

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO PRÉVIA DE AMIODARONA NA INCIDÊNCIA PRECOCE DE FIBRILAÇÃO VENTRICULAR DURANTE ISQUEMIA MIOCÁRDICA EXPERIMENTAL

JOEL SPADARO *, LUCILA MARY HASHIMOTO **, RUBENS SÉRGIO DA SILVA FRANCO **, EDSON ANTONIO BREGAGNOLLO ***, PAULO JOSÉ FERREIRA TUCCI *

O efeito da administração prévia de amiodarona (5 mg/Kg de peso - EV) na incidência de fibrilação ventricular, pós-occlusão da artéria coronária esquerda, foi testado em ratos anestesiados. Em 10 animais do grupo não tratado, ocorreu fibrilação ventricular (FV) irreversível, num período de observação de 15 minutos após a oclusão coronária, em 6 ocasiões. No grupo tratado (n = 10) não ocorreu FV (p < 0,05).

Esses resultados mostram que a administração prévia de amiodarona reduziu expressivamente a incidência precoce de FV após oclusão coronária e levantam a possibilidade de sua utilização clínico-profilática em situações em que o risco de isquemia miocárdica seja iminente.

Na fase aguda do infarto do miocárdio (IM), grande porcentagem de morte súbita ocorre por fibrilação ventricular (FV) ¹⁻⁵, precedida ou não de arritmias premonitórias ⁶⁻¹³. Essa verificação indica que o controle das arritmias, imediatamente após o insulto isquêmico, constitui sério problema na prática cardiológica. Várias tentativas de resolução dessa grave circunstância são encontradas na literatura ^{1,14-22}. A amiodarona, derivado benzofurânico, tem sido utilizada em arritmias supraventriculares e ventriculares de diferentes causas, que incluem as arritmias desencadeadas por insuficiência coronária ²³⁻³³. A presente investigação tem a finalidade de testar o efeito da administração prévia de amiodarona (5 mg/Kg), em dose única endovenosa, na incidência de FV nos minutos que se seguem à oclusão coronária, em modelo prático que utiliza ratos anestesiados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 20 ratos Wistar, machos, pesando entre 300 e 350 g. Após anestesia com éter, era realizada entubação endotraqueal, sendo o animal ventilado artificialmente com ventilador de volume constant (Harvard Apparatus). O volume mi-

nuto era ajustado de acordo com o peso ³⁴. A anestesia era mantida por inalação de éter, utilizando-se cânula acoplada ao respirador. A pressão intraventricular esquerda era obtida por meio de cateter de polietileno PE-50, introduzido através da artéria carótida direita. Esse cateter era acoplado a transdutor Stathan P23 DB e o registro das pressões era feito em polígrafo DR8 da Electronics for Medicine. Nesse mesmo polígrafo era monitorizada continuamente e registrada conforme protocolo, a derivação D1 do eletrocardiograma. Terminada a experiência o cateter do VE era utilizado para verificação da obstrução da artéria coronária esquerda. O cateter era posicionado na raiz da aorta, injetando-se manualmente "carbon black" a 10%. Em todos os animais utilizados neste trabalho verificou-se que a injeção de "carbon black" não corava a região irrigada pela artéria obstruída.

Após esternotomia mediana, o pericárdio era aberto, aguardando-se período de 10 min para estabilização da preparação.

Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo não tratado (10 animais), no qual se registravam a pressão intraventricular esquerda e o ECG antes, imediatamente, 5, 10 e 15 min

Trabalho realizado no Laboratório Experimental de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

* Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica.

** Residente de 2.º ano do Departamento de Pediatria.

** Residente de 2.º ano do Departamento de Clínica Médica.

*** Auxiliar de Ensino do Departamento de Clínica Médica.

após oclusão da artéria coronária esquerda (ACE). A ligadura da ACE era realizada, 1 a 2 mm de sua origem, numa região entre a emergência do tronco da artéria pulmonar e o átrio esquerdo (fig. 1) com auxílio do fio Prolene 6-0, conforme técnica utilizada previamente^{29,35-38}; grupo tratado (10 animais) no qual era repetido o protocolo acima e os animais recebiam, 10 min antes da oclusão coronária, amiodarona * na dose de 5 mg/Kg, administrada endovenosamente através da veia jugular esquerda, durante período de 3 min.

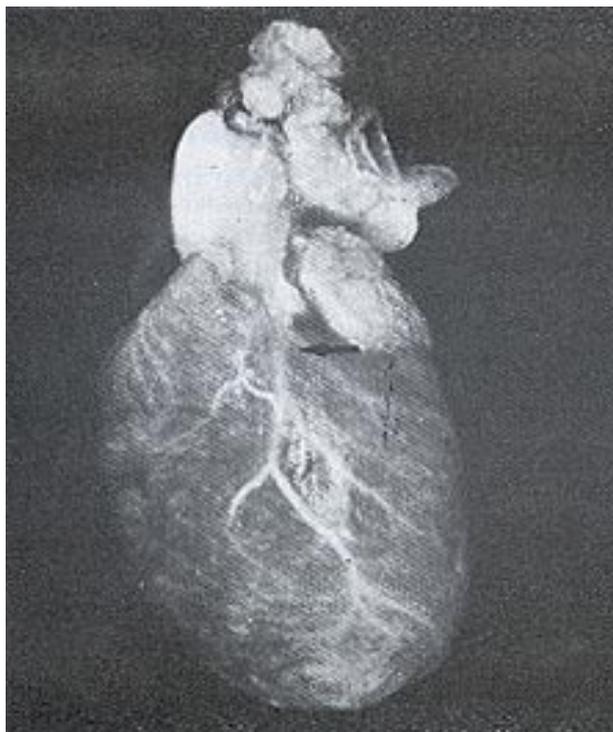


Fig. 1 - Coração isolado de rato com latex. A seta indica a região da sutura da artéria coronária esquerda. Oclui-se o vaso na sua porção intramiocárdica, localizada entre o tronco da artéria pulmonar e a borda do átrio esquerdo.

O período de observação de 15 min pós-oclusão coronária foi escolhido tendo em vista dados da literatura^{5,22} que demonstram alta incidência de FV, precocemente após obstrução coronária e nossa experiência anterior pela qual foi verificada grande mortalidade por arritmia, pós-oclusão coronária experimental em ratos, nesse intervalo de tempo¹⁹.

As comparações das variáveis hemodinâmicas, medidas no mesmo animal, antes e após oclusão da ACE, foram feitas por meio de teste da diferença média de dados emparelhados, usando distribuição "t" de Student. Quando eram comparados animais diferentes, utilizou-se teste "t" de dados não emparelhados. A incidência de fibrilação ventricular nos dois grupos foi analisada pelo teste de Fisher. O nível de significância foi 5%.

* Ancoron Injetável - Libbs.

RESULTADOS

Os valores médios da frequência cardíaca (FC), pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (Pd₂VE), nos animais tratados e não tratados, obtidos imediatamente antes da oclusão coronária estão apresentados na tabela I. Observou-se que, 10 min após infusão de amiodarona, não havia diferença estatisticamente significativa das variáveis analisadas, embora a administração da droga tivesse provocado ligeira diminuição da FC e discreto aumento da Pd₂VE.

Tabela I - Médias e desvios-padrão das médias da FC, PSVE e Pd₂VE dos animais não tratados e tratados (10 min após e amiodarona) antes da oclusão coronária E.

	Não tratados	Tratados	
FC (bpm)	268 ± 13,59	234 ± 9,17	NS
PSVE (mmHg)	111 ± 3,16	114 ± 1,89	NS
Pd ₂ VE (mmHg)	5 ± 0,63	7 ± 0,94	NS

FC = frequência cardíaca; PSVE = pressão sistólica do ventrículo esquerdo; Pd₂VE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; NS = n ao significativo, (p > 0,05).

Na figura 2, estão representados os efeitos imediatos da oclusão da ACE sobre as variáveis citadas acima, nos dois grupos. A isquemia aguda, provocada pela obstrução coronária em cada grupo não alterou significativamente os valores da FC e produziu redução da PSVE e elevação da Pd₂VE imediatamente após a oclusão coronária, confrontando-se os dois grupos, eram comparáveis (p > 0,05).

Quinze minutos após oclusão coronária, os animais que receberam amiodarona não apresentaram FV irreversível, embora um dos animais tenha apresentado curto período de FV com reversão espontânea. Esse evento foi precedido de extra-sístoles ventriculares (ESV) bigeminadas. Dois outros animais desse grupo apresentaram um episódio de taquicardia paroxística ventricular (TPV) com reversão espontânea e normalização do ritmo cardíaco.

Seis animais do grupo não tratado apresentaram FV irreversível. Em 5 animais, esse evento foi precedido de TPV. No outro animal a FV irreversível foi precedida de episódio de FV que reverteu espontaneamente.

Nos 4 animais que sobreviveram nesse grupo, foram observados curtos períodos de TPV em 3 e 1 animal apresentou EV frequentes. A comparação entre os dois grupos mostrou que a incidência de FV irreversível foi significativamente menor nos animais tratados previamente com amiodarona.

Discussão

O modelo descrito nesta experimentação mostrou-se eficiente para os propósitos da pesquisa, isto é, provocar arritmias ventriculares e FV em curto espaço de tempo. Assim, em 6 dos 10 animais não tratados ocorreu FV. Mais ainda, a oclusão coronária

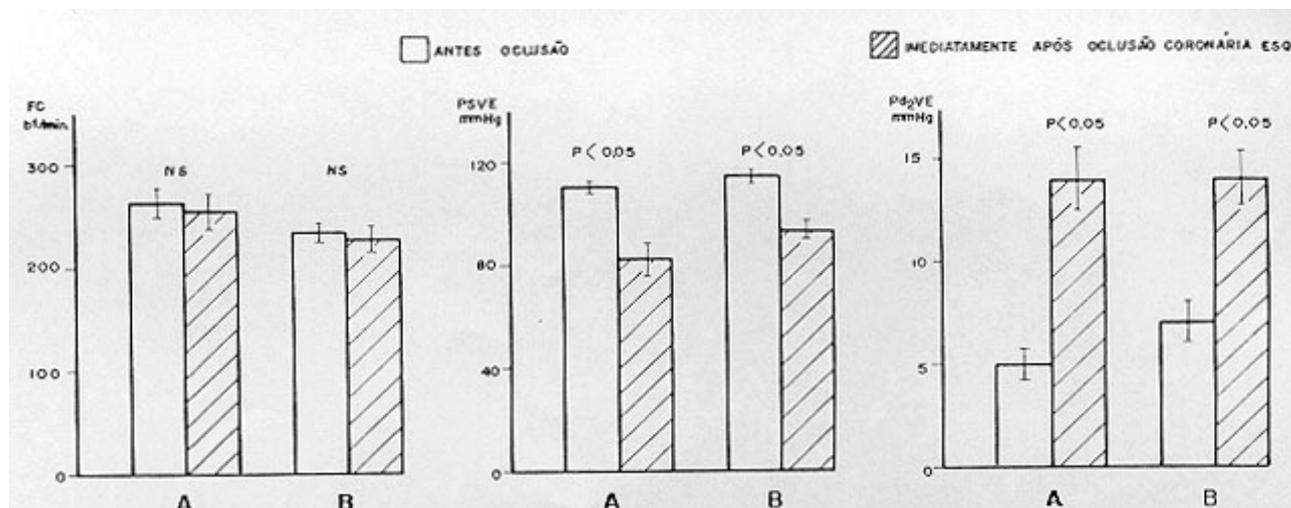


Fig. 2 - Efeitos imediatos da oclusão da coronária esquerda sobre a frequência cardíaca (FC), pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (Pd₂VE) nos animais não tratados (A) e nos tratados (B) com 5 mg/Kg de amiodarona por via venosa e resultados dos testes de significância.

nária nos dois grupos provocou disfunções mecânicas comparáveis (fig. 2). Isso permite supor que a maior incidência de FV nos animais que não receberam amiodarona decorreu de alterações metabólicas e eletrofisiológicas da isquemia e não de condições hemodinâmicas inicialmente diferentes nos dois grupos. Portanto, a ausência de FV nos animais tratados (0/10) possivelmente se deveu ao efeito da droga sobre os mecanismos "arritmizantes" da isquemia.

Caberia a referência ao modelo no que tange a seu aspecto prático e econômico, possibilitando estudos morfológicos, metabólicos e hemodinâmicos^{19,35-38}.

A administração da droga não alterou significativamente a FC, a PSVE e a Pd₂VE. Há informações conflitantes na literatura sobre o efeito inotrópico e cronotrópico da amiodarona em diferentes situações experimentais e clínicas^{23-35,39-43}.

A análise de nossos resultados permite verificar que a amiodarona aboliu a FV irreversível, pós-occlusão coronária, no período observado. Embora nossa preparação não permita identificar o mecanismo íntimo envolvido nesse efeito, há subsídios na literatura que possibilitam formular uma proposta explicativa para a ação benéfica da droga. Postula-se que, imediatamente após a oclusão coronária, ocorrem modificações metabólicas e estruturais no miocárdio⁴⁴⁻⁴⁷. A isquemia miocárdica leva à diminuição da produção e, conseqüentemente, reduz os depósitos de ATP nas células isquêmicas. Em decorrência da diminuição de ATP, a troca Na⁺ - K⁺ nas células miocárdicas fica prejudicada, acumulando-se Na⁺ no meio intra e K⁺ no meio extracelular, na região isquêmica^{18,47-49}. Esse mecanismo é exacerbado pelo aumento de catecolaminas na região isquêmica⁵⁰. As alterações mencionadas provocam modificações eletrofisiológicas que, por sua vez, são responsáveis pelos processos básicos envolvidos na gênese das arritmias ventriculares observadas após o IM: A) aumento do automatismo¹⁵; B) diminuição da condução em áreas específicas do coração, resultando em

reentrada e reexcitação⁵¹⁻⁵³; C) encurtamento do período refratário e dispersão da refratariedade entre a zona isquêmica e não isquêmica⁵⁴⁻⁵⁷. Estas últimas alterações teriam origem na "border zone"⁵⁸. Há sugestão⁵⁹ de que essa região seria a área desencadeadora de atividade ectópica visto que, após oclusão coronária, há estabilidade eletrofisiológica entre o miocárdio bem oxigenado e o miocárdio uniformemente cianótico. Em nossos animais, observados 15 min após oclusão coronária, podemos considerar a existência da "border zone" e seu possível papel na gênese das arritmias ventriculares e FV registradas.

Atribuiu-se à amiodarona^{23,27,31} aumento na duração da curva do potencial de ação, incrementando o período refratário efetivo de diferentes estruturas cardíacas. Essa ação seria dependente do bloqueio da saída de potássio do interior da célula miocárdica na fase 3 do potencial de ação²³ e antagonismo à ação de catecolaminas e estimulação simpática^{23,27,31}. Estes mecanismos talvez sejam os mais importantes da droga na isquemia aguda, pois inibiriam a resposta lenta e, conseqüentemente, o mecanismo de reentrada, considerado o mais importante na gênese de arritmias ventriculares após oclusão coronária.

As arritmias decorrentes do aumento do automatismo cardíaco também poderiam ser bloqueadas pela droga, por seu efeito depressor da despolarização diastólica da fase 4 do potencial de ação^{27,31}. Essas arritmias, porém, aparecem na fase mais tardia do IM.

Outro aspecto a ser considerado nesse modelo seria o efeito benéfico da amiodarona por sua ação coronáridilatadora⁴² e por reduzir o consumo de oxigênio^{33,42}. Em trabalho recente, De Boer e col. demonstraram⁴² em cães que a administração da droga diminuiu a área do IM. Esse achado é importante, desde que há relação entre o tamanho da área isquêmica e a incidência de arritmia ventricular. Embora não tenhamos quantificado a área de infarto nos dois grupos, o mecanismo mencionado acima

não pode ser totalmente descartado como participante na ausência de FV observada nos animais tratados previamente com a droga.

Em nossos animais, a administração prévia de amiodarona poderia ter bloqueado o papel da "border zone" como região desencadeadora de arritmias. Já se demonstrou que, nessa região, há redução de fluxo coronário⁵⁸. Como a droga foi injetada antes da oclusão, poderíamos admitir que houvesse distribuição homogênea do medicamento no miocárdio, permitindo que a concentração da droga fosse eficiente em sítio potencialmente "arritmizante".

Levando em conta que as arritmias decorrentes de isquemia miocárdica são potencialmente malignas e continuam sendo desafio, os resultados desta pesquisa sugerem que a amiodarona possa ser testada profilaticamente em pacientes sujeitos ao risco de episódios de isquemia miocárdica. Nesse particular, os portadores de variante de Prinzmetal²⁵ e infarto iminente seriam os pacientes que mais se beneficiariam com um esquema preventivo de tratamento de arritmias, dada a reconhecida potencialidade de distúrbios malignos do ritmo cardíaco nessas situações. Considere-se que esquemas mais tradicionais de prevenção de arritmias malignas, que incluem o uso de lidocaína, ainda não tiveram sua eficiência comprovada na redução da mortalidade durante o período imediato à oclusão coronária^{14,17,60}. A redução na despolarização diastólica induzida pela lidocaína pode ser responsável pela sua eficiência na supressão de atividade ectópica ventricular, observada no período mais tardio da isquemia, desde que o aumento da automaticidade das fibras e Purkinje parece ser o mecanismo "arritmizante" mais provável durante este período^{17,18,61}. Entretanto, desde que a lidocaína não tem efeito depressor na velocidade de condução e pode encurtar o período refratário do tecido ventricular¹⁷, sua ineficiência em abolir arritmias mais precoces devidas a mecanismos de reentrada não deve surpreender. Assim, poderíamos supor que a associação dos efeitos da amiodarona (atuando nas arritmias mais precoces) e os da lidocaína (suprimindo as arritmias mais tardias) pode ser mais eficiente do que o uso isolado do último medicamento na isquemia miocárdica aguda.

SUMMARY

The effect of amiodarone on the incidence of ventricular fibrillation (VF) was investigated in a rat model of myocardial infarction. The left coronary artery was occluded in 20 anesthetized rats. The animals were randomized into a non treated group (n = 10) and an amiodarone-treated group (n = 10) that received i.v. amiodarone 5 mg/kg, administered in a single injection, 10 minutes before coronary artery occlusion. In the non-treated group 60% of the rats developed irreversible VF during 15 minutes of observation. In the amiodarone treated animals irreversible VF was not observed. This difference was statistically significant (p < 0.05). The beneficial

effect of amiodarone in the prevention of ventricular fibrillation that follows acute myocardial ischemia suggests its usefulness in the clinical setting of impending infarction.

REFERÊNCIAS

- 1 Lown, B.; Wolf, M. A. - Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 44: 130, 1971.
- 2 Adgey, A. A. J.; Nelson, P. G.; Scott, M. E.; Geddes, J. S.; Allen, J. D.; Zaidi, S. A.; Pantridge, J. F. - Management of ventricular fibrillation outside hospital. *Lancet*, I: 1169, 1969.
- 3 Lovell, R. R. H.; Prineas, R. J. - Mechanisms of sudden death and their implications for prevention and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 13: 482, 1971.
- 4 McNeilly, R. H.; Pemberton, J. - Duration of last attack in 998 fatal cases of coronary artery disease and its relation to possible cardiac resuscitation. *Br. Med. J.* 3: 139, 1968.
- 5 Pantridge, J. F.; Geddes, J. S. - A mobile intensive care unit in the management of myocardial infarction. *Lancet*: II: 271, 1967.
- 6 Smirk, F. H.; Palmer, D. G. - A myocardial syndrome with particular reference to the occurrence of sudden death and of premature systoles interrupting antecedent T waves. *Am. J. Cardiol.* 6: 620, 1960.
- 7 Han, J.; Goel, B. J. - Electrophysiologic precursors of ventricular tachyarrhythmias. *Arch. Inter. Med.* 29: 749, 1972.
- 8 Mogensen, L. - Ventricular tachyarrhythmia and lidocaine prophylaxis in acute myocardial infarction; a clinical and therapeutic study. *Acta. Med. Scand. suppl.* 513: 1, 1970.
- 9 Wyman, M. G.; Hammersmith, L. - Comprehensive treatment plan for the prevention of primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 33: 661, 1974.
- 10 Lie, K. I.; Wellens, H. J. J.; Downar, E.; Durrer, D. - Observations on patients with primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Circulation*, 52: 755, 1975.
- 11 Logan, R. R.; Adgey, A. A. J.; McIlwaine, W. J.; Pantridge, J. F. - Ventricular fibrillation and its recurrence in early acute myocardial infarction. *Lancet*, I: 242, 1981.
- 12 El-Sherif, N.; Myerburg, R. J.; Scherlag, B. J.; Befeler, B.; Aranda, J. M.; Castellanos, A.; Lazzara, R. - Electrocardiographic antecedents of primary ventricular fibrillation. Value of the R - on - T phenomenon in myocardial infarction. *Br. Heart. J.* 38: 415, 1976.
- 13 Roberts, R.; Ambos, H. D.; Loh, C. W.; Sobel, B. E. - Initiation of repetitive ventricular depolarizations by relatively late premature complexes in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 41: 678, 1978.
- 14 Chopra, M. P.; Thadani, U.; Portal, R. W.; Aber, C. P. - Lidocaine therapy for ventricular ectopic activity after acute myocardial infarction: a double-blind trial. *Br. Med. J.* 3: 668, 1971.
- 15 Pantridge, J. F.; Geddes, J. S. - Primary ventricular fibrillation. *Eur. J. Cardiol.* 1: 335, 1974.
- 16 Lubbe, W. F.; Daries, P. S.; Opie, L. H. - Ventricular arrhythmias associated with coronary artery occlusion and reperfusion in the isolated perfused rat heart: a model for assessment of antifibrillatory action of antiarrhythmic agents. *Cardiovasc. Res.* 12: 212, 1978.
- 17 Corr, P. B.; Sobel, B. E. - Mechanisms contributing to dysrhythmias induced by ischemia and their therapeutic implications. *Adv. Cardiol.* 22: 110, 1978.
- 18 Bigger, J. T. Jr.; Dresdale, R. J.; Heissenbuttel, R. H.; Weld, F. M.; Wit, A. L. - Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 19: 255, 1977.
- 19 Ribeiro, L. G. T.; Spadaro, J.; Brandon, T. A.; Kim, H. S.; Titus, J. L.; Maroko, P. R.; Miller, R. R. - Efeitos do D - 600 (Metoxi-verapamil) na mortalidade e tamanho do infarto após oclusão coronariana em ratos. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 85, 1981.

- 20 Elharrar, J.; Gaum, W. E.; Zipes, D. P. - Effect of drugs on conduction delay and incidence of ventricular arrhythmias induced by acute coronary occlusion in dogs. *Am. J. Cardiol.* 39: 544, 1977.
- 21 Fondacaro, J. D.; Han, J.; Yoon, M. S. - Effects of verapamil on ventricular rhythm during acute coronary occlusion. *Am. Heart. J.* 96: 81, 1978.
- 22 Braunwald, E.; Sobel, B. - Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Braunwald, E. - *Heart Disease - A textbook of Cardiovascular Medicine.* W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1980. V. 2. p. 1292.
- 23 Bellotti, G.; Silva, L. A.; Esteves, A. F.; Grupi, C.; Rati, M.; Galiano, N.; Moraes, A. V.; Ramires, A. F.; Pileggi, F. - Efeitos eletrocardiográficos e hemodinâmicos do cloridrato de amiodarona por via venosa. *Arq. Bras. Cardiol.* 40: 141, 1983.
- 24 O'Byrne, P.; Ledovarin, B.; Loisanca, D.; Rosenvall, O. - Chlorhydrate d'amiodarone et anesthésie en chirurgie cardiaque. Utilization de la forme injectable dans la correction de troubles du rythme pre-opératoires. *Ann. Anesthesiol. Fr.* 17: 567, 1976.
- 25 Brochier, M.; Fauchier, J. P.; Charbonier, B.; Latour, F.; Parrotin, D. - Effects bénéfiques de l'amiodarone injectable sur l'état de mal syncopal de l'angor de Prinzmetal. *Nouv. Presse Med.* 6: 1480, 1977.
- 26 Charlier, R. - Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 39: 668, 1970.
- 27 Rosebaum, M. B.; Chiale, P. A.; Halpern, M. S.; Nau, G. J.; Przybylski, J.; Leve, R. J.; Lazzari, J. O.; Elizari, M. V. - Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 38: 934, 1976.
- 28 Bellotti, G.; Pileggi, F. J.; Sosa, E. - Digital, Quinidina, Procainamida, Lidocaina, Difenilidantoina Sódica e Amiodarona. In: Germiniani, H. - *Diagnóstico e terapêutica das arritmias cardíacas.* Fundo Editorial Byk-Prociencx, São Paulo, 2.ed. 1978. p. 314.
- 29 Cunha, G. P.; Cunha, C. L.; Zutere, D. - Emprego da amiodarona no tratamento das disritmias cardíacas. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 67, 1979.
- 30 Goupil, N.; Lenfant, J. - The effects of amiodarone on the sinus node activity of the rabbit heart. *Eur. J. Pharmacol.* 39: 23, 1976.
- 31 Singh, B. N.; Vaughan-Williams, E. M. - The effect of amiodarone, a new antianginal drug on cardiac muscle. *Br. J. Pharmacol.* 39: 657, 1970.
- 32 Daubert, J. C.; Gouffault, J. - Étude clinique de L'amiodarone injectable. *Coeur et Med. Int.* 16: 415, 1977.
- 33 Nademance, K.; Hendrickson, J. A.; Cannom, D. S.; Goldreyer, B. N.; Singh, B. N. - Control of refractory life-threatening ventricular tachy-arrhythmias by amiodarone. *Am. Heart J.* 101: 759, 1981.
- 34 Pfeffer, M. A.; Pfeffer, J. M.; Fishbein, M. C.; Fletcher, P. J.; Spadaro, J.; Kloner, R. A.; Braunwald, E. - Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ. Res.* 44: 503, 1979.
- 35 Johns, T. N. P.; Olosn, B. J. - Experimental myocardial infarction. I. Method of coronary occlusion in small animals. *Ann. Surg.* 140: 675, 1954.
- 36 Spadaro, J.; Fishbein, M. C.; Hare, C.; Pfeffer, M. A.; Maroko, P. - Characterization of myocardial infarcts in the rat. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 104: 179, 1980.
- 37 Bing, O. H. L.; Brooks, W. W.; Conrad, C. H.; Weinstein, K. B.; Spadaro, J.; Radvany, P. - Myocardial mechanics of infarcted and hypertrophied non-infarcted myocardium following experimental coronary artery occlusion. In: *International Erwin Riesch Symposium - Cardiac adaptation to hemodynamic overload, training and stress,* 1983. p. 235.
- 38 Fishbein, M. C.; Hare, C. A.; Gissen, S. A.; Spadaro, J.; Naclean, D.; Maroko, P. R. - Identification and quantification of hislochemicat border zones during the evolution of myocardial infarction in the rat. *Cardiovasc. Res.* 14: 41, 1980.
- 39 Ourback, P.; Rocher, R.; Aziza, J. P.; Manin, J. P.; Vagner, D.; Leclerc, M.; Maurice, P. - Effects hemodynamiques de l'injection intra-veineuse de chlorhydrate d'amiodarone chez le sujet normal et le coronarien. *Arch. Mal. Coeur,* 3: 293, 1978.
- 40 Sicart, M.; Besse, P.; Choussat, A.; Bricaud, H. - Action hemodynamique de l'amiodarone intra-veineuse chez l'homme. *Arch. Mal. Coeur,* 3: 219, 1977.
- 41 Côté, P.; Bourassa, M. G.; Delaye, J.; Janin, A.; Froman, R.; David, P. - Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Circulation,* 59: 1165, 1979.
- 42 DeBoer, L. W. V.; Nosta, J. J.; Kloner, R. A.; Braunwald, E. - Studies of amiodarone during experimental myocardial infarction: beneficial effects on hemodynamics and infarct size. *Circulation,* 65: 508, 1982.
- 43 Manfroi, W. C.; Freitas, F. M.; Azevedo, D. F.; Faraco, E. Z. - Efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos da amiodarona na cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 457, 1981.
- 44 Fishbein, M. C.; Maclean, D.; Maroko, P. R. - Experimental myocardial infarction in the rat. *Am. J. Pathol.* 90: 57, 1978.
- 45 Sobel, B. E. - Salient biochemical features in ischemic myocardium. *Circ. Res.* 35: 173, 1974.
- 46 Jennings, R. B.; Ganote, C. G. - Structural changes myocardium during ischemia. *Circ. Res.* 35: 156, 1974.
- 47 Braasch, W.; Gudjarnason, S.; Puri, P. S.; Ravens, K. G.; Bing, R. J. - Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion anesthetized dogs. *Circ. Res.* 23: 429, 1968.
- 48 Weidmann, S. - The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system. *J. Physiol.* 127: 213, 1955.
- 49 Cranefield, P. F. - The Conduction of the Cardiac Impulse The Slow Response and Cardiac Arrhythmias. *Futura, Mt Kisco, NY,* 1975.
- 50 Carmeliet, E.; Vereecke, J. - Adrenaline and the plateau phase of the cardiac action potential. Importance of Ca^{++} , Na^{+} , and K^{+} conductance. *Pflugers Arch* 313: 300, 1969.
- 51 Hoffman, B. F.; Cranefield, P. F. - The physiologic basis of cardiac arrhythmias. *Am. J. Med.* 37: 670, 1964.
- 52 Han, J. - Mechanisms of ventricular arrhythmias associated with myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 24: 800, 1969.
- 53 Han, J. - Ventricular vulnerability during acute coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* 24: 857, 1969.
- 54 Wiggers, H. C.; Wiggers, C. J. - The interpretation of monophasic action potentials from the mammalian ventricle indicated by changes following coronary occlusion. *Am. J. Physiol.* 113: 683, 1935.
- 55 Ramanathan, K. B.; Bodenheimer, M. M.; Banka, V. S.; Helfant, R. H. - Electrophysiologic effects of partial coronary occlusion and reperfusion. *Am. J. Cardiol.* 40: 50, 1977.
- 56 Boineau, J. P.; Cox, J. L. - Slow ventricular activation in acute myocardial infarction. *Circulation,* 48: 702, 1973.
- 57 Levites, R.; Banka, V. S.; Helfant, R. H. - Electrophysiological effects of coronary occlusion and reperfusion. Observations of dispersion of refractoriness and ventricular automaticity. *Circulation,* 52: 760, 1975.
- 58 Hearse, D. J.; Opie, L. H.; Katzeff, I. E.; Lubbe, W. F.; van der Werff, T. J.; Peiasch, M.; Boule, G. - Characterization of the "border zone" in acute regional ischemia in the dog. *Am. J. Cardiol.* 40: 716, 1977.
- 59 Beck, C. S. - Coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1: 38, 1958.
- 60 Pitt, A.; Lipp, H. and Anderson, S. T. - Lignocaine given prophylactically to patients with acute myocardial infarction. *Lancet.* 1: 612, 1971.
- 61 Opie, L. H.; Nathan, D.; Lubbe, W. F. - Biochemical aspects of arrhythmogenesis and ventricular fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 43: 131, 1979.