

José Geraldo Mill \*

## EFEITO DA PROPAFENONA NA REFRATARIEDADE DO MIOCÁRDIO

*Foram investigados os efeitos exercidos pela propafenona na morfologia dos potenciais de ação e no período refratário eficaz (PRE) de fibras de Purkinje de cão “in vitro”. Observou-se que, logo após o início de perfusão da preparação com solução de Tyrode + propafenona (1 µg/mg), ocorre rápida diminuição da duração e da amplitude do potencial de ação, além de queda na velocidade de despolarização da membrana. Na fase inicial de perfusão com a propafenona, o PRE não se altera ou diminui discretamente de duração. Entretanto, 20 a 35 minutos após o início da perfusão da droga, apesar de a duração do potencial de ação continuar diminuído, ocorre progressivo aumento do PRE (65% maior que na situação-controle). Concluiu-se que o aumento da refratariedade do tecido miocárdico de condução e a inibição do canal rápido de sódio são fatores importantes na determinação do efeito antiarrítmico da propafenona.*

O aumento da duração do período refratário eficaz (PRE) no músculo cardíaco é a base do efeito antiarrítmico de várias drogas em uso<sup>1,2</sup>. Esse aumento do PRE pode ser obtido tanto por aumento da duração total do potencial de ação cardíaco (PA) como também por modificação no curso temporal da cinética de ativação e/ou inativação do canal rápido de sódio<sup>3</sup>.

A propafenona \* tem sido descrita na literatura, como droga que exerce ação bloqueadora seletiva sobre o canal rápido de sódio<sup>4</sup>. Tanto no PA do músculo ventricular como em fibras de Purkinje, a propafenona determina diminuição da amplitude e redução da fase positiva do PA, além de significativa diminuição da velocidade de despolarização da membrana celular na fase zero do PA<sup>4,5</sup>. Doses terapêuticas da propafenona teriam pouco efeito sobre as correntes lentas de despolarização celular (Ca/Na - dependentes) a julgar pela pequena ação dessa droga sobre a resposta lenta isolada<sup>6</sup>, e sobre a frequência de disparo do marca-passo sinusal de preparações “in vitro”<sup>7</sup>. Tais ações da propafenona são qualitativamente semelhantes aos efeitos produzidos no tecido cardíaco por outros antiarrítmicos, tais como a quinidina e a procainamida<sup>2</sup>.

\* Propafenona ampolas (70 mg) Knoll S.A - Produtos químicos e Farmacêuticos.

Em vista dessas propriedades, a propafenona foi introduzida no arsenal terapêutico como antiarrítmico, tendo mostrado maior eficácia no combate às taquiarritmias de origem ventriculares<sup>8,9</sup>. Como a propafenona determina diminuição da duração total do PA, sugeriu-se que suas propriedades antiarrítmicas pouco teriam a ver com modificação na refratariedade cardíaca<sup>5</sup>. Entretanto, inexistem dados na literatura que permitam que se chegue a tal conclusão, porquanto ainda não se havia feito a medida direta da refratariedade do tecido cardíaco na ausência e na presença da propafenona. Tal estudo não só possibilitaria melhor conhecimento dos efeitos da droga no miocárdio, como ainda permitiria a comparação de seus efeitos com os de outros antiarrítmicos de ação semelhante.

Com esse objetivo, nesse trabalho estudamos o PRE em fibras de Purkinje de cão “in vitro”, através da medida do tempo mínimo necessário para que um pulso extra-sistólico possa promover atividade elétrica regenerativa após PA normal. Verificou-se que a propafenona, após certo tempo de contato com a preparação, produz acentuado aumento do PRE. Tal efeito, entretanto, é temporalmente dissociado da ação depressora da propafenona sobre o canal rápido

Trabalho realizado no Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca do Instituto de Biofísica da UFRJ, com auxílio de UFES, CNPq, UFRJ, FINEP, Knoll AG.

\* Auxiliar de Ensino do Depto. de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo.

de sódio. Esses dados sugerem que o aumento de PRE poderia tanto ser provocado por uma simples inibição do canal rápido de sódio, como também por uma modificação no curso temporal do processo de reativação desse canal iônico.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados feixes de fibras de Purkinje (falsos tendões) obtidos de ventrículos direito ou esquerdo de cães. Os animais foram anestesiados com Nembutal Sódico (30 mg/kg de peso por via endovenosa) e, após a abertura do tórax, foi excisado o coração. Esse era imediatamente transferido para um bequer contendo solução de Tyrode em temperatura ambiente, à qual se adicionava heparina (10 U/ml) para se evitar a coagulação do sangue dentro das câmaras cardíacas. A seguir, o coração era transferido para uma placa de Petri onde os ventrículos eram abertos, ressecando-se de 2 a 4 feixes de fibras de Purkinje. Dava-se preferência àqueles feixes com pequeno número de ramificações. Um deles, geralmente apresentando contrações espontâneas, era escolhido para seguimento da experiência. Esse feixe era transferido para uma cuba de perfusão contínua com solução de Tyrode (3 a 5 ml/min- 35 a 37°C).

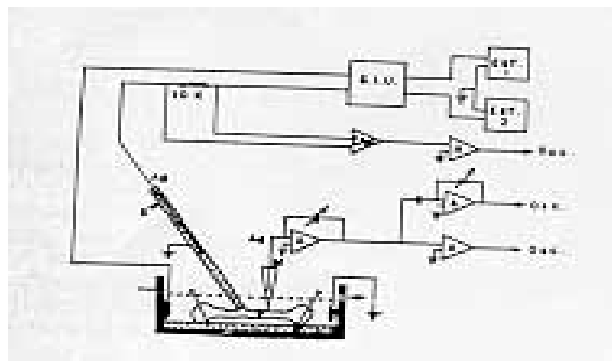


Fig. 1 - Esquema da montagem de estimulação das fibras de Purkinje e registro dos potenciais transmembrana; S = eletrodo de sucção; P = fibra de Purkinje; M = microeletrodo; Ag = fio de prata cloretada; SIU = unidade isoladora de estímulos; A = amplificadores verticais do osciloscópio (Osc); AD = amplificador diferencial; 10K: resistência de 10 Kohm; Est 1 e Est 2: estimuladores.

A estimulação da preparação era feita através de um eletrodo de sucção em "T" (fig. 1). Fazendo-se aspiração em um dos braços do "T", um feixe de fibras de Purkinje, constituintes de uma ramificação lateral do tronco principal, era mantido preso à ponta do eletrodo de sucção, através de pressão negativa. A estimulação de preparação biológica de tecido excitável através dessa técnica tem como principal vantagem o fato de que pequenas correntes de estimulação são suficientes para desencadear atividade elétrica regenerativa do tecido. Isso decorre do fato de que praticamente toda corrente elétrica injetada em cada pulso no eletrodo de prata situado na cauda do eletrodo de sucção tem como caminho obrigatório a massa celular interposta no caminho entre esse terminal ativo da

estimulação e o eletrodo indiferente situado distante da preparação. A corrente que atravessava o tecido a cada pulso era medida através da reflexão de voltagem colhida diferencialmente durante a passagem da corrente elétrica por uma resistência elétrica de 10 KOhm (1%) (fig. 1). Durante as experiências foi usada frequência básica de estimulação de 1 Hz.

A solução utilizada para perfundir o tecido era aerada com mistura carbogênica ( $O_2 = 95\%$  e  $CO_2 = 5\%$ ), aquecida entre 35 e 37°C,  $pH = 7,2$ , com a seguinte composição (em mM): NaCl 137; KCl 4,0; MgCl 0,5; CaCl<sub>2</sub> 2,7; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,8; NaHCO<sub>3</sub> 12,0 e Glicose 5,5.<sup>2</sup>

Assim que a preparação era colocada na solução de Tyrode à temperatura normal de experimentação, era comum o aparecimento de atividade espontânea. Essa atividade era geralmente fugaz, desaparecendo com a progressiva recuperação do potencial de repouso (PR) que ocorre nessas condições. Mesmo com atividade espontânea, era iniciada a estimulação elétrica da preparação. A amplitude e a frequência do pulso eram ajustadas até aparecimento de contrações eletricamente induzidas no tecido. Tal procedimento parece contribuir para uma recuperação mais rápida do PR. Esperava-se um tempo mínimo de uma hora até o início efetivo do experimento. Nesse intervalo de tempo, a corrente liminar necessária para a excitação regenerativa do tecido decrescia significativamente. As medidas dos potenciais intracelulares só eram iniciadas após o PR ter atingido um valor mínimo de 80mV. Se ao final de 2 horas as células não atingiam esse valor mínimo de PR, a preparação era desprezada.

Os potenciais de ação foram obtidos através da técnica convencional do uso de microeletrodos intracelulares de vidro, preenchidos com solução de KCl/3M (resistência entre 12 e 30 MOhm). O esquema da montagem e do registro dos potenciais estão expostos com pormenores na figura 1.

### Medida do período refratário eficaz (PRE)

Considerou-se como sendo o PRE de uma célula impalada com o microeletrodo o menor intervalo de tempo necessário para que um pulso extra-sistólico conseguisse induzir atividade elétrica regenerativa naquela célula, após produção de PA normal. Tanto o pulso condicionante (que elicitava o PA normal) como o extra-sistólico eram de igual amplitude. Essa era ajustada para um valor 20% superior à amplitude liminar.

O resultado da medida do PRE de uma célula está mostrado na figura 2. Em A tem-se o registro do PA desencadeado pelo primeiro pulso condicionante). A seguir, desliga-se o primeiro pulso e liga-se o segundo (pulso extra-sistólico) - registro B. Comprova-se assim que ambos os pulsos são supraliminares e de igual amplitude. A seguir, os dois pulsos são ligados simultaneamente (C). Verifica-se que o pulso extra-sistólico deve vir 315 ms após o primeiro, para ocorrência de atividade elétrica regenerativa nos dois pulsos. Nessas condições, o deslocamento do pulso extra-sistólico para a esquerda faz com que ele determine apenas uma resposta local. Isso significa que o pulso extra-sistólico está incidindo dentro do PRE do pulso condicionante.

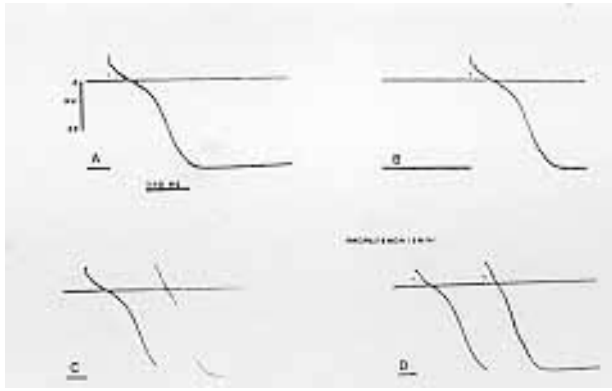


Fig. 2 - Medida do período refratário eficaz (PRE). Em cada registro o traço superior corresponde ao traçado da corrente injetada na preparação a cada pulso, e o traço inferior representa a variação temporal da voltagem transmembrana. Em A tem-se o registro do PA elicitado pelo pulso condicionante e, em B, pelo pulso extra-sistólico. Em C, os dois pulsos são ligados durante a varredura do feixe do osciloscópio. O pulso extra-sistólico deve vir 315 ms após o condicionante para haver produção de atividade elétrica regenerativa, valor esse tomado como o PRE da fibra impalada pelo microeletrodo. Em D tem-se o registro dos potenciais da mesma célula de C, decorridos 5 minutos após início da perfusão com propafenona. Observar a redução de fase positiva do potencial e da duração total do PA. Em todos os registros as espículas dos PA foram retocadas.

Outra maneira de se avaliar a refratariedade do tecido de Purkinje é a medida da frequência máxima de estímulo suportada pela preparação, sem que ocorresse bloqueio da produção de PA após cada pulso. Aqui também, cada pulso tinha uma intensidade 20% maior que a liminar.

Em ambas as técnicas de se avaliar o PRE, uma medida era efetuada com a preparação estabilizada em solução de Tyrode. A seguir, adicionava-se propafenona (1  $\mu$ /ml) à solução de Tyrode, e o PRE era reavaliado a cada cinco minutos. Cinquenta a sessenta minutos após início da perfusão da propafenona, voltava-se a reperfundir a preparação com solução de Tyrode (sem propafenona). A recuperação da morfologia do PA e do PRE era seguida por um intervalo de 30 minutos a 1 hora.

Os resultados foram submetidos a estudo estatístico, usando-se o teste "t" para dados pareados.

## RESULTADOS

A - Efeitos iniciais da propafenona sobre a morfologia dos potenciais de ação de fibras de Purkinje:

A perfusão das fibras de Purkinje com propafenona 1 mg/ml promove, como efeitos mais imediatos, diminuição da velocidade de despolarização da membrana (diminuição do  $dV/dt$  máximo da fase zero do PA) concomitante com redução na duração do PA, tanto medido a 50% como a 90% da amplitude máxima. Esses efeitos já aparecem nos três minutos iniciais após o início do contato da propafenona com a preparação, como pode ser observado na figura 3. A queda da duração do PA pode ser também observada pela análise dos registros C e D da figura 2 (C =

controle e D = 5 minutos após início da perfusão com propafenona). Em termos relativos, a redução na duração do PA, medida a 90% da amplitude máxima, é de maior magnitude que a queda do  $dV/dt$  máximo da fase zero. A queda da duração do PA é brusca nos 5 minutos iniciais de perfusão com a droga, estabilizando-se logo a seguir (fig. 3). Mesmo com a duração do PA estabilizando-se, a velocidade de despolarização continua a decrescer, o mesmo ocorrendo com a amplitude e a fase positiva do PA (fig. 3). Esses últimos achados traduzem a progressiva desativação do canal rápido de sódio, porque durante a perfusão com propafenona não ocorreu nenhuma variação significativa do PR no tecido.

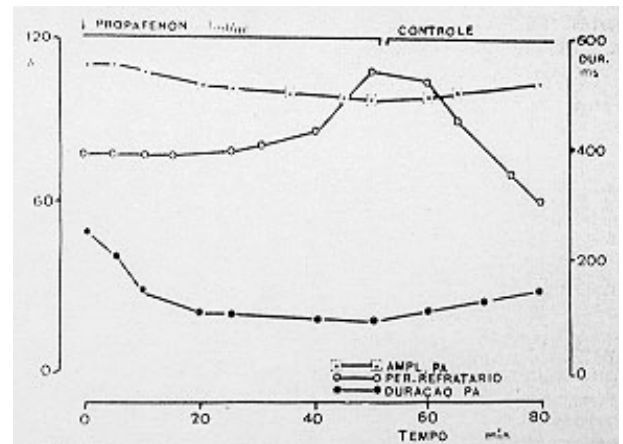


Fig. 3 - Efeitos iniciais da propafenona na morfologia do PA e no período refratário eficaz (PRE) de fibras de Purkinje. Observar que a amplitude do PA e do  $dV/dt$  máximo de despolarização sofre rápida diminuição, ao passo que o PRE só começa a se alongar 30 min. Após início da perfusão com propafenona.

Num período inicial de 20 a 35 minutos, o PRE não sofreu nenhum aumento. Pelo contrário, podia experimentar uma pequena redução, certamente em decorrência da diminuição da duração do PA. Realmente, nos 10 minutos iniciais de perfusão com propafenona, o pulso extra-sistólico podia ser deslocado poucos milissegundos para a esquerda, persistindo ainda atividade elétrica regenerativa na célula. Esse achado é indicador de pequena diminuição do PRE, tal como pode ser indiretamente evidenciado pela análise dos registros C e D na figura 2. Em C (situação controle) o pulso extra-sistólico parte de um ponto situado a 5,5 mV acima do potencial diastólico máximo, enquanto que no registro D (5 minutos após início de perfusão com propafenona) o 2.º pulso parte de apenas 1,8 mV do potencial diastólico máximo. Entretanto, se o pulso extra-sistólico fosse deslocado para a esquerda até incidir num ponto situado 5,5 mV acima do potencial diastólico máximo, não mais se verificava a produção de resposta regenerativa. Portanto, apesar de diminuição absoluta do PRE nos minutos iniciais da presença de propafenona no tecido, em valores relativos, ele já estava aumentado. Conclui-se que a diminuição da duração do PRE na fase inicial decorre tão-somente da diminuição da duração do PA. Em termos absolutos, a queda da duração do PA é mais intensa que a queda da duração do PRE. Em três experiências, a diminuição máxima do PRE atingiu 15 ms, ao passo que a duração total do PA sofria diminuição superior a 30 ms.

Após o período inicial de perfusão com propafenona (20 a 35 minutos), os parâmetros de depressão da fase zero também tendem a se estabilizar, no momento em que o PRE começa a sofrer progressivo aumento.

**B - Efeitos tardios da propafenona: aumento do PRE.** O seguimento temporal do PRE através do pareamento de dois pulsos, como mostrado na figura 2, foi avaliado em 5 preparações. Quando, após determinado estímulo, o pulso extra-sistólico não mais promovia atividade celular regenerativa na célula impalada, ele era deslocado para a direita, até um ponto em que a atividade elétrica regenerativa voltava a aparecer. Era então feito um registro para posterior medida do novo valor do PRE.

O aumento médio do PRE nas 5 preparações estudadas foi de 64% ( $332,0 \pm 16,3$ , no controle, para  $544,0 \pm 23,8$  ms após propafenona (médias = erro-padrão da média). Tal redução foi estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) tabela I.

**TABELA I - Influência da propafenona (1  $\mu\text{g/ml}$ ) no PRE (milissegundos) fibra de Purkinje "in vitro".**

Preparação	Controle	Propafenona	Recuperação
1. <sup>a</sup>	390	545	300
2. <sup>a</sup>	345	560	315
3. <sup>a</sup>	315	620	315
4. <sup>a</sup>	300	475	280
5. <sup>a</sup>	310	520	-
Médias $\pm$ epm	$332 \pm 16,3$	$544 \pm 2,8$	$302,5 \pm 8,3$

Os dados controle foram tomados com a preparação equilibrada em solução de Tyrode. Os dados com propafenona foram medidos 50 min após adição da droga à solução perfusora do tecido. Os dados de recuperação foram tomados 30 min após à solução controle. Cada conjunto de valores foi tomado em uma diferente preparação. epm - erro padrão médio.

A média dos valores obtidos sob efeito da propafenona foi calculada a partir de registros obtidos 50 minutos após início da perfusão do tecido com a droga. Os resultados das medidas efetuadas em uma dessas cinco preparações são visualizados na figura 4. Observa-se a queda rápida e precoce da duração do PA e um pouco mais lenta da sua amplitude. Vinte e cinco minutos após início da perfusão com a propafenona, começou a ocorrer o progressivo aumento do PRE, atingindo um valor 42% superior ao de controle no momento em que se retornou à perfusão do tecido com solução de Tyrode sem propafenona.

Após uma hora em presença da propafenona, a volta à perfusão com a solução-controle não foi suficiente para obtenção de uma completa recuperação dos parâmetros de avaliação da fase zero (amplitude do PA,  $dV/dt$  máximo de despolarização e amplitude da fase positiva do PA). Todos esses parâmetros recuperam-se lentamente nos 30 minutos que se seguem à retirada da propafenona da solução de perfusão do tecido. Por outro lado, o PRE recupera-se rapidamente, podendo até mesmo atingir

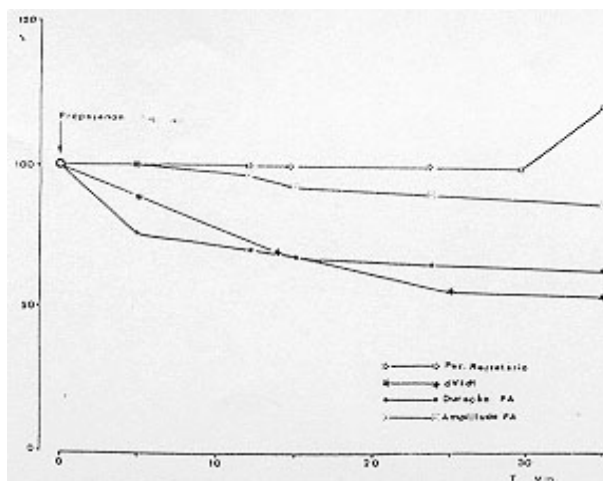


Fig. 4 - Efeitos mais tardios da propafenona no PA e no período refratário eficaz (PRE) de fibras de Purkinje. Observa-se a rápida queda da duração do PA nos 10 min. Iniciais de perfusão com propafenona. O PRE aos 5 min. Está com um valor 42% superior ao controle. A volta à perfusão, com solução isenta de profenona, faz com que PRE rapidamente recupere seus valores de controle. A recuperação da duração e amplitude do PA é bem mais lenta.

valores inferiores aos de controle (tab. 1), porque a duração do PA continua diminuída por um longo período (fig. 4).

Nas duas preparações em que a avaliação da refratariedade cardíaca foi feita através da medida da frequência máxima de produção de potenciais de ação sem ocorrência de bloqueio, fazia-se, inicialmente, a medida da frequência máxima com a preparação estabilizada em solução de Tyrode. A seguir era iniciada a perfusão com propafenona (1  $\mu\text{g/ml}$ ) que durava 50 minutos. Durante esse período a preparação era continuamente estimulada à frequência de 1 Hz. Após os 50 minutos em propafenona, a medida inicial era repetida, fazendo-se o aumento progressivo da frequência de estimulação da preparação. Na situação controle, as frequências máximas atingidas foram de 375 a 195 bpm. Após propafenona, elas sofreram redução, respectivamente, para 252 e 75 bpm.

## COMENTÁRIOS

O aumento do período refratário em células miocárdicas permite um controle eficaz de grande número de distúrbios do ritmo cardíaco, principalmente das taquiarritmias ventriculares triculares cuja origem decorre da formação de circuitos de reentrada<sup>1,2,10</sup>. No presente estudo, verificou-se que a propafenona produz um significativo aumento de refratariedade em fibras de Purkinje de cão "in vitro". Certamente, tal ação da propafenona no miocárdio contribui para as suas propriedades antiarrítmicas, fator esse que, em estudos anteriores, não foi levado em consideração<sup>5</sup>.

Dados de literatura demonstram que a propafenona exerce um bloqueio bastante seletivo dos canais rápidos de sódio no miocárdio<sup>4</sup>. Esse efeito, por si só, geralmente é suficiente para determinar aumento da refratariedade celular,

como ocorre com outras drogas de ação antiarrítmica há muito introduzidas na terapêutica cardiológica<sup>2,11,12</sup>. Entretanto, quando o incremento da refratariedade induzida pela propafenona é comparado ao de outros antiarrítmicos, que também agem bloqueando o canal rápido de sódio, verifica-se que a magnitude do efeito produzido pela propafenona é mais acentuada<sup>11,12</sup>.

Dois achados descritos no presente estudo fazem supor que o alongamento do PRE induzido pela propafenona tenha características particulares em relação aos outros antiarrítmicos. Inicialmente, verifica-se que, precocemente, a propafenona determina diminuição da duração do PA, o que sugere que tal substância poderia mesmo diminuir a duração do FRE no tecido cardíaco. Tal efeito, na verdade, pode ocorrer, mas é de existência fugaz. A diminuição da duração do PA poderia ser imputada tanto à diminuição da corrente de despolarização lenta<sup>4</sup> como ainda ao incremento das correntes de repolarização disparadas na fase final do PA. Além disso, o achado de que o aumento do PRE está temporalmente dissociado da queda da amplitude do PA e do dV/dt máximo da fase zero faz supor que o incremento do PRE se deve também à mudança dos cursos temporais dos processos de inativação do canal rápido de sódio e/ou da recuperação do estado de inativação desse canal iônico. Tal afirmativa é reforçada pelo achado de que, voltando-se a perfundir a preparação com solução isenta de propafenona, o PRE cai para valores inferiores aos de controle. Portanto, a recuperação da duração total do PA é bem mais lenta do que a do PRE. Nesse tempo, não se lograva ainda a obtenção de uma integral recuperação dos parâmetros de avaliação da fase zero.

Em conclusão, pode-se afirmar que a propafenona, além de promover um bloqueio do canal rápido no miocárdio, também induz a significativo aumento do PRE. Ambas as ações são importantes como mecanismo de combate às taquiarritmias de origem ventricular. Como os efeitos da propafenona sobre o canal rápido de sódio e sobre o PRE aparecem temporalmente dissociados, é provável que a propafenona interfira na cinética de recuperação da inativação do canal de sódio ou ainda possa também interferir em outros canais iônicos do miocárdio.

#### SUMMARY

Purkinje fibers from dog hearts, perfused "in vitro", were employed to study the effects of propafenon on

transmembrane action potentials (AP) and the effective refractory period (ERP) As the perfusion of the preparations was initiated with Tyrode solution plus propafenon (1 µg/ml) a reduction in the duration and amplitude of AP and a decrease in rate of rise of depolarization during phase zero were observed. At this time, ERP was unchanged or slightly decreased. Twenty to thirty-five minutes after the beginning of perfusion with propafenon, there was progressive increase in ERP (65% greater than control) although AP duration was still diminished. It is concluded that the increased refractoriness of the fibers of the myocardial conduction system could be another antiarrhythmic property of this drug as significant as the inhibition of the rapid sodium channels.

#### REFERÊNCIAS

- Hoffman, B. F.; Kao, C. Y.; Suckling, E. - Refractoriness in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* 190: 473, 1957.
- Basset, A. L.; Hoffman, D. F. - Antiarrhythmic drugs: electrophysiological actions. *Ann. Rev. Pharmacol.* 11: 143, 1971.
- Weidmann, S. - Effects of calcium ions and local anaesthetics on electrical properties of Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)* 129: 568, 1955.
- Kohlhardt, M. - Der Einfluss von Propafenon auf den transmembranem Na<sup>+</sup> und Ca<sup>++</sup> Strom der Warmbluter-Myokardfasermembran. Untersuchungen mittels Voltage-Clamp-Technik. *Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstoerungen. I. Internationales Propafenon-Symposium.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1977. p. 35.
- Bergmann, M.; Bolte, H. D. - Elektrophysiologische Untersuchungen mit Propafenon and myokardialen Einzelfasern. *Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstoerungen. I. Internationales Propafenon Symposium.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1977. p. 29.
- Paes de Carvalho, A.; Culierinan, S. - Efeitos da TTX, D-600 e propafenon na resposta elétrica atrial. *Ciênc. Cult.*, 30 (7) supl. 471, 1977.
- Barbosa, H. L.; Paes de Carvalho, A. - Efeito depressor secundário do propafenon sobre a atividade elétrica lenta no coração isolado de coelho. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (supl. 1): 180, 1979.
- Hapke, H. J. - Pharmacologische Wirkungen von Propafenon. *Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstoerungen I. Internationales Propafenon Symposium.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1977. p. 2.
- Koch, R. - Zur Propafenon-Wirkung bei ventrikulaerer Arrhythmic. *Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstoerungen I. Internationales Propafenon-Symposium.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1977. p. 84.
- Granefield, P. F. - *The Conduction of the Cardiac Impulse.* Futura Publishers, New York, 1975.
- West, T. C.; Amory, D. W. - Single fiber recording of the effect of quinidine atrial pacemaker sites in the isolated right atrium of the rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 130: 183, 1960.
- Woske, H.; Belford, J.; Pastier, P. N.; Books, C. -The effect of procainamide on excitability, refractoriness and conduction in the mammalian heart, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 107: 134, 1953.