevalence, 24 hour Holter recordings, amiodarone, proarrhythmia, long QT syndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Zwillinger L. Über die magnesiumwirkung auf das herz. *Klin Wochenschr* 1935; 40: 1429-33.
- 2 Roden D A. George Jr. A F. Bennett P B. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1023-31.
- 3 Jervell A. Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68.
- 4 Romano C. Genrme G. Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica. *Clin Pediatr* 1963; 45: 656.
- 5 Ward O C. A new familial cardiac syndrome in children. *J Isr Med Assoc* 1964; 54 :103.
- 6 Selzer A. Wray H W. Quinidine syncope, paroxysmal ventricular fibrillations occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964; 30: 17.
- 7 Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263.
- 8 Zipes D P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, P A: WB Saunders Company, 1988: 658-716.
- 9 Maia I G. Sá R. Alves P A. et al. *Torsades de pointes*: análise de 105 episódios. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56: 451-6.
- 10 Locati E H. Maison-Blanche P. Dejode P. Cauchemez B. Coumel P. Spontaneous sequences of onset of torsade de pointes in patients with acquired prolonged repolarization: quantitative analysis of Holter recordings. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1564-75.
- 11 Josephson M E. Recurrent ventricular tachycardia. In: Josephson ME. Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993: 417-615.
- 12 Hii J T. Wyse D G. Gillis A M. Duff H J. Solylo M A. Mitchell L B. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. *Circulation* 1992; 86: 1376-82.
- 13 Schwartz P J. Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 45.
- 14 Kadish A H. Weisman H F. Veltri E P. Paradoxical effects of exercise on the QT interval in patients with polymorphic ventricular tachycardia receiving type Ia antiarrhythmic agents. *Circulation* 1990; 81: 14-9.
- 15 Buckingham T A. Bhutto Z R. Telfer E A. Zbilut J. Differences in corrected QT intervals at minimal and maximal heart rates may identify patients at risk for torsades de pointes during treatment with antiarrhythmic drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 408-11.
- 16 Roden D A. The long QT syndrome and torsades de pointes: basic and clinical aspects. In: El-Sherif N. Cardiac Pacing and Electrophysiology. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1991: 265-84.

- 17 Schwartz P J, Locati E. The idiopathic long QT syndrome: pathogenetic mechanisms and therapy. *Eur Heart J* 1985; 6: 103.
- 18 Roden D M. Usefulness of sotalol for life-threatening ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 72: 51A-5A.
- 19 Kohoe R F, MacNeil D J, Zheutlin T A, et al. Safety and efficacy of oral sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias refractory to other antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1993; 72: 56A-66A.
- 20 O'Callaghan P A, McGovern B A. Evolving role of sotalol in the management of ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardio* 1996; 78: 54-60.
- 21 Ellenbogen K A, O'Callaghan W G, Colavita P G, Smith M S, German L D. Cardiac function in patients on chronic amiodarone therapy. *Am Heart J* 1985; 110: 376-81.
- 22 Nattel S. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1993; 72: 13F-7F.
- 23 Singh B N. Choice and chance in drug therapy of cardiac arrhythmias: technique versus drug-specific responses in evaluation of efficacy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 114F-24F.
- 24 Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification on antiarrhythmic drugs based on their actions on antiarrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1994; 89: 2892-907.
- 25 Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: basal antiarrhythmic study of infarct survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711.
- 26 Ceremuzynski L, Kleczar E, Pakula M K, et al. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056.
- 27 The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (The CASCADE Study). *Am J. Cardiol* 1993; 72: 280.
- 28 Doval H C, Nul D R, Grancelli H O, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493.
- 29 Singh S N. STAT-CHF Investigators. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *N Engl J Med* 1995; 333: 77.
- 30 Julian D G, Camn A J, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
- 31 Cairns J Á, Connolly S J, Roberts R, Gent M, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
- 32 Hohnloser S H, Klingenhoben T, Singh B N. Amiodarone-associated proarrhythmic effects: a review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-35.
- 33 The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
- 34 The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-35.
- 35 Faber T S, Zehender M, Van de Loo A, Hohnloser S, Just H. Torsade de pointes complicating drug treatment of low-malignant forms of arrhythmia: four case reports. *Clin Cardiol* 1994; 17: 197-202.
- 36 Jackman W M, Friday K J, Anderson J L, et al. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 115-72.
- 37 Kurita T, Ohe T, Marui N, et al. Bradycardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1992; 69: 628-33.
- 38 Kawasaki R, Machado C, Reinhoehl J, et al. Increased propensity of women to develop torsades de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1032-8.