

## AÇÃO DO ESPILANTOL (EXTRAÍDO DO JAMBU) SOBRE A ATIVIDADE ELÉTRICA DO CORAÇÃO DO COELHO. ELETROCARDIOGRAMA EXPERIMENTAL

GESMAR VOLGA HADDAD HERDY \*, ANTONIO PAES DE CARVALHO \*\*

---

*Foram estudados os eleitos do espilantol, extraído do Jambu (Spilanthès oleracea Jacq), sobre a atividade elétrica do coração isolado do coelho. Essa substância é uma amida que produz na mucosa oral uma sensação semelhante à dos anestésicos locais. Seus efeitos sobre o eletrocardiograma foram comparados aos produzidos pela procainamida.*

*A técnica empregada foi o eletrocardiograma experimental durante a perfusão de Langendorff. Foram feitas 20 experiências usando concentrações decrescentes de espilantol (40-0,1 mg/l) e os resultados obtidos mostram que o espilantol é arritmogênico (arritmias ventriculares e supraventriculares). Provoca distúrbios da condução que se traduzem como bloqueio de 1.º, 2.º e 3.º graus.*

*Conclui-se que o espilantol, provavelmente, age sobre o componente rápido do potencial de ação de modo semelhante aos antiarrítmicos do grupo I. Difere da procainamida principalmente porque exacerba a ritmicidade. Contrariamente às expectativas, essa substância não serve como antiarrítmico e poderá servir de modelo arritmogênico para testar drogas antiarrítmicas.*

---

O estudo sistemático da flora vem sendo estimulado e intensificado no mundo inteiro. Na região norte do Brasil, é abundante o Jambu, *Spilanthès acmella* Murr (*Spilanthès oleracea* Jac). É condimento obrigatório de pratos típicos, entrando no preparo do tacacá e tucupi. Produz uma sensação picante, muito característica, na língua. A mastigação das folhas provoca dormência na mucosa oral. Tem também utilidade na medicina popular, como antiálgico: dores de dente, afecções da boca e garganta, calculose do aparelho urogenital<sup>1-3</sup>.

A substância ativa é o espilantol, uma amida, também abundante em outras plantas do gênero *Spilanthès*, bem como no *Helioscopia longipes* Blake<sup>4</sup>. As raízes do *Erigeron affinis* (do gênero *Heliopsis*) eram usadas pelos nativos, no México, como inseticida<sup>5</sup>.

Nossa hipótese de trabalho foi estudar o espilantol que, por produzir sensação semelhante à dos anestésicos locais na boca e por ser uma amida, poderia ter sobre o coração ação comparável à da procainamida. O peso molecular do espilantol é 221 e o da procainamida é 235.

Weidmann, trabalhando com fibras de Purkinje e utilizando procainamida, concluiu que essa substância

produz diminuição na altura do "overshoot" e na velocidade de subida do potencial de ação<sup>6</sup>. Na classificação das drogas antiarrítmicas de Vaughan Williams, a procainamida é considerada do grupo 1, porque deprime o componente rápido do potencial de ação<sup>7</sup>. Em doses elevadas (60-120mg/1), provoca distúrbio da condução e aumento do automatismo e redução do potencial diastólico<sup>3,9</sup>.

Para investigarmos se o espilantol tinha ou não efeito antiarrítmico comparável ao da procainamida, estudamos as duas substâncias, empregando as mesmas técnicas.

### MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente, foi necessário adquirir o Jambu e trazê-lo do Pará. A planta foi submetida ao processo de extração do espilantol, graças ao trabalho da equipe do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da UFRJ.

Para esse tipo de investigação, foi escolhida a técnica de eletrocardiograma experimental em coração isolado de coelho, através da perfusão de Langendorff.

---

Trabalho realizado no Instituto de Biofísica da UFRJ. Apoio do CNPq, FINEP e C.E.P.G

\*Professor-Adjunto na U.F.F. Doutor em Cardiologia UFRJ.

\*\*Professor-Titular de Fisiologia. Diretor do Instituto de Biofísica UFRJ.

Coelhos jovens, pesando 1,5 e 2 kg, foram sacrificados com um golpe na região cervical, sendo o coração removido através de uma incisão externa ao longo do esterno. O coração era perfundido através de cânula aórtica com a solução de Tyrode que fluía, sob pressão constante, através da rede coronária. Mantinha-se a preparação mergulhada em solução de Tyrode (preparação de Langendorff). O líquido de perfusão era aquecido antes de chegar ao coração e a temperatura mantida em 35.°C, graças a uma jaqueta de destilação (serpentina) (fig. 1).

A solução de Tyrode tinha a seguinte composição: NaCl 137mM, NaHCO<sub>3</sub> 12mM, KCl 2,7mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5mM, MgCl<sub>2</sub>, Na H PO<sub>4</sub> 1,8mM e glicose 6mM. Essa solução era equilibrada com uma mistura de 95% de O<sub>2</sub> e 5% de CO<sub>2</sub>.

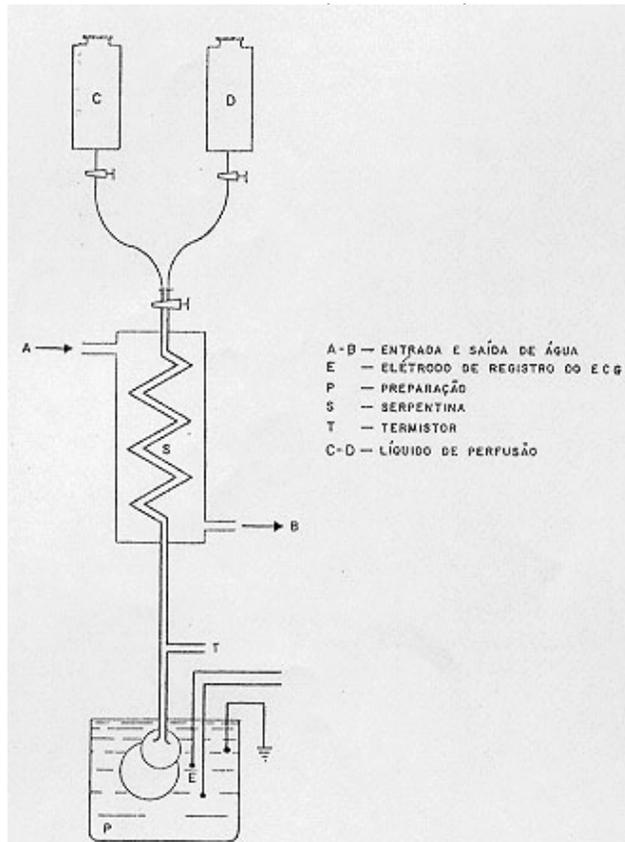


Fig. 1 - Esquema representado a perfusão de Langendorff.

Cada experimento era realizado com a preparação mantida em perfusão com Tyrode durante 1 hora antes do início dos registros. A solução teste consistia do líquido de Tyrode, ao qual era adicionado espilantol, permanecendo 15 min ou mais, em seguida retornava-se à solução de Tyrode para "lavar" a preparação.

O registro elétrico consistiu de um eletrocardiograma captado na solução do banho, nas proximidades do coração. Um dos eletrodos situava-se junto do sulco interventricular e o outro localizava-se próximo ao sulco interatrial, posteriormente.

Os eletrodos eram construídos de pequenos tubos de vidro (diâmetro de 3 mm) cheios de solução condutora (cloreto de sódio 1M), cuja troca com o meio é limitada por um tampão de algodão hidrófilo compactado. Na extremidade oposta, mergulhava-se um fio de prata cloretada. Nesse extremo, o tubo era selado com lacre e o fio de prata, atravessando o selo, era ligado ao aparelho de registro.

A estimulação elétrica do átrio foi feita através de dois pequenos eletrodos (anzóis mosquito) cuidadosamente enganchados no apêndice atrial direito. Os pulsos de estimulação eram ondas retangulares obtidas de um gerador de função (Tektronix type 162), cuja saída era isolada da terra por um isolador (ISA, 112). O banho, em que se achava mergulhado o coração, foi ligado à terra através de um eletródio semelhante ao do registro elétrico. Os sinais elétricos, colhidos pelos eletrodos, eram levados a um amplificador diferencial de alto ganho (Tektronix type 3A9). Utilizou-se um registrador mecânico de pena inscritora (inscrição curvilínea) de funcionamento semelhante ao de um eletrocardiograma clínico (Harvard, 450). A velocidade do papel era 36 mm/s.

Foram analisados as seguintes variáveis: a) duração dos segmentos PR, estímulo R ou estímulo Q (entre o pico do artefato de estímulo e o início do QRS), QT, ondas P e QRS; b) conformação das ondas P, QRS e T, antes e depois da substância teste; c) ritmo e frequência cardíaca e d) capacidade de recuperar a preparação. As características do traçado deveriam retornar às do controle.

Para testar os efeitos do espilantol, no coração, utilizamos, inicialmente, uma concentração elevada 40 mg/l, diminuindo gradativamente a dose, até 0,1 mg/l. Foram feitas 20 experiências. As doses de procainamida foram de 10 a 400 mg/l. Foram feitas 20 experiências.

O eletrocardiograma era registrado tanto durante o tempo de controle (com Tyrode), como ao usar a substância teste, com a preparação batendo espontaneamente e, em seguida, com estimulação elétrica atrial. Desse modo, pudemos analisar as modificações de duração do PR, QRS e QT na preparação estimulada, sem que as eventuais variações da frequência induzidas pela droga pudessem interferir.

## RESULTADOS

Os resultados das 20 experiências com o espilantol, estão na tabela I.

Quando usamos concentrações de 40 mg/l ( $1,8 \times 10^{-4}$  M), o espilantol provocou taquicardia supraventricular com aberrância do QRS após 5 min. Após 20 min, instalou-se "flutter" ventricular (tab. I).

Em outras experiências, usando 10 mg/l ( $4,5 \times 10^{-5}$  M), ocorreu também taquicardia supraventricular, com aberrância de QRS.

**Tabela I - Ação do espilantol - eletrocardiograma experimental**

Experiência	Concentração mg/l	Alterações no ritmo e QRS 15 minutos	Outras alterações	Recuperação (Tyrode 40')
1	40	Taquicardia, supraventricular. Aberrância, QRS.	Flutter ventricular (40 min.)	Não ocorreu
2	40	Taquicardia supraventricular. Aberrância QRS.	Fibriventricular (40 min-)	Não ocorreu
3	10	Taquicardia supraventricular. Aberrância QRS.	Extra-sístole ventricular (recuperação)	Não ocorreu
4	10	Taquicardia supraventricular. Aberrância QRS.	-	Não ocorreu
5	8	BAV 2.º grau. Extra-sístoles; supraventricular.	Ritmo nodal inferior (30 min.)	Incompleta
6	8	Taquicardia supraventricular. Aberrância QRS.	-	Incompleta
7	5	Taquicardia supraventricular. Aberrância QRS. BAV 1.º grau.	Parada sinusal e escape nodal (30 min.)	Incompleta
8	5	Taquicardia supraventricular. Aberrância QRS.	Amplit. onda P	Incompleta
9	1	Extra-sístole ventricular. BAV 1.º grau.	Amplit. onda P	Incompleta
10	1	Extra-sístole ventricular. BAV 1.º grau.	Amplit. onda P	Incompleta
11	1	Extra-sístole ventricular. BAV 2.º grau.	Amplit. onda P	Incompleta
12	1	Extra-sístole supraventricular. BAV 1.º grau.	-	Incompleta
13	1	BAV 2.º grau	-	Incompleta
14	1	Ritmo nodal inferior	Bloqueio do ramo intermitente	Incompleta
15	0,5	Taquicardia supraventricular. Aberrância QRS.	Amplit. onda P	Incompleta
16	0,5	Taquicardia supraventricular.	Amplit. onda P	Incompleta
17	0,2	Amplitude do QRS	-	Completa
18	0,2	Amplitude do QRS	-	Completa
19	0,1	Normal	-	Completa
20	0,1	Normal	-	Completa

Na figura 2, mostramos experiência com 10 mg/l ( $4,4 \times 10^{-5} M$ ). A primeira linha mostra o controle espontâneo (frequência 126 bpm) e sob estimulação atrial a 150 bpm. Aos 15 min, ocorreu taquicardia que pode ser interpretada como ventricular ou supraventricular com aberrância. A preparação não obedece à estimulação atrial mesmo após aumentar a frequência da mesma para 180 bpm. Após 15 min de perfusão com espilantol retomamos à solução de Tyrode. Após 30 min de “lavagem” da preparação, observamos que a preparação apresentava espontaneamente extra-sístoles ventriculares (bigeminismo).

Quando empregamos 8 mg/l ( $3,6 \times 10^{-5} M$ ) e 5mg/l ( $2,2 \times 10^{-5} M$ ), ocorreu novamente taquicardia supraventricular com aberrância de QRS. Ficou evidenciado bloqueio atrioventricular (BAV) do 2.º grau em uma experiência de 8 mg/l e BAV do 1.º grau, em outra, de 5 mg/l.

Nas experiências com 1 mg/l ( $4,5 \times 10^{-6} M$ ) puderam-se observar extra-sístoles ventriculares ou supraventriculares, BAV do 1.º grau ou 2.º grau. Na figura 3, mostramos os resultados de uma experiência com 1 mg/l, na qual ficou evidente que, após 15 min de ação do espilantol, ocorreu espontaneamente, aberrância do QRS e ondas P retrógradas por ritmo nodal inferior. A condução era anterógrada na preparação estimulada, com prolongamento do segmento estímulo Q (este era 70 e passou para 80 ms). O comando foi conseguido através de impulsos elétricos de maior intensidade. Após 30 min, ocorreu dissociação atrioventricular com alguns batimentos de captura (2.º e 5.º da seqüência inferior). Na preparação estimulada há evidente aumento do segmento estímulo Q (aumentou para 140 ms).

Ao empregar 0,5 mg/l ( $2,2 \times 10^{-6} M$ ), observamos diminuição da amplitude das ondas P e de QRS, principalmente na preparação não-estimulada e extra-sístoles supraventriculares. Para manter a preparação comandada pela estimulação, essa foi aumentada em intensidade e a

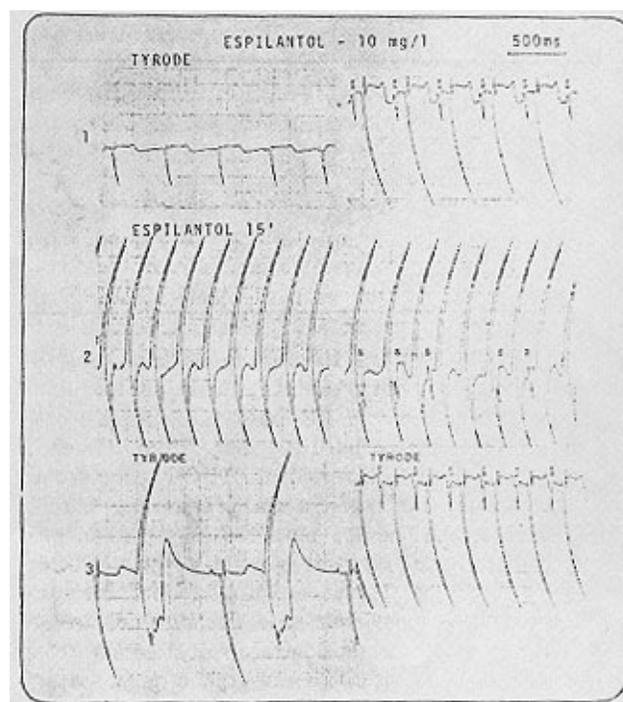


Fig. 2 - Espilantol 10 mg/l. 1 = controle espontâneo (FC = 126 bpm à esquerda e estimulada a 150 bpm à direita). 2 = ação da substância com batimentos espontâneos e estimulada a 180 bpm. 3 = novamente com solução de Tyrode.

recuperação com solução de Tyrode não foi total, permanecendo as extra-sístoles supraventriculares, transmitidas com aberrância.

Em relação às variáveis destacadas em material e métodos, observamos que o espilantol: a) prolonga o espaço PR ou estímulo R, portanto leva a BAV de 1.º grau. Em seis experiências, ocorreram bloqueios do 2.º e 3.º graus. Provoca aumento da duração do QRS. Em algumas experiências, ocorreu prolongamento do espaço QT; b) modifica a conformação das

ondas P e QRS em todas as diluições empregadas; c) provoca taquicardia supraventricular, extra-sístoles supraventriculares e ventriculares e d) a capacidade de recuperação da preparação é comprometida, mesmo usando concentrações de 0,5mg/1.

Nas doses inferiores de espilantol que testamos (até 0,1 mg/ ou  $0,5 \times 10^{-6}M$ ), ocorreram apenas modificações leves na configuração dos complexos QRS.

Com procainamida a partir de 20 mg/1 ( $8 \times 10^{-5}M$ ), observamos prolongamento do intervalo PR e do intervalo estímulo-R, além de queda na frequência cardíaca espontânea (tab. II).

Não ocorreu prolongamento de QT em doses menores que 100 mg/1. Acima de 150 mg/1, houve aberrância dos complexos QRS, tanto maior, quanto mais alta a concentração empregada. O experimento, em que empregamos 200 mg/1 ( $8 \times 10^{-4}M$ ), é mostrado na figura 4. Ocorreu prolongamento acentuado de PR (de 70 para 100 ms) e do intervalo estímulo-

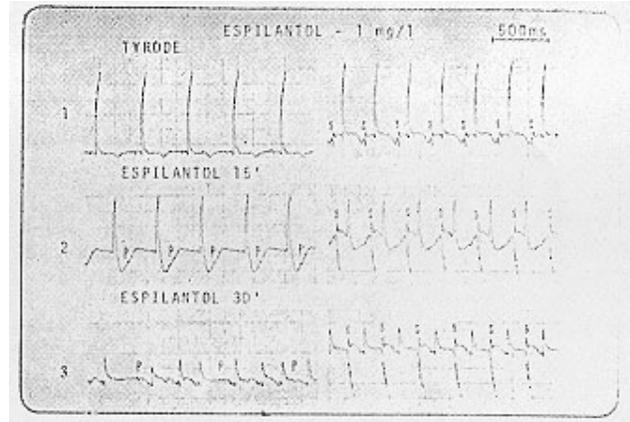


Fig. 3 - Espilantol 1 mg/1. 1 = controle espontâneo à esquerda e estimulado a 180 bpm (s-espícula) à direita. 2 e 3 = ação da substância. Aumento da intensidade do estímulo.

Tabela II - Ação da procainamida após 15 min - eletrocardiograma, experimental.

Experiência	Concentração mg/1	F.C. espontânea bpm	Est. -R ms	Outras alterações	Recuperação (Tyrode 40')
1	10	0	0	-	Completa
2	20	20	10	-	Completa
3	40	10	12	-	Completa
4	80	24	12	Achatamento P e T	Completa
5	100	32	32	↑ Duração QRS	Completa
6	150	36	28	↑ Duração QRS	Completa
7	200	40	56	Aberrância QRS	Completa
8	400	40	-	BAV 2.º grau sob estimulação. Aberrância do QRS	Incompleta

R, de 84 para 140 ms; queda da frequência cardíaca espontânea de 166 para 126 bpm e alargamento do QRS (de 36 para 100 ms). Notamos achatamento de ondas P e inversão de T. O espaço QT aumentou apenas no registro da preparação batendo espontaneamente (de 224 para 280 ms) e nada ocorreu na estimulada, na qual não foi permitida alteração da frequência. Houve acentuada aberrância dos complexos QRS, provavelmente por diminuição diferencial da velocidade de condução nos ramos do sistema His-Purkinje. Após a recuperação da preparação com solução de Tyrode, mudamos a posição de um dos eletrodos de registro, para testar esse ponto: a configuração do QRS então obtida assemelhou-se, com menos aberrância, àquela produzida pela procainamida (fig. 4).

Na experiência em que empregamos a concentração de 400 mg/1 ( $1,6 \times 10^{-3}M$ ) (fig. 5), observamos aberrância acentuada do QRS com bradicardia, bem como BAV do 2.º grau, ao mantermos a preparação estimulada, como no controle, a 150 bpm.

## DISCUSSÃO

O espilantol mostrou efeito muito mais intenso, em concentrações muito menores, que a procainamida: os

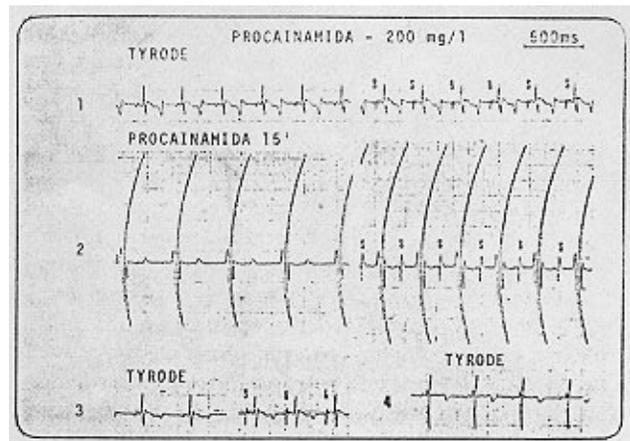


Fig. 4 - Procainamida 200 mg/1. 1 = controle espontâneo e estimulado a 180 bpm. 2 = ação a droga. 3 = recuperação do padrão inicial. 4 = mudança proposital na posição do eletrodo de registro.

bloqueios de condução, que ocorreram com a primeira substância com concentrações molares de  $4,5 \times 10^{-6}M$ ; foram obtidas com a procainamida na concentração de  $1,6 \times 10^{-3}M$ .

Analisando os resultados obtidos com o eletrocardiograma experimental (fig. 2 e 3), verificamos que o espilantol, nas doses empregadas, provoca taqui-

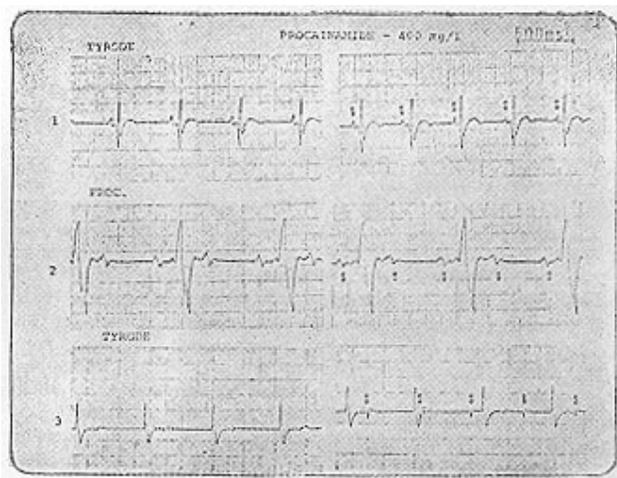


Fig. 5 - Procainamida 400 mg/l. 1 = controle espontâneo e estimulado a 180 bpm. 2 = ação da droga. 3 = recuperação com a solução de Tyrode.

cardia supraventricular ou ventricular, extra-sístoles e “flutter”, quando em concentrações muito elevadas. Foram evidenciados bloqueios de condução do 1.º grau, do 2.º grau, dissociação AV e aberrância dos complexos QRS.

Segundo Singer e col, a aberrância do QRS é explicada pela diminuição diferencial da velocidade de condução nos ramos do sistema His-Purkinje e os vários graus de bloqueios são também resultantes da depressão das fibras<sup>8</sup>.

O mecanismo das arritmias provocadas pelo espilantol, como as taquicardias supraventriculares, pode ser resultado de reentrada dentro do nó AV, segundo o modelo de Schmitt e Erlanger<sup>10,11</sup>.

Tanto a redução da velocidade de condução, como o bloqueio unidirecional levam à excitação de reentrada, traduzindo-se no eletrocardiograma por extra-sístoles taquicardia ectópica ou fibrilação<sup>8,12</sup>.

A figura 3 mostra um exemplo de ritmo nodal inferior com ondas P retrógradas em que houve condução anterógrada ao ser estimulada a preparação com estímulos eficazes (fig. 3-2).

Os vários tipos de BAV que observamos nas figuras podem ser interpretados através de dois mecanismos: a) atraso de condução no sistema His-Purkinje; b) distúrbio de condução e a assincronia da excitação na musculatura do átrio. Janse mostrou que uma frente de onda vinda de nódulo sinusal ou “crista terminalis” despolariza a margem atrial do nódulo AV sincronicamente, ativando-o normalmente<sup>13</sup>. Entretanto, se a excitação partir do septo interatrial, ocorre assincronia e as frentes de onda não são suficientes para proporcionar condução AV normal<sup>13</sup>.

A recuperação da preparação com solução Tyrode nem sempre foi possível, quando empregamos doses elevadas de espilantol, ou quando usamos doses baixas, mas por tempo prolongado (acima de 15 min),

do que se conclui que provoca alterações profundas na fisiologia da célula.

Nossos resultados, com relação às modificações produzidas pela procainamida no eletrocardiograma da preparação isolada, estão em acordo com os descritos na literatura por Hoffman e col.<sup>14</sup> e por Lima e col.<sup>15</sup>. Ocorreu queda na frequência cardíaca espontânea. A droga tem um efeito depressor na atividade do marca-passo, pois diminui a inclinação da fase quatro das fibras especializadas<sup>8,12,24</sup>. Obtivemos prolongamento do espaço PR, aumento da duração do QRS, quando usamos doses acima de 10 mg/l. O prolongamento do QT ocorreu nas experiências em que usamos doses acima de 100 mg/l.

Ocorreram distúrbios de condução com aberrância do QRS e quando empregamos 400 mg/l, observamos também BAV do 2.º grau. Essa alteração na conformação do QRS é interpretada como conseqüência da diminuição da velocidade de condução nos ramos do sistema His-Purkinje. Segundo Bigger e Mandel, a procainamida, em doses elevadas, dificulta a transmissão AV, causando alargamento do PR<sup>12</sup>. Através de registros do eletrograma do feixe de His-Purkinje, Josephson e col.<sup>12</sup> e Scheinman e col.<sup>17</sup> descreveram o retardo de condução e prolongamento do segmento A-H em pacientes tratados com a procainamida.

De modo geral, a preparação recuperou-se ao ser “lavada” com Tyrode, mesmo usando-se doses elevadas de procainamida.

Concluimos que o espilantol apresentou algumas características semelhantes às da procainamida. 1) no eletrocardiograma, prolongam o PR e, em alias doses, deformam o QRS, por diminuírem a velocidade de condução; 2) podem produzir vários graus de BAV e 3) aumentam o limiar de estimulação elétrica, já descrito para a procainamida<sup>18</sup>.

As diferenças principais foram: 1) o espilantol, nas doses usadas, mostrou-se mais arritmogênico; 2) ele favorece o aparecimento de taquicardia supraventricular e extra-sístoles e 3) comparando-se concentrações aproximadas, o espilantol leva a modificações mais profundas e duradouras na preparação.

## SUMMARY

The effects of spilanhol, extracted from “Jambu” *Spilanthes oleracea* Jacq, on the electrical activity of isolated heart of rabbits were studied. This substance is an amide which produces a sensation similar to the local anesthetics over the oral mucosa. Their effects are compared to those of procainamide.

The electrophysiological technique used was experimental electrocardiogram with Langendorff perfusion.

The results showed that spilanhol increased the automaticity of the preparation, producing supraventricular and ventricular arrhythmias. The depressed conductivity was expressed as first, second and third degree block.

In conclusion, spilanthol interfered on the fast component of action potential, similar to antiarrhythmic drugs of group I. The main difference between spilanthol and procainamide was the enhancement of automaticity. It is not useful as an antiarrhythmic drug but can be used to generate arrhythmias, to test antiarrhythmic drugs.

#### REFERÊNCIAS

1. Corres, M. P. - Agrião do Pará. In Dicionário de Plantas Úteis do Brasil. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 1926, p. 39.
2. Hoehne, F. C. - Agrião do Pará. In: Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais. Graphicards, São Paulo, 1939, p. 308.
3. Mors, W. B. - Condimentos. In: Rizini, C. T.; Mors, W. B. - Botânica Econômica Brasileira. Editora da Universidade de São Paulo, 1976, p.61
4. Watt, J. M.; Breyer, B. - Compositae. In: Medical and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa. Edimburg, E. & S. Livingstone, 1962, p. 290.
5. Jacobson, M. - The structure of spinantol. Chem and Ind. 30: 50, 1957.
6. Weidmann, S. - Effects of calcium ions and local anaesthetic on electrical properties of Purkinje fibers. J. Physiol. 129: 568, 1955.
7. Vaughan Willians, E. M. - Antidysrhythmic drugs: their mode of action. In: Nayler, W. G. - Contraction and Relaxation in the Myocardium. Acad. Press. London, 1975.
8. Singer, D. H.; Lazzara, R.; Hoffman, B. F. - Interrelations between automaticity and conduction in Purkinje fibers. Circ Res. 21: 537, 1967.
9. Bigger, J. T., Jr.; Heissenbuttel, R. H. - The use of procaine amide and lidocaine in the treatment of cardiac arrhythmias. Prog. Cardiovasc. Dis. 11: 515, 1969.
10. Schamroth, L. - The disorders of cardiac rhythm. Blackwell Scientific vol. 2, 1980.
11. Schmitt, F. O.; Erlanger, J. - Directional differences in the conduction of the impulse through heart muscle and their possible relation to extrasystolic and fibrillary contraction. Am. J. Physiol. 87: 326, 1928.
12. Bigger, J. T. Jr. ; Mandel, W. J. - Effect of lidocaine on the electrophysiological properties of ventricular muscle and Purkinje fibers. J. Clin. Invest. 49: 63, 1970.
13. Janse, M. J. - Influence of direction of the atrial wave front on the A-V transmission in isolated hearts of rabbits. Circ. Res. 25: 439, 1969.
14. Hoffman, B. F.; Rosen, M. R.; Wit, A.L. - Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VII Cardiac effects of quidine and procaine amide. Am. Heart. J. 90: 117, 1975.
15. Lima, J. J.; Goldfand, A. L.; Conti, D. R. - Safety and efficacy of procainamide infusions. Am. J. Cardiol. 43: 98, 1975
16. Josephson, M. E.; Caracta, A.R.; Ricciuti, M. A. - Electrophysiologic properties of procainamide in man. Am. J. Cardiol. 33: 596, 1974.
17. Scheinman, M. M.; Weiss, A.N.; Shafton, E.; Benowitz, N.; Rowland, M. - Electrophysiologic effects of procaine amide in patients with intraventricular conduction delay. Circulation, 49: 522, 1974.
18. Harrison, D. C.; Sprouse, J. H.; Morrow, A.G. - The antiarrhythmic properties of lidocaine and procaine amide. Circulation, 28: 486, 1963.