

## Bloqueadores de Canais de Cálcio e Anestesia

J R Nocite, TSA<sup>1</sup>

Nocite J R — Calcium entry blockers and anesthesia

The calcium entry blockers are valuable drugs in the treatment of many cardiovascular diseases. Anesthesiologists anesthetize more and more patients maintained on calcium antagonists and will have to administer them to some patients under their care. Myocardial ischemia, supraventricular arrhythmias and systemic arterial hypertension are good indications for the use of this class of drugs. There is no final statement regarding whether or not the calcium entry blockers need to be discontinued before anesthesia. However, clinical experience indicates that they may be continued safely right up to the moment of surgery. Yet the anesthesiologist must know about the potential risks for interactions with anesthetics: especially those related to myocardial depression, A-V block and decreased systemic vascular resistance.

Key - Words: ANESTHESIA; ANTAGONISTS: calcium, entry blocker; INTERACTIONS (DRUGS); PHARMACOLOGY

A evolução da fase de investigações básicas e clínicas para a de uso prático generalizado em doenças cardiovasculares foi muito rápida com os bloqueadores de canais de cálcio (BCC). Após a introdução do maleato de perhexilina na terapêutica da angina vasoespástica em 1975, assistimos à liberação para uso clínico de outros três fármacos similares, ou seja, verapamil, nifedipina e diltiazem<sup>1, 2</sup>. Todos estão sendo amplamente utilizados no tratamento de pacientes com as formas obstrutiva e vasoespástica de angina pectoris bem como em outros distúrbios cardiovasculares. Inúmeras outras drogas congêneres estão em diferentes estágios de investigação.

À medida que se expande a experiência clínica com os BCC, alguns conceitos farmacológicos iniciais tendem a ser reformulados bem como começam a aparecer alguns efeitos colaterais inesperados, modificando o entusiasmo inicial e determinando as indicações ótimas para seu uso.

Em particular, começam a ser melhor estudadas as interações com outras classes de drogas, especialmente os anestésicos gerais e drogas coadjuvantes da anestesia.

### Conceitos básicos

O íon  $Ca^{++}$  desempenha papel importante na regulação da atividade elétrica do músculo cardíaco e do tecido de condução especializado. Quando uma célula muscular é estimulada, ocorre um potencial de ação que é o resultado de múltiplos fluxos iônicos através da membrana<sup>3</sup>. Este potencial tem quatro fases.

A fase 0, ou fase ascendente de potencial de ação, é devida à despolarização rápida da célula, oriunda do influxo de íons  $Na^+$  através das cadeias rápidas da membrana.

Durante as Fases 1 e 2, íons  $Ca^{++}$  e, em menor extensão, íons  $Na^+$  fluem através das cadeias lentas para o interior da célula.

A Fase 3 é a de repolarização e resulta do movimento de íons  $K^+$  para o exterior da célula, devido ao gradiente de concentração.

A Fase 4 representa o potencial de repouso e decorre do mecanismo ativo de "bomba de sódio", que coloca íons  $Na^+$  fora da célula trocando-os por íons  $K^+$ .

1. Chefe do Serviço de Anestesia e Responsável pelo CET/SBA da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto, SP

Correspondência para José Roberto Nocite  
Caixa Postal 707  
14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 23 de maio de 1986  
Aceito para publicação em 2 de julho de 1986  
© 1986, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Durante as Fases 1 e 2 do potencial de ação, a corrente de cálcio transmembrana induz a liberação de quantidades adicionais de íons  $\text{Ca}^+$  armazenados no retículo sarcoplásmico. Quando a concentração citoplasmática de íons  $\text{Ca}^{++}$  alcança o valor crítico de  $10^{-7}$  M, o cálcio combina-se com a proteína reguladora Troponina, neutralizando a ação inibitória da Tropomiosina: A interação subsequente entre Actina e Miosina provoca contração. Íons  $\text{Ca}^{++}$  livres são então bombeados de volta para o retículo sarcoplásmico e quando a concentração citoplasmática diminui a valores abaixo de  $10^{-7}$  M, o músculo entra em relaxamento<sup>4</sup>.

O cálcio pode originar-se de fontes extracelulares ou de depósitos intracelulares. No músculo cardíaco, ao contrário do que ocorre no músculo esquelético, o retículo sarcoplásmico é menos rico e o cálcio extracelular que atravessa a membrana durante o potencial de ação, desempenha papel mais importante<sup>5</sup>. Este cálcio pode desempenhar papel mais importante ainda na contração e na manutenção do tono da musculatura lisa vascular.

Nos nódulos sinusal e A-V, as cadeias de sódio são ausentes e a despolarização depende da corrente de cálcio para o interior da membrana. Tendo em vista esta dependência do cálcio, as células nodais são extremamente sensíveis aos BCC<sup>6</sup>.

## Farmacologia

Os BCC influenciam a função cardiovascular atuando em três setores: miocárdio, musculatura lisa vascular e tecido especializado de condução no coração.

O bloqueio do processo excitação-contracção, cálcio-dependente, inibe a contratilidade miocárdica e diminui o trabalho miocárdico e portanto o consumo de oxigênio pelo órgão ( $\text{MVO}_2$ ); estes efeitos podem ser revertidos pela administração de cloreto de cálcio<sup>7, 8</sup>.

Reduzindo o tono da musculatura lisa nas artérias coronárias, estas drogas diminuem a resistência vascular coronariana e aumentam o fluxo sanguíneo coronariano. Há também evidências experimentais de que elas promovem aumento do fluxo através de vasos colaterais para áreas isquêmicas do miocárdio. O efeito vasodilatador está presente ainda em outros territórios arteriais, como o renal, o mesentérico, o hepático, o cerebral, o femoral e o pulmonar<sup>7, 9, 10, 11</sup>. Esta vasodilatação generalizada reduz a resistência

vascular sistêmica e a pós-carga, do que decorre queda adicional do trabalho miocárdico.

Os BCC atuam sobre os nódulos sinusal e A-V, deprimindo de maneira dose-dependente a frequência de descargas do primeiro e diminuindo a velocidade de condução no segundo<sup>6</sup>.

A intensidade destes efeitos farmacológicos varia de uma droga para outra e pode ser modificada "in vivo" por diversos fatores como: suscetibilidade individual, estado funcional do miocárdio, administração concomitante de drogas<sup>11</sup>.

O Verapamil deprime mais intensamente a contratilidade do miocárdio, a atividade do nódulo sinusal e a condução A-V, exibindo efeito menos potente sobre a resistência vascular sistêmica. Já a Nifedipina possui o maior efeito vasodilatador, pouco ou nada afetando a contratilidade miocárdica e a condução A-V. O Diltiazem deprime moderadamente a contratilidade miocárdica e a condução A-V (menos que o verapamil), bem como a resistência vascular sistêmica (menos que a nifedipina). Há evidências de que o diltiazem possui efeito vasodilatador mais pronunciado e específico sobre a circulação coronariana.

Depreende-se do exposto que a nifedipina possui o menor efeito sobre a performance do miocárdio, apresentando portanto o menor risco de desencadear insuficiência cardíaca congestiva e constituindo a melhor opção para uso concomitante com bloqueadores beta-adrenérgicos.

## Indicações

### 1. Angina de Prinzmetal

O efeito vasodilatador coronariano direto dos BCC tem sido aproveitado no tratamento da angina de Prinzmetal ou angina do tipo vasoespástica, independentemente da presença ou não de lesões oclusivas arterioscleróticas<sup>12, 13</sup>. Alguns pacientes podem mostrar pequena ou nenhuma resposta a um determinado BCC e responder favoravelmente a outro, razão pela qual eles devem ser utilizados consecutivamente até se encontrar a melhor opção.

O espasmo coronariano que ocorre no intra e no pós-operatório também pode ser tratado com estas drogas.

### 2. Angina pectoris típica

O verapamil, a nifedipina e o diltiazem têm sido utilizados com sucesso no tratamento profilático da angina estável bem como no tratamento

crônico da angina instável<sup>14, 15</sup>. O mecanismo de ação destas drogas na cardiopatia isquêmica é uma combinação de vasodilatação (coronariana e sistêmica) e depressão direta do miocárdio. Elas parecem ser pelo menos tão eficazes como os bloqueadores beta-adrenérgicos na capacidade de aumentar a tolerância aos exercícios e de reduzir a frequência e a gravidade das crises anginosas. Assim, em pacientes com contra-indicações aos bloqueadores beta-adrenérgicos (como asma e efeitos adversos intoleráveis), estas drogas constituem uma boa alternativa.

### 3. Disritmias supraventriculares

O verapamil é uma droga bastante útil no tratamento de taquiarritmias supraventriculares; o mesmo não ocorre com a nifedipina<sup>16, 17</sup>. O verapamil pode prevenir ou interromper episódios de taquicardia supraventricular paroxística, prolongando o período de condução do nóculo A-V e/ou o período refratário nodal<sup>18</sup>. É também bastante eficaz na redução da frequência ventricular em casos de "flutter" e fibrilação atriais<sup>19</sup>. A fibrilação atrial é ocorrência comum no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca: nestes casos, pode-se obter bom controle da frequência ventricular com a administração venosa de  $0,075 \text{ mg.kg}^{-1}$  de verapamil<sup>20</sup>.

É preciso cuidado, entretanto, com certas interações farmacológicas. Administrado a pacientes em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, o verapamil (e não a nifedipina) pode ocasionar bloqueio A-V de 3º grau e assistolia<sup>21</sup>.

Os BCC são ineficazes no tratamento de arritmias ventriculares<sup>1</sup>.

### 4. Hipertensão arterial

Embora não se tenha detectado superioridade em relação a outras drogas de uso corrente, a eficácia dos BCC na terapêutica da hipertensão arterial sistêmica está comprovada<sup>22</sup>. A base desta terapêutica reside na redução da resistência vascular sistêmica bem como do débito cardíaco. A nifedipina na dose diária de 10-20 mg por via oral é particularmente efetiva. Como ocorre com os bloqueadores beta-adrenérgicos, estas drogas não se acompanham de aumento na liberação de renina durante o tratamento<sup>23</sup>.

### 5. Proteção do miocárdio

Há evidências experimentais de que os BCC oferecem proteção ao miocárdio durante episó-

dios de isquemia global, o que os torna promissores em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea<sup>24</sup>. Este efeito benéfico parece ser devido ao fato de estas drogas suprimirem a atividade miocárdica num período em que os fosfatos com alta energia e os substratos diversos são necessários para manter a integridade estrutural das membranas celulares e das mitocôndrias.

### 6. Vasoespasmo arterial cerebral

Os BCC são potentes vasodilatadores cerebrais e há estudos experimentais mostrando que eles conseguem bloquear o espasmo arterial cerebral de diversas origens<sup>10, 25</sup>. Assim, existe a possibilidade de uso clínico destas drogas em neurocirurgia. Sabe-se que a mortalidade pós-operatória em pacientes neurocirúrgicos é significativamente mais elevada na presença de hipertensão do que de normotensão. Dois efeitos destas drogas — o anti-hipertensivo e a prevenção do espasmo arterial cerebral — podem contribuir para baixar esta mortalidade.

### Interações com anestésicos

Grande número de pacientes encaminhados à anestesia estão em uso de BCC, razão pela qual é muito importante que o anestesista conheça as interações destas drogas com os anestésicos e drogas coadjuvantes da anestesia.

Os anestésicos gerais são depressores cardiovasculares e a depressão miocárdica bem como a vasodilatação que eles produzem estão relacionadas, pelo menos em parte, à interferência com o fluxo de íons  $\text{Ca}^{++}$  através de membranas<sup>26, 27</sup>. Enflurano e halotano prolongam a condução A-V, sendo que o halotano em parte por bloqueio das cadeias de cálcio<sup>28, 29</sup>. Segundo Jones<sup>30</sup>, halotano, enflurano e isoflurano podem ser considerados como antagonistas de cálcio inespecíficos e, portanto, podem ocorrer interações entre eles e os BCC na prática clínica.

Em 1981 Kapur e cols.<sup>31</sup> demonstraram experimentalmente quedas transitórias mas significativas da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial bem como elevações da pressão no ventrículo esquerdo em final de diástole, do débito cardíaco e do espaço P-R em cães anestesiados com halotano e que receberam verapamil na dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  por via venosa no período de 30 s. Verificaram que estas alterações podem ser minimizadas prolongando-se o tempo de injeção da mesma dose de verapamil. As alterações hemodinâmicas acima ocorrem também na presen-

ça de enflurano e isoflurano, sendo que com menos intensidade na presença do último<sup>32</sup>.

A experiência clínica com o tratamento de arritmias por verapamil em pacientes anestesiados com halotano mostrou que ambas as drogas podem ser utilizadas com segurança, embora tenham ocorrido queda da pressão arterial com duração de até 5 min e aumento do espaço P-R em 4% dos casos<sup>33</sup>.

Dos três BCC mais comuns, a nifedipina é o que possui efeitos menos pronunciados sobre a contratilidade miocárdica e a condução A-V; porém reduz intensamente a resistência vascular sistêmica. A nifedipina possui assim efeitos hemodinâmicos muito parecidos com os do isoflurano, sendo de se esperar redução aditiva da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial pelo uso concomitante de ambas as drogas<sup>34</sup>. No outro extremo, o verapamil produz intensa depressão da contratilidade miocárdica e da condução A-V, com pequena ação sobre a resistência vascular sistêmica. O paralelismo com o halotano é óbvio, sendo de se esperar efeitos aditivos sobre a contratilidade e a condução A-V pelo uso concomitante de ambos os agentes: parece lógico portanto utilizar o isoflurano de preferência ao halotano em pacientes em uso crônico de verapamil<sup>35</sup>. Por fim, o diltiazem possui efeitos menos pronunciados em relação ao halotano sobre a contratilidade miocárdica e a condução A-V, e menos intensos que os do isoflurano sobre a resistência vascular sistêmica: este perfil de propriedades cardiovasculares é paralelo ao do enflurano e, pelo menos do ponto de vista teórico, o diltiazem é compatível com qualquer dos três halogenados. Com efeito, em recente estudo experimental em cães, *Kapur* e cols.<sup>36</sup> verificaram que a administração de doses moderadas de diltiazem por via venosa na vigência de anestesia pelo isoflurano não se acompanha de alterações hemodinâmicas importantes; observou-se apenas depressão da condução intracardíaca, considerada benéfica pelos autores uma vez que pode traduzir-se por efeito antiarrítmico em condições clínicas.

Outra interação possível dos BCC durante anestesia é com os bloqueadores neuromusculares. Há evidência experimental de bloqueio da transmissão neuromuscular pelo verapamil<sup>37</sup>. O mecanismo não é claro e pode envolver outras propriedades da droga não-relacionadas ao bloqueio dos canais de cálcio. De qualquer maneira, deve-se estar preparado para possíveis interações entre verapamil e fármacos de uso clínico com ação

sobre a junção neuromuscular, como antibióticos, bloqueadores neuromusculares, etc.

Repete-se hoje com os BCC a questão por muitos levantada em relação aos bloqueadores beta-adrenérgicos: deve o uso crônico destas ser interrompido em pacientes encaminhados à anestesia? Da mesma maneira como ocorreu com os bloqueadores beta-adrenérgicos, a resposta parece ser negativa. *Casson* e cols.<sup>38</sup>, estudando pacientes em uso crônico de nifedipina e submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, concluíram recentemente que, apesar da necessidade de maior suporte inotrópico farmacológico, o BCC não deve ser interrompido antes da cirurgia, principalmente tendo em vista os relatos de "fenômenos de rebote" subseqüentes à retirada abrupta do medicamento. Da mesma forma, *Reves* e cols.<sup>39</sup> administraram halotano e enflurano de modo rotineiro a pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio em uso crônico de nifedipina, observando notável estabilidade hemodinâmica durante e após o procedimento.

A experiência clínica acumulada até o presente indica que não se deve interromper o uso destas drogas em pacientes encaminhados à anestesia: a retirada súbita da terapêutica pode expô-los a episódios de isquemia miocárdica e arritmias cardíacas exatamente numa situação onde estes eventos são críticos.

## CONCLUSÃO

Os BCC estão hoje incorporados à terapêutica de várias doenças cardiovasculares, de tal modo que o anestesiológista deve anestésiar com frequência cada vez maior pacientes em uso crônico destas drogas, bem como saber administrá-las a determinados pacientes sob seus cuidados. O verapamil é particularmente eficaz no controle de arritmias supraventriculares e a nifedipina no tratamento do espasmo coronariano e da hipertensão arterial. O uso do diltiazem tem sido consideravelmente ampliado, cobrindo todas as indicações clínicas dos BCC. Embora não se tenha uma posição definitiva sobre a questão, a experiência clínica acumulada indica que estas drogas não devem ser interrompidas no paciente encaminhado à anestesia. De qualquer modo, o anestesiológista deve estar preparado para tratar os efeitos de possíveis interações dos BCC com anestésicos gerais, especialmente os relativos a depressão miocárdica, bloqueio da condução intracardíaca e queda acentuada da resistência vascular sistêmica.

Nocite JR — Bloqueadores de canais de cálcio e anestesia.

Nocite JR — Bloqueadores de canales de calcio y anestesia.

Os bloqueadores de canais de cálcio fazem parte da terapêutica de diversas doenças cardiovasculares, de tal maneira que são boas as probabilidades de o anesthesiologista cuidar de pacientes em uso crônico destas drogas. A insuficiência coronariana, as arritmias supraventriculares e a hipertensão arterial são indicações particularmente precisas para o emprego de antagonistas do cálcio. A experiência clínica acumulada fala a favor da não-interrupção destas drogas no paciente que será submetido a anestesia. O anesthesiologista deve conhecer o risco potencial de interações das mesmas com anestésicos gerais, com efeitos especialmente sobre a contratilidade miocárdica, a frequência cardíaca e a resistência vascular sistêmica.

Los bloqueadores de canales de calcio hacen parte de la terapéutica de diversas enfermedades cardiovasculares, de tal forma de que son buenas las probabilidades de el anesthesiologista cuidar de pacientes en uso crónico de estas drogas. La insuficiencia coronariana, las arritmias supraventriculares y la hipertensión arterial son indicaciones particularmente precisas para el empleo de antagonistas del calcio. La experiencia química acumulada habla a favor de la no interrupción de estas drogas en el paciente que será sometido a anestesia. El anesthesiologista debe conocer el riesgo potencial de interacciones de las mismas con anestésicos generales, con efectos especialmente sobre la contratilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica.

Unitermos: ANESTESIA; ANTAGONISTAS: cálcio; FARMACOLOGIA; INTERAÇÃO

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reves J G, Kissin I, Lell W A, Tosone S — Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology* 1982; 57: 504-518.
2. Mizgala H F — The calcium channel blockers: pharmacology and clinical applications. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: S 5 — S 10.
3. Mason E E — Fluid, electrolyte and nutrient therapy in surgery. Philadelphia, Lea & Febiger, 1974; 88-92.
4. Fleckenstein A — Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 149-166.
5. Adams R J, Schwartz A — Comparative mechanisms for contraction of cardiac and skeletal muscle. *Chest* 1980; 78: 123-139.
6. Zipes D P, Fischer J C — Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circ Res* 1974; 34: 189-192.
7. Singh B N, Roche A H G — Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. *Am Heart J* 1977; 94: 593-599.
8. Hariman R J, Mangiardi L M, McAllister R G — Reversal of the cardiovascular effects of verapamil by calcium and sodium: differences between electrophysiologic and hemodynamic responses. *Circulation* 1979; 59: 797-804.
9. Matsumoto S, Ito T, Sada T — Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1980; 46: 476-480.
10. Shimizu K, Ohta T, Toda N — Evidence for greater susceptibility of isolated dog cerebral arteries to Ca antagonists than peripheral arteries. *Stroke* 1980; 11: 261-266.
11. Henry P D — Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1047-1058.
12. Bertrand M E, Lablanche J M, Tilmant P Y — Treatment of Prinzmetal's variant angina. Role of medical treatment with nifedipine and surgical coronary revascularization combined with plexectomy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 174-178.
13. Johnson S M, Mauritsen D R, Willerson J T — A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med* 1981; 304: 862-866.
14. Fenilinz J, Turbow M E — Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1019-1026.
15. Freedman B, Dunn R F, Richmond D R — Coronary artery spasm during exercise: treatment with verapamil. *Circulation* 1981; 64: 68-75.
16. Rowland E, Evans T, Krikler D — Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. *Br Heart J* 1979; 42: 124-127.
17. Singh B N, Ellrod G, Peter C T — Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1978; 15: 169-197.
18. Sung R J, Eiser B, McAllister R G Jr. — Intravenous verapamil for termination of re-entrant supraventricular tachycardias. *Ann Intern Med* 1980; 93: 682-689.
19. Smith W J, Wenger T L, Grant A O — The antiarrhythmic spectrum of verapamil. *Drug Therapy* 1981; 11: 44-61.
20. Plumb V J, Karp R B, Kouchoukos N T — Verapamil therapy of atrial fibrillation and atrial flutter following open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 590-596.
21. Packer M P, Meller J, Medina N — Hemodynamic consequences of combined beta-adrenergic and slow calcium channel blockade in man. *Circulation* 1982; 65: 660-668.
22. Olivari M T, Bartorelli C, Polese A — Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonist agent. *Circulation* 1979; 59: 1056-1062.

NOCITE

23. Anavekar S N, Chistophidis N, Louis W J — Verapamil in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3: 287-292.
24. Pinsky W W, Lewis R M, McMillin-Wood J B — Myocardial protection from ischemic arrest: potassium and verapamil cardioplegia. *Am J Physiol* 1981; 240: H 326 - H 335.
25. Allen G S, Bahr A L — Cerebral arterial spasm: Part 10: Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine. *J Neurosurg* 1979; 4: 43-47.
26. Komai H, Rusy B F — Effect of halothane on rested-state and potentiated-state contraction in rabbit papillary muscle: relationship to negative inotropic action. *Anest Analg (Cleve)* 1982; 61: 403-409.
27. Altura B M, Altura B T, Carella A — Vascular smooth muscle and general anesthetics. *Fed Proc* 1980; 39: 1584-1591.
28. Atlee J L III, Rusy S F — Atrioventricular conduction times and atrioventricular nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1977; 47: 498-503.
29. Lynch C, Vogel S, Sperelakis N — Halothane depresses cardiac slow action potentials. *Anesthesiology* 1980; 53: S 420.
30. Jones R M — Calcium antagonists. In: *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia*, 15th ed (Eds RS Atkinson & AP Adams). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984.
31. Kapur P A, Flacke W E — Epinephrine induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1981; 55: 218-225.
32. Kapur P A, Flacke W E, Olewine S K — Comparison of effects of isoflurane versus enflurane on cardiovascular and catecholamine responses to verapamil in dogs. *Anesth Analg (Cleve)* 1982; 61: 193-194.
33. Brichard G, Zimmermann P E — Verapamil in cardiac dysrhythmias during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970; 42: 1005-1012.
34. Jones R M — Clinical comparison of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1984; 56: 57 S - 69 S.
35. Zaggy A P, Kates R A, Norfleet E A, Mueller R A, Heath K R — The comparative cardiovascular effects of verapamil, nifedipine and diltiazem during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1983; 59: A 44.
36. Kapur P A, Campos J H, Tippit S E — Influence of diltiazem on cardiovascular function and coronary hemodynamics during isoflurane anesthesia in the dog: correlation with plasma diltiazem levels. *Anesth Analg (Cleve)* 1986; 65: 81-87.
37. Kraynack B J, Lawson N W — Neuromuscular blocking action of verapamil in cats. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 242-247.
38. Casson W R, Jones R M, Parsons R S — Nifedipine and cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1984; 39: 1197-1201.
39. Reves J G, Samuelsen P N, Lell W A — Myocardial damage in coronary artery bypass surgical patients anaesthetized with two anaesthetic techniques. A random comparison of halothane and enflurane. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27: 238-247.