

Redução da Dispersão do Intervalo QTc. Potencial Mecanismo de Proteção Cardíaca do Brometo de Piridostigmina

Renata Rodrigues Teixeira de Castro, Salvador Manoel Serra, Antonio Claudio Lucas da Nóbrega

Niterói, RJ

Objetivo - A disfunção parassimpática é fator de risco independente em portadores de doença arterial coronariana, sendo a estimulação colinérgica uma opção terapêutica potencial. Neste estudo determinamos os efeitos do brometo de piridostigmina, um anticolinesterásico reversível, sobre as variáveis eletrocardiográficas de indivíduos sadios.

Métodos - Estudo duplo-cego randomizado cruzado controlado com placebo. Traçados eletrocardiográficos de 12 derivações simultâneas foram obtidos de 10 jovens sadios em repouso, antes e 2h após a administração oral de 45mg de piridostigmina ou placebo.

Resultados - A piridostigmina aumentou os intervalos RR (pré: 886 ± 27 ms vs pós: 1054 ± 37 ms) e diminuiu a dispersão do QTc (pré: 72 ± 9 ms vs pós: 45 ± 3 ms), sem alterar as outras variáveis eletrocardiográficas (segmento PR, intervalo QT, QTc e dispersão de QT).

Conclusão - A bradicardia e a redução da dispersão do QTc induzidas pela piridostigmina poderão representar efetivamente mecanismos de proteção, caso estes resultados sejam reproduzidos em portadores de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Sistema nervoso autônomo, dispersão de QTc, piridostigmina

As doenças cardiovasculares representam um dos maiores problemas de saúde no mundo industrializado¹, inclusive no Brasil². Nos Estados Unidos, 1,5 milhão de pessoas sofrem anualmente de infarto agudo do miocárdio, ou seja, a cada 20s um paciente tem um infarto agudo do miocárdio¹. Portanto, faz-se cada vez mais necessária a identificação e o controle, não só dos fatores de risco para o desenvolvimento do processo aterosclerótico, mas assim como das condições que aumentam a mortalidade de pacientes já portadores de cardiopatia, como por exemplo aqueles com infarto agudo do miocárdio.

A hipoatividade do ramo parassimpático do SNA, identificada pela redução da variabilidade da frequência cardíaca, constitui um fator de risco independente em pacientes após infarto agudo do miocárdio^{3,4}. Odemuyua e cols.⁵ relataram que a baixa variabilidade da frequência cardíaca, quando comparada à reduzida fração de ejeção do ventrículo esquerdo, possui um poder preditivo semelhante para mortalidade global. Por outro lado, a baixa variabilidade da frequência cardíaca revelou-se melhor preditor para morte súbita e eventos arrítmicos do que a fração de ejeção nos seis primeiros meses após o infarto agudo do miocárdio⁵.

Embora seja reconhecida a importância clínica da hiperatividade simpática e de seu tratamento nas doenças cardiovasculares⁶, raros são os estudos que avaliaram alternativas terapêuticas para a baixa atividade vagal. O brometo de piridostigmina é um agente anticolinesterásico que provoca efeito parassimpaticomimético por aumentar a concentração de acetilcolina endógena. Esta droga é amplamente utilizada em pacientes com miastenia grave com o objetivo de aumentar a concentração de acetilcolina na placa motora e, assim, reduzir o déficit de força muscular.

Desenvolvemos atualmente uma linha de pesquisa, que tem como objetivo avaliar de forma sistemática os efeitos da administração do brometo de piridostigmina sobre o sistema cardiovascular e seu potencial papel na correção da hipoatividade vagal. O objetivo específico do presente estudo foi investigar os efeitos da administração do brometo de piridostigmina sobre as variáveis eletrocardiográficas de indivíduos jovens sadios durante o repouso.

Universidade Federal Fluminense - Niterói e Hospital Pró-Cardíaco - Rio de Janeiro
Correspondência: Antonio Claudio Lucas da Nóbrega - Depto de Fisiologia - Instituto Biomédico-UFF - Rua Cinco de Julho, 318/1001 - 24220-111 - Niterói, RJ
Recebido para publicação em 15/7/99
Aceito em 12/1/00

Métodos

Dez voluntários sadios [3 homens e 7 mulheres; idade (média ± desvio padrão): 28±6 anos; peso: 67,4±16,5kg; altura: 170±6cm] foram submetidos a um protocolo duplo-cego randomizado cruzado em duas manhãs diferentes. Após repouso em decúbito dorsal, foi obtido um eletrocardiograma de superfície de 12 derivações simultâneas (software ErgoPC®, Micromed, Brasil) de cada voluntário, antes e duas horas após a administração de 45mg de brometo de piridostigmina (Mestinon®, Roche, Brasil) ou placebo. Todos os indivíduos eram não fumantes, estavam em jejum, não estavam sob efeito de qualquer outro medicamento, foram instruídos a não ingerir substâncias que contivessem álcool ou cafeína e evitar exercícios físicos extenuantes nos dois dias anteriores ao teste, e foram considerados sadios com base em resultados normais de exames clínico, eletrocardiográfico, ecocardiográfico bidimensional com Doppler e ergoespiométrico.

Todos os voluntários deram consentimento por escrito para participarem do estudo após explicação dos procedimentos e riscos a que seriam submetidos. O estudo foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética.

Foram medidas, pelo mesmo observador, as seguintes variáveis nas 12 derivações eletrocardiográficas: segmento PR, intervalos RR, Qt. Além disso, foram calculados o intervalo QTc e as dispersões de QT e Qtc. O software utilizado registra as 12 derivações eletrocardiográficas simultaneamente de forma digital, armazenando os sinais para posterior análise. Durante a análise dos traçados, é possível ampliar os traçados e a marcação de tempos obtidos, permitindo a realização das medidas com maior resolução. Para comparação dos valores calculados utilizamos a média aritmética dos resultados obtidos nas 12 derivações. O registro simultâneo das 12 derivações eletrocardiográficas representa ferramenta indispensável para o cálculo da dispersão espacial dos intervalos QT e QTc durante um mesmo momento.

O intervalo QT foi medido da primeira deflexão do complexo QRS até o ponto de retorno da onda T à linha de base ou o ponto mais baixo entre as ondas T e U⁷. A correção do intervalo QT pela frequência cardíaca (QTc) foi obtida através da aplicação da fórmula de Bazett (QT/\sqrt{RR})⁸⁻¹⁰. A dispersão dos intervalos QT e QTc foi calculada, respectivamente, como a subtração entre o maior e o menor intervalo QT e QTc das 12 derivações eletrocardiográficas¹¹⁻¹³.

O tratamento estatístico dos dados baseou-se em uma análise de variância (ANOVA) de dois fatores com medidas repetidas. Quando o valor de F foi significativo, a ANOVA foi seguida pelo teste de Student-Newman-Keuls para comparações pareadas *post-hoc*. Para análise estatística dos sintomas relatados pelos pacientes enquanto em uso de piridostigmina e placebo, utilizamos o teste do Qui-quadrado. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $P < 0,05$.

Resultados

Embora os efeitos indesejáveis tenham ocorrido em

frequência maior sob uso de piridostigmina ($P=0,041$), os sintomas foram leves, auto-limitados, e acometeram apenas quatro indivíduos: sialorréia ($n=3$), cólicas abdominais e diarréia ($n=1$) e desconforto epigástrico ($n=1$).

Duas horas após a administração de piridostigmina, observamos bradicardia significativa ($p=0,01$) apresentada na tabela I pelo aumento da duração dos intervalos R-R e redução da dispersão do intervalo QTc. Não houve diferença significativa das outras variáveis eletrocardiográficas estudadas (intervalos QT e QTc, dispersão de QT e segmento PR).

Discussão

A disfunção do sistema nervoso autônomo, seja ela por hiperatividade simpática ou hipoatividade parassimpática, está associada ao aumento do risco de arritmias e outros eventos cardíacos em cardiopatas^{4,14}. Desta forma, a disautonomia aumenta a morbi-mortalidade cardiovascular. Há várias décadas que se reconhece a hiperatividade adrenergica no pós-infarto agudo do miocárdio, sendo que sua relevância clínica foi concretamente caracterizada pela redução da mortalidade nos pacientes tratados com β -bloqueadores¹⁵, conduta hoje considerada padrão no tratamento pós-infarto agudo do miocárdio¹⁶. Mais recentemente, a valorização dos aspectos neuro-endócrinos da insuficiência cardíaca congestiva, culminou com a indicação do uso de β -bloqueadores também nessa doença¹⁷. Embora a redução da mortalidade na insuficiência cardíaca congestiva tenha sido observada especificamente com o uso de carvedilol¹⁸, o conceito genérico de que a redução dos efeitos deletérios da hiperatividade simpática sobre o coração tem se caracterizado como uma medida eficaz na redução dos eventos cardíacos.

Por outro lado, a valorização específica da disfunção parassimpática desenvolveu-se a partir de estudos que demonstraram seu papel como fator de risco independente em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio^{3,5}, e mais recentemente, também em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva¹⁹. Paradoxalmente, são raros os trabalhos realizados com o objetivo de investigar possíveis medidas terapêuticas específicas para a hipoatividade vagal. O treinamento aeróbico é capaz de promover um aumento da

Tabela I - Variáveis eletrocardiográficas de indivíduos sadios em repouso antes (pré) e 2h após (pós) a administração oral de placebo ou 45mg de piridostigmina em dias diferentes

Variável (ms)	Placebo		Piridostigmina	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Segmento PR	87±5	88±5	80±5	88±6
Intervalo RR	913±35	936±51	886±27	1054±37 *
Intervalo QT	366±8	368±9	372±8	386±9
Dispersão de QT	55±5	54±7	60±8	47±5
Intervalo QTc	387±7	383±7	396±7	377±6
Dispersão de QTc	60±6	60±7	72±9	45±3 *

* $P < 0,05$ vs pré piridostigmina; QTc- intervalo QT corrigido pelo intervalo RR precedente segundo a fórmula de Bazett (QT/\sqrt{RR})⁸.

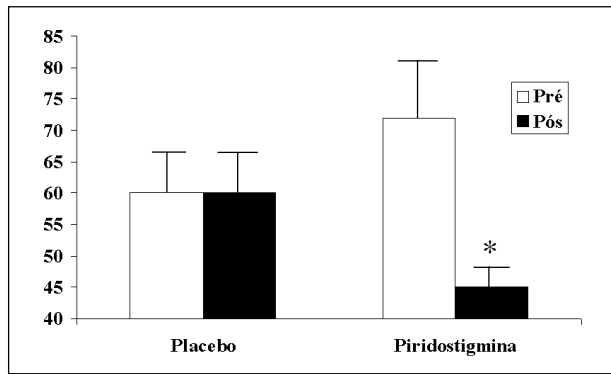


Fig. 1 - Intervalo QT corrigido (QTc) de indivíduos saudáveis em repouso antes (pré) e 2h após (pós) a administração oral de placebo ou 45mg de piridostigmina em dias diferentes. * P-0,04 vs pré piridostigmina.

atividade vagal cardíaca como demonstrado pela maior variabilidade da frequência cardíaca em pacientes submetidos a este tipo de treinamento²⁰. Em relação a possíveis alternativas farmacológicas, no início da década de 90, quatro grupos independentes²¹⁻²⁴ publicaram estudos a respeito de efeitos cardiovasculares da escopolamina após o infarto agudo do miocárdio. A escopolamina é um antagonista colinérgico muscarínico que pode ter um efeito inverso quando administrado em baixas doses (0,4 a 0,6mg)²⁵. Todos aqueles estudos²¹⁻²⁴ demonstraram diminuição da frequência cardíaca e aumento da variabilidade da frequência cardíaca e sugeriram então, que a escopolamina poderia exercer um efeito protetor contra eventos cardíacos no pós-infarto agudo do miocárdio. Entretanto, o único estudo que investigou especificamente esta hipótese não confirmou a especulação dos autores citados anteriormente²⁶. Hull Jr e cols.²⁶ constataram que, apesar da droga aumentar a variabilidade da frequência cardíaca em cães instrumentados cronicamente, a mesma não foi capaz de evitar a ocorrência de fibrilação ventricular durante o esforço físico e oclusão coronária induzida artificialmente. Não existe, portanto, nenhum estudo experimental ou clínico que indique uma alternativa terapêutica farmacológica para a hipoatividade parassimpática capaz de proteger contra a morte súbita arritmogênica e mortalidade cardíaca em geral. Sendo assim, continua em aberto a busca de fármacos que possam provocar estimulação colinérgica cardíaca e reativar a possibilidade de tratarmos a hipoatividade vagal presente nas diversas doenças cardiovasculares.

O brometo de piridostigmina é um agente anticolinérgico reversível que não atravessa a barreira hematoencefálica em doses habituais e provoca uma ação colinomimética por desacelerar a hidrólise da acetilcolina endógena e, conseqüentemente, aumentar sua concentração na fenda sináptica. Sua indicação clínica mais conhecida é no tratamento da plegia muscular esquelética na miastenia grave²⁷, onde a dose diária pode alcançar 720mg. A piridostigmina pode ainda ser utilizada na esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, miotrofias espinhais e paresias consecutivas à poliomielite. Outras indicações menos comuns da piridostigmina são a prevenção de distúrbios após punção

lombar e meningismo após eletroencefalografia e tratamento de enxaqueca e cefaléia. Um outro uso recentemente divulgado²⁸ foi a administração de 30mg de 8 em 8h de piridostigmina pelos soldados americanos que participaram da Guerra do Golfo. O objetivo era prevenir a intoxicação pelos gases com ação anticolinérgica irreversível no caso de um ataque com armas químicas.

A ação cardiovascular da piridostigmina é normalmente considerada como efeito colateral, uma vez que no tratamento da miastenia grave, o objetivo é provocar uma ação colinomimética na musculatura esquelética. Por esta razão, não se encontram estudos sistemáticos sobre os efeitos hemodinâmicos da piridostigmina.

Nosso grupo vem estudando a ação cardiovascular da piridostigmina. A dose única oral de 30mg causou bradicardia em repouso²⁹ e durante o exercício dinâmico em indivíduos saudáveis, sem contudo, prejudicar a tolerância ao esforço³⁰. Além disso, a piridostigmina manteve a bradicardia por 24h com uso de 30mg de 8 em 8h e também foi capaz de aumentar a variabilidade da frequência cardíaca analisada no domínio do tempo³¹. Estes efeitos, observados em voluntários saudáveis, ocorreram sem alteração da função cardíaca sistólica e diastólica³². Quando utilizada na dose oral de 45mg, a piridostigmina limitou a elevação do duplo produto de indivíduos saudáveis sob estresse mental em estudo duplo-cego randomizado cruzado com placebo³³.

Sabe-se que drogas parassimpaticomiméticas lentificam a condução do impulso elétrico cardíaco, induzindo bradicardia. Drogas que aumentam a duração dos intervalos RR do eletrocardiograma, potencialmente aumentariam também, outras variáveis eletrocardiográficas como o segmento PR e o intervalo QT. Dependendo da magnitude destes aumentos, eles poderiam significar, respectivamente, lentificação patológica da condução atrioventricular (bloqueios atrioventriculares dos diferentes graus) ou aumento da duração da repolarização ventricular. Desta forma, quando se estudam drogas parassimpaticomiméticas, torna-se obrigatória a avaliação de seus potenciais efeitos sobre variáveis eletrocardiográficas relevantes clinicamente, independentes de seu efeito sobre a frequência cardíaca.

Apesar de alguns autores considerarem desnecessário que se calcule o intervalo QTc, ou seja, que se corrija o intervalo QT de acordo com a frequência cardíaca, em nosso caso, tal correção assume maior importância. Uma vez que a droga que estamos estudando é sabidamente bradicardizante, o cálculo do intervalo QTc permite uma melhor análise da repolarização cardíaca independente da duração do intervalo RR. Pelo mesmo motivo, consegue-se uma análise do grau de dispersão espacial dos períodos refratários entre as diferentes áreas da superfície cardíaca eliminando-se a influência que a frequência cardíaca exerce sobre tal variável através da análise da dispersão do intervalo QTc.

A dispersão de QTc assume importância clínica semelhante àquela dos intervalos QT e QTc. O prolongamento da dispersão de QTc indica um aumento no grau de dispersão

temporal dos períodos refratários entre diferentes áreas da superfície cardíaca, potencializando a ocorrência do fenômeno de reentrada do estímulo elétrico e, conseqüentemente, aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita³⁴. Desta forma, a dispersão de QTc demonstrou ser um preditor independente de mortalidade cardíaca e cerebrovascular³⁵⁻³⁷. Em contrapartida, uma menor dispersão de QTc está associada a uma menor mortalidade no pós-infarto agudo do miocárdio³⁸, além de melhorar o prognóstico de indivíduos portadores de insuficiência cardíaca congestiva³⁹. No estudo aqui relatado, a administração de brometo de piridostigmina aumentou a duração do intervalo RR e diminuiu a dispersão de QTc sem alterar as outras variáveis eletrocardiográficas estudadas. Sendo assim, além de induzir bradicardia, o brometo de piridostigmina na dose utilizada mostrou-se com potencial efeito cardioprotetor no que diz respeito à ocorrência de arritmias ventriculares e morte súbita.

O estudo aqui descrito foi realizado em indivíduos jo-

vens saudáveis e, portanto, podem não se reproduzir necessariamente em indivíduos portadores de doenças cardiovasculares. Além disso, todos os estudos realizados até o momento por nosso grupo envolveram o uso de dose única^{29,30,32,33}, ou no máximo, três doses³¹ de brometo de piridostigmina. Estudos com pacientes deverão analisar o efeito do brometo de piridostigmina quando utilizado em doses fracionadas a longo prazo.

Caso os efeitos até aqui demonstrados em indivíduos saudáveis se reproduzam nestes pacientes, justificar-se-á a realização de estudos controlados que objetivem a avaliação de um potencial efeito protetor da piridostigmina.

Agradecimentos

Ao auxílio financeiro do CNPq e da FAPERJ e a colaboração técnica do Dr. Washington B. Araújo, Cardiolab – Niterói, RJ.

Referências

1. American Heart Association: Heart and Stroke Facts: 1996 Statistical Supplement. Dallas, American Heart Association, 1996, pp. 1-23.
2. DATASUS. Morbidade Hospitalar do SUS. Ministério da Saúde. <http://www.datasus.gov.br>
3. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJ and The Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
4. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
5. Odemuyiwa O, Malik M, Farrel TG, et al. A comparison of the predictive characteristics of heart rate variability and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 64: 434-9.
6. Corr PB, Gillis RA. Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circulation Res* 1978; 43: 1.
7. Lepschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6: 378-88.
8. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *A.N.E* 1997; 02(02): 177-94.
9. Ashman R. The normal duration of the Q-T interval. *Am Heart J* 1962; 23: 522-34.
10. Simonson E, Cady L, Woodbury M. The normal Q-T interval. *Am Heart J* 1962; 63: 747-53.
11. Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 71: 508-10.
12. Hnatkova K, Malik M, Kautzner J, Gang Y, Camm AJ. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead electrocardiograms for different numbers of analysed electrocardiographic leads: comparison of stability of different methods. *Br Heart J* 1994; 72: 390-6.
13. 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.
14. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(suppl I): I 77-99.
15. Bigger JT, Coromilas J. How do beta-blockers protect after myocardial infarction? *An Intern Med* 1984; 101: 256-8.
16. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1997; 1184-288.
17. Barnett DB. Beta-blockers in heart failure: a therapeutic paradox. *Lancet* 1994; 343: 557-8.
18. Packer M, Bristow MR, Cohn JM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
19. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98: 1510-6.
20. La Rovere MT, Mortara A, Sandrone G, Lombardi F. Autonomic nervous system adaptation to short-term exercise training. *Chest* 1992; 101: 299s-303s.
21. Casadei B, Pipilis A, Sessa F, Conway J, Sleight P. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 353-7.
22. De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull SS Jr, Schwartz PJ. Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1327-34.
23. Pedretti RF, Colombo E, Braga SS, Carú B. Influence of scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 384-92.
24. Vybiral T, Glaeser DH, Morris G, et al. Effects of low-dose transdermal scopolamine on heart rate variability in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1320-36.
25. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tennessee: McGraw-Hill, 1996: 149-151.
26. Hull Jr SH, Vanoli E, Adamsom PB, et al. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995; 91: 2516-9.
27. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Tennessee: McGraw-Hill, 1996: 161-76.
28. Volans AP. Sarin: guidelines on the management of victims of a nerve gas attack. *J Accid Emerg Med* 1996; 13: 202-6.
29. Nóbrega ACL, Carvalho ACG, Bastos BG. Resting and reflex heart rate responses during cholinergic stimulation with pyridostigmine in humans. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1461-5.
30. Serra SM, Vivacqua R, Ramalho SHR, Santos KB, Bastos BG, Nóbrega ACL. Cardiopulmonary exercise testing during cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 407C.
31. Reis AF, Moraes RS, Bastos BG, Ferlin EL, Ribeiro JP, Nóbrega ACL. Heart rate variability during cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 407C.
32. Pontes PV, Nóbrega ACL, Mesquita ET, Bastos BG, Carvalho ACG, Romêo LJM. Estudo das variáveis hemodinâmicas e da função cardíaca sistólica e diastólica com emprego de piridostigmina. *Arq Bras Cardiol*. 1999 (no prelo).
33. Nóbrega ACL, Carvalho ACG, Santos KB, Soares PPS. Cholinergic stimulation with pyridostigmine blunts the cardiac responses to mental stress. *Clin Auton Res* 1999; 9: 1-6.
34. Ashikaga T. Increased QTc dispersion predicts lethal ventricular arrhythmias complicating coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 15: 814-6

35. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467-72.
36. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, Berger M. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243: 49-56.
37. Batur MK, Aksoyek S, Oto A, Yildirim A, Ozer N, Atalar E, et al. Circadian variations of QTc dispersion: is it a clue to morning increase in sudden cardiac death? *Clin Cardiol* 1999; 22: 103-6.
38. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. Qt dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 945-8.
39. Barr CS, Naas AA, Fenwick M, Struthers AD. Enalapril reduces QTc dispersion in mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 328-33.