

Deixando de Ser Uma Reação “Idiossincrásica”: Prevendo a Torsades de Pointes

Dan M. RODEN (*)

As reações adversas às drogas são uma maldição para os médicos, em especial quando ocorrem de maneira idiossincrásica ou aparentemente imprevisível. A ocorrência de *torsades de pointes* durante o tratamento com drogas que prolongam o potencial de ação foi incluída nessa categoria há tempos. Os progressos na compreensão dos mecanismos que fundamentam a *torsades de pointes* e a identificação de pacientes com esse risco percorreram um longo caminho até que fosse possível racionalizar a terapia com as drogas antiarrítmicas disponíveis atualmente e direcionar o desenvolvimento de novos agentes.

HISTÓRIA E INCIDÊNCIA

A presença da síncope no início da terapia com quinidina foi identificada já nos anos 20, mas somente em 1964 reconheceu-se que a taquicardia ventricular polimórfica era o mecanismo envolvido¹.

O primeiro episódio de *torsades de pointes* registrado (relatado a mim por Ralph Lazarra) foi provavelmente um caso de taquicardia ventricular polimórfica em um paciente com hipomagnesemia². É interessante que as incidências estimadas de *torsades de pointes* com quinidina (0,5%-8%), sotalol (0,5%-6%), e ibutilide (até 6%) são muito semelhantes³⁻⁷, apesar do fato de que os estudos foram conduzidos em populações diferentes, usando diferentes processos de dosagem dos medicamentos. Os dados referem-se à incidência durante as primeiras horas ou dias de terapia, embora seja bem reconhecido que a *torsades de pointes* pode ocorrer durante o tratamento a longo prazo. Em nossa

própria série, obtida há mais de dez anos, 20% de 24 casos de síndrome do QT longo associada à quinidina ocorreram durante o tratamento a longo prazo⁴. Além disso, pelo menos uma parte do excesso a mortalidade atribuída a terapia crônica com d-solalol durante o Estudo de Sobrevida com d-Solalol Oral (“SWORD - Survival With Oral d-Solalol Study”)⁸ pode ter sido decorrente de *torsades de pointes*, embora isto não tenha sido comprovado.

OS MECANISMOS DE TORSADES DE POINTES

Experimentos “in vitro” e estudos de mapeamento de *torsades de pointes* em modelos animais confiáveis começam a apontar para um consenso em termos do seu mecanismo. O batimento que a inicia é provavelmente desencadeado por um pós-potencial precoce na rede de Purkinje. Duas teorias já foram aventadas para explicar a sua manutenção. Na primeira haveria o desencadeamento de focos de atividade deflagrada com frequências diferentes que competiriam e capturariam porções variáveis do ventrículo, dando à taquicardia sua aparência polimórfica⁹. Na segunda, a heterogeneidade na duração do potencial de ação através da parede miocárdica criaria o substrato para o bloqueio funcional transitório, particularmente na camada média do miocárdio, ou camada de célula-M, com ondas em rolo ou espiral vagando através da parede do coração para sustentar a arritmia¹⁰⁻¹². Esse segundo mecanismo é corroborado pela evidência crescente sugerindo que a dispersão dos tempos de repolarização (um substrato favorecendo a reentrada) frequentemente acompanha a *torsades de pointes*^{13,14}.

(*) Da Divisão de Farmacologia Clínica e Unidade de Arritmia, Faculdade de Medicina da Universidade Vanderbilt, Nashville, TN 37232. Patrocinado em parte pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (HL 46681 e HL 49989). O Dr. Roden chefia a cátedra William Stokes de Terapia Experimental, uma doação da Corporação Daiichi. Endereço para correspondência: Dan M. Roden, M.D., Director, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, 532C Medical Research Building-I, Nashville, TN 37232-6602. Fax: (615) 343-4522. e-mail: dan.roden@mc-mail.vanderbilt.edu. Artigo publicado na **PACE** 1998; 21: 1029-34 e selecionado para publicação na **Reblampa** como parte do convênio científico firmado entre ambas. Tradução e revisão final: Dr. Hélio Lima de Brito Júnior, Professor de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG, Doutorando da Faculdade de Medicina da USP e Membro Especialista do Deca/SBCCV. Trabalho recebido em 02/1999 e publicado em 09/1999.

O QUE SE SABE SOBRE O RISCO?

Dados Atuais e Prévios

Estudos prévios delinearam um número de características básicas que identificam um paciente com risco aumentado para a *torsades de pointes*. Estas incluem o prolongamento do intervalo QT de base, a hipocalcemia, a bradicardia, o sexo feminino e a dispersão dos intervalos QT^{4,13-17}.

O estudo de Houltz e col.¹⁸, publicado na PACE 1998;21, é especialmente importante porque representa uma tentativa sistematizada de identificar os fatores de risco para a *torsades de pointes* em um grande número de pacientes recebendo uma droga com um único mecanismo de ação eletrofisiológico, o bloqueio I_{kr} , através de um protocolo comum. O patrocinador farmacêutico para o almokalante, droga que não mais está sob investigação, forneceu o composto para esse importante estudo. Cem pacientes com fibrilação atrial receberam a infusão da droga e quase dois terços deles receberam uma segunda infusão depois que o ritmo sinusal já tinha sido restaurado. Ocorreram seis casos de *torsades de pointes*, e quatro deles durante a primeira infusão, três logo após a conversão para o ritmo sinusal, e os outros dois durante a infusão em ritmo sinusal. Em outras palavras, 5 dos 6 casos de *torsades de pointes* ocorreram quando o ritmo de base era o sinusal.

Estudos prévios levantaram a possibilidade de o período após a conversão da fibrilação atrial para o ritmo sinusal representar um fator de risco para a *torsades de pointes*¹⁹⁻²²; idéia que alguns de nossos resultados preliminares já apoiavam²³. Em nosso pequeno estudo, o dofetilide foi infundido duas vezes: uma quando o ritmo de base era fibrilação atrial, e outra logo após a conversão para o ritmo sinusal. Possivelmente em decorrência dos regimes de infusão selecionados, não encontramos mudanças significativas nos intervalos QT durante a infusão em ritmo de fibrilação atrial mas, em 4 dos 9 pacientes estudados, verificamos prolongamento importante durante a infusão em ritmo sinusal, sendo que um paciente desenvolveu *torsades de pointes*. Os fatores de risco para o desenvolvimento de *torsades de pointes* no presente estudo foram o sexo feminino, a presença de extra-sístoles ventriculares e o tratamento com diuréticos. É interessante notar que, apesar da identificação da terapia com diurético como um fator de risco, os valores de potássio no soro estavam dentro dos limites da normalidade (usualmente > 4.0 mEq/L) naqueles que desenvolveram a arritmia. Isto é consistente com a idéia de que a redução do potássio corpóreo total (não refletida nos valores séricos) constitui um fator de risco, ou como já sugerimos^{24,25}, ocorre um efeito direto de algumas drogas diuréticas no prolongamento do potencial de ação. Tanto em con-

dições basais como durante a infusão, a alternância da onda T foi mais comum entre aqueles que desenvolveram a *torsades de pointes*. Durante a infusão, o bloqueio de ramo bilateral alternante, o bigeminismo ventricular e as mudanças morfológicas da onda T, particularmente as ondas T bifásicas (derivação V2), também foram identificadas como fatores de risco.

Esse grande estudo confirmou muitos fatores de risco previamente identificados, descritos acima, assim como indicou novos fatores, em particular o bloqueio de ramo alternante e a alternância da onda T. Utiliza-se aqui a designação bloqueio de ramo alternante nos casos de bloqueio de ramo direito e esquerdo alternantes. É provável que isto represente uma variante do bloqueio AV, mais comumente reconhecido em crianças com a síndrome do QT longo congênito, que na verdade indica um aumento importante da refratariedade no sistema de condução proximal, abaixo do nódulo AV e presumivelmente representa potenciais de ação extraordinariamente prolongados nesses locais^{26,27}. Houltz et al.¹⁸ usaram o termo alternância da onda T mas, na realidade, o exemplo que utilizaram sugere que fenômeno estudado seria mais corretamente denominado labilidade da onda T, pois as ondas T apresentadas não manifestam apenas alternância entre dois padrões morfológicos. Contudo, o achado de modificações distintas e lâbeis da onda T suportam a idéia da heterogeneidade temporal e espacial da repolarização como um fator que contribui para o desenvolvimento da *torsades de pointes*.

ESSAS DESCOBERTAS APLICAM-SE A OUTRAS DROGAS?

O almokalante é um bloqueador específico e potente do canal I_{kr} ²⁸. Seu mecanismo de ação é compartilhado com o dofetilide²⁹, o d-sotalol³⁰, a terfenadina^{31,32} e a cisaprida³³; todos bloqueadores específicos do I_{kr} cujo uso pode ser associado à *torsades de pointes*. O ibutilide também prolonga a duração do potencial de ação, embora o mecanismo pelo qual este efeito é produzido seja polêmico; o bloqueio I_{kr} é uma possibilidade e a ativação de uma corrente de sódio é outra^{34,35}. O bloqueio I_{kr} é também o principal mecanismo pelo qual o sotalol racêmico prolonga o potencial de ação e, em nosso ponto de vista, é também o mecanismo mais importante através do qual a quinidina prolonga o potencial de ação. Diferentemente dessas outras drogas, a quinidina também bloqueia outros canais de potássio (I_{Ks} , I_{TO} , I_{K1}), embora em concentrações, pelo menos "in vitro", no mínimo uma ordem de magnitude maior que aquelas requeridas para o bloqueio I_{kr} ³⁶. Na verdade, um bloqueio I_{kr} significativo pode ser observado com o uso da quinidina bem abaixo do limite "terapêutico" usual, provavelmente exercendo um papel importante no desenvolvimento de *torsades de pointes* em concentrações plasmáticas

“subterapêuticas” em alguns pacientes. Do mesmo modo, embora a amiodarona bloqueie o I_{kr} , é provável que suas outras ações, notavelmente o bloqueio do canal de cálcio, previnam o desenvolvimento frequente da *torsades de pointes*³⁷. Mutações no *HERG*, gene cujo produto proteico é responsável pelo canal I_{kr} , são agora reconhecidas como a causa da síndrome do QT longo congênito³⁸. Portanto, o desenvolvimento de anormalidades na onda T e o aumento no intervalo QT na maioria dos pacientes (63%) que recebem o bloqueador I_{kr} almokalante não constituem surpresa. Além disso, já que o bloqueio desta corrente é o principal mecanismo que fundamenta o prolongamento do potencial de ação no caso de muitas outras drogas, esses resultados provavelmente têm alguma utilidade no desenvolvimento de métodos gerais para prognosticar *torsades de pointes* associada a medicamentos. Contudo, existem alguns estudos em animais sugerindo que a administração intravenosa rápida de almokalante pode produzir maiores efeitos arritmogênicos que doses maiores administradas mais lentamente³⁹.

COMO PROCEDER A AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UM DETERMINADO PACIENTE?

Um fator de risco para a *torsades de pointes* é a alta concentração de medicamentos, melhor exemplificado através das experiências com a terfenadina⁴⁰ ou a cisaprida⁴¹ que se acumulam no plasma durante a administração concomitante de uma droga que inibe a biotransformação das mesmas em metabólitos não cardioativos. A incidência de *torsades de pointes* durante a terapia com o sotalol para arritmias ventriculares também parece estar relacionada com a dose⁴², sendo reconhecido que a insuficiência renal, que permite o acúmulo do sotalol no plasma, também é um fator de risco⁵.

O desenvolvimento de *torsades de pointes* com baixas concentrações de quinidina no plasma pode refletir os múltiplos efeitos eletrofisiológicos da droga interagindo com outros fatores de risco, tal como descrito abaixo.

O maior problema é prognosticar o desenvolvimento de *torsades de pointes* na ausência de altas doses ou concentrações plasmáticas das drogas. Desenvolvemos o conceito de “reserva de repolarização” para designar, essa questão. Pressupomos que no ventrículo normal e no sistema de condução existam mecanismos para efetuar a repolarização ordenada e rapidamente, praticamente sem o risco de criar circuitos reentrantes ou de gerar pós-potenciais precoces. Na verdade, a função normal das correntes retificadoras tardias I_{kr} e I_{ks} é o que mais contribui para essa repolarização tão estável, ou grande reserva de repolarização. Fatores de risco identificados para *torsades de pointes* (Tabela I) reduzem essa reserva de repolarização, tornando mais provável que a adição de mais um fator, por exemplo, uma droga blo-

queadora I_{kr} ou um defeito genético discreto, seja suficiente para precipitar a *torsades de pointes* em determinados pacientes. Incluem-se as mulheres pós-púberais, que têm intervalos QT de base mais longos do que os homens, por razões ainda não esclarecidas⁴³, a hipocalemia, que reduz a I_{kr} aumentando a duração do potencial de ação^{36,38}; e a bradicardia, que aumenta a duração do potencial de ação. Doenças como a hipertrofia cardíaca ou a insuficiência cardíaca congestiva são agora reconhecidas como associadas ao aumento da duração do potencial de ação decorrente da diminuição das correntes de potássio (particularmente I_{TO})⁴⁴.

É uma impressão clínica que pacientes com doença cardíaca avançada são mais suscetíveis à *torsades de pointes*, embora ainda não existam dados definitivos. Houltz e col.¹⁸, nossos próprios estudos e as observações de outros autores sugerem que o período imediatamente após a conversão da fibrilação atrial é de reserva de repolarização reduzida. Um possível mecanismo é que a ativação neuro-hormonal, conhecida por estimular a I_{ks} ⁴⁵, é retirada após a conversão para o ritmo sinusal, reduzindo a reserva de repolarização. Como discutimos acima, estudos de *torsades de pointes* feitos em um modelo animal (desenvolvidos pelo patrocinador farmacêutico de almokalante) sugeriram que a infusão rápida também aumenta o risco³⁹. Até que se chegue a uma conclusão sobre o mecanismo envolvido, o aumento da heterogeneidade dos tempos de repolarização decorrente da exposição de alguns tecidos, mas não de todos, ao medicamento durante a infusão rápida pode ser uma explicação.

Assim, o conceito da reserva de repolarização sugere que administrar um bloqueador I_{kr} (ex: quinidina, sotalol) para a conversão da fibrilação atrial de uma

TABELA I
FATORES DE RISCO PARA A TORSADES DE POINTES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

Sexo feminino
Hipocalemia, hipomagnesemia
Bradicardia
Uso de diurético
Altas doses ou concentrações das drogas (exceção: quinidina)
Conversão recente de fibrilação atrial
Insuficiência cardíaca congestiva ou hipertrofia cardíaca
Infusão intravenosa rápida
ECG de base: *QT aumentado
* Labilidade da onda T
ECG durante a droga: *QT muito aumentado
* Labilidade da onda T
* Mudanças na morfologia da onda T
Síndrome do QT longo congênito

Nenhum destes riscos foi rigorosamente validado, embora alguns (especialmente o sexo feminino) pareçam quase inquestionáveis.

*Identificados no estudo de Houltz e col.¹⁸

mulher com um defeito discreto nos genes que codificam o I_{ks} , com hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, terapia diurética e hipocalcemia, pode representar um risco consideravelmente maior que para um homem com fibrilação atrial isolada e sem nenhuma medicação, com ritmo sinusal no momento da instituição da terapia. Ainda não se sabe se essa diferença é suficientemente grande para permitir, por exemplo, a seleção de quais pacientes requerem hospitalização para a iniciação de tal terapia.

OLHANDO PARA O FUTURO

Uma implicação dos dados apresentados por Houltz e col.¹⁸ é que existem mais informações a serem retiradas da análise das mudanças na morfologia da onda T durante o tratamento com o bloqueador I_{kr} . Existe uma razão para acreditar que estas mudanças, provavelmente refletindo o modo como produzem a heterogeneidade da repolarização, podem ter algum valor para a *torsades de pointes*, e talvez também para outras arritmias que se desenvolvem em consequência da heterogeneidade do tempo de repolarização. Estudos adicionais nessa área terão que esperar o desenvolvimento e a validação de técnicas que não sejam simplesmente oculares para avaliar as mudanças numa derivação eletrocardiográfica, e sim métodos computadorizados para analisar as mudanças no QT ocorridas durante o tratamento com os medicamentos.

O conceito da reserva de repolarização também é consistente com a noção de uma predisposição genética para a *torsades de pointes*. Múltiplos locus genéticos nos quais as mutações causam as diversas formas congênitas da síndrome do QT longo já foram identificados⁴⁶.

Atualmente têm sido relatados casos de pacientes nos quais essas mutações raras existem mas parecem funcionalmente sem importância até que o paciente receba uma droga que aumente a duração do potencial de ação^{47,48}. Esse fenômeno, que notamos em nossas séries originais de quinidina, é totalmente consistente com a idéia da redução da reserva de repolarização como fator de risco para a *torsades de pointes*; ou seja, uma diminuição genética da reserva de repolarização que é clinicamente insignificante até que o paciente seja desafiado por outros fatores. É importante considerar que as anormalidades genéticas que predispõem os pacientes à *torsades de pointes* não precisam ser confinadas aos genes que sofrem mutações na síndrome do QT longo, mas podem incluir anormalidades no controle da expressão de canais iônicos ou outros genes.

Em resumo, como todos os estudos bem conduzidos, o relato de Houltz e col.¹⁸ fornece novas informações e ao mesmo tempo levanta novas questões. No mínimo, parece razoável que se deixe de usar o termo "idiossincrásica" para descrever a reação adversa ao medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Selzer A. Wray H W. Quinidine syncope, paroxysmal ventricular fibrillations occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964; 30: 17.
- Zwilling L. Über die magnesium wirkung auf das herz. *Klin Wochenschr* 1935; 40: 1429-33.
- Lown B. Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-40.
- Roden D M. Woosley R L. Primm R K. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986; 111: 1088-93.
- Hohnloser S H. Woosley R L. Sotalol. *N Engl J Med* 1994; 331: 31-8.
- Ellenbogen K A. Stambler B S. Wood M A. et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-6.
- Stambler B S. Wood M A. Ellenbogen K A. et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 1613-21.
- Waldo A L. Camm A J. DeRuyter H. et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
- D'Aloncourt C N. Zierhut W. Luderitz B. "Torsade de pointes" tachycardia: Re-entry or focal activity? *Br Heart J* 1982; 48: 213-6.
- Antzelevitch C. Sun Z Q. Zhang Z Q. et al. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1836-48.
- Pertsov A M. Davidenko J M. Salomonsz R. et al. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res* 1993; 72: 631-50.
- El-Sherif N. Caref E B. Yin H. et al. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 1996; 79: 474-92.
- Hii J T. Wyse D G. Gillis A M. et al. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86: 1376-82.
- Day C P. McComb J M. Campbell R W F. QT dispersion:

- an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4.
- 15 Bauman J L. Bauernfeind R A. Hoff J V. et al. Torsades de pointes due to quinidine: observations in 31 patients. *Am Heart J* 1984; 107: 425-30.
 - 16 Makkar R R. Fromm B S. Steinman R T. et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-7.
 - 17 Carlsson L. Abrahamsson C. Andersson B. et al. Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early after depolarizations. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 2186-93.
 - 18 Houltz B. Darpo B. Edvardsson N. et al. Electrocardiographic and clinical predictors of torsades de pointes induced by almokalant infusion in patients with chronic atrial fibrillation or flutter. A prospective study. *PACE* 1998; 21.
 - 19 Hartel G. Louhija A. Konttinen A. et al. Value of quinidine in maintenance of sinus rhythm after electric conversion of atrial fibrillation. *Br Heart J* 1970; 32: 57-60.
 - 20 Faber T S. Zehender M. Van de Loo A. et al. Torsade de pointes complicating drug treatment of low-malignant forms of arrhythmia: four case reports. *Clin Cardiol* 1994; 17: 197-202.
 - 21 Arstall M A. Hii J T. Lehman R G. et al. Sotalol-induced torsade de pointes: management with magnesium infusion. *Postgrad Med J* 1992; 68: 289-90.
 - 22 Hohnloser S H. Van de Loo A. Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 852-8.
 - 23 Choy A M J. Darbar D. Dell'Orto S. et al. Increased sensitivity to QT prolonging drug therapy immediately after cardioversion to sinus rhythm. *Circulation* 1996; 94: 1202. (Abstract).
 - 24 Turgeon J. Daleau P. Bennett P B. et al. Block of I_{Ks} , the slow component of the delayed rectifier K^+ current, by the diuretic agent inadapamide in guinea pig myocytes. *Circ Res* 1994; 75: 879-86.
 - 25 Turgeon J. Lessard E. Bussiere S. et al. Diuretics potentiate monophasic action potential prolonging effects of class III antiarrhythmic drugs in isolated guinea pig hearts. *Circulation* 1994; 90: Oct. suppl.
 - 26 Scott W A. Dick M. Two: one atrioventricular block in infant with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1409-10.
 - 27 Garson A J. Dick M. Fournier A. et al. The long syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 1993; 87: 1866-72.
 - 28 Carmeliet E. Use-dependent block and use-dependent unblock of the delayed rectifier K^+ current by almokalant in rabbit ventricular myocytes. *Res* 1993; 73: 857-68.
 - 29 Jurkiewicz N K. Sanguinetti M C. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent: specific block of rapidly activating delayed rectifier K^+ current by dofetilide. *Circ Res* 1993; 72: 75-83.
 - 30 Sanguinetti M C. Jurkiewicz N K. Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current: differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990; 96: 195-215.
 - 31 Woosley R L. Chen Y. Freiman J P. et al. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269: 1532-6.
 - 32 Roy M L. Dumaine R. Brown A M. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating histamine terfenadine. *Circulation* 1996; 94: 817-23.
 - 33 Carlsson L. Amos G J. Andersson B. et al. Electrophysiological characterization of the prokinetic agents cisapride and mosapride in vivo and in vitro implications for proarrhythmic potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 220-7.
 - 34 Lee K S. Ibutilide, a new compound with potent class III antiarrhythmic activity, activates a slow inward Na^+ current in guinea pig ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 99-108.
 - 35 Yang T. Snyders D J. Roden D M. Ibutilide, a methanesulfonanilide antiarrhythmic, is a potent blocker of the rapidly-activating delayed rectifier K^+ current (I_{kr}) in At-1 cells: concentration-, time-, voltage-, and use-dependent effects. *Circulation* 1995; 91: 1799-806.
 - 36 Yang T. Roden D M. Extracellular potassium modulation of drug block of I_{kr} : implications for torsades de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996; 93: 407-11.
 - 37 Yang T. Snyders D J. Roden D M. Discordance between I_{kr} block and torsades de pointes. *Circulation* 1997; 96: 1554.
 - 38 Sanguinetti M C. Jiang C. Curran M E. et al. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the I_{kr} potassium channel. *Cell* 1995; 81: 299-307.
 - 39 Carlsson L. Abrahamsson C. Andersson B. et al. Proarrhythmic effects of the class III agent almokalant: importance of infusion rate, QT dispersion, and early afterdepolarizations. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 2186-93.
 - 40 Monahan B P. Ferguson C L. Killeavy E S. et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264: 2788-90.
 - 41 Wysowski D K. Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 290-1.
 - 42 Hohnloser S H. Arendts W. Quart B. et al. Incidence, type, and dose-dependence of proarrhythmic events during sotalol therapy in patients treated for sustained VT/VF. *PACE* 1992; 15: 551.
 - 43 Rautaharju P M. Zhou S H. Wong S. et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992; 8: 690-5.
 - 44 Kääb S. Nuss H B. Chiamvimonvat N. et al. Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes

- from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1996; 78: 262-73.
- 45 Kass R S. Freeman L C. Potassium channels in the heart: cellular, molecular, and clinical implications. *Trends Cardiovasc Med* 1993; 3: 149-59.
- 46 Roden D M. Lazzara R. Rosen M R. et al. Multiple mechanisms in the long QT syndrome: current knowledge, gaps and future directions. *Circulation* 1996; 94: 1996-2012.
- 47 Napolitano C. Priori S G. Schwartz P J. et al. Identification of a long QT syndrome molecular defect in drug-induced torsades de pointes. *Circulation* 1997; 96: I-211. (Abstract).
- 48 Schultz-Bahr E. Haverkamp W. Hordt M. et al. Do mutations in cardiac ion channel genes predispose to drug-induced (acquired) long QT syndrome? *Circulation* 1997; 96: I-211. (Abstract).