



Repolarização precoce: ainda um achado benigno?

* Rafael de March Ronsoni

** Júlio Cesar Tavares da Silva

* Médico cardiologista Residente do Serviço de Eletrofisiologia do Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária Cardiologia RS (ICFUC)

** Médico Cardiologista - Chefe do Setor de Eletrocardiografia do ICFUC

Endereço para contato:

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Sala 203
Avenida Princesa Isabel, 295, Porto Alegre, RS.

INTRODUÇÃO

O termo repolarização precoce (RP) foi utilizado primeiramente por Kimbaris e Philips que o utilizaram como título do seu artigo, em 1976 e concluíram, na época, que a alteração eletrocardiográfica seria uma variante do normal. Por décadas, a RP foi considerada uma manifestação elétrica benigna, entretanto, o interesse clínico foi reacendido recentemente devido a sua associação com arritmias cardíacas fatais, sobretudo em indivíduos com ausência de doença estrutural cardíaca (1,2). As publicações de Antzelevitch *et al*, em 2000, e Haissaguerre *et al*, em 2008, propõem que ela está associada a uma maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de fibrilação ventricular (3,4).

Hoje, é considerada um fenótipo das chamadas síndromes J, assim como a Síndrome de Brugada, sendo estas consideradas um espectro contínuo com diferentes manifestações eletrocardiográficas (5).

A morte súbita cardíaca (MSC) é um dos principais contribuintes para mortalidade da população. A causa mais comum de morte súbita cardíaca é fibrilação ventricular (FV), que, em 80% dos casos, é decorrente de doença arterial coronariana. No entanto, em 10% a 20% dos casos (30.000 a 60.000 mortes anualmente nos EUA), são causadas por desordens primárias eletrofisiológicas, dentre elas a síndrome da RP (6,2).

1. Objetivos

Neste artigo serão revisados os principais pontos referentes a fisiopatologia, eletrocardiograma, classificação, epidemiologia, significado clínico atual, estratificação de risco e tratamento dos pacientes portadores da síndrome da repolarização precoce.

2. Fisiopatologia

Bases Iônicas e Celulares da onda J

No final dos anos 1980, Antzelevitch *et al* propuseram uma diferença nas fases 1 e 2 do potencial de ação da repolarização entre o endocárdio e epicárdio ventriculares como base da onda J do ECG.

Na RP, os miócitos subepicárdicos apresentam uma incisura proeminente durante a repolarização da fase 1 do potencial de ação, mais provavelmente causada por maior corrente Ito (corrente de K⁺ transitória para extracelular) observada nestas células. A incisura é ausente nas células subendocárdicas (**Figura 1**).

Consequências dos gradientes transmuralis:

- Estes aumentam a dispersão da repolarização gerando um fator arritmogênico.
- Representados no ECG como onda J ou uma

elevação do ponto J.

Fatores modificadores da onda J:

- alteração da ativação ventricular, se começar do epicárdio e for para o endocárdio, a onda J desaparece do ECG devido à mesma estar dentro do complexo QRS, veja a **figura 2** (7,8).
- Aceleração da frequência cardíaca reduz a Ito, pois lentifica a recuperação da inativação, resultando no decréscimo no tamanho da onda J.
- Alguns bloqueadores dos canais de sódio, que possuem inibição adicional da Ito, tais como a quinidina e disopirâmida, reduzem o tamanho da onda J e normalizam a elevação do segmento ST.
- Aparece com frequência durante hipotermia (9,10,11).

Elevação do segmento ST

A repolarização precoce e despolarização tardia estão inclusas nas fases 2 e 3 do potencial de ação. No ECG correspondem aos do segmento ST e onda T (11,12).

As seguintes situações provocam elevação do segmento ST (fase de platô do potencial de ação) (**figura2**):

- a diferença entre as amplitudes do platô dos potenciais epicárdico (diminuído) e endocárdio (normal) é representada no ECG como elevação do segmento ST, formando um gradiente transmural.
 - Ionicamente isto ocorre em resposta a um aumento nas correntes de saída (como a corrente I_{k-atp}) ou ao decréscimo nas correntes de entrada (I_{Na} e I_{Ca}).

É aceito amplamente que a redução do platô do potencial de ação no epicárdio é base da elevação do segmento ST na síndrome de repolarização precoce, síndrome de Brugada e fibrilação ventricular idiopática (9,13,14).

Reentrada de fase 2 e extra-sístole R sobre T

As alterações do potencial de ação acima levam a uma importante dispersão da repolarização na superfície epicárdica (**Figura 4**).

Mecanismo de taquiarritmia ventricular:

- potencial de ação epicárdico com platô reduzido pode propagar para sítios da superfície do epicárdio onde o platô é completamente perdido, por consequência reduzindo, de forma ampla, a duração do potencial de ação, produzindo re-excitação local - chamada de reentrada de fase 2.
 - A extra-sístole produzida via reentrada de fase 2 ocorre sempre na porção descendente da onda T (fenômeno R sobre T), podendo desencadear taquiarritmias ventriculares (**Figura 4**) (15).

Repolarização tudo ou nada no final da fase 1 é também um mecanismo arritmico, que se desenvolve da seguinte forma:

- Mecanismo iônico:
 - importante corrente iônica I_{to} na fase 1 e decréscimo nas correntes de entrada (I_{na} e I_{ca}), atenuando o entalhe do potencial de ação, levando um potencial mais negativo.
 - Em consequência, na falha na ativação da corrente de cálcio tipo-L (I_{CaL}) é gerada a perda completa do potencial de ação em platô do epicárdio, levando à repolarização tudo ou nada no final da fase 1 (9,14,16,17).
- Consequências fisiopatológicas:
 - resulta numa abreviação importante dos potenciais de ação
 - perda heterogênea do platô entre as camadas ventriculares
 - predispõe a ocorrência da reentrada de fase 2 (**Figura4**)(9,17,18).

Modulação autonômica e da frequência cardíaca

Em geral, os eventos ocorrem mais frequentemente em contexto vagal, como durante o sono ou após as refeições. Estimulação adrenérgica suprime a RP e os eventos arritmicos. Além disso, a hipotermia modula a onda J e a elevação do segmento ST, induzindo classicamente as ondas J (ondas Osborn) (6).

Estudos genéticos

Estudos recentes demonstram associação de FV idiopática e RP com história familiar de MS. Muito provavelmente é poligênica e influenciada por fatores ambientais. Alguns genes associados com a mudança no gradiente de voltagem transmural entre epicárdico e endocárdio, como KCNJ8-Kir6, KCNJ-S422L, CACNA1C CACNB2B (2,19).

Repolarização precoce ou despolarização tardia?

Autores defendem a anormalidade devido à repolarização precoce, considerando estudos de ECG de alta resolução possuírem alteração em marcadores de despolarização (potencial tardio) e ausência de alteração em marcadores de repolarização (onda T alternante, dispersão QT), além de apresentarem normalização com aumento da FC e com o uso de quinidina (2,5).

3. Eletrocardiograma

Onda J ou Osborne

É uma deflexão de baixa frequência, imediatamente após o complexo QRS, associada ao desenvolvimento de acentuada dispersão da repolarização ventricular. Morfologia semelhante à onda P e em geral presente em todas as 12 derivações e possui maior amplitude nas derivações DII, DIII, aVF, V5 e V6 (**figura 5**) (2,11).

Supradesnível do ponto J

Ponto J marca o final do complexo QRS, aparecendo com frequência acima da linha de base, desde hígidos, isquemia miocárdica, pericardite entre outros. Seus limites normais dependem da derivação, FC, idade, sexo, raça e amplitude do QRS (**Figura 6**) (11).

Repolarização Precoce

Variante comum eletrocardiográfica caracterizada pela elevação do ponto J, muitas vezes acompanhadas por alterações no QRS terminal (1,2,5,6,20):

- "slurring" (ponto J na transição do QRS no segmento ST)
- "notching" (deflexão positiva na porção terminal – chamada de onda J)
- Associada com: elevação do segmento ST com concavidade superior e ondas T proeminentes em pelo menos 2 derivações contíguas (**figura 7**).
- A elevação do ponto J ou do segmento ST deverá ser ≥ 0.1 mm.
- Localização mais comum em V2-4 (podendo ocorrer em quaisquer derivações), recíproca depressão do segmento ST em aVR, alternância do segmento ST durante o tempo, às vezes associado com intervalo QTc menor do que o normal.
- Recentemente foi sugerida uma classificação para a chamada Síndrome J (**tabela 1**).

4. Classificação e diagnóstico diferencial

Para o diagnóstico diferencial é importante caracterizar a ausência de doença cardíaca estrutural no ecocardiograma, ausência de doença arterial coronariana na arteriografia ou teste de esforço e ausência de outras anormalidades de repolarização ventricular (2,6).

Importante descartar causas de desordens elétricas primárias, excluindo QT curto (QTc menor 340 ms) ou QT longo (QTc maior 440 ms) durante *baseline* e período pré-arritmia ventricular. Além disso, diferenciar de Síndrome de Brugada e de arritmias catecolaminérgicas (2).

5. Epidemiologia

Ocorre em 1-9% da população geral e 15-70% dos casos de FV idiopática. Depende dos fatores abaixo (1,6):

- Critério diagnóstico: elevação do ponto J (0.05 mV x 0.1 mV)
- Idade: jovens são mais comuns, em especial os vagotônicos
- Sexo: 75% dos casos são masculinos; em geral apresentam maior elevação do ponto J e também representam ¾ dos casos malignos.

- Atletas: Indivíduos condicionados apresentam taxa de 20%, chegando a 90% em atletas de elite, associado com resultados mais benignos.

- Raça: negros são particularmente predispostos, mas são minoria nos estudos e, portanto, o risco arritmico é indeterminado.

- Componente genético: sugere-se associação com história familiar

- Diferenças geográficas: mais prevalente no Sudeste Asiático.

- Comorbidades: associado a usuários de cocaína, portadores de miocardiopatia hipertrófica e defeitos do septo interventricular.

6. Repolarização precoce na era atual

Publicações que modificaram o conceito de benignidade

- O artigo de Haissaguerre *et al*, 2008, foi considerado o grande marco para o potencial "não benigno" onde ficou evidenciada alta prevalência de RP em portadores de FV idiopática (n=206). Ela foi observada em 31% (n=64) dos casos de FV idiopática versus 5% no grupo controle em indivíduos saudáveis (n=412) ($p < 0.001$). Faixa etária mais associada com eventos foi entre 35-45 anos. A recorrência de FV foi maior em pacientes com RP em portadores de CDI (41% x 23% $p=0.08$). Pode ser responsável por aumento de 4-10 vezes o risco de MSC, na faixa etária de 35-45 anos (**figura 8**) (4).

- Já Tikkanen *et al*, em 2009, relatou o resultado a longo prazo do RP na população geral. Foram arrolados 10864 pacientes de meia idade, com seguimento médio de 30 ± 11 anos com desfecho primário de morte cardíaca e, secundário, mortalidade total e morte arritmica. A prevalência de RP foi de 5,8% neste grupo. Pela primeira vez, pesquisadores descobriram que RP nas derivações inferiores, com supradesnível do ponto J ≥ 0.1 mV, foi associada com aumento de risco de morte cardíaca (OR 1.28 IC 1.04-1.59 $p=0.03$) na população geral, e, se considerarmos ≥ 0.2 mV, obtemos maior risco (OR 2,92;95% CI, 1,45-5,89, $P = 0.0.1$). Ocorreram 59 mortes arritmicas de 630 pacientes acompanhados no período médio de 30 anos. Supradesnível de ponto J nas derivações laterais possui importância limítrofe na predição de morte cardíaca e de mortalidade geral. Também vale observar que as curvas de sobrevivência começaram a divergir após 15 anos do primeiro registro do ECG, no início dos anos 80, e continuou a divergir com taxa constante durante todo o período de seguimento, apesar da melhoria no tratamento e prognóstico dos pacientes com doença cardíaca, durante duas décadas passadas (**figura 9**) (21).

- Rosso *et al*, em 2008, verificou em estudo de caso-controle que a presença de RP é mais prevalente em portadores de FV idiopática (n=45) do que num grupo controle formado por atletas jovens (n=124) (42% x 13% p=0.001), sendo particularmente verdadeiro na elevação do ponto J em parede inferior (27% x 8% p=0.006) e parede lateral (DI e aVL) (13% x 1% p=0.009). Já a elevação em V4-6 ocorreu com igualdade de frequência (6.7% VS 7.3% p=0.86) (22).

- Em um estudo coreano, publicado em 2010, Nam *et al* demonstrou que 11 dos 19 (57.9%) dos pacientes com FV idiopática possuíam no ECG basal padrão de RP em contraste com 3,3% dos 1 395 controles representado pela população geral (23).

- Em pacientes com o diagnóstico de QT curto foi verificada alta prevalência de RP no grupo de pacientes com eventos arrítmicos (65% n=37) diferente nos grupos com QT curto assintomático (30% n=44) e controle (10% n=142). Watanabe *et al* conclui que ela pode ser considerada como um marcador de eventos arrítmicos neste grupo (24).

- Já Sinner *et al*, em 2010, realizou estudo caso-controle de 6213 participantes com idade de 35 a 74 anos, com uma média de acompanhamento de 18.9 anos. A prevalência de RP foi de 13.1% nesta população. Foi demonstrado aumento de risco de mortalidade (OR 1.96 IC 1.05-3.68 p=0.035) na população geral e, se considerarmos o padrão de RP inferior, obteremos maior risco (OR 3.15; IC 1,58-6,28, P = 0.001) (25).

Embora estudos de caso-controle não estabeleçam o nexo de causalidade, uma forte evidência em favor da associação entre o RP inferior e morte súbita de origem cardíaca vem sendo proposta. Devido à característica dos estudos publicados é difícil estabelecer relação em pacientes assintomáticos (6,20).

7. Estratificação de risco

RP é uma entidade comum, morte súbita inexplicada em adultos jovens é muito rara. Alguns pesquisadores abordaram esta questão usando a lei de Bayes, onde a presença de um padrão de RP em adulto jovem aumentaria a probabilidade de fibrilação ventricular idiopática de 3,4:100 000 a 11:100 000, que representa aumento insignificante. Portanto, concluímos que a descoberta acidental de ondas J em exames de rotina não deve ser interpretada como marcador de "alto risco" para a morte súbita, porque as chances para essa doença fatal ainda seriam cerca de 1:10 000. No entanto, deve-se dispensar atenção cuidadosa aos indivíduos com RP de "alto risco". Importante salientar que é necessário segmento acima de 10 anos para encontrar divergência entre casos e controles (6,22).

Em geral, a ectopia que origina a FV é oriunda das regiões da RP. O ideal seria dispor de um método para identificar

indivíduos com risco de desenvolver maior atividade ectópica ventricular relacionada ao acometimento segmentar do ventrículo esquerdo. Outra suposição seria que a amplitude da onda J é na maioria das vezes maior com bradicardia; neste contexto, os estudos sobre efeitos da massagem do seio carotídeo e da administração de adenosina poderiam ter um papel na estratificação de risco. Mas infelizmente não existe método respaldado em evidência científica para tal situação clínica (6,2,26).

Marcadores clínicos

- Síncope: Abe *et al* relataram que a prevalência de RP em 222 pacientes com síncope foi de 18,5%, que é quase 10 vezes mais do que 3915 controles assintomáticos (2%) (27).

- História familiar de inexplicável morte súbita: a base genética da RP ainda é desconhecida. Haissaguerre *et al* relataram que 16% dos pacientes com síndrome da RP tinham história familiar positiva. Portanto, para qualquer indivíduo assintomático com o RP, é importante verificar história familiar de morte súbita inexplicada (4,20).

Marcadores eletrocardiográficos

- RP de derivação inferior como maior associação com MSC, sendo a única associada de forma clara com aumento do risco, seguida com a parede lateral. RP em precordiais (V2-4) está mais associada com atletas e com maior potencial de benignidade (6).

- O grau de elevação do ponto J se associa com o risco de MSC e aumentos da amplitude da onda J precedem episódios de FV (2,6).

- Geralmente a ectopia que origina a FV é oriunda das regiões da RP; assim supõe-se que, quando várias paredes estão acometidas, estaria associada a uma ectopia ventricular complexa e aumentaria o risco arrítmico.

- Elevação acima de 0.2 mV em parede inferior possui maior associação com eventos.

- Pequenos estudos relatam que RP do tipo de QRS em "notching" possuiria maior potencial arrítmico em RP em derivações diferente da inferior, onde o grau de elevação do ponto J parece ser o único preditor de risco (28).

- Importante salientar que as manifestações eletrocardiográficas na estratificação de risco não bem definida, e, além disso, variações intrínsecas e extracardíacas, podem modular estas alterações (1,2).

- Em quadros de tempestade elétrica foi evidenciado um aumento consistente e acentuado da amplitude da onda J antes do desenvolvimento do *ictus* arrítmico.

- Alteração da repolarização cardíaca eletrocardiográfica, como alternância da onda T ou dispersão QT, não parece útil (6).

Teste ergométrico

- Padrão RP diminui e até desaparece em reposta à atividade física, independente de sintomas ou localização da RP, portanto teste ergométrico não fornece informações prognósticas (6).

Estudo Eletrofisiológico Invasivo

- Nos pacientes com FV idiopática portadores RP, a indutibilidade de arritmia ventricular complexa não foi superior ao grupo sem RP. Além disso, foi verificada baixa taxa de indução nos pacientes com história clínica de FV, gerando baixa sensibilidade (34%) para estratificação de risco em sintomáticos (2).

8. Tratamento

Faltam estudos controlados e em larga escala para confirmar os dados encontrados abaixo, que são baseados em pequenas séries e relatos de caso (2).

Fase aguda

- Tempestade elétrica ocorre em 10% dos pacientes com RP. Estudo multicêntrico demonstrou que a tempestade elétrica não respondeu a beta-bloqueadores, lidocaína e verapamil. Foi parcialmente eficaz com amiodarona. Em contraste, o isoproterenol reprimiu de imediato a arritmia, com dose titulada para manter a FC em 90-120 bpm. Portanto, sedação profunda e isoproterenol é escolha terapêutica na fase aguda. Uma alternativa, na falha com isoproterenol, é estimulação atrial ou ventricular objetivando a FC citada (29).

Fase crônica

- Antiarrítmicos como BB, verapamil, mexiletina, amiodarona e classe IC são pouco eficazes (29).

- Farmacologicamente, apenas quinidina foi efetiva para impedir recorrência das arritmias, mas poucos pacientes foram submetidos à avaliação. Espera-se o desenvolvimento de drogas altamente seletiva para o bloqueio da corrente I_{to} , já que a quinidina afeta outras correntes iônicas (6,29).

- Prevenção secundária

- Sobreviventes de FV idiopática, o implante de CDI é necessário, salvo contra-indicações (6).

- Portadores de CDI com arritmia ventricular frequente, terapia antiarrítmica adjuvante com quinidina pode ser benéfica (6)

- Pode ser prudente reduzir a atividade física, em pacientes atletas com bradicardia em repouso (6).

Outros

- Ablação por cateter da região da ectopia pode ser tentada em pacientes que não respondem à terapia medicamentosa. Apresenta bons resultados iniciais, mas falta seguimento a longo prazo (2).

- A suposição de prevenção de bradicardia em alguns indivíduos de risco, com marcapasso, também necessitará de novas investigações (6).

9. Conclusão

Até que tenhamos melhor fonte de dados, ficamos com a observação de que alguns indivíduos com alterações de repolarização precoce em parede inferior possuem risco de ocorrência de taquiarritmias ventriculares, discordando o conceito de benignidade. Uma vez que existem muitos indivíduos assintomáticos que se encaixam neste padrão eletrocardiográfico, precisamos de mais dados para identificar pacientes que estão em alto risco de morte súbita.

Tabelas e Figuras:

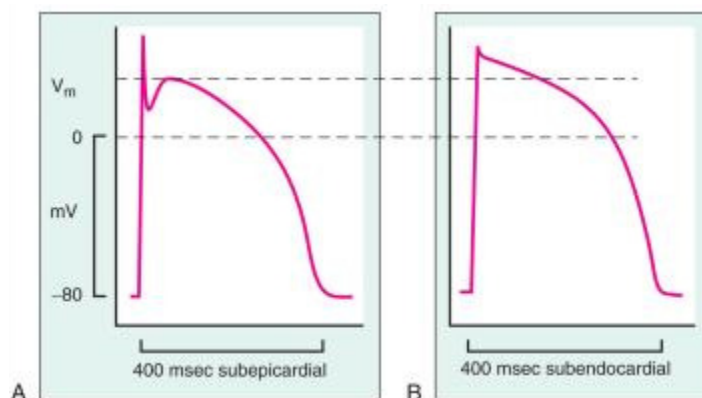


Figura 1: Gráficos do potencial de ação que demonstram diferenças na forma do potencial de ação dos miócitos subepicárdica (A) e subendocárdica (B). Os subepicárdicos apresentam uma incisão proeminente durante a repolarização da fase 1 do potencial de ação, causada por maior I_{to} , maior nestas células. A incisão é ausente nas células subepicárdicas.

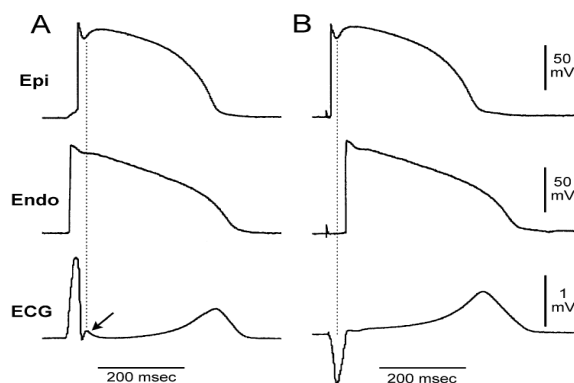


Figura 2. Efeito da sequência de ativação ventricular na onda J do ECG. **A.** Estimulação na superfície endocárdica, a

onda J do ECG é alinhada com o entalhe do potencial de ação epicárdico Ito-mediado. **B.** Estimulação na superfície endocárdica, o entalhe do potencial de ação do epicárdio coincide com o QRS. E a onda J não é mais observada.

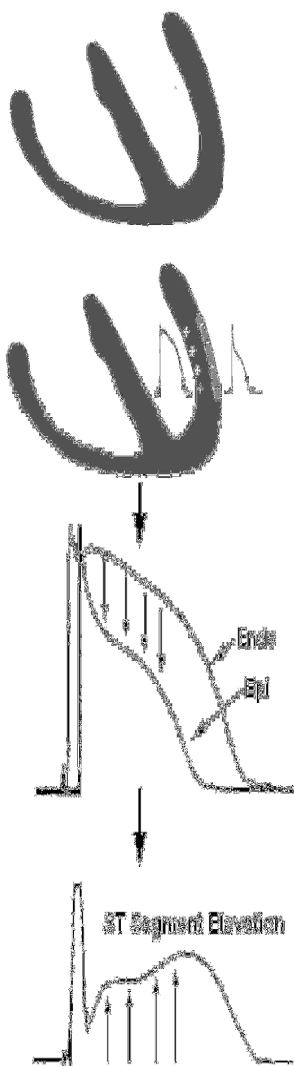
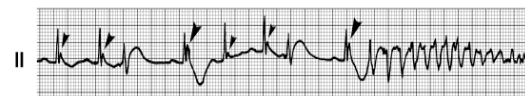


Figura 3: Diferença do endo e epicárdio: O conceito de “perda do PA do platô de amplitude”. A diferença na amplitude do platô do potencial de ação gera gradiente de voltagem transmural que se manifesta como deslocamento do segmento ST.

A. J wave and Associated Ventricular Tachycardia in a Patient



B. Phase 2 Reentry and Ventricular Tachycardia in a Canine Ventricular Preparation

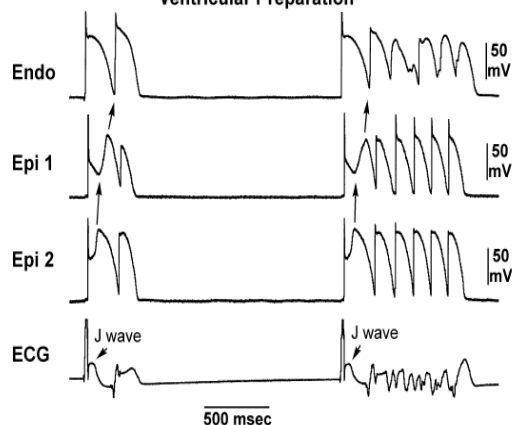


Figura 4. O mecanismo responsável pela arritmogênese relacionada à onda J. **A:** TV Polimórfica num paciente com ondas J proeminentes. **B:** TV Polimórfica iniciada pela reentrada de fase 2 em experimentos caninos na presença de pinacidil 2.5 mmol/L. PAs são registrados simultaneamente de dois sítios do epicárdio (Epi1 e Epi2) e um do sítio Endo. Perda do PA em corcova no Epi1, mas não no Epi2 levam a reentrada de fase 2 capazes de iniciar TV polimórfica.

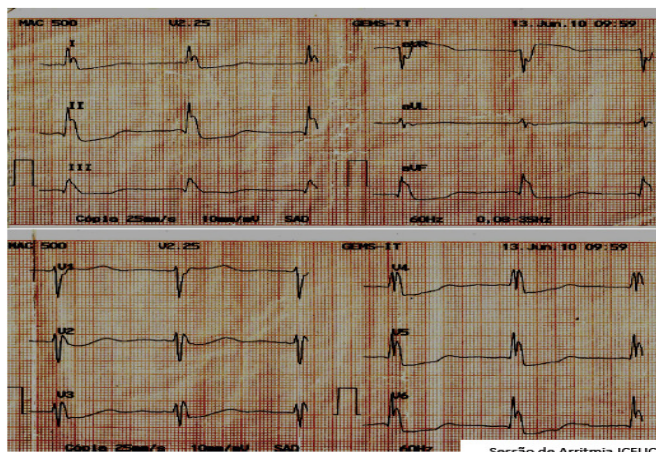


Figura 5: Presença de ondas J (Osborn) em paciente com hipotermia (Temperatura axilar de 32º Celsius).



Figura 6: Presença de supradesnível do segmento ST globalmente em paciente de 29 anos assintomático cardiovascular e coração estruturalmente normal.

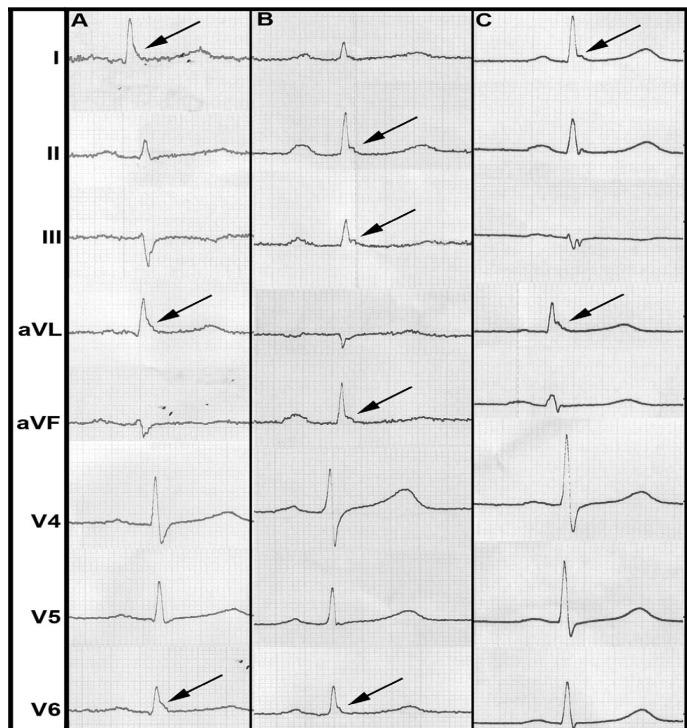


Figura 7: Exemplos de eletrocardiograma de pacientes com repolarização precoce. (A) Morfologia em “slurring”, (B e C) Morfologia em “notching”.

Síndrome J	RP tipo O	RP tipo II	RP tipo III	Síndrome Brugada	Isquêmica	Hipotermia
Localização anatômica	Parede anterolateral VE	Parede Inferior VE	VD e VE	VD	VE e VD	VD e VE
Derivações	DI, avL, V4-6	II, III, aVF	Global	V1-3	Qualquer	Qualquer
Repostas: Bradicardia Bloq Canal Na	Aumento Pequena ou ausente	Aumento Pequena ou ausente	Aumento Pequena ou ausente	Aumento Aumento	NA	NA
Sexo	Homens	Homens	Homens	Homens	Homens	Igual
FV	Rara, comumente atletas e saudáveis	Sim	Sim, tempestade elétrica	Sim	Sim	Sim
Quinidina	Normaliza J, inibe arritmia	Normaliza J, inibe arritmia	Normaliza J, inibe arritmia	Normaliza J, inibe arritmia	Dados limitados	Normaliza J, inibe arritmia
Isoproterenol	Normaliza J, inibe arritmia	Normaliza J, inibe arritmia	Limitado	Normaliza J, inibe arritmia	NA	NA
Genes	CACNA1C CACNB2B	KCNJB CACNA1C CACNB2B	CACNA1C	SCN5A, CACNA1C CACNB2B, GPD1-L, SCN1B, KCNE3, SCN3B, KCNJB	SCN5A	NA

Tabela 1: Classificação das Síndromes J.

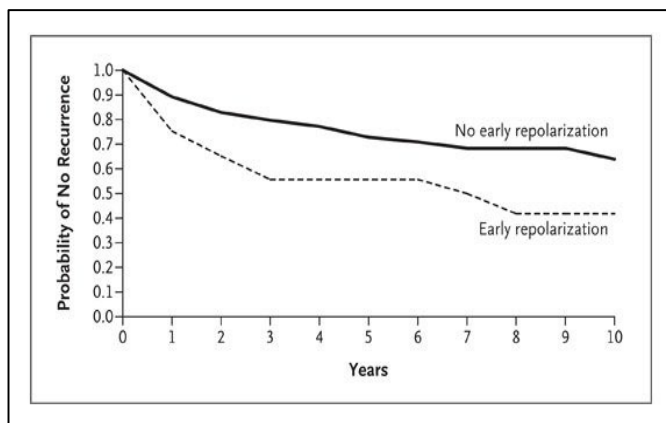


Figura 8: Taxa de recorrência de eventos (FV) de acordo com a presença ou ausência de repolarização precoce. Casos de repolarização anormal aumentam o risco de FV recorrente (hazard ratio, 2.1; 95% CI, 1.2 to 3.5; P=0.008). New England Journal of Medicine. 2008; 358(19):2016-2023

Referências

- Gussak I, George S, Bojovic B, Vajdic B. ECG Phenomena of the Early Ventricular Repolarization in the 21 Century. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2008;8(3):149-157.
- Miyazaki S, Shah AJ, Haïssaguerre M. Early Repolarization Syndrome – A New Electrical Disorder Associated With Sudden Cardiac Death. *Circ J* 2010; 74: 2039 – 2044.
- Gussak I, Antzelevitch C. Early Repolarization Syndrome: Clinical Characteristics and Possible Cellular and Ionic Mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299-309.
- Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, Roy L et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016 –23.
- Antzelevitch A, Yan GX, Viskin S. Rationale for the Use of the Terms J-Wave Syndromes and Early Repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(15):1587–90.
- Benito B, Guasch E, Rivard L, Nattel S. Clinical and Mechanistic Issues in Early Repolarization Of Normal Variants and Lethal Arrhythmia Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1177–86.
- Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988; 62: 116-126.
- Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW. Heterogeneity within the ventricular wall: Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial and M cells. *Circ Res* 1991; 69: 1427-1449.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-1666.
- Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 5-15.
- Surawicz B, Macfarlane PW. Inappropriate and Confusing Electrocardiographic Terms. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1584–6.
- Fisch C. *Electrocardiography*. In: Braunwald E (ed) *Heart Disease*. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1997: 108-152.
- Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome

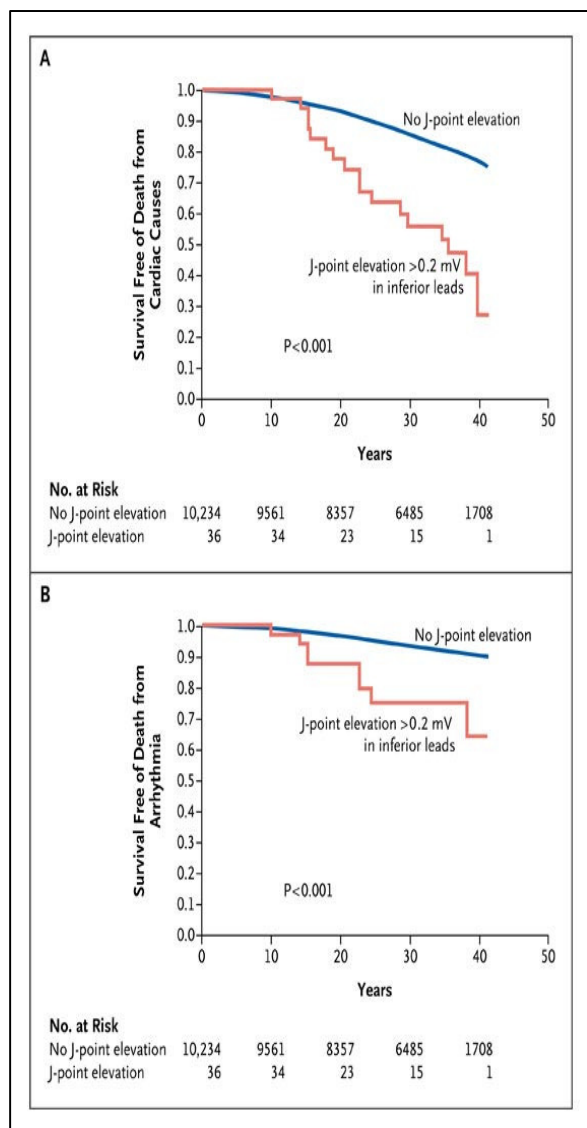


Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier para mortalidade geral e de causas arrítmicas em indivíduos com elevação do ponto J. (A) Indivíduos com elevação maior do que 0.2 mV em parede inferior possuem maior risco de mortalidade geral, com risco relativo de 3.52 (95% IC, 2.18 -5.68; P<0.001). (B) Risco relativo por mortalidade por causas arrítmicas de 3.94 (95% CI, 1.96-7.90; P<0.001). *New England Journal of Medicine*. 361(26):2529-2537.

phenotype in males. *Circulation* 2002; 106: 2004-2011.

14. Yan GX, Lankipalli RS, Burke JF, Musco S, Kowey PR. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 401-409.

15. Yan GX, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinchak RA, Kowey PR. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome: Direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation* 2001; 103: 2851-2856.

16. Yan GX, Kowey PR. ST segment elevation and sudden cardiac death: From the Brugada syndrome to acute myocardial ischemia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1330-1332.

17. Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. Ito and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996; 271: H548-H561.

18. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: Phase 2 Reentry? *Circulation* 1993; 87: 562-572.

19. Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7(4):549–58.

20. Liu X, Shah A, Sacher F, Derva N, Jadidi AS, Hocini M et al. Clinical frontiers in electrocardiographic early repolarization syndrome: does a good guy turn bad now? *Chinese Medical Journal* 2010;123(11):1459-1462.

21. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila J, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529–38.

22. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1231-1238.

23. Nam GB, Ko KH, Kim J, Park KM, Rhee KS, Choi KJ, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2010;31: 330-339.

24. Watanabe H, Mariyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010;7:647–52.

25. Sinner MF, Reinhard W, Muller M, Beckmann BM, Martens E, Perz S et al. Early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a populationbased prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010;7:e1000314.

26. Wellens HJ. Early Repolarization Revisited N

Engl J Med 2008; 358:2063-206

27. Abe A, Yoshino H, Ishiguro H, Tsukada T, Miwa Y, Sakaki K, et al. Prevalence of J waves in 12-lead electrocardiogram in patients with syncope and no organic disorder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18 Suppl 2: S88.

28. Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB, Singh SM, Ruskin JN, Reddy VY. Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization. *Am J Cardiol* 2009;104:1402–6.

29. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V et al. Characteristics of Recurrent Ventricular Fibrillation Associated With Inferolateral Early Repolarization Role of Drug Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:612–9.