

Dispersão do QT: seu significado clínico

Roberto Sá¹ e Claudia Perez²

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (RJ), Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

*"It is a capital mistake to theorize before one has data."
Sherlock Holmes*

Palavras-chave: Repolarização ventricular, Dispersão do QT, Arritmias ventriculares

Resumo

Tem havido nos últimos anos um crescente interesse na utilização de meios não-invasivos para identificar pacientes com alto risco de desenvolver arritmias ventriculares malignas e morte súbita. Um dos mais importantes fatores na gênese de arritmias ventriculares graves parece ser a recuperação da excitabilidade ventricular. Recentemente discute-se que, se o intervalo QT em derivações individuais reflete a atividade elétrica regional do miocárdio, a diferença do intervalo QT nas 12 derivações do ECG convencional representaria a medida da não-homogeneidade da repolarização ventricular. Apesar de diversos estudos terem demonstrado significativa dispersão do intervalo QT em pacientes com arritmias ventriculares associadas a diversas situações clínicas e cardiopatias, o método ainda não é aceito em consenso como estratificador de risco e a sua utilidade clínica permanece em debate.

Introdução

Nos últimos anos tem havido um crescente interesse em se focalizar meios não-invasivos para identificar pacientes com alto risco de desenvolver arritmias ventriculares malignas e morte súbita. Por muitos anos tem-se tentado, através do eletrocardiograma convencional de 12 derivações, definir parâmetros que possam prever esses tipos de eventos fatais.

Um dos fatores mais importantes na gênese de arritmias ventriculares graves parece ser a recuperação da excitabilidade ventricular, particularmente em pacientes com síndrome do QT longo, adquirida ou congênita. A medida do intervalo QT tem sido utilizada rotineiramente para esta avaliação. No entanto, a falta de uma abordagem sistemática e padronizada para a medida do intervalo QT, sua correção para variações da frequência cardíaca e diversas outras dificuldades técnicas têm resultado em uma ampla variação na sensibilidade e especificidade para prever arritmias ventriculares¹.

A distinção entre o que seria o prolongamento "bom" do intervalo QT (efeito antiarrítmico) e o prolongamento "ruim" (efeito pró-arrítmico) constitui importante aspecto clínico. Este questionamento representou a base para o desenvolvimento do conceito de dispersão do QT².

Discute-se que se o intervalo QT em derivações individuais reflete a atividade elétrica regional do miocárdio ventricular; a diferença entre os intervalos QT nas 12 derivações poderia fornecer uma melhor medida da não-homogeneidade da repolarização ventricular³. Variações significativas do intervalo QT entre as 12 derivações eletrocardiográficas já são conhecidas há muitos anos⁴. O elo entre a dispersão dos tempos de recuperação ventricular e o desenvolvimento de arritmias cardíacas foi demonstrado experimentalmente na década de 60 por Han et al.^{5,6}. Nos anos 70, Allessie et al. estudaram o papel da dispersão da repolarização entre sítios de tecidos vizinhos, na

1. Chefe do Setor de Arritmias e Eletrofisiologia Clínica do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (RJ)

Médico do Setor de Arritmias do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

2. Médica da Unidade Coronária do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (RJ)

Médica do Setor de Arritmias do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

indução de arritmias reentrantes por estímulos prematuros, em átrio de coelho perfundido isolado⁷, porém somente em 1990 foi realmente proposta a aplicação clínica da chamada “dispersão do intervalo QT”⁸. Desde então, este parâmetro tem sido investigado em diferentes doenças cardiovasculares e condições clínicas, procurando demonstrar a habilidade do método em prever o aparecimento de arritmias ventriculares e de morte súbita.

Medidas do intervalo e da dispersão do QT

Praticamente todos os trabalhos envolvendo a medida do intervalo QT preconizam que o mesmo deva ser medido do início do complexo QRS ao final da onda T. O final da onda T é definido como o ponto em que a onda T retorna à linha de base isoeletrica. Em caso de onda U visível, o final da onda T é definido como o nadir entre a onda T e a onda U.

A precisão da medida da dispersão do QT é determinada pela precisão com que é feita a medida do intervalo QT em derivações individuais. A dispersão do QT é definida como a diferença entre o mais longo (máximo) e o mais curto (mínimo) intervalo QT, em quaisquer duas das 12 derivações do ECG convencional (QT max - QT min), objetivando detectar diferenças na ativação e recuperação ventricular regional. Tendo em vista que a ativação e a recuperação regional do miocárdio ventricular podem variar entre diferentes ciclos cardíacos, parece ser mandatório para a avaliação da dispersão do QT, o uso de registro simultâneo das 12 derivações eletrocardiográficas. No entanto, na prática usa-se mais comumente o registro de ECG com derivações sequenciais para esta análise⁹.

No sentido de evitar aumentos da dispersão do QT devido a anormalidades da condução intraventricular (Síndrome de W.P.W., bloqueios de ramo, etc), pacientes com QRS de duração prolongada devem ser excluídos desta avaliação¹.

A situação ideal na utilização da fórmula QT max - QT min, é se ter um ECG de 12 derivações com uma onda T bem definida em cada derivação (ver exemplo de medidas na Figura 1). Infelizmente isto muitas vezes não ocorre, e o problema reside exatamente na determinação precisa do final da onda T. Relacionado ou não com o fato de as medidas serem executadas manualmente por um observador experiente ou por algoritmo automático computadorizado, a fonte principal de erro resulta basicamente do padrão morfológico específico da onda T, da baixa amplitude do sinal da onda T, das fusões da onda T com onda U, e nas frequências

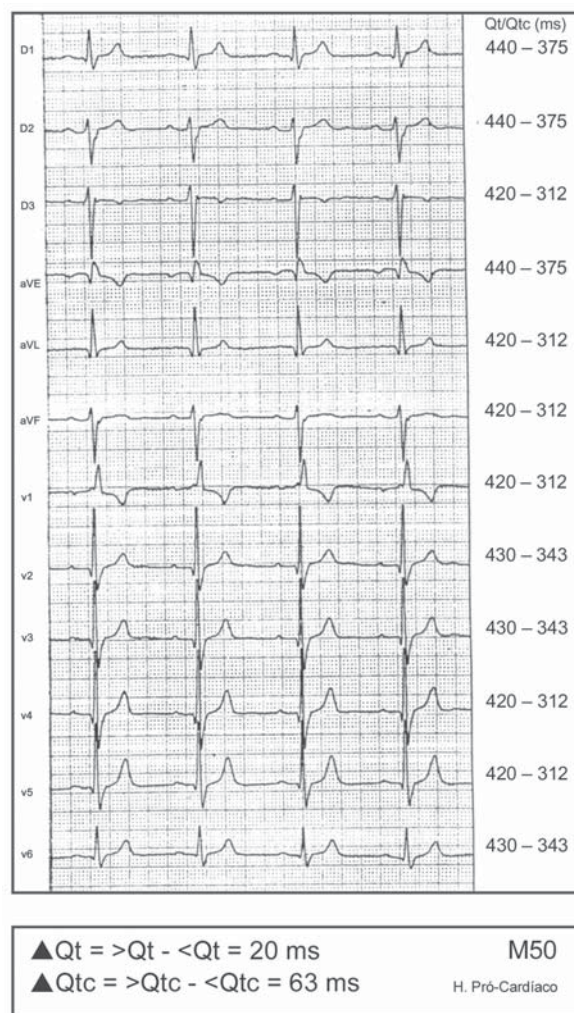


Figura 1

Exemplo de ECG com 12 derivações simultâneas. Medidas dos intervalos QT, QTc e da dispersão do QT e QTc.

cardíacas elevadas, fusões da onda T com onda P¹⁰. Em diversas situações torna-se praticamente impossível separar o final da onda T com a onda U. Todos os métodos disponíveis são imprecisos para certos padrões de fusão T-U; por exemplo, quando a onda T está achatada ou invertida e a onda U está aumentada, padrão geralmente observado em severa hipocalcemia¹¹ (Figura 2).

Quando for impossível se medir o final da onda T em uma determinada derivação, esta deve ser excluída da análise, ocorrendo com maior frequência nas derivações aVR e aVL. A magnitude da dispersão do intervalo QT é influenciada pelo número das derivações utilizadas, mas também das que são eliminadas. Com o objetivo de padronizar as medidas da dispersão do QT e de minimizar os problemas decorrentes da eliminação de derivações, tem sido proposto medir a dispersão do QT como a diferença máxima entre os intervalos QT em 3 derivações consideradas semelhantes às derivações

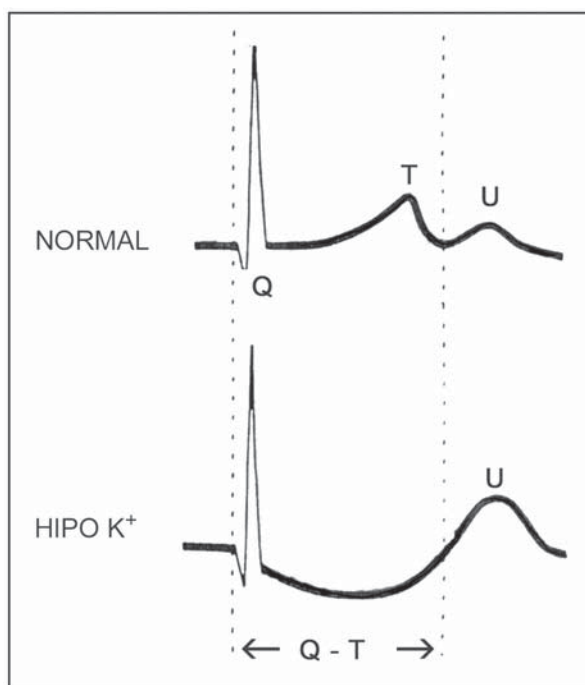


Figura 2

Padrões do QRS, Onda T e U. Observar a impossibilidade de definir o final da onda T no caso abaixo de hipocalenia.

ortogonais, que seriam aVF, DI e V2, pois refletem diferentes locais do miocárdio em 3 planos distintos⁹. Outra proposta como uma regra de aproximação, seria utilizar um mínimo de 9 derivações, incluindo nunca menos de 4 derivações precordiais¹⁰. Em determinadas situações, consegue-se observar a dinâmica da dispersão do QT na mesma derivação, o que pode ser visto na Figura 3.

O intervalo QT sofre a influência da frequência cardíaca, sendo a fórmula de Bazett ($QT_c = QT / \sqrt{R-R}$)¹² utilizada como fator de correção em diversos estudos. Por outro lado, tem sido demonstrado em estudos clínicos com registros de ECG^{13,14}, em trabalhos com estimulação ventricular programada¹⁵ e em estudos experimentais com registros de potencial de ação monomórfico, que a dispersão da repolarização ventricular não se modifica significativamente com alterações da frequência cardíaca¹⁶. Malik et al.¹⁷ sugeriram recentemente que se deve dar preferência à medida da dispersão do intervalo QT do que à dispersão do QT_c .

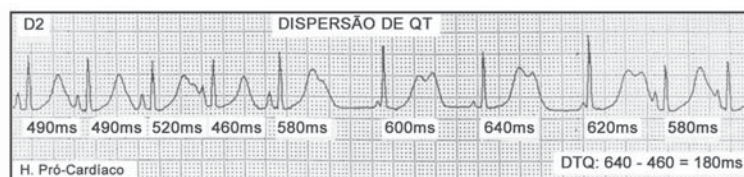


Figura 3

Dinâmica da dispersão dos intervalos QT na mesma derivação (D2).

Entendendo a dispersão do QT

Estudos eletrocardiográficos mais detalhados têm sido conduzidos, sugerindo que em vez de heterogeneidade regional da repolarização miocárdica, diferentes projeções da alça tridimensional da onda T em derivações individuais do ECG são responsáveis pelas possíveis diferenças encontradas na duração do intervalo QT de uma derivação para outra^{18,19}.

Atualmente está bem estabelecido que um elo direto entre a heterogeneidade da repolarização miocárdica e a dispersão do QT não existe. No entanto, parece existir um elo indireto, ou seja, diversas anormalidades da repolarização ventricular, e não apenas as que levam à heterogeneidade regional, modificam a alça vectorcardiográfica da onda T, alterando a morfologia da onda T e dificultando a identificação do seu final. Todos estes aspectos parecem combinar na observação do aumento da dispersão do QT, tornando-a uma medida muito indireta e grosseira das anormalidades da repolarização ventricular¹⁰. Observe a alça da onda T na Figura 4 e como a sua projeção faz variar bastante a morfologia da onda T.

A dinâmica da alça de T e suas diversas projeções nas derivações individuais do ECG parecem ser o

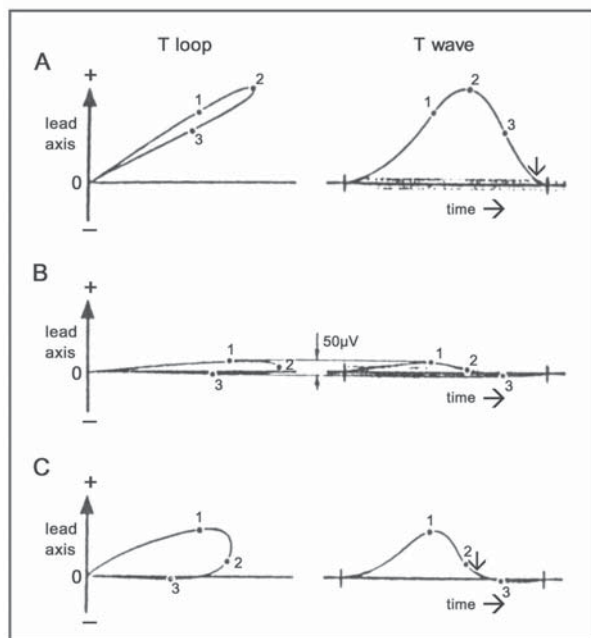


Figura 4

Projeções das alças da onda T em uma derivação hipotética, mostrando como o tamanho e a duração da onda T dependem da projeção de sua alça vectorcardiográfica.

verdadeiro mecanismo de base da dispersão do QT. No entanto, anormalidades da alça de T têm sido consideradas relevantes preditores de risco^{20,21}, permitindo que se afirme que mesmo as medidas indiretas das anormalidades da alça da onda T podem ter um valor potencial informativo¹⁰.

Estudos clínicos da dispersão do QT

Nos Indivíduos Normais

Em uma revisão de 51 estudos¹⁰, 40 deles relatados nos últimos 7 anos, nos quais a dispersão do QT foi medida em um total de 8455 indivíduos sadios (controle), de diversas idades, incluindo 3 grandes estudos com crianças saudáveis, os valores médios da dispersão do QT foram de $10,5\text{ms} \pm 10,0\text{ms}$ a $71\text{ms} \pm 7\text{ms}$.

A grande variabilidade de valores normais encontrada nos diferentes trabalhos parece ser devida a dificuldades nas medidas e pela pobre reprodutibilidade das técnicas de abordagem. Conseqüentemente, não é possível propor-se nenhuma distinção consciente entre valores normal e anormal. Apenas os valores grosseiramente aumentados da dispersão do QT ($>100\text{ms}$) podem ser aceitos como prova de uma repolarização substancialmente alternada. Diferenças na dispersão do QT quanto à idade e ao sexo são também pequenas e praticamente sem relevância clínica¹⁰.

Na Doença Arterial Coronariana

Estudos experimentais mostram que a isquemia miocárdica aumenta a dispersão do tempo de recuperação. Em corações de coelho perfundidos isoladamente, Gottwald et al.²² demonstraram que a isquemia aguda produzia aumento significativo na dispersão do tempo de recuperação, e que este aumento era mais pronunciado em locais que apresentavam irregularidades histológicas, tais como tecido adiposo, conectivo, ou vasos. Estas observações podem explicar o aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento de arritmias em corações com múltiplos infartos, na senilidade, na pós-miocardite e em diversas outras doenças.

Diversos estudos²³⁻²⁵ encontraram correlação entre a dispersão do QT e as medidas indiretas do tamanho do infarto, como a fração de ejeção e o número de infartos. Na maioria dos trabalhos, valores elevados de dispersão do QT foram observados no IAM de parede anterior quando comparado com IAM em outras localizações.

A dinâmica do intervalo QT na fase aguda do infarto do miocárdio parece ser diferente entre pacientes com e sem terapia trombolítica. Diversos estudos demonstraram que a revascularização após trombólise ou angioplastia coronariana diminuiu significativamente a dispersão do QT.

Evidência convincente da influência do sucesso da reperfusão após IAM na dispersão do QT foi dada pelos estudos TEAM-2²⁴ e TEAM-3²⁵. A associação da dispersão do QT com o grau de perfusão foi independente da idade, do sexo, da terapia medicamentosa, do tamanho do infarto e do número de derivações medidas no ECG. Diversos autores relataram a diminuição da dispersão do QT após o sucesso da angioplastia^{26,27}.

Em pacientes com passado de IAM e indução de taquicardia ventricular (TV) monomórfica durante estudo eletrofisiológico (EEF), a dispersão do QT foi maior do que naqueles sem indução²⁸.

Mais recentemente, Zareba et al.²⁹ demonstraram que a dispersão do QT não estava significativamente aumentada em pacientes com passado de IAM e que vieram a sofrer morte de origem cardíaca; em trabalho também de 1994, os mesmos autores encontraram resultado contrário, mostrando significância na dispersão do QT ao comparar vítimas de morte arritmica e sobreviventes³⁰. Semelhante a outros parâmetros com aplicação clínica em potencial, apenas aumentos grosseiros da dispersão do QT no pós-IAM podem ser considerados como indicativos de maior risco.

Na Insuficiência Cardíaca e na Disfunção do VE

Cerca de 35% a 59% dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica morrem subitamente, sem evidências de deterioração do seu quadro clínico ou hemodinâmico³¹.

A insuficiência cardíaca (IC) pode desenvolver anormalidades na repolarização ventricular através de diversos mecanismos. Primeiro, o estado de sobrecarga do coração pode diretamente exacerbar a heterogeneidade eletrofisiológica³². A dilatação ventricular no coração isolado de coelho demonstrou poder aumentar a dispersão da refratariedade independentemente da pressão de perfusão coronariana e a duração do ciclo³³. A disfunção autonômica também tem sido correlacionada com a dispersão do QT³⁴ em pacientes pós-IAM com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Múltiplos estudos relataram aumento da dispersão do QT em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção ventricular de diferentes etiologias^{35,36}.

Em um amplo estudo, 714 de 1518 pacientes com ICC, catalogados no DIAMOND-CHF (*Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study*)³⁷, foram acompanhadas por pelo menos 1 ano. Uma análise multivariada demonstrou que nem a dispersão do QTc nem a do QT estavam associadas ao aumento de mortalidade.

Na Hipertensão Arterial e na Hipertrofia Ventricular Esquerda

Inúmeros estudos têm examinado diversos índices de repolarização ventricular no ECG em pacientes com hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda (HVE), bem como em hipertrofia ventricular de diferentes etiologias^{35,38}. Quase todos os autores relatam aumento da dispersão do QT em pacientes com HVE com ampla superposição de valores em indivíduos normais^{39,40}. Alguns estudos relatam, inclusive, aumento na dispersão do QT em pacientes hipertensos comparados com controles sadios, independente da presença ou não de HVE⁴¹. Tem sido relatada uma correlação significativa entre a dispersão do QT e o índice de massa ventricular esquerda em pacientes hipertensos⁴². Diminuição da dispersão do QT após sucesso no tratamento anti-hipertensivo tem sido descrito^{43,44}.

Não existem dados conclusivos sobre o valor prognóstico da dispersão do QT em pacientes hipertensos com HVE. Diversos grupos têm estudado a dispersão do QT em indivíduos com HVE resultantes de treinamento físico, e os resultados relatados têm sido contraditórios. Jordaens et al.⁴⁵ foi provavelmente o único grupo que relatou algum significado prognóstico na dispersão do QT em atletas com HVE. A dispersão do QT foi significativamente diferente apenas nos atletas com arritmia ventricular maligna.

Na Cardiomiopatia Hipertrofica e na Displasia do VD

O valor de marcadores eletrocardiográficos e eletrofisiológicos para a estratificação de risco em pacientes com cardiomiopatia hipertrofica (CMPH) ainda não está estabelecido. Desde 1987, Watson et al.⁴⁶ observaram que pacientes com CMPH e arritmia ventricular sustentada induzida durante EEF apresentavam diferença significativa entre os períodos refratários efetivos no apex e no trato de saída do ventrículo direito. Esta dispersão da refratariedade não era observada nos casos de CMPH sem indução de arritmias ventriculares sustentadas.

Em publicação recente do estudo realizado pelo *French Cardiomyopathy Working Group*⁴⁷ em 201

indivíduos com genótipo familiar de CMPH, geneticamente afetados com HVE (n=56) apresentavam um significativo aumento da dispersão do QT em comparação com os indivíduos geneticamente afetados sem HVE (n=41), enquanto ambos os grupos tinham maior dispersão do QT do que indivíduos não-afetados geneticamente (60ms±35ms, 35ms±17ms, e 49ms±20ms, respectivamente, p<0,05 entre os grupos). No entanto, os valores são clara e amplamente sobrepostos. Não há evidência para sustentar nenhum valor prognóstico da dispersão do QT em pacientes com CMPH. Yamanari et al. relataram que a dispersão do QTc na CMPH dependia da presença de isquemia miocárdica detectada por cintilografia miocárdica de estresse com talium⁴⁸.

A displasia ventricular direita arritmogênica (DVDA), hoje chamada de cardiomiopatia arritmogênica ventricular direita, é uma doença rara, que substitui as fibras miocárdicas normais por tecido fibro-adiposo, apresentando grave risco potencial de desenvolver TV sustentada e evoluir para morte súbita. Em 1999 tivemos a oportunidade de apresentar trabalho no 48º Congresso do American College of Cardiology⁴⁹ sobre o valor preditivo da dispersão do QT para morte súbita na DVDA. A dispersão do QT mostrou-se significativamente prolongada nos pacientes com DVDA quando comparado com o grupo-controle, porém o valor preditivo para detectar pacientes de risco foi baixo.

Na Síndrome do QT Longo Congênita e Adquirida

Pacientes com síndrome do QT longo congênito (SQTL) apresentam significativo aumento do risco de desenvolver taquiarritmias malignas. Semelhante a outros parâmetros de repolarização ventricular, a dispersão do QT foi inicialmente testada em pacientes com síndrome do QT longo.

Incluindo o relato inicial de Day et al.⁵⁰, após 1990 poucos trabalhos científicos se dedicaram a avaliar os valores e o significado clínico da dispersão do QT na síndrome do QT longo. Nosso grupo, em 1998, publicou estudo⁵¹ analisando através do Holter a dispersão do QT na SQTL, mostrando ampla variabilidade dos intervalos QTc nas 24h, menor adaptabilidade do intervalo QT às flutuações dos ciclos cardíacos e significativa dispersão da repolarização ventricular nas 24h, confirmando a existência de importante alteração na vulnerabilidade ventricular nesses pacientes. A Figura 5 ilustra um caso de uma menina de 8 anos de idade com SQTL e importante dispersão do QT que desenvolveu *torsades de pointes*.

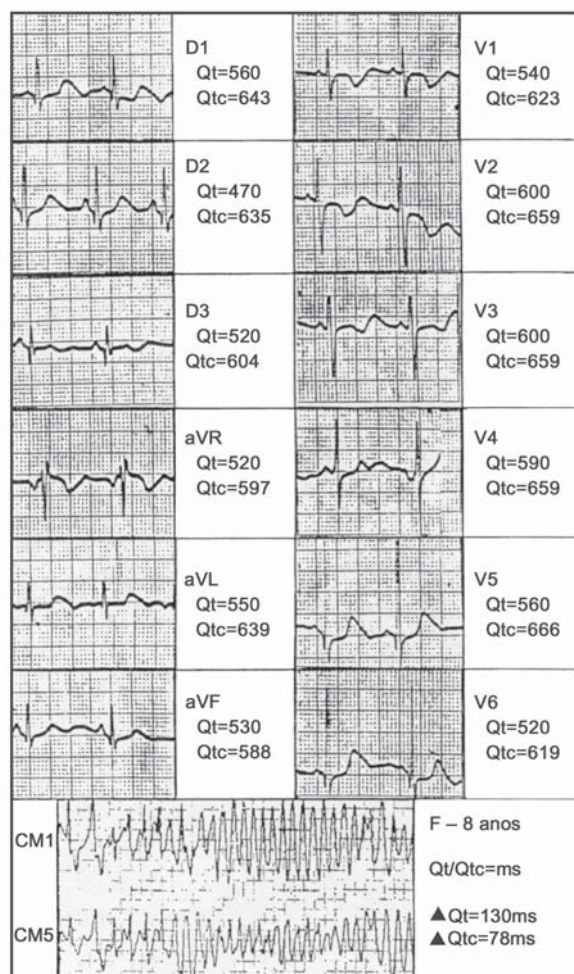


Figura 5

ECG de 12 derivações de uma menina de 8 anos com SQ-TLC, mostrando aumento dos intervalos QT e da dispersão do QT. Traçado inferior mostra TV polimórfica tipo *torsades de pointes*.

Priori et al.⁵² demonstraram que pacientes com SQ-TLC, que não respondiam à terapêutica com betabloqueadores, apresentavam significativa maior dispersão da repolarização do que aqueles que respondiam ao tratamento (sensibilidade de 80% e especificidade de 82%).

Estudos experimentais têm demonstrado que a taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsades de pointes* é devida à combinação de ações entre pós-potenciais precoces e o aumento no tempo de recuperação ventricular. No entanto, ainda não existe definição quanto ao grau de aumento do intervalo QT que realmente deva ser considerado um sinal de alarme para o desenvolvimento de arritmia ventricular considerada de alto risco.

A quinidina reconhecidamente aumenta a dispersão do QT e isto parece ter algum valor preditivo para o desenvolvimento de *torsades de pointes* durante a terapia quinidínica. De uma maneira geral acredita-se que, diferente da quinidina, provavelmente o sotalol e a amiodarona não alteram significativamente a dispersão do QT. Mesmo um aumento da dispersão do QT devido à amiodarona não seria um preditor de *torsades de pointes* na maioria dos casos¹⁰. A Figura 6 mostra um traçado de uma paciente que tomou 800mg de quinidina, produzindo grande prolongamento do intervalo QT e desenvolvendo *torsades de pointes*.

Uma vez que o aumento substancial na dispersão do QT significa muitas vezes uma seqüência bastante anormal da repolarização ventricular e um distúrbio significativo na alça da onda T; parece seguro concluir que a anormalidade, em vez de simplesmente do retardo da repolarização, seria o

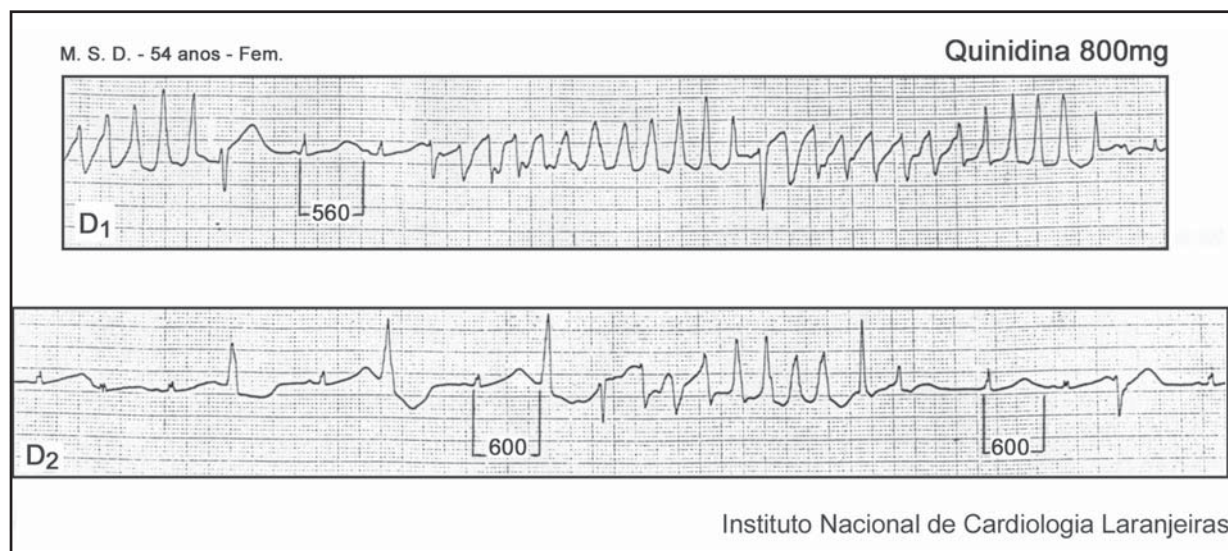


Figura 6

Intoxicação quinidínica. Detalhes no texto.

fator de risco real para desenvolvimento de *torsades de pointes*.

A presença de distúrbios eletrolíticos, particularmente hipocalcemia e hipomagnesemia, isolados ou em combinação com drogas que aumentam a dispersão do QT, teriam efeito agravante em predispor ao aparecimento de arritmias ventriculares graves.

Existe uma situação que ainda requer maiores investigações para definir o seu real significado. Trata-se do aumento do intervalo QT e, portanto, da dispersão do QT no batimento pós-extra-sistólico que aparece em determinadas situações, sugerindo potencial de risco arritmogênico. A Figura 7 mostra este fenômeno com bastante clareza.

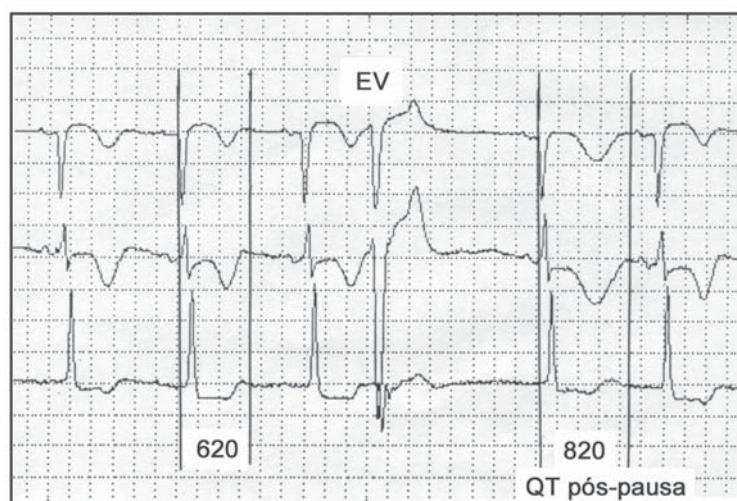


Figura 7

Traçado de Holter mostrando nítido prolongamento do intervalo QT após extra-sístole ventricular. Comentário no texto.

Conclusões

A quantidade de estudos evidenciando a associação entre o aumento da dispersão do QT e a progressão de diversas doenças, o aumento de risco, as pró-arritmias, etc aponta o valor potencial de se extraírem informações úteis sobre a morfologia dos sinais eletrocardiográficos da repolarização ventricular.

A avaliação da dispersão do QT parece ser um passo pequeno na direção correta, mas que vale a pena ser tentado até termos encontrado melhores indicadores das alterações da repolarização ventricular.

A medida de uma dispersão bastante ampla, ou seja, com valor proposto arbitrariamente de

100ms, deve merecer importância e interesse, pois certamente indica que o processo de repolarização encontra-se altamente comprometido.

Referências bibliográficas

1. Faber TS, Zehender M, Just H. Clinical utility of QT interval dispersion assessed in the 12-lead electrogram. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1997;3:377-80.
2. Camm AJ (ed). *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias*. [Preface]. In: Malik M, Batchvarov V. QT Dispersion. Vol 12. New York: Futura; 2000.
3. Schwartz PJ, Periti M, Milliani A. The long QT syndrome. *Am Heart J* 1975;89:378-90.
4. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952;6:378-88.
5. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44-48.
6. Han J, Millet D, Chizzonitti B, Moe GK. Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate. *Am Heart J* 1966;71:481-87.
7. Allesie MA, Borke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes. *Cir Res* 1976;39:168-77.
8. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-44.
9. Elming H, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Malik M. Measurement of QT interval dispersion. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1997;3:372-76.
10. Malik M, Batchvarov V. QT Dispersion. In: Camm AJ (ed). *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias*. Vol 12. New York: Futura; 2000.
11. Kautaner J, Malik M. QT dispersion and its clinical utility. *PACE* 1997;20:2625-640.
12. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-67. In: Elming H, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Malik M. Measurement of QT interval dispersion. *Cardiac Electrophysiol Rev* 1997;3:372-76.
13. Vassilikos V, Psychogios A, Gopanitou-Harisi G, et al. Is QT - dispersion correction for heart rate necessary? A pacing study. [Abstract]. *Eur Heart J* 1998;19(suppl):425.
14. Ninio DM, Wuttke RD, Rudd CM, et al. QT interval dispersion is independent of heart rate. [Abstract]. *PACE* 1999;22:A36.
15. Vassallo JA, Cassidy DM, Kindwall KE, et al. Nonuniform recovery of excitability in the left ventricle. *Circulation* 1988;78:1365-372.

16. Zabel M, Woosley RL, Frana MP. Is dispersion of ventricular repolarization rate dependent? *PACE* 1997;20:2405-411.
17. Malik M, Camm A. Mystery of QTc interval dispersion. [Editorial]. *Am J Cardiol* 1997;79(15):785-87.
18. Kors JA, van Herpen G, van Bommel JH. QT dispersion as an attribute of T-Loop morphology. *Circulation* 1999;99:1458-463.
19. Malik M, Acar B, Yap Y-G, Yi G. QT dispersion does not express spatial heterogeneity of ventricular refractoriness in 12 Lead ECGs. [Abstract]. *Circulation* 1999;100(suppl I):245.
20. Zabel M, Acar B, Waktare JEP, et al. Twelve-lead T wave morphology analysis for risk stratification in post myocardial infarction patients. [Abstract]. *Circulation* 1999;100(suppl I):509.
21. Kors JA, de Bruyne MC, Hoes AW, et al. T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. *Lancet* 1998;352:601-604.
22. Gottwald E, Gottwald M, Dhein S. Enhanced dispersion of epicardial activation-recovery intervals at sites of histological inhomogeneity during regional cardiac ischaemia and reperfusion. *Heart* 1998;474-80.
23. Puljevic D, Smalcelj A, Durakovic Z, Goldner V. Effects of postmyocardial infarction scar size, cardiac function, and severity of coronary artery disease on QT interval dispersion as a risk factor for complex ventricular arrhythmia. *PACE* 1998;21:1508-516.
24. Moreno FL, Villanueva T, Karagouris LA, Anderson JL. Reduction of QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM - 2 Study Investigators. *Circulation* 1994;90:994-1000.
25. Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, Sorensen SG, for the TEAM-3 Investigators. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. *Am Heart J* 1998;135:1027-1035.
26. Kelly RF, Parillo JE, Hollenberg SM. Effect of coronary angioplasty on QT dispersion. *Am Heart J* 1997;134:399-405.
27. Choi K-J, Lee C-W, Kang DH, et al. Change of QT dispersion after PTCA in angina patients. *ANE* 1999;4:195-99.
28. Bogun F, Chan KK, Harvey M, et al. QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77(4):256-59.
29. Zareba W, Moss AJ, le Cassie S. Dispersion of ventricular repolarization and sudden cardiac death in ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; February Special Issue;48A.
30. Zareba W, Moss AJ, le Cassie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;74:550-53.
31. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al for the Captopril-Digoxin Study Group. Predictions of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-70.
32. Dean JW, Lab MJ. Arrhythmia in heart failure: role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989;1:1309-312.
33. Reiter MJ, Synhorst DP, Mann DE. Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1998;62:554-62.
34. Ogita N, Fukurami M, Shimonagata T, et al. Involvement of cardiac sympathetic nerve dysfunction in increased QT dispersion in patients with chronic heart failure. [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(suppl A):161A.
35. Yap YG, Yi G, Aytemir K, et al. Comprehensive assessment of QT dispersion in various at risk groups including acute myocardial infarction, unstable angina, hypertrophic cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, and healthy infarction. [Abstract]. *PACE* 1999;22(suppl A):38A.
36. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994;71:511-14.
37. Brendorp B, Elming H, Kober L, et al. for the DIAMOND-CHF. Prognostic implications of QT interval and dispersion in patients with congestive heart failure. [Abstract]. *PACE* 1999; 22:259.
38. Nam G-B, Lim HY, Choi K-J, et al. Delayed recovery of QT dispersion after maximal exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. [Abstract]. *PACE* 1999;22:6A.
39. Ichkhan K, Molnar J, Somberg J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79:508-11.
40. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J* 1997;18:1484-491.
41. Ozerkan F, Zoghi M, Guirgun C, et al. QT dispersion in hypertensive patients who had normal coronary angiogram with or without left ventricular hypertrophy. [Abstract]. *Eur Heart J* 1999;20(suppl):85.
42. Mayet J, Shahi M, McGratch K, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996;28:791-96.
43. Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Pose A, et al. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril. *Am J Cardiol* 1998;81:170-74.
44. Karparou EA, Vyssoulis GP, Psychogios A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension. *Am Heart J* 1998;136:765-68.

45. Jordaens L, Missault L, Pelleman G, et al. Comparison of athletes with life-threatening ventricular arrhythmias with two groups of healthy athletes and a group of normal control subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1124-128.
46. Watson RM, Schwartz JL, Maron BJ, et al. Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:761-74.
47. Jouver X, Hagege A, Charron P, et al. QT abnormalities in genetically affected subjects without left ventricular hypertrophy: a study on 201 subjects with familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(suppl A):511A.
48. Yamanari H, Fukushima K, Nakayama K, et al. Effects of myocardial perfusion abnormality and cardiac sympathetic innervations on QTc dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. [Abstract]. *Eur Heart J* 1998;19(suppl):426.
49. Fagundes MLA, Maia IG, Cruz Filho FES, et al. Predictive value of QT dispersion for sudden cardiac death in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(suppl):113A.
50. Day CP, McComb LM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-44.
51. Maia IG, Fagundes ML, Cruz Filho FES, et al. Contribuição da eletrocardiografia dinâmica pelo sistema Holter na avaliação de pacientes com síndrome congênita do QT Longo. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:49-54.
52. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval: a marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994;89:1681-689.