

Causas Reversíveis de TV/FV: Fato ou Ficção?

Apresentação de caso e revisão da Literatura

G. D. Veenhuyzen MD & D. George Wyse MD PhD

Divisão de Cardiologia

Departamento de Ciências Cardíacas

Instituto Cardiovascular Libin da Alberta

Universidade de Calgary/Calgary Health Region

3330 Hospital Drive NW

Calgary, Alberta

Canada T2N 4N1

Telefone: (403) 944-1020

FAX: (403) 944-1592

Email: george.veenhuizen@calgaryhealthregion.ca

Todas as correspondências para George D. Veenhuyzen no endereço acima

ABREVIACOES UTILIZADAS

AVID – Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators Trial

CASH – Cardiac Arrest Study Hamburg

CAST – Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

ICC – Insuficincia Cardíaca Congestiva

CIDS – Canadian Implantable Defibrillator Study

DINAMIT - Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

GUSTO I – Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator in Occluded Arteries Trial

CDI –Cardioversor Desfibrilador Implantável

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

MADIT II – Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial

SCD – HeFT – Sudden Cardiac Death – Heart Failure Trial

FV – Fibrilação Ventricular

TV – Taquicardia Ventricular

RESUMO

Esta revisão começa com uma apresentação de caso e após revisa o conceito de taquiarritmias ventriculares com causas reversíveis. Isquemia miocárdica, alterações eletrolíticas, reações pró-arrítmicas de drogas, e outras circunstâncias têm sido consideradas como causas transitórias e corrigíveis de taquiarritmias ventriculares que ameaçam a vida. O conhecimento convencional, como o abordado nos consensos atuais, sugere que a recorrência das taquiarritmias ventriculares pode ser prevenida se as suas causas forem identificadas, corrigidas e prevenidas, eliminando a necessidade do desfibrilador implantável. Todavia, a análise da maior coorte publicada sobre pacientes com TV e FV sustentada, denominada Registro AVID, demonstrou que pacientes com taquiarritmias ventriculares atribuídas a “causas reversíveis” tiveram desfecho semelhante ou pior do que os pacientes com TV/FV primária. O resumo da literatura a respeito de isquemia, alterações eletrolíticas e reações pró-arrítmicas das drogas como causas potencialmente reversíveis de TV/FV, com ênfase na análise do registro AVID, é apresentado. A reação pró-arrítmica das drogas pode ser uma causa reversível de TV/FV. Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser considerados fatores de risco recorrentes para TV/FV. O papel da isquemia é complexo e pode ser recorrente a despeito do tratamento. Os médicos devem ser cautelosos quando atribuem a FV/TV somente a estas três condições. Ademais, são necessárias pesquisas para identificar as causas “verdadeiramente reversíveis” de TV/FV e o papel do CDI neste cenário.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Uma senhora de 54 anos de idade apresentou inicialmente com TV monomórfica sustentada, hemodinamicamente estável, com frequência de 160 batimentos/minuto. A primeira pressão medida foi de 130/60 mm Hg. Embora ela sentisse palpitação e mal estar, não apresentou pré-síncope ou síncope. Ela não relatava dor torácica tipo angina recente e nem durante a taquicardia ventricular. Ela foi submetida a cardioversão elétrica.

Sua TV ocorreu no contexto dos múltiplos problemas médicos a seguir:

- Infarto anterior do miocárdico com onda-Q há quinze anos.
- Infarto do miocárdico sem elevação de ST há um ano.
- Angiografia há 2 anos e há 1 ano demonstrando artéria coronária descendente anterior esquerda cronicamente obstruída e todas as outras estenoses $\leq 50\%$
- ICC intermitente por 12 anos, com piora nos últimos meses e ICC na admissão.
- A FEVE após o tratamento da insuficiência cardíaca foi de 0.23
- Bloqueio bifascicular (Bloqueio de ramo direito e bloqueio fascicular anterior esquerdo).
- Diabetes mellitus
- Insuficiência renal crônica.
- Obesidade e hipertensão
- Apnéia obstrutiva do sono.

- Bronquiolite obliterante

O paciente foi indicado para avaliação de CDI.

Ela apresentou em casa sintomas progressivos de insuficiência cardíaca congestiva nos últimos dias e foi orientada a aumentar a dose diária da furosemida dois dias antes da admissão. Na admissão, a troponina foi normal, não existiram novos achados no ECG, o potássio sérico foi 4.1mmol/L e magnésio sérico foi 0.74 mmol/L. A creatinina sérica estava acima de 500 μ mol/L, enquanto que recentemente estava em torno de 250 μ mol/L.

Existe um número de problemas que podem ser discutidos no contexto deste caso. O primeiro seria a base para decisão da necessidade do CDI. Os estudos de prevenção secundária (AVID, CASH, CIDS) não incluíram pacientes com TV hemodinamicamente estável. Contudo, a paciente enquadra-se nos critérios para CDI com base na prevenção primária (MADIT II and SCD-HeFT) e tem muitas características que sugerem um provável benefício (infarto do miocárdico prévio, QRS largo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo <0.30) do CDI para prevenção primária. Nesse sentido, seus médicos acharam que a sobrevida nos próximos 2 anos devido aos seus outros problemas era boa. Outro problema é a consideração da necessidade da terapia de ressincronização cardíaca. O Ecocardiograma com doppler tecidual não demonstrou evidência de dissincronia.

O foco da discussão no contexto atual, entretanto, é o potencial número de fatores como causas temporárias ou reversíveis para a taquicardia ventricular neste caso. Não existiam maiores anormalidades eletrolíticas e sinais concretos de isquemia.

Todavia, ela apresentava insuficiência cardíaca antes do início da taquicardia ventricular,

hypoxemia, e sua creatinina havia aumentado recentemente. Alguém poderia suspeitar que fosse a progressão da sua doença cardíaca isquêmica. A angiografia coronária, contudo, não mostrou mudanças óbvias na sua anatomia coronária.

Um CDI de dupla câmara foi implantado. A inspeção de rotina do dispositivo demonstrou 2 episódios de taquicardia ventricular que foram interrompidos pela estimulação com a primeira terapia anti-taquicardia programada nos 2 primeiros meses depois do implante. Nenhuma arritmia foi detectada na visita de rotina dos 6 meses de seguimento. Oito meses após a apresentação inicial ela iniciou hemodiálise crônica. Um mês depois ela foi atendida devido a um choque do CDI durante a hemodiálise. A Interrogação do dispositivo mostrou 42 episódios de taquicardia ventricular desde o início da hemodiálise. A terapia com choque consistiu numa cardioversão de baixa energia bem sucedida após todas as terapias programadas de estimulação anti-taquicardia falharem no término da taquicardia ventricular. O potássio sérico neste momento era de 2.5 mmol/L. Esta ocasião foi o único registro de potássio baixo. Após a correção da hipocalcemia, ela não teve mais terapias com choque. Entretanto, nos quatro meses seguintes ela apresentou 13 episódios de taquicardia ventricular – todos durante a hemodiálise e extinguidos pela primeira terapia de estimulação. A revisão dos registros e da história da paciente mostrou que naqueles dias ela suspendeu a dose do carvedilol até o final da diálise (por razões não esclarecidas) e que ela ficava hipotensa durante a diálise. A angiografia coronária não mostrou mudança na sua anatomia coronária. Contudo, supôs-se que a hipotensão durante a diálise levou a uma isquemia transitória e/ou mudanças no tônus autonômico que desencadearam a taquicardia ventricular. O

ibersatan foi suspenso nos dias da diálise e a dose do carvedilol foi reduzida, apesar de ela ter sido orientada a utilizá-lo uma hora antes da diálise. A adição da amiodarona foi considerada, mas não realizada devido a doença pulmonar crônica de base. Desde então, ela não apresentou hipotensão durante a diálise e nem episódios de taquicardia ventricular nos últimos 4 meses. Atualmente ela está ponderando a possibilidade de uma cirurgia de revascularização coronária.

Logo, o caso ilustra a dificuldade de identificação das causas transitórias ou reversíveis de taquicardia ventricular e que mesmo quando o problema é identificado ele tende a recorrer.

INTRODUÇÃO

Os consensos atuais desencorajam o implante do CDI nos pacientes com TV/FV cuja causa possa ser transitória ou reversível¹, refletindo o conhecimento convencional que estes pacientes têm um baixo risco de recorrência se as causas são corrigidas. Todavia, quando comparados, no registro AVID, os desfechos dos pacientes com e sem TV/FV de causas transitórias ou reversíveis, não houve diferença na mortalidade². A proposta do presente documento é revisar esta análise e outras literaturas a respeito da isquemia miocárdica, anormalidades eletrolíticas e efeitos pró-arrítmicos de drogas como causas potencialmente reversíveis de TV/FV.

O Registro AVID

O estudo AVID foi uma comparação prospectiva, randomizada das drogas antiarrítmicas (principalmente amiodarona) versus CDI em pacientes com arritmias ventriculares que ameaçam a vida³. Os pacientes eram qualificados para randomização com i) FV, ii) TV sustentada com síncope, ou iii) TV sustentada causando angina, pré-síncope, hipotensão, ou ICC e tinham uma FEVE ≤ 0.40 . Pacientes foram excluídos da randomização, mas seguidos no Registro⁴ AVID quando o principal investigador daquele local sentisse que a TV/FV tinha uma causa reversível. A natureza suposta desta causa reversível foi classificada como seguinte: i) novo IM com onda Q, ii) novo IM não Q, iii) outro evento isquêmico, iv) reação pró-arrítmica de drogas, v) alteração eletrolítica (hipocalemia ou hipomagnesemia), ou vi) outra causa. O registro da estratégia inicial de tratamento dos pacientes, escolhido por seus próprios médicos, foi anotado. Os pacientes foram excluídos do registro e da randomização se um evento qualificador ocorresse no

hospital dentro de 5 dias após apresentação do infarto agudo do miocárdio. O Registro AVID é a maior coorte publicada de pacientes com TV/FV sustentada (n= 4.450, incluindo ambos pacientes randomizados ou não randomizados). Este desenho permite a comparação da mortalidade total dos pacientes com uma causa transitória ou corrigível de TV/FV com aqueles pacientes com TV/FV primária. Foram identificados: um grupo de 2,013 pacientes registrados e um grupo de 278 pacientes com uma causa transitória ou corrigível, cujas arritmias primárias ocorreram fora do hospital e no contexto semelhante aos randomizados².

ISQUEMIA E INFARTO

A isquemia aguda cria uma heterogeneidade das propriedades eletrofisiológicas entre as zonas isquêmicas e de borda não isquêmica que podem atuar como *substrato* para TV/FV reentrante. Isto também causa mudanças na cinética dos canais iônicos transmembrana, metabolismo da energia celular, e libera catecolaminas, produzindo a bioquímica favorável para anormalidade da automaticidade, que pode atuar como *deflagrador* para TV/FV. No modelo em rato, a resolução da “instabilidade elétrica” é paralela a reperfusão após o período de isquemia⁵ e é independente do salvamento do miocárdio, suportando a noção que a isquemia aguda é uma causa reversível de TV/FV. A pró-arritmia isquêmica pode ser modulada por fatores genéticos, explicando o agrupamento familiar de morte súbita como primeira manifestação de isquemia miocárdica aguda⁶⁻⁸.

Cicatrizes de doença coronária crônica são capazes de suportar a reentrada na penumbra da isquemia entre o miocárdio morto (cicatriz) e o normal⁹ e funcionam como substrato *constante* para arritmias ventriculares reentrantes. Nestes pacientes, a isquemia aguda, influências autonômicas¹⁰ e outros fatores podem servir como o milieu para TV/FV.

Pacientes com pró-arritmia isquêmica podem apresentar-se sequencialmente com manifestações não arrítmicas de isquemia aguda como angina, ou insuficiência cardíaca e então desenvolver TV/FV. Alternativamente, parada cardíaca ou TV sustentada podem ocorrer sem sintomas prévios.

Pacientes que se apresentam primeiramente com infarto agudo do miocárdio

Um grande número de informações sugere que pacientes que se apresentam com infarto agudo do miocárdio e desenvolvem FV dentro das 48h têm um bom prognóstico em longo prazo, se eles sobreviverem até a alta hospitalar¹¹⁻¹⁸. O mesmo não pode ser dito para pacientes que desenvolvem TV prévia a alta, após o infarto agudo do miocárdio. Entre os 41,020 pacientes envolvidos no estudo GUSTO I, 4.188 desenvolveram TV, FV ou ambas em associação com o infarto agudo do miocárdio¹⁸ (Tabela I). A mortalidade de um ano dos sobreviventes de 30 dias com TV precoce (dentro de 48h da admissão) foi quase 3 vezes maior do que os pacientes sem TV/FV (71 vs 2,7%). Os sobreviventes de 30 dias com TV tardia (>48h após admissão) tiveram a maior mortalidade de 1 ano (24,7%), enquanto que os sobreviventes de 30 dias com FV tardia também tiveram um risco aumentado (mortalidade de 1 ano 6,1%). Como encontrado na literatura anterior, os

sobreviventes de 30 dias com FV precoce tiveram mortalidade semelhante aos pacientes sem arritmias ventriculares (2,7% vs. 2,9%).

Então, TV e FV que se desenvolvem tardiamente no curso do infarto agudo do miocárdio (*particularmente TV*) não devem ser consideradas “reversíveis”, provavelmente porque o seu substrato é mais estável e, portanto, mais capaz de sustentar futuros eventos arrítmicos. Também, a TV precoce pode não ser tão benigna como a FV precoce.

Estas observações devem ser dispostas com o conhecimento que a morte não súbita é uma importante contribuinte da mortalidade total na fase precoce após o infarto do miocárdio. O estudo DINAMIT randomizou pacientes após o infarto do miocárdio recente (6-40dias) que não tiveram TV/FV, mas foram pensados ser de alto risco para TV/FV, para terapia com CDI ou terapia médica ótima¹⁹. Foi demonstrada uma redução na morte súbita associada com a terapia com CDI, mas sem redução na mortalidade geral. Então, na fase aguda, focando-se simplesmente o risco de morte arrítmica pode-se não traduzir em benefício clínico significativo. A doença coronária de base e a disfunção ventricular esquerda podem, por si só, predizer um risco aumentado de morte não súbita e neste cenário a TV/FV em alguns pode ser marcador de um coração que não é capaz de sobreviver quando a TV/FV é interrompida.

Pacientes ressuscitados de parada cardíaca fora do hospital

Vítimas ressuscitadas de parada cardíaca fora do hospital têm sido sub-categorizadas na literatura como tendo infarto agudo do miocárdio transmural (pelo desenvolvimento de novas ondas Q patológicas), eventos isquêmicos (pela elevação das

enzimas cardíacas) ou arritmias primárias (pela ausência de ambas as ondas Q evolutivas e a elevação das enzimas cardíacas)^{20, 21}. Contudo, devido ao fato das alterações transitórias do segmento ST (incluindo elevação do ST)²² poderem ser vistas após a cardioversão, por si só, e a hipotensão devido ao evento arritmico primário poder elevar as enzimas cardíacas, pode ser muito difícil de determinar o que veio primeiro. Sem dúvida, alguns pacientes com infarto do miocárdio com elevação aguda do segmento ST desenvolvem parada cardíaca em FV, e os dados citados acima sugerem que eles têm um bom prognóstico se eles sobreviverem até a alta. Contudo, distinguir estes pacientes daqueles com probabilidade de ter um pior prognóstico, determinando aqueles com evento arritmico primário causando elevação transitória do segmento ST e aumento dos biomarcadores cardíacos, pode ser impossível. Logo, entre os pacientes que sobrevivem a parada cardíaca fora do hospital, a evidência que a identificação do infarto agudo do miocárdio é confiável e com prognóstico é incompleta ²³, e um grande acordo do julgamento clínico é necessário em casos individuais.

O impacto da Revascularização nos desfechos dos pacientes com FV ou TV polimórfica, duas arritmias bem reconhecidas como resultantes de isquemia aguda, também permanece controverso. É tentador imputar a isquemia aguda estas duas taquiarritmias ocorrendo durante o exercício e quando a doença arterial coronária esta presente, mesmo quando evidências objetivas eletrocardiográficas ou bioquímicas de isquemia estão ausentes. Certamente, na angiografia imediata, a maioria dos pacientes que sobrevivem a tal evento tem evidência de lesões coronárias instáveis, que não foram bem preditas pelas mudanças do ECG ou história pré-morbida de angina²⁴. Infelizmente,

a confirmação de risco contínuo pela demonstração de indutibilidade persistente de arritmias ventriculares ou de risco reduzido devido a recorrências clínicas após a revascularização é baseada em pequenos estudos, sempre com resultados conflitantes²⁵⁻³².

No Registro AVID², se pensou que os eventos isquêmicos eram a causa de TV/FV em 183 pacientes. Novo infarto sem onda Q correspondeu a aproximadamente metade dos eventos isquêmicos, enquanto que novos infartos com onda Q e isquemias transitórias sem infarto corresponderam a aproximadamente um quarto cada.

A Tabela II lista o ponto de estimativa de sobrevida de 2 anos nos pacientes com TV/FV primária e nos pacientes que tiveram isquemia identificada como causa transitória ou corrigível para sua TV/FV no Registro AVID². Não existe diferença aparente nesta estimativa pontual e nenhum subgrupo teve sobrevida significativamente melhor (embora alguns dos subgrupos sejam pequenos).

Vítimas ressuscitadas de parada cardíaca fora do hospital, atribuída a novo infarto do miocárdio com onda Q, não foram melhor do que aqueles sem novo infarto com onda Q ou aqueles com FV/FV primária. Este achado parece paradoxal a primeira vista dado i) a riqueza dos dados entre os pacientes que se apresentam com infarto agudo do miocárdio sugerindo que a FV precoce neste cenário não afeta adversamente a mortalidade de longo termo¹¹⁻¹⁸ e ii) relatos prévios de desfechos superiores em vítimas ressuscitadas de morte cardíaca súbita com evidência de infarto agudo do miocárdio transmural^{20, 21}. Contudo, deve ser lembrado que o primeiro não pode ser acessado diretamente pela análise do Registro AVID, desde que os pacientes que se apresentaram com infarto agudo do miocárdio e então desenvolveram TV/FV dentro de 5 dias da admissão foram excluídos

do registro AVID⁴, o qual examinou pacientes que se apresentaram com TV/FV e foram diagnosticados subsequentemente como tendo infarto do miocárdio. Também deve ser apontado que os relatos prévios do desfecho superior da parada cardíaca ressuscitada com infarto agudo transmural foram baseados em observações de pelo menos uma década antes da coleta dos dados do Registro AVID e prévio a disponibilização da revascularização com intervenção percutânea que atualmente é unipresente no infarto agudo do miocárdio sem onda Q.

Implicações Clínicas

Sem dúvida, a isquemia aguda contribui para o desenvolvimento de arritmias ventriculares ameaçadoras da vida. Para prevenir TV/FV, a doença arterial coronária, a causa mais comum de isquemia e o achado mais comum entre as vítimas de morte cardíaca súbita, deve sempre ser procurada e tratada de forma ótima^{33, 34}. Todos estes pacientes devem, portanto ter eletrocardiogramas seriados, função ventricular acessada, arteriografia coronária, e revascularização quando factível. Existe evidência de que os betabloqueadores³⁵⁻³⁹ e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, entre outras coisas, previnem morte súbita nestes pacientes. Pacientes com evidência prévia de infarto do miocárdio cicatrizado irão conter substrato para arritmias recorrentes e são candidatos a receber um CDI. Evitar a terapia com CDI nos pacientes com FE >0.35 deve ser considerado, desde que o benefício do CDI neste subgrupo é consistentemente ausente^{41, 42}. Desde o estudo DINAMIT¹⁹, o papel da terapia com CDI em pacientes que apresentam infarto agudo do miocárdio e desenvolveram TV monomórfica ou FV tardia é incerto, embora tais pacientes não tenham sido envolvidos no DINAMIT. Nenhuma

terapia antiarrítmica específica parece ser requerida para pacientes que se apresentaram com infarto agudo do miocárdio e desenvolveram FV em 48 horas. Finalmente, mais pesquisa é necessária para nos ajudar a entender a exata interação entre o sistema nervoso autônomo, a doença arterial coronária, a isquemia e outros fatores que levam a TV/FV e a identificação de causas verdadeiramente reversíveis, que podem eliminar a terapia antiarrítmica específica, pode ser clinicamente possível.

ANORMALIDADES ELETROLÍTICAS e TV/FV

Potássio

O potencial de repouso da membrana (-90mV) é amplamente determinado pelo gradiente de concentração, rigidamente controlado, de potássio intracelular (alto) e extracelular (baixo). A hipocalemia pode aumentar a taxa de despolarização diastólica espontânea (fase 4) assim aumentando a automaticidade, e também aumentando a duração do potencial de ação e do período refratário. Em modelos animais, a hipocalemia demonstrou reduzir o limiar de FV enquanto que a administração de potássio aumenta o mesmo⁴³, e FV espontânea tem sido observada nos corações deficientes de potássio^{44, 45}. Dentre os aproximadamente 10,000 pacientes com infarto agudo do miocárdio, a incidência de TV e FV foi inversamente relacionada a concentração sérica de potássio, independentemente da terapia com diuréticos⁴⁶⁻⁵³. Associação não prova causalidade. Entretanto, a força destes estudos está no fato de que o potássio foi medido na admissão, *antes* do desenvolvimento da TF/FV. Medidas do potássio sérico logo antes do evento não são normalmente possíveis entre os pacientes com parada cardíaca fora do hospital, e a associação de hipocalemia com este tipo de evento arritmico é desconhecida.

Aproximadamente metade das vítimas ressuscitadas de FV fora do hospital são hipocalêmicas na admissão^{54,55}, mas a hipocalemia nesta situação pode ser *resultado* da parada cardíaca (mediada pela estimulação do receptor beta-2 adrenérgico), ao invés de parte da sua causa^{56, 57}.

Magnésio

Evidência de um papel para hipomagnesemia como causa de TV/FV é mais limitada do que para hipocalemia. Hipomagnesemia isolada não tem efeito consistente demonstrado nas propriedades eletrofisiológicas dos miócitos, nem no eletrocardiograma de superfície de animais ou humanos⁵⁸. Relatos de TV/FV envolvendo hipomagnesemia são sempre confundidos pela presença de doença cardíaca estrutural, alcoolismo, uso de drogas antiarrítmicas, ou hipocalemia, tornando as associações causais impossíveis.

Relatos da ocorrência de *Torsades de Points* TV ocorrendo em pacientes com hipomagnesemia isolada realmente existem^{59, 60}, assim como relatos da eficácia do tratamento da TV *Torsades de Points* induzida por drogas antiarrítmicas da classe IA com sais de magnésio⁶⁰. Contudo, os estudos randomizados com sais de magnésio para tratamento^{61,62} e prevenção⁶³ de arritmias ventriculares foram negativos.

A análise do Registro AVID

Vinte e sete pacientes no Registro AVID (9,7%) tiveram TV/FV atribuída a hipocalemia ou hipomagnesemia, e este subgrupo teve o pior prognóstico da análise². Enquanto o desfecho foi mortalidade de todas as causas, e não TV/FV ou morte súbita, este achado sugere que anormalidades eletrolíticas não devem ser necessariamente consideradas como causas reversíveis de TV/FV. A explicação para esta observação pode

incluir a possibilidade de após a correção, os baixos níveis de eletrólitos tenderem a recorrer porque a causa base não foi removida.

Implicações Clínicas

As evidências atualmente disponíveis não estabelecem a hipocalemia ou hipomagneseemia como causas de TV/FV na maioria das situações. A hipocalemia deve ser considerada como fator de risco para TV/FV, particularmente entre pacientes com infarto do miocárdio. Por outro lado, a hipomagneseemia e a hipocalemia, que quase sempre co-existem, devem ser consideradas como fator de risco para TV Torsades de Points naquelas situações onde esta arritmia particular é provável de acontecer. Também deve ser lembrado que os pacientes propensos a experimentar TV Torsades de Points também podem ter infarto do miocárdio. De acordo com isso, deve ser dosada a concentração de magnésio e potássio em todos os pacientes com infarto do miocárdio e/ou TV/FV sustentada. Existe evidência, nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, de que a incidência de TV e FV é menor quando a concentração de potássio é > 4.5 mmol/L⁴⁸.

A concentração de magnésio deve ser deixada na faixa normal. A correção da hipomagneseemia é sempre necessária para a correção da hipocalemia. Um ou dois gramas de sulfato de magnésio, mesmo na ausência de hipomagneseemia, podem ser valiosos na prevenção das recorrências de Torsades de Points. Uma infusão contínua de 3 a 20mg/min pode ser utilizada. Cautela deve ser tomada nos pacientes com disfunção renal. Devido a associação de hipocalemia induzida por diurético com arritmias ventriculares e morte súbita, os pacientes hipertensos tratados com baixas doses de diuréticos perdedores de

potássio podem ser concomitantemente tratados com um diurético poupador de potássio, e devem ter as concentrações de potássio monitorizadas de perto⁶⁴.

REAÇÃO PRÓ-ARRÍTMICAS DAS DROGAS e TV/FV

A pró-arritmia ventricular pode ser difícil de distinguir da ineficácia e da variabilidade espontânea especialmente muito após a droga ter sido iniciada. Fatores de risco para o desenvolvimento de pró-arritmia ventricular incluem anormalidades eletrolíticas, disfunção ventricular esquerda, doença cardíaca estrutural incluindo doença arterial coronária, história de TV sustentada, prolongamento do intervalo QT, e níveis séricos elevados de drogas (quinidina é uma exceção a isto devido a torsades de points poder ocorrer com baixos níveis da droga)⁶⁵. Muitos destes também são fatores de risco para o desenvolvimento de TV/FV *espontânea*, e é esperado que persistam mesmo após a descontinuação da droga ofensiva. Logo, existem dificuldades significativas para a identificação da pró-arritmia induzida por drogas.

Taquicardia ventricular incessante é mais frequentemente vista como resposta pró-arritmica aos agentes da classe IC⁶⁶⁻⁶⁹. Este ritmo normalmente é visto em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e história de TV sustentada, sugerindo que a droga modifica um substrato pré-existente⁷⁰⁻⁷². O delicado balanço entre a condução (lentificada pelas drogas IC) e a refratariedade (minimamente afetada pelas drogas IC) na zona arritmogênica pode ser alterado, precipitando uma TV monomórfica larga e bizarra, que deve ser distinguida da condução aberrante do flutter atrial 1:1. Este é difícil de interromper, mesmo utilizando cardioversão elétrica.

No estudo Supressão de Arritmia Cardíaca (CAST), o uso de ecanida e flecainida após um infarto do miocárdio recente em pacientes com batimentos ventriculares prematuros freqüentes e fração de ejeção do ventrículo esquerdo modestamente reduzida, estavam associados com um aumento de 3,5 vezes no risco de morte súbita quando comparados ao placebo⁷³. Ao contrário de muitos outros tipos de pró-arritmia, que ocorrem mais frequentemente no início do tratamento, a pró-arritmia tardia do CAST pode ser responsável pela mortalidade aumentada observada durante o período de seguimento no braço do tratamento. Evidência experimental e análise de subgrupo do estudo sugerem que a isquemia recorrente pode modular a resposta pró-arrítmica aos agentes da classe IC^{74,75}. Comparado ao implante do CDI, o uso de outro agente da classe IC, propafenona, também foi associado com aumento da mortalidade entre os sobreviventes de parada cardíaca, resultando na descontinuação da randomização deste braço no estudo CASH⁷⁶.

Torsades de Points é uma TV polimórfica pausa dependente que ocorre no cenário de um intervalo QT prolongado. Existem tanto as formas adquiridas (geralmente induzida por drogas) como a congênita desta taquiarritmia. Em ambas as formas, as drogas antiarrítmicas estão implicadas como agentes causais ou facilitadores. As drogas que causam Torsades de Points são aquelas cujos efeitos incluem prolongamento do potencial de ação, denominadas, agentes antiarrítmicos classe IA e III e muitas outras drogas que não são antiarrítmicas. O prolongamento do QT, por si só, não é tudo que é necessário, portanto, a amiodarona, agente da classe III que exibe um amplo espectro de ações eletrofisiológicas incluindo o prolongamento do QT, raramente causa Torsades de Points. Logo, a heterogeneidade dos efeitos das drogas nas várias camadas do miocárdio e outros modificadores podem aumentar o risco (hipocalemia, hipomagnesemia, bradicardia, sexo feminino) ou diminuí-lo (bloqueio de outras correntes de entrada arritmogênicas pela amiodarona). Fatores de risco para o desenvolvimento de Torsades de Points induzida por drogas naqueles com predisposição para esta arritmia são numerosos e incluem: 1) uso de diuréticos, 2) altas doses ou concentrações (quinidina é exceção), 3) infusão venosa rápida da droga, 4) conversão recente de fibrilação atrial, particularmente seguida de pausa ou bradicardia, 5) eletrocardiograma de base durante terapia mostrando um prolongamento importante do QT e labilidade da onda T, 6) prolongamento importante do QT, labilidade da onda T, mudanças morfológicas da onda T, aumento da dispersão do QT durante a terapia com drogas, e 7) Síndrome do QT longo congênita⁶⁵.

Recentemente, foi demonstrado que a sobrecarga de cálcio intracelular têm um papel significativo no aumento do risco de Torsades de Points^{77,78}, possivelmente explicando porque o risco de torsades de points é maior nos pacientes com ICC, uma condição associada com alteração da homeostase de cálcio. Anormalidades nos genes que codificam os canais iônicos transmembrana (a identificação de qual é recente) modulam o risco de torsades de points induzida por drogas^{79,80}, confirmando a suspeita de que certos casos droga-induzidos representam o desmascaramento de uma anormalidade genética oculta. Alterações na expressão do genes responsáveis pelo metabolismo da droga também podem levar a elevação das concentrações da droga, o que leva a torsades de points. Muitas drogas não antiarrítmicas têm sido associadas a Torsades de Points, então o impacto futuro da genética molecular no desenvolvimento de novas drogas é potencialmente grande.

A análise do Registro AVID

Dezoito pacientes (6,25%) do Registro AVID tiveram a reação a droga antiarrítmica identificada como causa transitória ou reversível para a sua TV/FV². A estimativa pontual para sobrevida de 2 anos neste grupo foi de $94.4\% \pm 5.4\%$, o que é favorável quando comparado aos outros grupos (cf. Tabela II). Dos vários subgrupos com identificação de causas transitórias ou reversíveis no Registro AVID, este foi o menor, mas a TV/FV associada com reação a droga antiarrítmica nesta subanálise pareceu um presságio de melhor sobrevida. Logo, a pró-arritmia pode mesmo ser uma causa reversível de TV/FV.

Implicações Clínicas

Agentes da Classe I devem ser proibidos em pacientes com doença arterial coronária, e os pacientes que desenvolveram TV monomórfica durante o uso dos mesmos devem ser investigados para isquemia miocárdica. Eles também devem ser proibidos em pacientes com história de TV/FV e outra doença cardíaca estrutural significativa.

O uso de drogas que prolongam o intervalo QT, incluindo agentes antiarrítmicos da classe IA e III, deve ser elucidado em pacientes que desenvolveram Torsades de Points. Uma lista destes agentes num site da internet pode ser útil (www.torsadesdepointes.org) e inclui um link para relatar as arritmias induzidas por drogas para inclusão no registro. Pacientes que desenvolvem Torsades de Points enquanto esta em uso de tal medicação deve ter a droga descontinuada, mas o médico deve permanecer considerando a possibilidade de uma forma congênita de síndrome do QT longo, que pode ter sido desmascarada pela droga. A última possibilidade implica, entre outras coisas, na realização de pesquisa dos familiares. No futuro, testes genéticos irão se tornar mais disponíveis do que atualmente, e a genética molecular irá ter um papel no desenvolvimento de drogas que não tenham em risco de Torsades de Points ou na identificação de pacientes nos quais as drogas devam ser proibidas. Por agora, as drogas antiarrítmicas das classes IA e III (exceto amiodarona) devem ser proibidas nos pacientes com outros fatores de risco para o desenvolvimento de Torsades de Points (ver acima).

Enquanto a pró-arritmia ventricular parece ser uma explicação óbvia para o primeiro desenvolvimento de taquiarritmias nos pacientes em uso de terapia antiarrítmica para arritmias supraventriculares, tais pacientes devem ser investigados para

outras causas de TV/FV. Em outros casos, existem dificuldades inevitáveis na identificação da pró-arritmia ventricular, e deve-se sempre permanecer aberto para o diagnóstico de pró-arritmia tardia. Enquanto a única “prova” real desta possibilidade pode estar na descontinuação da droga antiarrítmica seguida pelo re-desafio, esta estratégia não é aconselhável e, portanto, o manejo desta situação de pró-arritmia tardia permanece problemático. Pacientes que desenvolvem pró-arritmia enquanto recebem drogas antiarrítmicas para o tratamento de TV/FV sustentada devem ter a droga retirada e ser oferecido o CDI. Mesmo que estas arritmias tardias não sejam por pró-arritmia, sua ocorrência indica falência da terapia com drogas para prevenir TV/FV.

CONCLUSÃO

As evidências atualmente disponíveis de que a isquemia e as alterações eletrolíticas são causas reversíveis de taquiarritmias ventriculares que ameaçam a vida, e que podem estar associadas com um baixo risco de eventos futuros, são incompletas. Dados atuais do Registro AVID sugerem o contrário. A hipocalcemia e a hipomagnesemia devem ser consideradas como fatores de risco para TV/FV, e deve-se conhecer a sua possibilidade de recorrência. Devido a doença arterial coronária ser crônica, recorrente e também poder levar morte não arrítmica a influência da isquemia na mortalidade total é complexa. A reação pró-arrítmica das drogas pode ser uma causa verdadeiramente reversível de TV/FV, mas existem dificuldades na sua identificação. Deve-se, portanto, ter cautela na atribuição de causas tradicionalmente consideradas como “reversíveis” para as taquiarritmias ventriculares com risco de vida. Enquanto a isquemia, as alterações eletrolíticas e a terapia com drogas certamente são parte do milieu de morte súbita, mais

pesquisas são necessárias para identificar em quais situações elas são *causas verdadeiramente reversíveis* de TV/FV e em quais a terapia antiarrítmica específica não é necessária.

Tabela I. Mortalidade após infarto agudo do miocárdio por arritmias ventriculares precoces e tardias¹⁸.

	TV		FV		Ambos TV & FV		Nenhum
	Precoce	Tardia	Precoce	Tardia	Precoce	Tardia	
Mortalidade de 1 ano nos sobreviventes de 30 dias, %	7.1	24.1	2.7	6.1	6.4	4.7	2.7

Precoce < 2 dias; Tardio > 2 dias; TV = taquicardia ventricular; FV=fibrilação ventricular

Tabela II. Sobrevida de dois anos nos pacientes com TV/FV atribuídas a isquemia miocárdica e pacientes com TV/FV primárias no registro do AVID² (ver texto para detalhes)

IAM com Q	80.6 ± 4.5 %
IAM sem Q	83.6 ± 4.4%
Evento Isquêmico (não IAM)	81.0 ± 8.6%
TV/FV primária	82.9 ± 0.9%

REFERÊNCIAS

1. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB, Jr., Freedman RA, Hlatky MA, Naccarelli GV, Saksena S, Schlant RC, Silka MJ, Ritchie JL, Gibbons RJ, Eagle KA, Gardner TJ, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ, Garson A, Jr. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1175-209.
2. Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, Beckman KJ, Carlson MD, Curtis AB, Hallstrom AP, Raitt MH, Wilkoff BL, Greene HL. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1718-24.
3. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337:1576-83.
4. Anderson JL, Hallstrom AP, Epstein AE, Pinski SL, Rosenberg Y, Nora MO, Chilson D, Cannom DS, Moore R. Design and results of the antiarrhythmics vs implantable defibrillators (AVID) registry. The AVID Investigators. *Circulation.* 1999;99:1692-9.
5. Opitz CF, Finn PV, Pfeffer MA, Mitchell GF, Pfeffer JM. Effects of reperfusion on arrhythmias and death after coronary artery occlusion in the rat: increased

- electrical stability independent of myocardial salvage. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:261-7.
6. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999;99:1978-83.
 7. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation*. 1998;97:155-60.
 8. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:369-81.
 9. Weiss JN, Nademanee K, Stevenson WG, Singh B. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Ann Intern Med*. 1991;114:784-97.
 10. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78:969-79.
 11. Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. Principal Investigators of the SPRINT Study. *Am J Cardiol*. 1990;66:1208-11.
 12. Dubois C, Smeets JP, Demoulin JC, Pierard L, Foidart G, Henrard L, Tulippe C, Preston L, Carlier J, Kulbertus HE. Incidence, clinical significance and prognosis of ventricular fibrillation in the early phase of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1986;7:945-51.

13. Geddes JS, Adgey AA, Pantridge JF. Prognosis after recovery from ventricular fibrillation complicating ischaemic heart-disease. *Lancet*. 1967;2:273-5.
14. Stannard M, Sloman G. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: prognosis following successful resuscitation. *Am Heart J*. 1969;77:573.
15. Volpi A, Cavalli A, Santoro L, Negri E. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction--results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) database. *Am J Cardiol*. 1998;82:265-71.
16. Volpi A, Cavalli A, Santoro E, Tognoni G. Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. GISSI Investigators. *Circulation*. 1990;82:1279-88.
17. Sayer JW, Archbold RA, Wilkinson P, Ray S, Ranjadayalan K, Timmis AD. Prognostic implications of ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: new strategies required for further mortality reduction. *Heart*. 2000;84:258-61.
18. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation*. 1998;98:2567-73.
19. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts, RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ, DINAMIT Investigators. Prophylactic use of a cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2482-8.

20. Cobb LA, Werner JA, Trobaugh GB. Sudden cardiac death. II. Outcome of resuscitation; management, and future directions. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1980;49:37-42.
21. Goldstein S, Landis JR, Leighton R, Ritter G, Vasu CM, Lantis A, Serokman R. Characteristics of the resuscitated out-of-hospital cardiac arrest victim with coronary heart disease. *Circulation.* 1981;64:977-84.
22. Kok LC, Mitchell MA, Haines DE, Mounsey JP, DiMarco JP. Transient ST elevation after transthoracic cardioversion in patients with hemodynamically unstable ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol.* 2000;85:878-81, A9.
23. Veenhuizen GD, Wyse DG. Life threatening ventricular arrhythmias with transient or correctable cause. *Minerva Cardioangiol.* 2003;51:275-86.
24. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;336:1629-33.
25. Kelly P, Ruskin JN, Vlahakes GJ, Buckley MJ, Jr., Freeman CS, Garan H. Surgical coronary revascularization in survivors of prehospital cardiac arrest: its effect on inducible ventricular arrhythmias and long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:267-73.
26. Garan H, Ruskin JN, DiMarco JP, Derkac WM, Akins CW, Daggett WM, Austen WG, Buckley MJ. Electrophysiologic studies before and after myocardial revascularization in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol.* 1983;51:519-24.

27. Kron IL, Lerman BB, Haines DE, Flanagan TL, DiMarco JP. Coronary artery bypass grafting in patients with ventricular fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1989;48:85-9.
28. Manolis AS, Rastegar H, Estes NA, 3rd. Effects of coronary artery bypass grafting on ventricular arrhythmias: results with electrophysiological testing and long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16:984-91.
29. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Betriu A, Mulet J, Sanz G. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:529-33.
30. Natale A, Sra J, Axtell K, Maglio C, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Jazayeri M, Akhtar M. Ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia with critical coronary artery stenosis: does bypass surgery suffice? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5:988-94.
31. Roy D, Waxman HL, Kienzle MG, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Clinical characteristics and long-term follow-up in 119 survivors of cardiac arrest: relation to inducibility at electrophysiologic testing. *Am J Cardiol.* 1983;52:969-74.
32. Morady F, DiCarlo L, Winston S, Davis JC, Scheinman MM. Clinical features and prognosis of patients with out of hospital cardiac arrest and a normal electrophysiologic study. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4:39-44.

33. Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2001;104:1489-93.
34. Every NR, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Weaver WD, Cobb LA. Influence of coronary bypass surgery on subsequent outcome of patients resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1435-9.
35. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:335-71.
36. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*. 1982;247:1707-14.
37. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, Bergstrand R, Huther ML, Beanlands DS, Bigger JT, Goldstein S. Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol*. 1994;74:674-80.
38. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
39. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489-97.
40. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. A comparison of enalapril with

- hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303-10.
41. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, Lancaster S, Schron E. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1090-5.
42. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation.* 2000;101:1660-4.
43. Obeid AI, Verrier RL, Lown B. Influence of glucose, insulin, and potassium on vulnerability to ventricular fibrillation in the canine heart. *Circ Res.* 1978;43:601-8.
44. Gettes LS, Surawicz B, Kim KH. Role of myocardial K and Ca in initiation and inhibition of ventricular fibrillation. *Am J Physiol.* 1966;211:699-702.
45. Grumbach L, Howard J, Merrill V. Factors related to the irritation of ventricular fibrillation in the isolated heart. Effect of Calcium and Potassium. *Circulation research.* 1954;2:452-459.

46. Dyckner T, Helmers C, Wester PO. Cardiac dysrhythmias in patients with acute myocardial infarction. Relation to serum potassium level and prior diuretic therapy. *Acta Med Scand.* 1984;216:127-32.
47. Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias. *Arch Intern Med.* 1987;147:465-9.
48. Nordrehaug JE, Johannessen KA, von der Lippe G. Serum potassium concentration as a risk factor of ventricular arrhythmias early in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1985;71:645-9.
49. Solomon RJ, Cole AG. Importance of potassium in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand Suppl.* 1981;647:87-93.
50. Nordrehaug JE. Malignant arrhythmias in relation to serum potassium values in patients with an acute myocardial infarction. *Acta Med Scand Suppl.* 1981;647:101-7.
51. Nordrehaug JE, von der Lippe G. Hypokalaemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1983;50:525-9.
52. Lumme JA, Jounela AJ. Cardiac arrhythmias in hypertensive outpatients on various diuretics. Correlation between incidence and serum potassium and magnesium levels. *Ann Clin Res.* 1986;18:186-90.
53. Madias JE, Madias NE, Gavras HP. Nonarrhythmogenicity of diuretic-induced hypokalemia. Its evidence in patients with uncomplicated hypertension. *Arch Intern Med.* 1984;144:2171-6.

54. Salerno DM, Asinger RW, Elsperger J, Ruiz E, Hodges M. Frequency of hypokalemia after successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest compared with that in transmural acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:84-8.
55. Thompson RG, Cobb LA. Hypokalemia after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA.* 1982;248:2860-3.
56. Salerno DM, Elsperger KJ, Helseth P, Murakami M, Chepuri V. Serum potassium, calcium and magnesium after resuscitation from ventricular fibrillation: a canine study. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:178-85.
57. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med.* 1983;309:1414-9.
58. Gettes LS. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation.* 1992;85:170-6.
59. Chadda KD, Lichstein E, Gupta P. Hypomagnesemia and refractory cardiac arrhythmia in a nondigitalized patient. *Am J Cardiol.* 1973;31:98-100.
60. Loeb H, Pietras R, Gunnar R, tobin J. Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia: Treatment with transvenous pacing. *Circulation.* 1968;38:210-215.
61. Fatovich DM, Prentice DA, Dobb GJ. Magnesium in cardiac arrest (the magic trial). *Resuscitation.* 1997;35:237-41.

62. Farouque HM, Sanders P, Young GD. Intravenous magnesium sulfate for acute termination of sustained monomorphic ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2000;86:1270-2, A9.
63. Roffe C, Fletcher S, Woods KL. Investigation of the effects of intravenous magnesium sulphate on cardiac rhythm in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1994;71:141-5.
64. McAlister FA, Zarnke KB, Campbell NR, Feldman RD, Levine M, Mahon J, Grover SA, Lewanczuk R, Leenen F, Tobe S, Lebel M, Stone J, Schiffrin EL, Rabkin SW, Ogilvie RI, Laroche P, Jones C, Honos G, Fodor G, Burgess E, Hamet P, Herman R, Irvine J, Culleton B, Wright JM. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part two--Therapy. *Can J Cardiol.* 2002;18:625-41.
65. Podrid PJ. Proarrhythmia, a serious complication of antiarrhythmic drugs. *Curr Cardiol Rep.* 1999;1:289-96.
66. Bigger JT, Jr., Sahar DI. Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol.* 1987;59:2E-9E.
67. Herre JM, Titus C, Oeff M, Eldar M, Franz MR, Griffin JC, Scheinman MM. Inefficacy and proarrhythmic effects of flecainide and encainide for sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *Ann Intern Med.* 1990;113:671-6.
68. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Heger JJ, Zipes DP. Drug conversion of nonsustained ventricular tachycardia to sustained

- ventricular tachycardia during serial electrophysiologic studies: identification of drugs that exacerbate tachycardia and potential mechanisms. *Am Heart J*. 1982;103:177-84.
69. Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, Miles WM, Zipes DP, Heger JJ. Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:209-15; discussion 216-7.
70. Morganroth J, Anderson JL, Gentzkow GD. Classification by type of ventricular arrhythmia predicts frequency of adverse cardiac events from flecainide. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:607-15.
71. Podrid PJ, Lampert S, Graboys TB, Blatt CM, Lown B. Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs--incidence and predictors. *Am J Cardiol*. 1987;59:38E-44E.
72. Slater W, Lampert S, Podrid PJ, Lown B. Clinical predictors of arrhythmia worsening by antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1988;61:349-53.
73. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991;324:781-8.
74. Hallstrom AP, Anderson JL, Carlson M, Davies R, Greene HL, Kammerling JM, Romhilt DW, Duff HJ, Huther M. Time to arrhythmic, ischemic, and heart failure

- events: exploratory analyses to elucidate mechanisms of adverse drug effects in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am Heart J.* 1995;130:71-9.
75. Packer DL, Munger TM, Johnson SB, Cragun KT. Mechanism of lethal proarrhythmia observed in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: role of adrenergic modulation of drug binding. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:455-67.
76. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102:748-54.
77. Carlsson L, Drews L, Duker G. Rhythm anomalies related to delayed repolarization in vivo: influence of sarcolemmal Ca⁺⁺ entry and intracellular Ca⁺ + overload. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279:231-9.
78. Wu Y, Roden DM, Anderson ME. Calmodulin kinase inhibition prevents development of the arrhythmogenic transient inward current. *Circ Res.* 1999;84:906-12.
79. Sesti F, Abbott GW, Wei J, Murray KT, Saksena S, Schwartz PJ, Priori SG, Roden DM, George AL, Jr., Goldstein SA. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:10613-8.
80. Wei J, Yang I, Tapper A, Murray K, Viswanathan P, Rudy Y, Bennett P, Norris K, Balsler J, Roden D, George A. KCNE1 polymorphism confers risk of drug-

induced long QT syndrome by altering kinetic properties of IKs potassium channels. *Circulation*. 1999;100:2612.