

ACÇÃO DO ESPILANTOL (EXTRAÍDO DO JAMBU) SOBRE O POTENCIAL DE ACÇÃO. REGISTROS ELÉTRICOS EM TIRA ATRIAL

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

*Foram estudados os efeitos do espilantol, extraído do Jambu (*Spilanthus oleracea* Jacq), sobre a atividade elétrica do coração isolado do coelho.*

A técnica empregada foi o registro elétrico intra e extracelular em preparação isolada (tira de átrio esquerdo ou átrio direito com parte do sistema de condução A-V). Após a retirada do coração, dissecava-se e ressecava-se o fragmento desejado, que era colocado em uma câmara transparente banhada com solução de Tyrode a 35QC. A preparação era fixada com agulhas. Através de um par de eletródios era realizada a estimulação elétrica na referência desejada.

Os registros extracelulares foram obtidos por um fio de prata e amplificados. Os intracelulares (potenciais de ação) foram conseguidos através de micropipetas de Ling-Gerard. Esses eram levados a um amplificador operacional para se obter a primeira derivada temporal de despolarização.

Foram feitas nove experiências com concentrações decrescentes de 10 a 2,4 mg/l em tira de átrio esquerdo e duas de 3,2 mg/l em átrio direito e sistemas AV. Testamos também a procaínamida através da mesma técnica para traçar comparações.

Em todas as experiências observamos que no potencial de ação ocorriam reduções da amplitude, duração e dv/dt , sob ação do espilantol. Também ocorria queda do potencial de repouso (despolarização de célula).

Em todas as experiências ocorreram disparos espontâneos. A substância provocava deformação na onda do eletrograma atrial.

Sua ação difere da procaínamida, pois, deprime o componente rápido indiretamente diminuindo o potencial de repouso.

Concluimos que, o espilantol é arritmogênico, pois exacerba os marca-passos normais e ectópicos. Deprime a condução rápida, através de seu efeito despolarizante, favorecendo o aparecimento de potenciais tipo "resposta lenta". Pode ser empregado como arritmogênico para o teste de drogas.

As experiências em coração isolado de coelho com o espilantol, substância extraída do Jambu (**Spilanthus oleracea Jacq**), foram mostradas em trabalho anterior¹.

A técnica de perfusão de Langendorff e eletrocardiograma experimental permitiu-nos comparar os efeitos do espilantol com os da procaínamida. Ambas são amidas de massas moleculares semelhantes (espilantol = 221 e procaínamida = 235) e diminuem a velocidade de condução alargando PR. Em concentração de 1 mg/l da primeira e de 400 mg/l a segunda ocorre bloqueio atrioventricular do 2º grau, aberrância de QRS e aumenta o limiar de estimulação.

Entretanto, o espilantol é mais arritmogênico, pois, em pequenas concentrações, favorece o aparecimento de taquicardia supraventricular e de extra-sístoles, o que não ocorre com a procaínamida, mesmo em doses elevadas.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Técnica de Registros Elétricos em Tira Atrial - Utilizamos coração de coelho, retirando-o da forma descrita¹. Do átrio esquerdo, dissecávamos uma tira de tecido de 5 por 10 mm, procurando uma região onde os feixes musculares se dispusessem re-

Trabalho realizado no Instituto de Biofísica da UFRJ. Apoio do CNPq, FINEP e CEM

* Professor-Adjunto na UFF. Doutor em Cardiologia (UFFJ).

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

lativamente paralelos ao longo do eixo maior da preparação. Essa era transferida para uma câmara transparente (banho) de 4 ml de volume contendo um leito de parafina. Um fluxo de solução de Tyrode de aproximadamente 10 ml/min era mantido com aquecimento à 35°C. A preparação era fixada na parafina com agulhas de aço inoxidável. Essa operação geralmente demorava em torno de 10 min.

A estimulação elétrica era feita através de pulsos retangulares, aplicados à preparação por meio de um par de eletrodos e gerados por um estimulador Type 2533 - Digitimer). A frequência imposta à preparação era dada por um sincronizador de eventos (Digitimer Type 4030).

Os registros extracelulares foram obtidos através de um fio de prata de 0,2 mm de diâmetro, envolto com "teflon" que tocava a preparação. Os sinais obtidos por este eletrodo eram amplificados em amplificador diferencial de alto ganho (Tektronix Type 349) e daí enviados a um osciloscópio de duplo feixe (Tektronix Type 565) conforme mostra a figura 1). Um fio de prata de 1 mm de diâmetro, mergulhado no banho, sem tocar a preparação, era ligado à terra.

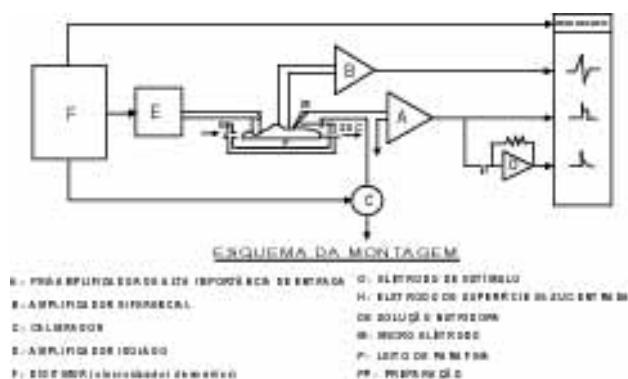


Fig.1 - Esquema de montagem registros elétricos intracelulares.

Os registros elétricos de uma célula eram obtido com auxílio de um microeletrodo do tipo Ling-Gerard: micropipeta cheia de cloreto de potássio a 3M, apresentando ponta com diâmetro menor que 0,5 Pm e resistência de 20-30 MΩ. O microeletrodo estava ligado ao sistema de registro por meio de fio de prata cloretada. Os sinais elétricos eram levados a um pré-amplificador de alta impedância de entrada e, daí, ao osciloscópio. O sinal obtido pelo microeletrodo era também transportado a um amplificador operacional (Tektronix Type 348) para se obter a primeira derivada temporal da despolarização (dV/dt max) e daí ao osciloscópio.

Foram medidas as seguintes variáveis: a) amplitude do potencial de ação ("distância" em mV desde o potencial de repouso até o máximo de despolarização da membrana); b) duração do potencial de ação a 50% da amplitude total; c) amplitude da derivada (dV/dt max) e d) segmentos entre o

pico do artefato de estímulo e o início da onda de ativação atrial (onda M.)

Foram analisadas as ondas A quanto à sincronia de ativação atrial durante a perfusão com a substância teste e comparadas às do controle.

Em cada experimento, a tomada de registros ocorria pelo menos 40 min após terminada a dissecação. A preparação era mantida em solução de Tyrode. As soluções, contendo a substância teste, permaneciam pelo menos 15 min e, em seguida, tornava-se o fluxo com a solução de Tyrode normal

As doses do espilantol, na técnica de registros intracelulares, foram, inicialmente, 10 mg/l, decrescendo, nas experiências seguintes, até 2,4 mg/l (experiências). Através da mesma técnica, testamos procaínamida (200-400 mg/l).

2. Técnica de Registros Elétricos no Sistema Condução AV - Foram feitas duas experiências empregando-se 3,2 mg/l de espilantol.²

Para registrar a transmissão do impulso através do nóculo AV e feixe de His, usamos a técnica descrita a seguir.

Praticava-se uma incisão na parede livre do ventrículo, seguindo a borda anterior do apêndice atrial direito, terminando na parede anterior da veia cava superior (técnica descrita por Paes de Carvalho e Col,² 1959). Essa preparação permite boa exposição da superfície interna do átrio direito e contém o marca-passo natural.

O registro extracelular bipolar era feito através de 2 eletrodos (fio de prata de 0,2 mm de diâmetro revestido com "teflon"): um tocava a superfície do septo interatrial e o outro estava sobre a região anatômica correspondente ao feixe de His. Assim, pudemos registrar a onda de ativação no septo referido acima e a onda correspondente no feixe de His (ondas A e H).

O registro intracelular era obtido com o mesmo tipo de microeletrodo descrito acima. Captamos os sinais elétricos de células do septo intra-atrial, do nóculo AV e do feixe de His consecutivamente. Igualmente, fizemos registros com solução de Tyrode com substância teste e, novamente, com solução de Tyrode.

RESULTADOS

1. **Registros Intracelulares Usando o Espilantol** - Os resultados da ação do espilantol, sobre os registros elétricos intracelulares estão relacionados na tabela 1.

Inicialmente, foi usado espilantol na dose de 10 mg/l (4,5 x 10⁻⁵M) (fig. 2). Após 7 minutos, (fig. 2-A2) observamos, em relação ao potencial de ação, diminuição da amplitude de 100 para 90 mV, a duração aumentou de 30 para 35 ms e a dV/dt max caiu de 150 para 120 V/s. O potencial de repouso passou de 90 para 78V. Houve dificuldade em comandar a preparação (por se ter instalado atividade arritmica espontânea mesmo com frequência de estimulação de 100 pbm). Aos 15 min (fig. 2B-1), a substância pro-

TABELA I - Efeitos do espilantol sobre o potencial de ação e eletrograma após 15 min (átrio esquerdo).

Experiência	Concentração mg/l	↓ Amplitude PA mV	↓ dv/dt, V/S	↓ Pot. Repouso mV	↓ Duraç. mS	PA Onda A	Ativ. Esp.	Recuperação (Tyrode 40')
1	10	25	-	25	4	alargada assincr.	sim	não
2	10	20	22	28	6	alargada assincr.	sim	não
3	8	35	50	25	4	alargada assincr.	sini	não
4	8	28	40	20	5	alargada assincr.	sim	não
5	6,4	15	65	20	5	alargada assincr.	sim	não
6	6,4	20	45	18	4	alargada	sim	não
7	3,2	25	50	23	10	alargada ↓ amplit.	não	sim
8	3,2	22	35	22	6	alargada ↓ amplit.	não	sim
9	2,4	0	0	0	0	normal	não	-

↓ queda; PA - potencial de ação; dv/dt - velocidade máxima de despolarização; Duraç.- duração; Ativ. Esp. - atividade espontânea; assincr. - assíncrona; amplit. - amplitude.

vocou atividade espontânea, intensas modificações no eletrocardiograma atrial (ondas de ativação assíncronas) e, no potencial de ação que apresentava amplitude de 75 mV, duração de 26 ms. O potencial de repouso era, então, de 65mV. Ao retornar-se à perfusão com solução de Tyrode, não houve recuperação; a preparação continuou a mostrar atividade espontânea com ondas de atividade atrial de várias amplitudes (fig. 2B-2).

As experiências em que empregamos 8mg/l, 6,4 mg/l e 3,2 mg/l mostraram resultados semelhantes. Em todas, observamos que, no potencial de ação, ocorria diminuição da amplitude, da duração e da dV/dt. O potencial de repouso passou de 90 para 75, em média. Em todas as experiências, apareceu atividade espontânea, ou seja, disparos elétricos sem estimulação prévia. No eletrograma atrial, a onda de ativação estava sempre deformada sob a ação da substância.

Na concentração de 2,4mg/l não ocorreu alteração em relação ao controle.

2 - Registros Intracelulares no Sistema de Condução AV - Para verificar a ação da substância sobre a condução AV e feixe de His, foram realizadas 2 experiências utilizando o coração direito, através da técnica já descrita. As experiências tiveram resultados superponíveis. Na figura 3A, observa-se o efeito do espilantol sobre uma célula septal (3,2 mg/l). O estímulo foi aplicado no teto atrial. Convém notar que a excitação tardia do septo interatrial nessa preparação se deve à dissecação que corta as conexões da crista terminalis com o septo ao abrir a veia cava superior, como foi descrita por Paes de Carvalho e col.³. O registro de superfície mostra espícula de atividade atrial (A) e hisiana (H). Na figura 3A-2, observa-se que houve aumento no tempo de condução intratrial, medido pela distância entre o artefato de estímulos e a onda atrial A. No controle, esse intervalo era 57 e, após 5 min de espilantol, passou

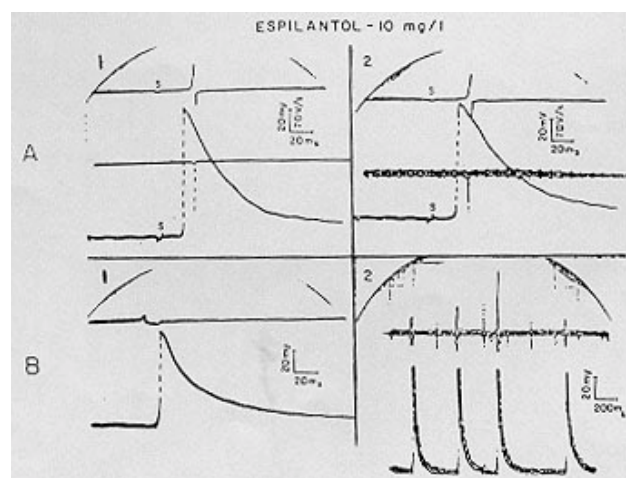


Fig.2 – Espilantol 10 mg/l. preparação: átrio esquerdo. Traçados superior, médio e inferior correspondem a eletrograma atrial, dv/dt max e potencial de ação respectivamente. Feixe da derivada está deslocado para a direita. S – artefato de estímulo. A-1 – Controle; A-2 – Ação da substância (7 min); B-1 – Ação do espilantol (15 min), com freqüência de estimulação igual a 100/min. observar a onda do eletrograma precedendo o início do potencial de ação, com maior duração e menor amplitude; B-2 – Atividade espontânea de preparação; a preparação não se havia recuperado em solução de Tyrode após 45 min. Eletrograma atrial mostra ondas de várias origens.

para 71 ms. O intervalo A-H media 50 ms no controle e, ao final daquele tempo, era 90 ms. Houve diminuição da amplitude e duração do potencial de ação de 100 para 60 mV e de 35 para ms, respectivamente, passando o potencial de repouso de -85 para -55. A velocidade máxima de despolarização diminuiu de 150 para 75 V/s. Após 7 min, ocorreram extra-sístoles e algumas foram bloqueadas, não sendo transmitidas para o feixe de His, como se vê no batimento do eletrograma da figura 3A-3. O espilantol foi, após 8 min, substituído por solução de Tyrode, tendo sido recuperada a preparação.

Foram feitas, a seguir, na mesma preparação, novos registros, com o microeletrodo em célula de nódulo AX (fig. 3B e C). No controle (fig. 3B-1), o tempo de condução interatrial era 57 ms e o intervalo A-H 50 ms. Após 5 min, o primeiro aumentou para 63 e o segundo para 84 ms (fig. 3B-2). Aos 7 min da ação do espilantol, notamos que o tempo de condução intra-atrial, estava em 70 ms. O potencial de ação (PA) teve sua amplitude diminuída de 90 para 80 mV e o dV/dt foi reduzido de 30 para 28 V/s e a duração, que no controle era 51, aumentou para 57ms. Verificamos, outra vez, bloqueio AV (fig. 3B-3). Ao tentarmos a recuperação com solução de Tyrode, foram feitos novos registros (fig. 3C-1 e 3C-2). Ocorreram batimentos assíncronos, evidenciados por ondas atriais sem deflexão rápida, alguns deles bloqueados ao nível do nódulo AX, e alguns batimentos espontâneos. A preparação recuperou-se em Tyrode normal, como mostra a figura 3-C-3. Ainda na, mesma preparação finalmente, penetramos o eletrodo em uma célula do feixe de His. No controle (fig. 3D-1), o potencial de ação tinha 110 mV e 90 ms; dV/dt era 180 V/s e o intervalo A-H 70 ms. Após 7 min de ação da substância, o PA foi resultado de atividades espontânea e mostrava amplitude 70 e duração 80 ms. O dV/dt tornou-se 100 V/s e o intervalo A-H passou a 100 ms (fig. 3D-3). O potencial de repouso baixava de 85 mV para 60 mV.

3 - Registros intracelulares usando-se procainamida

- Os resultados da ação da procainamida sobre o potencial de ação estão na tabela II.

A procaínamida, na dose de 400 mg/l, provocou, no potencial de ação, após 15 min de perfusão, diminuição da amplitude (de 100 para 82 mV) e do dV/dt max (de 200 para 110 V/s). Não houve alteração da duração do potencial de ação na altura de 50% da amplitude total, mas a parte final da repolarização tomou-se retardada. A onda do eletrograma atrial tornou-se mais lenta e curta. Aumentou o tempo de condução intra-atrial de 40 para 80 ms. (fig. 4). Não houve alteração do potencial de repouso.

DISCUSSÃO

Os efeitos do espilantol sobre o potencial de ação de fibras atriais, mostrados nas figuras 2 e 3, foram diminuição do potencial de repouso (despolarização da célula), diminuição da velocidade e amplitude da subida nas respostas dependentes de canal rápido de Na^+ . Ocorreu

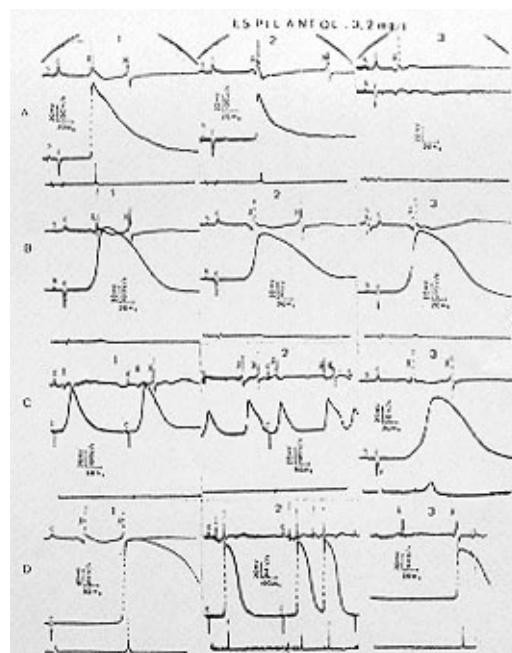


Fig.3 – Espilantol 3,2 mg/l. preparação: coração direito. Traçados superior: registro extracelular com derivação bipolar (um dos eletrodos sobre o septo interatrial e outro sobre o feixe de His). Traçados médio e inferior potencial de ação dv/dt max respectivamente. Feixe da derivada deslocado para a direita. S – artefato de estímulo e C – calibração. Estimulação elétrica no teto atrial. A – Microeletrodo em célula do septo interatrial. A-1 – Controle com freqüência de estimulação 150min, intervalo A-H: 50 ms; A-2 – Ação da substância (5 min) intervalo A-H: 90 ms. Aumento da distancia entre S e A; A-3 – Após 7 min, o eletrograma atrial mostra uma extra-sístole e bloqueio AV. Microeletrodo fora da célula; B – Microeletrodo em célula da região do nódulo AV; B-1 – Controle com a mesma freqüência de estimulação, intervalo A-H: 50 ms; B-2 – Ação do espilantol (5 min); intervalo A-H: 84 ms; B-3 – Registro de bloqueio AV aos 7 min, C – Microeletrodo ainda sem célula no nódulo AV, durante a recuperação com solução de Tyrode; C-1 – Nos dois batimentos não há deflexão rápida na onda A (assincronia das ondas de ativação atrial); bloqueio apenas do primeiro; C-2 – O 2º e o 4º batimentos são espontâneos e transmitem-se para o feixe de His (15 min após solução de Tyrode). O 3º batimento é bloqueado; C-3 – Recuperação da preparação (30 min). D – Microeletrodo em célula do feixe de His (porção atrial); D-1 – Controle com a mesma freqüência de estimulação. Intervalo A-H: 70 ms; D-2 – Ação do espilantol (5 min).O 3º batimento é extra-sístole espontânea atrial conduzida para o feixe de His.

atividade espontânea no fragmento de átrio esquerdo e a onda A do eletrograma tornou-se larga e de menor amplitude. Ao empregarmos 3,2 mg/l (fig. 3), observamos também que ocorreu diminuição da velocidade de condução intra-atrial (aumento do segmento entre o artefato de estímulo e a onda A).

TABELA II - Efeitos da procainamida sobre o potencial de ação e eletrograma após 15 min (átrio esquerdo).

Concentração	↓ Amplit. PA	↓ dv/dt	Pot. Repouso	↓ Dur. PA	Onda A	Recuperação
mg/l.	mV	V/8	MV	ms		(Tyrode 40')
200	16	85	igual	0	↓ amplit. ↑ duraç.	completa
400	18	90	igual	0	↓ amplit. ↑ duraç.	completa

↓ - queda; ↑ - aumento; PA - potencial de ação; dv/dt - velocidade máxima de despolarização; duraç. - duração ;amplit. - amplitude.

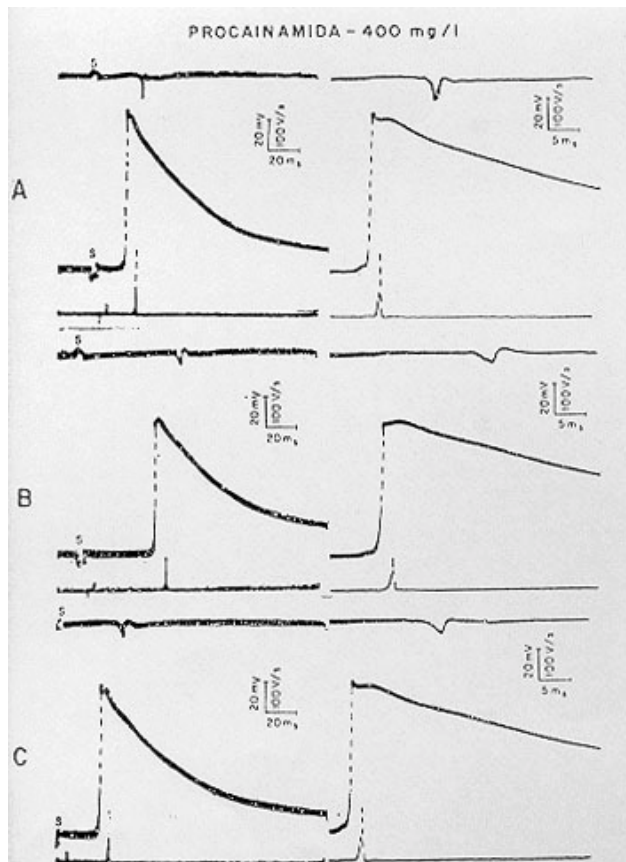


Fig.4 – Procainamida 400 mg/l. preparação: átrio esquerdo. Traçados superior, médio e inferior correspondem a eletrograma atrial, potencial de ação e dV/dt mas respectivamente S – artefato de estímulo. Feixe da derivada está deslocado para a direita. A – Controle com frequência de estimulação 60/min; B – Efeito da droga (15 min): diminuição da amplitude e alargamento da onda de ativação atrial no eletrograma; potencial de ação com menor velocidade máxima de despolarização e amplitude. Menor velocidade de condução evidenciada pelo aumento do tempo entre “S” e a onda de ativação atrial; C – Recuperação da preparação após 45 min de solução de Tyrode.

Em fibras de Purkinje, Weidman observou que a diminuição do potencial de repouso causa lentidão na subida e queda na amplitude do potencial de ação que se propaga com velocidade reduzida⁴. A despolarização, durante a fase 4 (potencial de repouso), a níveis de -65 mV, provoca, nas fibras de Purkinje, distúrbio de condução, incluindo condução decremental e bloqueio uni ou bidirecional⁵.

Potenciais de ação de baixa amplitude resultando de excitação de fibras parcialmente despolarizadas decorrem de um mecanismo anormal: vim influxo de corrente lenta em que o cálcio é mais importante que o sódio. Em tais fibras, a despolarização da fase 4 pode estar presente e provocar “disparo” automático⁶.

Esses potenciais, tipo “resposta lenta”, ocorrem, por exemplo, quando as fibras são expostas a fatores despolarizantes, hipoxia grave, aumento do lactato ou diminuição do pH intracelular e são causas de arritmias ventriculares, como as que ocorrem no infarto do miocárdio⁷. Aronson e Cranefield mostraram que pós-

oscilações de baixa voltagem no potencial de repouso de fibras de Purkinje podem ser obtidas, quando se usam soluções sem sódio e ricas em cálcio⁸.

Concentrações muito altas ou muito baixas de potássio produzem despolarização das células. Em fibras atriais, a aplicação de um meio rico em potássio, através de micropipeta, levou à diminuição da velocidade de subida e amplitude do potencial de ação, deixando exposto o componente lento, que não é influenciado pela alteração de potássio externo^{9,10}. A diminuição de potássio externo causa despolarização e aumento na velocidade de despolarização diastólica, acelerando o ritmo nas células automáticas nodais e extranodais do coração¹¹. Esse efeito é mimetizado pelo espilantol.

A alteração na configuração (alargamento e diminuição de amplitude) nas ondas do eletrograma das figuras 2 e 3 são causadas pelo retardo na proporção do estímulo, decorrente da diminuição de potencial de repouso, sob ação do espilantol.

Quando foram realizadas as experiências de espilantol com a técnica de registro elétrico no sistema de condução AV (fig. 3), verificamos que ocorreu novamente retardo na condução intra-atrial e no intervalo A-H (fig. 3A e 3B) e assincronia da ativação atrial (fig., 3C). Notamos também bloqueio AV (fig. 3A e 3B) batimentos espontâneos (fig. 3-A-3, C-2 e D-3); algumas extra-sístoles eram conduzidas, outras não. Pudemos observar, mais uma vez, que o espilantol provocou diminuição na velocidade de despolarização e de propagação do potencial de ação rápida e aumentou a automaticidade das fibras. Não parece ter exercido efeito adverso direto sobre a resposta lenta nodal: o potencial, de ação nodal permaneceu preservado (fig. 3B-3).

A recuperação da preparação com solução de Tyrode nem sempre foi possível quando empregamos doses elevadas de espilantol, ou quando usamos doses baixas, mas por tempo prolongado (acima de 15 min). Por exemplo, na figura 2B-2, observamos atividade espontânea, mesmo após 45 min de solução de Tyrode.

O bloqueio AV, que observamos na figura 3, pode ser interpretado através de dois mecanismos: a) atraso de condução no sistema His-Furkinje, já que o potencial de ação nodal permaneceu inalterado (fig. 3B^3) e b) distúrbio de condução e a assincronia de excitação na musculatura do átrio (figs. 2 e 3C-I) podem ter sido responsáveis pelo bloqueio causado pelo espilantol. Janse mostrou que uma frente de onda vinda de nódulos sinusal ou “crista terminalis” despolariza a margem atrial do nódulo AV sincronicamente ativando-o normalmente¹². Entretanto, se a excitação partir do septo interatrial ocorre assincronia e as frentes de onda não são suficientes para proporcionar condução AV normal¹².

No estudo da influência da procainamida sobre o potencial de ação, verificamos que houve acentuada diminuição na velocidade máxima de despolarização e na amplitude. A respolarização (fase 3) fi-

cou prolongada (fig. 4). Essas alterações tinham sido descritas por vários autores. Weidmann⁴, Hoffman e Col.⁶ e Bigger e Heissenbattel¹³.

Em doses altas, a procainamida foi descrita como arritmogênica, pois prolonga a refratariedade e torna a condução lenta, o que pode predispor à reentrada¹⁴. Em nossas experiências, não observamos aumento de automatismo com a procainamida, mesmo usando 400 mg/1.

O espilantol, portanto, contrariou a ação da procainamida no que tange ao mecanismo de ação: o espilantol deprime o componente rápido indiretamente, através de seu efeito despolarizante, (queda do potencial de repouso); a procainamida exerce sua ação diretamente sobre aquele componente. A atividade sobre os marca-passos normais e ectópicos é deprimida por essa droga e exacerbada pelo espilantol. Os anestésicos locais diminuem a despolarização espontânea e são úteis para terminar arritmias, devidas a aumento de automatismo¹⁵.

O espilantol tem a capacidade de deprimir a condução rápida (componente rápido), favorecendo o aparecimento de potenciais de ação tipo "resposta lenta" com tendência a "disparo" automático ou aumento da arritmicidade.

Concluimos que o espilantol não serve como antiarrítmico e pode ser usado como modelo arritmogênico contra o qual se podem testar drogas.

SUMMARY

The effects of spilanthal, extracted from "jambu" (*Spilanthus oleracea* Jacq.), on the electrical activity of the 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 were compared to those of procainamide.

The following electrophysiological techniques were used: intracellular and extracellular recordings from the isolated atrium. Using the same techniques we tested antiarrhythmic drugs, depressors either the fast inward (procainamide).

In conclusion, spilanthal interfered on the fast component of the action potential, similar to antiar-

rhythmic drugs of group 1. The main difference between spilanthal and the tested drug was despolarization of cell and the enhancement of automaticity. It is not useful as an antiarrhythmic drug but can be used to generate arrhythmias, to test any antiarrhythmic drugs.

REFERÊNCIAS

1. Herdy, G. V. H. : Paes de Carvalho, A. – Ação do espilantol (extraído do Jambu) sobre a atividade elétrica do coração do coelho. Eletrocardiograma experimental. Arq. Bras. Cardiol, (no prelo).
2. Paes do Carvalho, A.; Mello, W. C; Hoffman, B. F. – Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium. Am. J. Physiol, 196: 483, 1959.
3. Paes do Carvalho, A.; Almeida, D. F. – Spread of activity through the atrioventricular node, Circ. Res. 8: 801, 1960.
4. Widmann, S. – The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system. J. Physiol. (London), 127: 213, 1955.
5. Singer, D. H; Lazzara, R ; Hoffman, B. F. – Interrelations between automaticity and conduction in Purkinje fibers. Circ. Res. 21: 537, 1967.
6. Hoffman, F. F.; Rosen, M. R.; Wit, A. L. – Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VII Cardiac effects of quinidine and procaine amide. Am. Heart. J. 90: 117, 1975.
7. Wit, A. L.; Bigger, J. T. – Possible electrophysiological mechanisms for lethal arrhythmias accompanying myocardial ischemia and infarction. Circulation, 52 (Supl. 3): 97, 1975.
8. Aronson, R. S.; Cranefield, P. F. – The electrical activity of canine cardiac Purkinje fiber in sodium free, calcium rich solutions. J. Gen. Physiol. 61: 786, 1973.
9. Paes de Carvalho, A. – Uma hipótese dualista do potencial da ação cardíaco. Experimentos introdutórios. Rio de Janeiro, 1964, Tese, Instituto de Biofísica da UFRJ.
9. Paes de Carvalho, A.; Hoffman, B. F.; Langan, W. B. – Two components of the cardiac action potential. Nature, 211: 933, 1966.
10. Hoffman, B. F.; Cranefield, P. F. – The physiological basis of cardiac arrhythmias, Am. J. Med. 37: 670, 1964.
11. 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.
12. Bigger, J. T., Jr.; Heissenbattel, R. H. – The use of procaine amide and lidocaine in the treatment of cardiac arrhythmias. Prog. Cardiovasc. Dis. 11: 515, 1969.
13. Engel, T. R.; Gonzales, A. C.; Meister, S. G.; Franki, W. S. – Effect of procainamide on induced ventricular tachycardia. Clin. Pharmacol. Ther. 24: 274, 1978.
14. Singh, B. N.; Hauswirth, O. – Comparative mechanisms of action antiarrhythmic drugs. Am. Heart J. 87: 367, 1974.