

Verapamil em Arritmias Durante Anestesia Geral pelo Halotano. Análise Hemodinâmica ‡

Luiz Fernando de Oliveira, EA ¶ & Roberto Takashi Sudo §

Oliveira L F, Sudo R T: Verapamil em arritmias durante anestesia geral pelo halotano. Análise hemodinâmica. Rev Bras Anest 30: 4: 245 - 250, 1980.

Estudou-se em 16 cães sob anestesia geral pelo halotano, o efeito hemodinâmico e a atividade antiarrítmica do verapamil nas arritmias induzidas pela infusão venosa de adrenalina (5 µg/kg/min). Observou-se que o verapamil (0,2 mg/kg) infundido em 5 minutos, reduz a resistência vascular periférica (RVP), aumenta o débito sistólico (DS) e o débito cardíaco (DC), reduz a frequência cardíaca (FC), não altera a dp/dt , prolonga o segmento PR, reduz discretamente a pressão arterial (PA) e o consumo de O_2 pelo miocárdio. Na dose de 0,5 mg/kg, infundida em 15 minutos, observou-se queda acentuada da PA, da RVP, da FC e da dp/dt , sem alteração do débito cardíaco. O advento de bloqueio AV de 2.º grau (2:1) em dois animais retrata uma grande depressão da condução AV, não reversível pela atropina, mas reversível pela adrenalina. Tanto a 0,2 como a 0,5 mg/kg, o verapamil foi bastante eficaz na prevenção das arritmias induzidas pela infusão de adrenalina. Concluiu-se que o verapamil na dose de 0,2 mg/kg é eficaz na prevenção de arritmias de natureza adrenérgica durante anestesia com halotano, não produzindo depressão cárdio - circulatória significativa.

Unitermos: ANTIARRITMICOS; verapamil, ANESTÉSICO; inalatório, volátil, halotano, CIRCULAÇÃO; arritmias induzidas, adrenalina, HEMODINÂMICA.

UM DOS ACIDENTES mais graves durante anestesia geral pelo halotano é o advento de arritmias cardíacas, não só devido ao risco de fibrilação ventricular e parada cardíaca, mas também pelas alterações hemodinâmicas que as arritmias provocam. Essas arritmias são conseqüentes a distúrbios da condução intraventricular produzidos pelas catecolaminas, em coração sob ação de anestésico halogenado¹¹. Os anestésicos halogenados, e em especial o halotano, facilitam o aparecimento de fenômeno de re-

entrada no ventrículo^{3, 4, 5, 8, 14}, devido a seu efeito depressor da velocidade de condução. Essa redução na velocidade de condução agrava eventuais diferenças pré-existentes entre as condutibilidades de fibras vizinhas o que facilita a re-entrada¹¹. A adrenalina, em doses em que não aumenta a velocidade de condução na rede de Purkinje, potencializa a redução da condução produzida pelo halotano, efeito esse que é bloqueado por α bloqueadores, e que parece ser responsável pelas arritmias desencadeadas pelas catecolaminas em vigência de anestesia pelo halotano¹². Existe assim, durante a anestesia geral pelos halogenados, um limiar mais baixo para as arritmias de fundo adrenérgico. Dentre os anestésicos halogenados em uso, o halotano é aquele que mais sensibiliza o coração às arritmias pelas catecolaminas^{8, 11}.

O tratamento dessas arritmias é baseado no controle do fator precipitante responsável pela descarga adrenérgica (hipoxia, hipercarbia, manipulação cirúrgica, etc.); no aprofundamento da anestesia (quando compatível); na supressão do anestésico e no uso de drogas antiarrítmicas⁵.

Devido ao sinergismo entre o potente efeito cardiodepressor do anestésico halogenado e o das substâncias antiarrítmicas, o uso dessas substâncias no transcurso da anestesia geral apresenta risco de depressão cardíaca com colapso cárdio - circulatório. Durante anestesia geral a droga de escolha atualmente é a lidocaína². Específica para as arritmias ventriculares e com efeito depressor hemodinâmico discreto nas doses de até 1 mg/kg venosa, recomendadas durante anestesia, a lidocaína é muito eficaz⁵. Os bloqueadores β adrenérgicos como o propranolol, são menos indicados pelo potencial de depressão cardíaca e o risco de hipotensão e parada cardíaca².

O verapamil, extremamente eficaz em arritmias supra-ventriculares^{7, 9, 13}, não é usualmente utilizado em arritmias ventriculares durante anestesia. Devido a seu específico efeito bloqueador da corrente de cálcio no tecido de condução, o verapamil poderia representar uma alternativa na correção dos distúrbios do ritmo originário do tecido de condução ventricular. Um dos riscos mais importantes seria a possibilidade de depressão miocárdica^{7, 13} grave devido a um possível sinergismo do efeito inotrópico negativo do verapamil e do agente halogenado.

Neste trabalho estudamos a eficiência do verapamil nas arritmias induzidas pela infusão de adrenalina, bem como as alterações hemodinâmicas produzidas pelo verapamil, em cães sob anestesia pelo halotano.

METODOLOGIA

Dezesseis cães de ambos os sexos, pesando de 9 a 16 kg, foram anestesiados pelo tiopental sódico (5 mg/kgi.v.),

‡ Trabalho parcialmente subvencionado pelo CNPq, CEPG - UFRJ e Laboratórios Knoll

¶ Professor Adjunto, Pesquisador IB - CNPq

§ Auxiliar de Ensino, Pesquisador IHC - CNPq

Correspondência para Luiz Fernando de Oliveira

Rua Moura Brasil, 58 apto 1202, 22.231 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 23 de janeiro de 1980

Aceito para publicação em 16 de abril de 1980

Direitos Reservados à Sociedade Brasileira de Anestesiologia

relaxados com succinilcolina (1 mg/kg i. v.), intubados e ventilados mecanicamente (VC = 15 ml/kg, FR = 20 irn), com bomba Harvard de volume constante. A anestesia geral inalatória foi imediatamente iniciada com halotano (1 a 1,5%) utilizando-se o vaporizador Universal de Takaka.

O plano anestésico foi controlado pelos parâmetros cardiovasculares monitorizados. A seguir, dissecou-se as veias e artérias ilíacas bilateralmente, além da veia basilíca direita. Nesta se introduzia cateter para infusão venosa de Ringer lactato (15 ml/kg/hora). Na veia ilíaca direita introduziu-se cateter de Swan - Ganz (5F) até o átrio direito. Na veia ilíaca esquerda introduziu-se cateter de polietileno até a cava inferior para infusão venosa de adrenalina. Na artéria ilíaca esquerda introduziu-se cateter de polietileno até a aorta para registro da pressão arterial. Na artéria ilíaca direita introduziu-se cateter de polietileno até o ventrículo esquerdo para registro da pressão ventricular esquerda e computação da dP/dT. Para registro das pressões, os cateteres foram conectados a transdutores de pressão HP1280 e ligados a pré - amplificadores 8805B HP, de polígrafo HP de 6 canais.

A seguir, após curarização com pancurônio (0,1 mg/kg) e com o animal em decúbito lateral direito procedeu-se à toracotomia entre o 3.º e o 4.º espaço intercostal esquerdo. Os vasos foram cauterizados ou ligados para a hemostasia, de modo a que a perda sanguínea fosse mínima. Dissecava-se então a aorta ascendente, procurando limpá-la ao máximo do tecido conjuntivo e adiposo que a circunda. Após seu isolamento, passava-se um fio grosso ao seu redor e implantava-se na aorta um transdutor de fluxo (Statham), que era fixado com o auxílio de fio e de uma tampa apropriada. O transdutor era então conectado a fluxômetro Statham mod SP 2202, que registrava no polígrafo as oscilações do fluxo aórtico e o débito médio na aorta ascendente (aproximadamente igual ao débito cardíaco - DC - já que apenas o fluxo coronariano deixa a aorta abaixo da croça). A atelectasia pulmonar foi então visualmente revertida com sucessivas hiperinsuflações pulmonares. A seguir o tórax era fechado, instalava-se sistema de drenagem e os eletrodos do ECG, para registro usualmente da derivação DII ou eventual-

mente AVL. Aguardava-se 1 hora para recuperação da preparação, mantinha-se a hidratação e monitorizavam-se os parâmetros cardiovasculares. Com a curva de pressão intraventricular e utilizando-se um pré-amplificador HP 8811A obtinha-se a primeira derivada da pressão (dP/dT). A frequência cardíaca era computada instantaneamente por um tacômetro HP 8812A a partir do ECG. Todos os parâmetros foram simultaneamente registrados e acompanhados em monitor Gould de 8 canais. Os parâmetros respiratórios foram avaliados pela gasimetria arterial (PO₂, PCO₂ e pH) com aparelho IL - 113.

Em 14 animais a arritmia foi induzida por infusão contínua de adrenalina (5 µg/kg/min) até o advento da terceira extrassístole, quando se suspendia a infusão, considerando-se a dose infundida como o limiar à adrenalina. A solução de adrenalina foi sempre preparada na hora a partir do sal. Em 2 animais não foi feita a infusão de adrenalina sendo utilizados apenas para o estudo hemodinâmico.

Após 20 minutos era infundido o verapamil. Foram estudados dois grupos: 1) verapamil 0,2 mg/kg, infundido em 5 minutos (seis cães); 2) verapamil 0,5 mg/kg, infundido em 15 minutos (seis cães). As infusões eram feitas com bombas de infusão constante da Harvard, mod 1100. Dez minutos após o fim da infusão do verapamil repetiu-se em cinco animais de cada grupo a infusão de adrenalina até o advento da terceira extrassístole ou até o máximo de 25 µg/kg, a fim de se calcular o novo limiar. Foi usado o teste "t" de Student pareado para avaliar a significação das alterações.

As seguintes drogas foram usadas:

- Cloridrato de adrenalina (Sigma Co)
- Verapamil (Dilacorón[®] - Knoll).

RESULTADOS

1 Alterações do limiar arritmico à adrenalina

O limiar arritmico à adrenalina foi de $4,65 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}$ (Tabela I). As arritmias observadas na maioria das vezes foram estrassístoles ventriculares multifocais, sendo observadas também taquicardia e fibrilação ventriculares (Tabela II).

TABELA I - Limiar arritmico à adrenalina (5 µg/kg/min) no cão sob anestesia pelo halotano

| | ADRENALINA (µg/kg) | | |
|------------------------|--------------------|----|--------|
| | $\bar{X} \pm EP$ | N | P |
| CONTROLE | 4,65 ± 0,69 | 14 | |
| VERAPAMIL 0,2 mg/kg | 10,23 ± 2,34 | 5 | < 0,05 |
| VERAPAMIL 0,5 mg/kg | > 18,15 ± 4,35 | 5 | < 0,01 |

TABELA II - Tipos de arritmias induzidas pela adrenalina (5 µg/kg/min) em cão sob anestesia pelo halotano

| RÍTMO CARDÍACO | CONTROLE | APÓS VERAPAMIL (0,2 mg/kg) | APÓS VERAPAMIL (0,5 mg/kg) |
|---------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|
| RÍTMO SINUSAL | — | 2 | 3 |
| EXTRASSÍSTOLES UNIFOCAIS | — | 2 | 2 |
| EXTRASSÍSTOLES MULTIFOCAIS | 10 | 1 | — |
| TAQUICARDIA VENTRICULAR | 1 | 1 | — |
| FIBRILAÇÃO VENTRICULAR | 4 | — | — |
| N | 15 | 6 | 5 |
| DURAÇÃO (s) $\bar{X} \pm EP$ | 106,8 ± 26,0 | 57,5 ± 28,5 | — |

Após o verapamil observou-se significativa elevação do limiar à adrenalina (Tabela I), mais acentuada no grupo de 0,5 mg/kg. Nos animais em que foi possível induzir arritmia, houve nítida mudança qualitativa (na gravidade) e na duração do episódio (Tabela II).

2 Alterações eletrocardiográficas pelo verapamil

O verapamil produziu bradicardia, mais acentuada na dose 0,5 mg/kg (Tabela IV). Na dose de 0,2 mg/kg, observou-se aumento do segmento PR de 0,083s para 0,105s (p < 0,05). Na dose de 0,5 mg/kg, além de um prolongamento mais acentuado do segmento PR (0,17s) em dois animais observamos bloqueio AV do 2.º grau, acompanhado de hipotensão arterial, que cedeu com a infusão de adrenalina, mas não de atropina (0,1 mg/kg).

3 Alterações hemodinâmicas pelo verapamil

3.1 Verapamil 0,2 mg/kg -

A pressão arterial sistólica não se alterou. A pressão arterial média, e a pressão diastólica sofreram redução significativa, assim como a resistência periférica. O débito cardíaco, ao contrário, elevou-se significativamente. A dP/dT não se alterou. A pressão de enchimento do átrio D não variou de maneira significativa. A frequência cardíaca caiu em todos os animais. O duplo produto FC x PS, reduziu-se de 30% ao fim da infusão (Fig. 1 e 2, Tabela III).

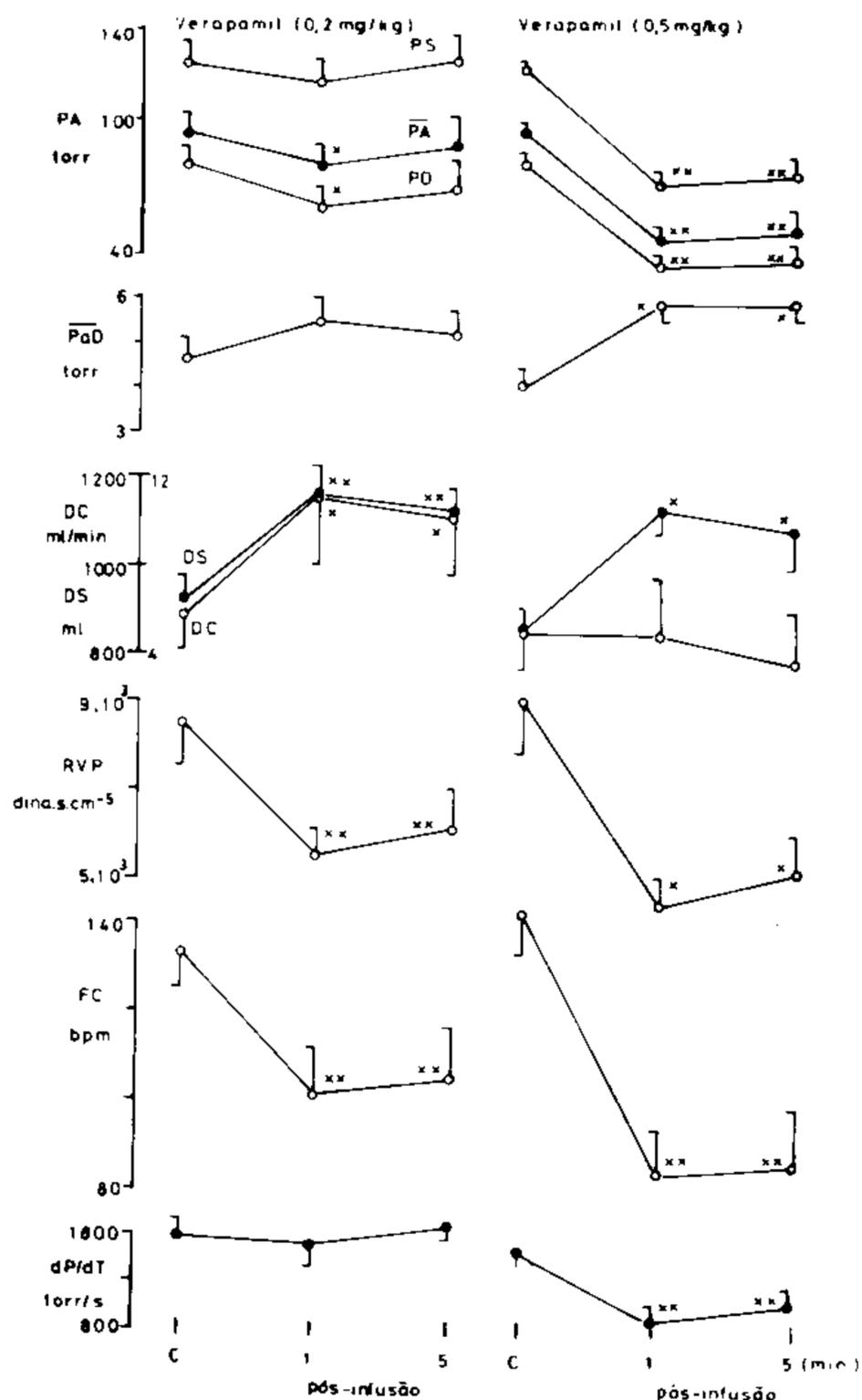


Figura 1: Alterações hemodinâmicas produzidas pela infusão venosa de verapamil (0,2 e 0,5 mg/kg) em cães sob anestesia geral pelo halotano. Em C, valores de controle antes da infusão. Em 1 e 5 valores, respectivamente, 1 min e 5 min após o término da infusão. O valor a 1 min retrata o efeito máximo do verapamil. * p < 0,05, ** p < 0,01.

TABELA III – Alterações hemodinâmicas pelo Verapamil em cães sob anestesia com halotano

| VERAPAMIL 0,2 mg/kg (N = 6) | | | | | |
|------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------|------------------------------------|--------|
| | Antes | 1 minuto | P | 5 minutos | P |
| | $\bar{X} \pm EP^*$ | após Verapamil $\bar{X} \pm EP$ | | após Verapamil $\bar{X} \pm EP$ | |
| PS (kPa) (mm Hg) | 17,0 ± 1,2 (127,5 ± 8,9) | 15,6 ± 1,1 (117,5 ± 8,6) | NS | 17,0 ± 1,5 (127,5 ± 11,7) | NS |
| PD (kPa) (mm Hg) | 10,9 ± 1,0 (81,7 ± 7,6) | 8,2 ± 1,2 (61,7 ± 9,3) | < 0,05 | 9,3 ± 1,5 (70,0 ± 11,7) | NS |
| $\bar{P}A$ (kPa) (mm Hg) | 12,6 ± 1,1 (94,7 ± 8,3) | 10,7 ± 1,1 (80,3 ± 8,7) | < 0,05 | 11,9 ± 1,5 (89,2 ± 11,5) | NS |
| $\bar{P}aD$ (kPa) (mm Hg) | 0,62 ± 0,06 (4,7 ± 0,4) | 0,73 ± 0,06 (5,5 ± 0,5) | NS | 0,69 ± 0,07 (5,2 ± 0,6) | NS |
| FC (bpm) | 134,2 ± 7,9 | 102 ± 10 | < 0,01 | 105 ± 10 | < 0,01 |
| FC x PS | 2316 ± 245 (17371 ± 1844) | 1628 ± 231 (12212 ± 1733) | < 0,05 | 1946 ± 311 (14597 ± 2333) | NS |
| DC (1/min) | 0,89 ± 0,07 | 1,15 ± 0,14 | < 0,05 | 1,12 ± 0,14 | < 0,05 |
| DS (ml) | 6,65 ± 0,4 | 11,57 ± 1,37 | < 0,01 | 10,27 ± 1,2 | < 0,01 |
| RVP (dina. s. cm ⁻⁵) x10 ³ | 8,5 ± 1,0 | 5,5 ± 0,6 | < 0,01 | 6,2 ± 0,9 | < 0,05 |
| dP/dT (kPa/s) (mm Hg/s) | 240,0 ± 29,3 (1800 ± 220) | 229,3 ± 27,4 (1720 ± 206) | NS | 261,3 ± 13,3 (1960 ± 100) | NS |

* EP = erro padrão da média

3.2 Verapamil 0,5 mg/kg –

Em dose maior, observou-se queda significativa da pressão arterial, da resistência vascular periférica, da dP/dT e da frequência cardíaca. Em contraste, houve elevação da pressão atrial direita. O débito cardíaco não modificou de forma significativa, nesta dose (Figs. 1 e 3, Tabela IV). O duplo produto FC x PS, reduziu-se acentuadamente em 65% ao fim da infusão (Tabela IV).

DISCUSSÃO

A compatibilidade do uso de antiarrítmico durante anestesia por halogenados depende da interação entre seus efeitos cardíacos. Os anestésicos halogenados são potentes depressores cardíacos^{2, 1}. Deprimem as propriedades elétricas, reduzindo a velocidade de condução

e prolongando a despolarização diastólica^{1, 3, 8, 11} bem como deprimem a contratilidade¹ reduzindo a dP/dT e o débito cardíaco². Esse efeito inotrópico negativo pode levar à parada cardíaca. Como todos os antiarrítmicos apresentam efeito cardiodepressor¹⁰, a utilização dessas drogas durante anestesia geral pode levar a interação tóxica com grande depressão cardíaca, queda do débito cardíaco, hipotensão e colapso cardíaco - circulatório⁵. Embora mais recomendada⁵, a lidocaína potencialmente também pode levar à parada cardíaca mecânica. Tivemos despertado o interesse pela investigação do verapamil no controle de arritmias durante anestesia pelo halotano, pois embora potencialmente cardíaco-depressor, seu efeito redutor da pós-carga⁹ poderia compensar uma eventual depressão do inotropismo.

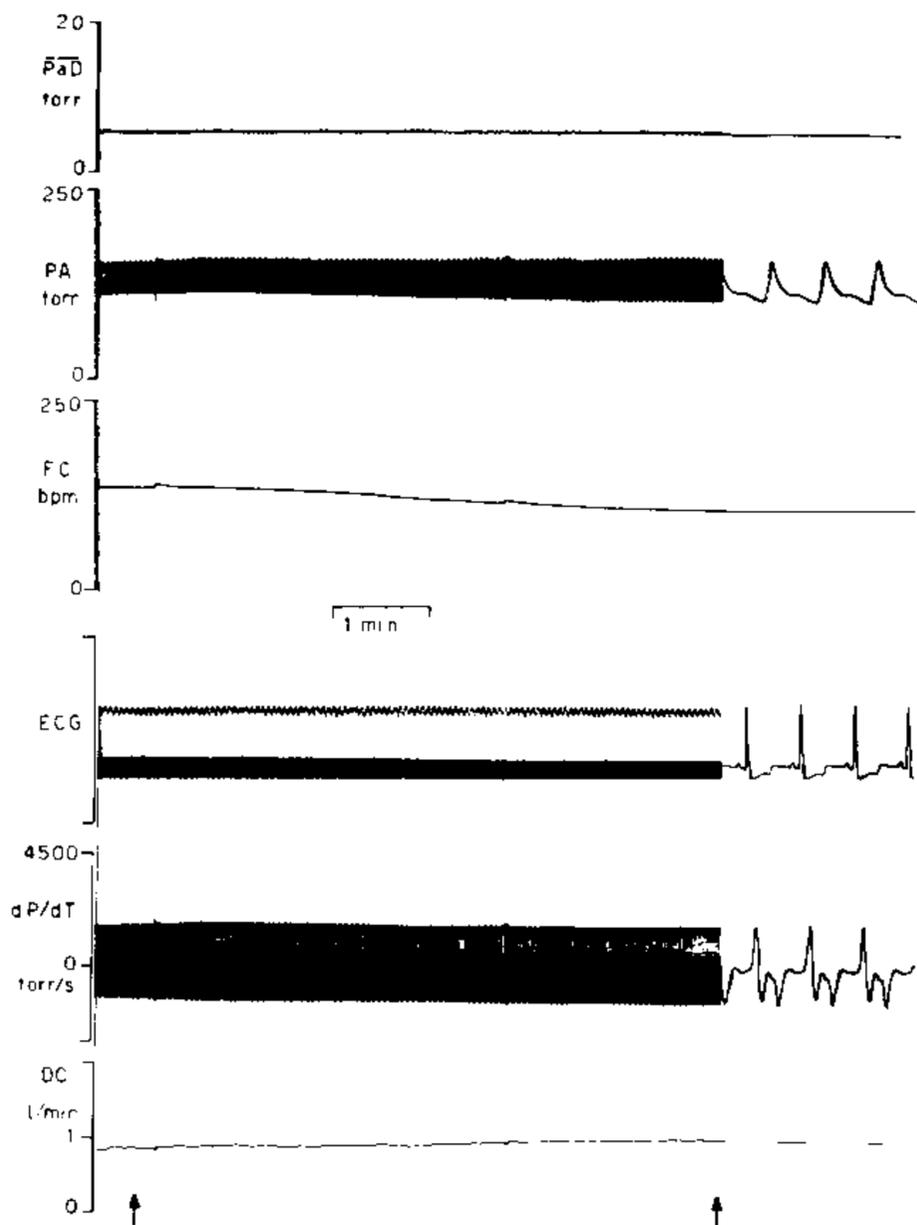


Figura 2: Efeitos hemodinâmicos do verapamil (0,2 mg/kg) em cães sob anestesia pelo halotano – O verapamil (0,2 mg/kg) foi infundido em 5 min. As setas assinalam a infusão do verapamil.

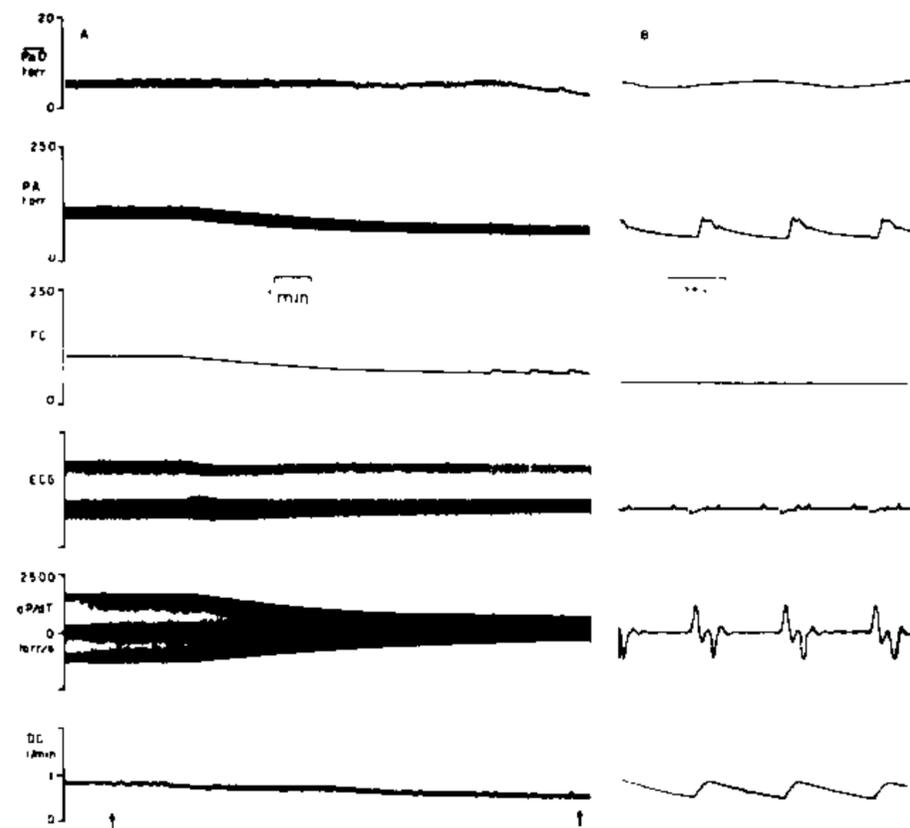


Figura 3: Efeitos hemodinâmicos do verapamil (0,5 mg/kg e.v.), em cães sob anestesia pelo halotano. O Verapamil foi infundido em 15 min. Em A as setas assinalam a infusão do verapamil. Em B observe no ECG o bloqueio AV de 2.º grau 2:1.

TABELA IV – Alterações hemodinâmicas pelo Verapamil em cães sob anestesia com halotano

| VERAPAMIL 0,5 mg/kg (N = 6) | | | | | |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | Antes | 1 minuto após Verapamil | P | 5 minutos após Verapamil | P |
| | $\bar{X} \pm EP^*$ | $\bar{X} \pm EP$ | | $\bar{X} \pm EP$ | |
| PS (kPa) | 16,9 ± 0,7 | 9,4 ± 1,0 | < 0,01 | 10,0 ± 1,5 | < 0,01 |
| (mm Hg) | (120,0 ± 5,5) | (70,8 ± 7,5) | | (75,0 ± 11,5) | |
| PD (kPa) | 10,5 ± 0,6 | 4,4 ± 0,3 | < 0,01 | 4,9 ± 0,7 | < 0,01 |
| (mm Hg) | (79,2 ± 4,6) | (33,6 ± 2,8) | | (37,0 ± 5,1) | |
| $\bar{P}A$ (kPa) | 12,3 ± 0,6 | 6,2 ± 0,5 | < 0,01 | 6,6 ± 0,9 | < 0,01 |
| (mm Hg) | (92,8 ± 4,5) | (46,4 ± 4,2) | | (49,6 ± 7,3) | |
| $\bar{P}aD$ (kPa) | 0,54 ± 0,1 | 0,77 ± 0,09 | < 0,05 | 0,77 ± 0,10 | < 0,05 |
| (mm Hg) | (4,1 ± 0,76) | (5,8 ± 0,74) | | (5,8 ± 0,8) | |
| FC (bpm) | 143,3 ± 16 | 83,3 ± 7,4 | < 0,01 | 84,8 ± 11,2 | < 0,01 |
| FC x PS | 2331 ± 330,12 | 803 ± 123 | < 0,01 | 904 ± 240 | < 0,01 |
| | (17483 ± 2476) | (6025 ± 925) | | (6786 ± 1805) | |
| DC (l/ml) | 0,84 ± 0,08 | 0,83 ± 0,14 | NS | 0,73 ± 0,11 | NS |
| DS (ml) | 5,53 ± 0,92 | 10,49 ± 1,35 | < 0,05 | 9,74 ± 1,94 | < 0,05 |
| RVP (dina. s. cm ⁻⁵) | 8,9 ± 1,2 | 4,3 ± 0,6 | < 0,05 | 5,0 ± 0,7 | < 0,05 |
| X10 ³ | | | | | |
| dP/dT (kPa/s) | 213,3 ± 38,6 | 113,3 ± 38,65 | < 0,01 | 136 ± 46 | < 0,05 |
| (mm Hg/s) | (1600 ± 290) | (850 ± 290) | | (1020 ± 350) | |

* EP = erro padrão da média

O estudo demonstrou que o verapamil embora mais específico para arritmias supraventriculares, oriundas de alterações da condução atrial, também é eficiente na prevenção de arritmias ventriculares de fundo adrenérgico. Isso se evidenciou na dose de 0,2 mg/kg por elevação do limiar à adrenalina de 120%. Esse resultado mostra que o verapamil pode ser útil no controle de arritmias ventriculares de natureza adrenérgica.

A condução cardíaca se altera com o verapamil durante anestesia pelo halotano. Observamos prolongamento do segmento PR retratando retardo na condução atrial e em AV. Na dose de 0,5 mg/kg, pode se instalar bloqueio de 2.º grau, 2:1, o que indica uma potencialização do efeito do verapamil pelo halotano. O bloqueio AV não é revertido pela atropina, mas pode ser reduzido pela adrenalina.

Do ponto de vista hemodinâmico, verificamos que o verapamil na dose de 0,2 mg/kg administrado em 5 minutos por via venosa, praticamente não produz nenhuma

alteração hemodinâmica que impeça seu uso no transcurso da anestesia geral. Elevando o débito, reduzindo a pós-carga, sem alterar de forma significativa a PA nem a contratilidade, o verapamil reduz o trabalho cardíaco diminuindo o esforço metabólico e reduz o consumo de O₂, pelo miocárdio, sem prejudicar o fluxo sanguíneo.

Na dose de 0,5 mg/kg, entretanto, já se observa comprometimento intenso da contratilidade, embora sem grande alteração do débito cardíaco, mas que pelas alterações na condução AV e pela queda da PA pode colocar em risco a estabilidade cardiocirculatória.

Concluindo, o verapamil na dose de 0,2 mg/kg por via venosa é eficiente nas arritmias de fundo adrenérgico durante anestesia por halotano em cães, não comprometendo significativamente nem a contratilidade nem o débito cardíaco. Doses mais elevadas, pelo risco de alterações de condução AV e depressão acentuada da contratilidade, não são entretanto, recomendadas.

Oliveira L F, Sudo R T – Arrhythmias during general anesthesia with halothane and verapamil. Hemodynamic analysis. Rev Bras Anest 30:4: 245 - 250, 1980.

The effects of verapamil (0,2 and 0,5 mg/kg) on epinephrine induced arrhythmias and hemodynamic parameters in dogs anesthetized by halothane were studied. Verapamil increased the arrhythmic threshold to epinephrine significantly. At 0,2 mg/kg, verapamil increases CO and SV, reduced BP, PVR, HP and O₂ cardiac consumption, avaliated by the product systolic BP x HP. The dP/dT did not change. At 0,5 mg/kg, verapamil did not change the CO, increase SV, greatly reduce BP, PVR, HR, dP/dT and O₂ cardiac consumption. In this dosage in 2 dogs it induced 2nd degree heart block. Concluding, verapamil seems to be an effective antiarrhythmic in epinephrine induced arrhythmias during halothane anesthesia, and at 0,2 mg/kg it does not induce cardiac depression .

Key - Words: ANTIARRHYTHMIC; verapamil, ANESTHETIC; inhalation, volatile, halothane, CIRCULATION; arrhythmias induced by adrenaline, HEMODYNAMICS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown B R, Cronit J R – A comparative study of the effects of 5 general anesthetics on myocardial contractility, *Anesthesiology*, 34: 236–245, 1971.
2. Churchill - Davidson H C, Wylie W D – *A Practice of Anaesthesia*, London, Lloyd – Luke Ltd., 1972, 263 – 305.
3. Hashimoto K, Hashimoto K – The mechanism of sensitization of the ventricle to epinephrine by halothane. *Am Heart J* 83: 652 – 658, 1972.
4. Hashimoto K, Endoh M, Kinura T – Effects of halothane on automaticity and contractile force of isolated blood perfused canine ventricular tissue, *Anesthesiology* 42: 15 – 25, 1975.
5. Katz R L, Bigger J T – Cardiac arrhythmias during anesthetic and operation, *Anesthesiology* 33: 193 – 213, 1970.
6. Kitamura K, Jorgensen C R, Gobel F L, Taylor H Z, Wang Y – Hemodynamic correlates of myocardial oxygen consumption during upright exercise, *J Appl Physiol* 32: 4: 516 – 522, 1972.
7. Krikler D – Verapamil in cardiology, *Europ J Cardiol* 2: 1 – 3, 1974.
8. Logic J R, Morrow D H – The effects of halothane on ventricular automaticity, *Anesthesiology* 36: 107 – 118, 1972.
9. Mendonça J V – O Verapamil no tratamento das contrações prematuras supraventriculares e ventriculares. *Arq Bras Cardiol* 31: 1: 69 – 77, 1978.
10. Moe G K, Abdilskov J A – Antiarrhythmic Drugs, In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed Goodman A, Gilman L, N York, MacMillan, 5 th ed, 1975, 699 – 715.
11. Pratila M G, Pratilas V – Anesthetic Agents and cardiac electromechanical activity, *Anesthesiology* 49: 338 – 360, 1978.
12. Reynolds A K, Chiz J F – Epinephrine potentiated slowing of conduction in Purkinje fibers, *Res Comm, Chem Pathol Pharmacol* 9: 633 – 642, 1974.
13. Schamroth L, Krikler D M, Garret C – Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias, *Br Med J* 1: 660 – 680, 1972.
14. Zink J, Sasynink B I, Dresel P E – Halothane - epinephrine induced cardiac arrhythmias and the role of heart rate, *Anesthesiology* 43: 548 – 555, 1975.