

## Efeito do Tenoxicam sobre o Intervalo QTc e sua Dispersão no Período Pós-Operatório Imediato \*

Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, TSA<sup>1</sup>, Maria Anita Spíndola Bez Batti, TSA<sup>2</sup>, Adilson José Dal Mago<sup>3</sup>,  
Jorge Hamilton Soares Garcia, TSA<sup>3</sup>, Richard Vieira Campos<sup>4</sup>

### RESUMO

Oliveira Filho GR, Batti MASB, Dal Mago AJ, Garcia JHS, Campos RV - Efeito do Tenoxicam sobre o Intervalo QTc e sua Dispersão no Período Pós-Operatório Imediato

**Justificativas e Objetivos** - A dispersão do intervalo QTc é um índice de dispersão da refratariedade no sincício miocárdico e associa-se à incidência de disritmias ventriculares em diversas situações clínicas. Os anti-inflamatórios não esteróides diminuem a dispersão da refratariedade e as disritmias induzidas por isquemia miocárdica, provavelmente por inibirem a síntese de tromboxane A<sub>2</sub>. Este estudo teve por objetivo avaliar o efeito do tenoxicam sobre a dispersão do intervalo QTc no período pós-operatório imediato.

**Método** - Foram analisados os eletrocardiogramas registrados antes (M1) e 20 minutos após (M2) a administração de solução fisiológica (Grupo 1) ou 20 mg de tenoxicam (Grupo 2), por via venosa, em 54 pacientes adultos submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral ou regional, na primeira hora do período pós-anestésico imediato. A pressão arterial, a frequência cardíaca e a frequência respiratória foram medidas nos mesmos momentos

**Resultados** - Os intervalos QTc médios foram: no Grupo 1, 413 ± 49 e 410 ± 36 ms em M1 e M2, respectivamente, e no Grupo 2, foram 419 ± 40 e 410 ± 34 ms, sem diferenças significativas intra ou inter-grupos. Dispersão do intervalo QTc acima de 60 ms<sup>1/2</sup> ocorreu em 56% e 72,41% dos pacientes dos Grupos 1 e 2, respectivamente, em M1, e 64% e 58,62% em M2, sem diferenças entre os grupos. A dispersão média foi maior que 60 ms<sup>1/2</sup> em ambos os grupos, sem alteração significativa de M1 para M2, não diferindo entre os grupos. Não se observaram alterações significativas na pressão arterial, frequência cardíaca ou frequência respiratória.

**Conclusões** - Embora dispersão aumentada do intervalo QTc tenha sido encontrada em uma porcentagem elevada de pacientes, a administração de tenoxicam não afetou a duração do intervalo QTc e nem sua dispersão.

UNITERMOS - ANALGÉSICOS, Anti-inflamatório: tenoxicam; MONITORIZAÇÃO: eletrocardiograma

### SUMMARY

Oliveira Filho GR, Batti MASB, Dal Mago AJ, Garcia JHS, Campos RV - Effect of Tenoxicam on the QTc Interval and its Dispersion in the Immediate Postoperative Period

**Background and Objectives** - QTc interval dispersion is an index of myocardial refractivity dispersion and is related to the incidence of ventricular arrhythmias in different clinical situations. NSAIDs decrease refractivity dispersion and arrhythmias induced by myocardial ischemia, possibly by inhibiting thromboxane A<sub>2</sub> synthesis. The aim of this study was to evaluate the effect of tenoxicam on the QTc interval dispersion in the immediate postoperative period.

**Methods** - Participated in this study 54 adult patients submitted to elective surgeries under general or regional anesthesia. Within the first hour after surgery, ECGs of all patients were recorded before and 20 minutes after intravenous administration of either saline (Group 1) or 20 mg tenoxicam (Group 2). Blood pressure, heart rate and respiratory rate were also measured in the same moments.

**Results** - Mean QTc intervals for G1 were 413 ± 49 ms and 410 ± 36 ms at M1 and M2, respectively, while for G2 mean QTc intervals were 419 ± 40 and 410 ± 34 ms at M1 and M2 without significant differences between or within groups. QTc dispersion increased beyond 60 ms<sup>1/2</sup> occurred in 56% and 72.41% of patients at M1, and in 64% and 58.62% at M2, for Groups 1 and 2 respectively, without differences between groups. There were no significant changes in blood pressure, heart rate or respiratory rate.

**Conclusions** - Although the increased QTc dispersion found in a significant number of patients, tenoxicam has not affected QTc duration or dispersion.

KEY WORDS - ANALGESICS, Anti-inflammatory: tenoxicam; MONITORING: electrocardiogram

\* Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, afiliado do CET/SBA Integrado de Anestesiologia da SES-SC

1. Responsável do CET/SBA

2. Co-responsável do CET/SBA

3. Anestesiologista do Hospital Governador Celso Ramos

4. ME<sub>2</sub> do CET/SBA

Apresentado em 13 de outubro de 1999

Aceito para publicação em 12 de dezembro de 1999

Correspondência para Dr. Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho

Rua José Cândido Silva, 179/402

88075-250 Florianópolis, SC

E-mail: grof@th.com.br

© 2000, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

A dispersão do intervalo QTc, definida como a diferença entre o intervalo QTc mais longo e o mais curto em um eletrocardiograma de 12 derivações, reflete a dispersão da refratariedade no miocárdio ventricular e, se aumentada, associa-se a risco de disritmias ventriculares em diversas situações clínicas, incluindo manobras de laringoscopia e intubação traqueal<sup>1</sup>.

Em animais submetidos à ligadura de artérias coronárias, a aspirina e a indometacina diminuem a incidência de disritmias<sup>2</sup>. O ceterolac diminui a magnitude das respostas circulatórias durante cesarianas<sup>3</sup>. O tenoxicam é frequentemente utilizado no período perioperatório e seus efeitos sobre os eventos eletrofisiológicos do coração são desconhecidos.

Este estudo teve como objetivo estudar a ação do tenoxicam administrado no período pós-operatório imediato, sobre a dispersão do intervalo QTc.

## MÉTODO

Este estudo teve a aprovação da Comissão de Ética Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Foram prospectivamente incluídos 54 pacientes adultos de ambos os sexos, com idades entre 21 e 85 anos, estado físico (ASA) I, II e III, submetidos a cirurgias eletivas, durante a primeira hora do período pós-operatório imediato. Não foram incluídos pacientes portadores de úlcera péptica ou gastrite, com história de alergia a anti-inflamatórios não esteróides, portadores de miocardiopatias, disritmias cardíacas, distúrbios hidro-eletrolíticos ou em uso de drogas anti-arrítmicas.

Os seguintes parâmetros foram colhidos de cada paciente: dados antropométricos (sexo, idade, peso e altura), local da cirurgia (1 = andar supra-mesocólico, 2 = andar infra-mesocólico ou pélvis, 3 = extremidades ou parede abdominal e 4 = cabeça/pescoço), tipo de anestesia (1 = geral, 2 = bloqueios subaracnóideo ou peridural e 3 = anestesia combinada regional + geral).

Durante o período de observação, na SRPA, todos os pacientes receberam oxigênio por máscara facial ( $10 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Os pacientes foram alocados em dois grupos, segundo a data de admissão na SRPA. Os pacientes do Grupo 1 receberam 10 ml de solução fisiológica, por via venosa e os do Grupo 2 receberam 20 mg de tenoxicam, por via venosa, diluído em 10 ml de solução fisiológica.

As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), medidas por método oscilométrico não invasivo automático e um eletrocardiograma de 12 derivações, registrado em papel (25 mm/s) foram obtidos nos seguintes momentos: M1 - antes da administração do tratamento e M2 - 20 minutos após.

Um investigador, desconhecedor do tratamento aplicado aos pacientes, mediu manualmente, com o auxílio de uma lupa (aumento de 4 vezes), os intervalos RR e QT de todas as derivações dos eletrocardiogramas. O intervalo QT foi medido desde o início do complexo QRS até a final da onda T (retorno à linha de base) e expresso em milissegundos (ms). As derivações em que o final da onda T não pôde ser claramente identificada foram excluídas do cálculo do intervalo QTc e da dispersão do intervalo QTc.

Os dados de cada paciente foram armazenados em computador e foram calculados os intervalos QTc pela fórmula de Bazett ( $QTc = QT/RR^{1/2}$ ), a dispersão do intervalo QTc (QTc máximo - QTc mínimo) e o número de derivações em que foi possível medir o intervalo QT.

Os dados demográficos foram comparados entre os grupos pelos testes *t* de Student para amostras independentes e Qui-quadrado, conforme apropriado.

Os intervalos QTc, a dispersão do intervalo QTc, os dados hemodinâmicos e a frequência respiratória foram submetidos a

análise de variância bi-fatorial (grupo e momento) para medidas repetidas.

Os dados demográficos, incluindo a região operada e o tipo de anestesia foram submetidos a análise de regressão logística, tendo como variável dependente uma variável dicotoma que representou a presença ou não de dispersão do intervalo QT superior a 60 ms no eletrocardiograma de controle.

O nível de significância aceito foi de 5%.

Intervalos QTc maiores que 440 ms e dispersão do intervalo QTc maior que 60 ms foram considerados aumentados.

## RESULTADOS

Os grupos não diferiram quanto aos parâmetros demográficos, nem quanto à região operada ou o tipo de anestesia (Tabelas I e II).

Tabela I - Parâmetros Demográficos da Amostra. Valores Expressos como Média  $\pm$  DP, exceto para Sexo e Estado Físico

	Grupo 1 (n = 25)	Grupo 2 (n = 29)
Idade (anos)	47,25 $\pm$ 20,95	48,80 $\pm$ 16,09
Sexo (M/F) (n)	10/15	12/17
Peso (kg)	68,99 $\pm$ 13,33	62,96 $\pm$ 11,52
Altura (m)	1,61 $\pm$ 0,08	1,61 $\pm$ 0,08
Estado físico (ASA) I	18	17
II	6	11
III	1	1

n = número de pacientes por categoria

Tabela II - Distribuição dos Pacientes Segundo a Região Operada e Tipo de Anestesia

	Grupo 1	Grupo 2
Região operada		
Abdominal supra-mesocólica	9	3
Abdominal infra-mesocólica e pélvica	9	14
Extremidades e parede abdominal	5	7
Cabeça e pescoço	6	5
Tipo de anestesia		
Geral	11	9
Regional	11	17
Combinada	3	2

No Grupo 1, a mediana do número de derivações em que o intervalo QT pode ser medido foi 11 (5 - 12) e 11 (9 - 12) em M1 e M2, respectivamente. No Grupo 2 os valores correspondentes foram 11 (9 - 12) e 11 (8 - 12) derivações.

No Grupo 1, o intervalo QTc médio mais longo foi observado em V2, em M1 (439  $\pm$  114 ms) e em V5, em M2 (423  $\pm$  39 ms). No Grupo 2 o intervalo QTc médio mais longo foi observado em V5, em M1 (423  $\pm$  58 ms) e em V3, em M2 (423  $\pm$  31 ms).

No Grupo 1 os valores médios dos intervalos QTc foram 413  $\pm$  49 e 410  $\pm$  36 ms, em M1 e em M2, respectivamente. No Gru-

EFEITO DO TENOXICAM SOBRE O INTERVALO QTc E SUA DISPERSÃO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

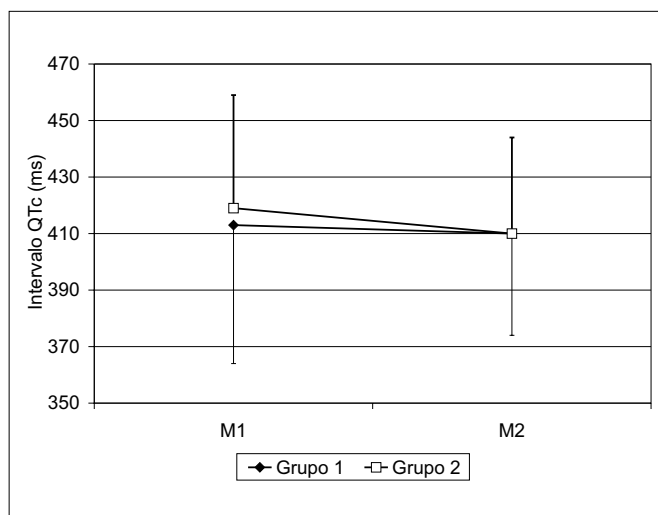


Figura 1 - Intervalos QTc Médios

po 2 os valores correspondentes foram  $419 \pm 40$  e  $410 \pm 34$  ms. Não houve diferenças estatisticamente significativas nas comparações inter e intra-grupos (Figura 1).

No Grupo 1, 14 pacientes (56%) apresentaram dispersão do intervalo QTc maior que 60 ms antes do tratamento (M1) e 16 (64%), após o tratamento (M2). No Grupo 2, dispersão do intervalo QTc maior que 60 ms ocorreu em 21 pacientes (72,41%), em M1 e em 17 pacientes (58,62%), em M2. Estes valores não diferiram estatisticamente.

Nos pacientes do Grupo 1 a dispersão do intervalo QTc foi de  $93 \pm 116$  ms em M1 e de  $74 \pm 35$  ms, em M2. No Grupo 2 a dispersão do intervalo QTc foi de  $95 \pm 68$  ms em M1 e de  $71 \pm 29$  ms, em, M2. Estes valores não diferiram estatisticamente entre si (Figura 2).

Nenhuma das variáveis demográficas apresentou coeficiente de regressão logística significativo, quanto sua capacidade de identificar indivíduos com dispersão do intervalo QTc maior que 60 ms, nos eletrocardiogramas de controle (Tabela III).

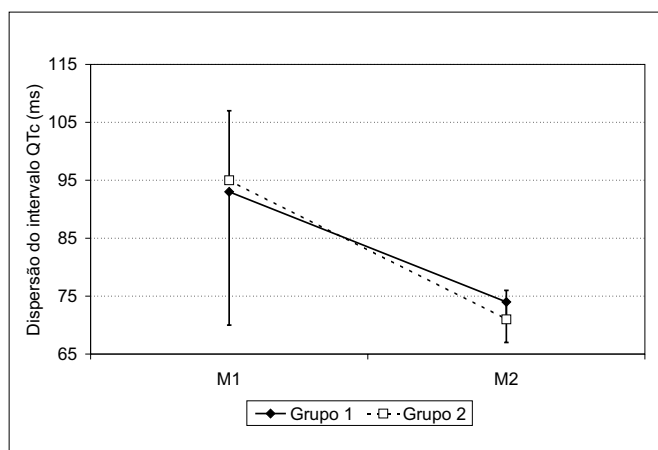


Figura 2 - Dispersão do Intervalo QTc (Média ± Erro Padrão)

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as pressões arteriais sistólica e diastólica, a frequência cardíaca ou a frequência respiratória, nas comparações entre os grupos ou entre os momentos de coleta (M1 e M2) (Figuras 3 a 6).

Tabela III - Resultado da Análise de Regressão Logística entre Variáveis Demográficas e a Presença ou não de Dispersão do Intervalo QT > 60 ms no Eletrocardiograma de Controle (M1)

Variável	Coficiente $\beta$	P
Sexo	-0,29	0,73
Idade	-0,02	0,21
Peso	-0,02	0,31
Altura	7,33	0,20
Região operada	0,01	0,11
Tipo de anestesia	0,07	0,53

$\chi^2$  (6 graus de liberdade) = 11,66;  $p = 0,07$

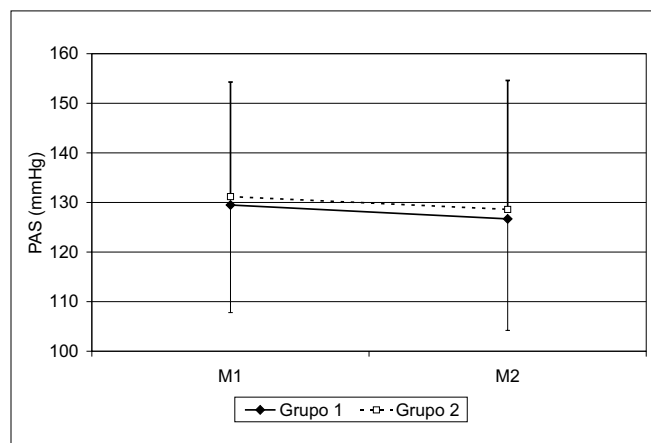


Figura 3 - Pressão Arterial Sistólica (Média ± DP)

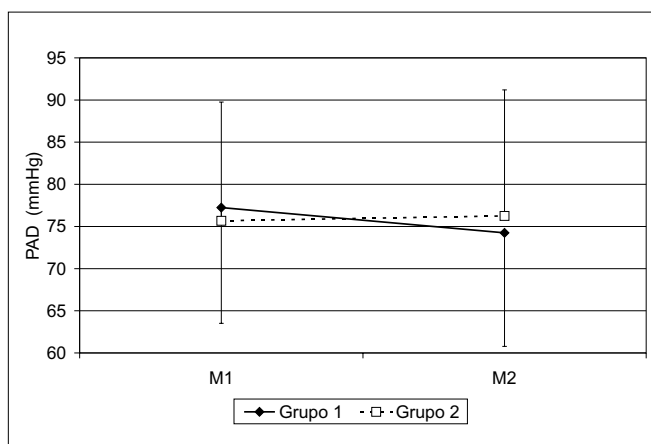


Figura 4 - Pressão Arterial Diastólica (Média ± DP)

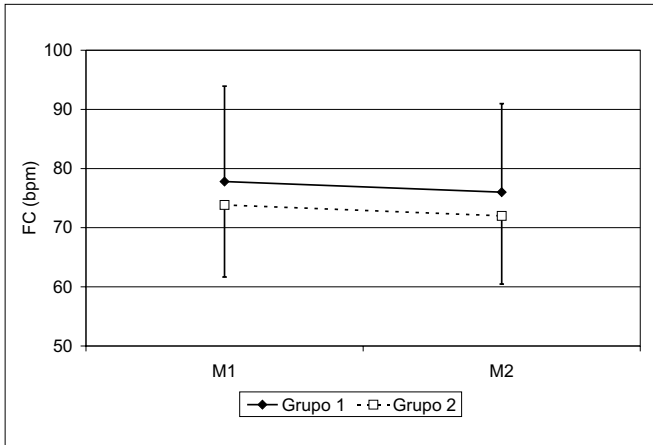


Figura 5 - Frequência Cardíaca

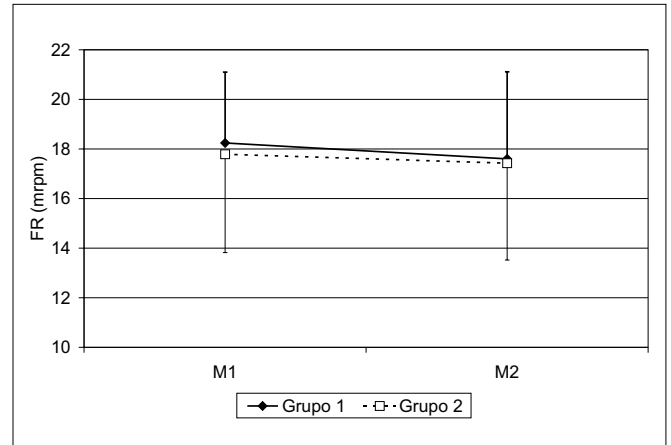


Figura 6 - Frequência Respiratória

## DISCUSSÃO

O intervalo QT do eletrocardiograma representa a fase de repolarização do miocárdio ventricular. Este intervalo mantém relação com a frequência cardíaca (intervalo RR). A fórmula de Bazett ( $QTc = QT/RR^{1/2}$ ) é usualmente empregada para obter a adequada correção, embora outros métodos também tenham sido utilizados, com resultados comparáveis, desde que não aplicados a frequências cardíacas extremas<sup>4-7</sup>.

A variabilidade do intervalo QTc entre as derivações do eletrocardiograma convencional de 12 derivações, ou seja, a dispersão do intervalo QT, reflete diferenças regionais na repolarização ventricular<sup>8</sup>. O aumento da dispersão da refratariedade no miocárdio atrial ou ventricular é ambiente propício ao desenvolvimento de disritmias reentrantes. De fato, a dispersão aumentada do intervalo QTc está associada ao aparecimento de disritmias ventriculares graves como a disritmia ventricular polimórfica (Torsade de Pointes) e fibrilação ventricular em pacientes portadores de síndromes congênitas e adquiridas do QT longo<sup>9,10</sup>.

Existem evidências de que o aumento da dispersão do intervalo QTc possa ser causado por fibrose miocárdica em placas, resultantes de isquemia, dilatação ventricular e hipertrofia e da ativação neuro-hormonal. Assim, aumento da dispersão do intervalo QTc tem sido documentada após infarto agudo do miocárdio, miocardiopatia hipertrófica e miocardiopatia dilatada<sup>11-13</sup>.

A importância do desequilíbrio da inervação autonômica do coração sobre a dispersão da refratariedade miocárdica é confirmada pelo aumento da dispersão do intervalo QTc em pacientes portadores de neuropatia autonômica resultante de diabetes melito<sup>14,15</sup>.

A dispersão do intervalo QTc está associada à morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e é um indicador de mortalidade em indivíduos idosos<sup>16,17</sup>.

Diversas drogas anti-arrítmicas prolongam o intervalo QT, aumentando ou não a dispersão da refratariedade, entre elas, os anti-arrítmicos das classes Ia e III (quinidina, procainamida, disopiramida, amiodarona, bretílio e sotalol)<sup>18-20</sup>.

Está também documentado aumento da duração do intervalo QTc e de sua dispersão, causado por difenidramina, que-tanserina, terbutalina, fenoterol, corticosteróides, sulfato de magnésio e eritromicina<sup>21-25</sup>. Da mesma forma, a hipercarbia aumenta a duração e a dispersão do intervalo QTc<sup>26</sup>. Diversas drogas utilizadas em anestesia causam prolongamento do intervalo QT, entre elas a atropina, o tiopental, o propofol, a succinilcolina, o droperidol, o pancurônio e os anestésicos inalatórios<sup>27-36</sup>.

Níveis elevados de catecolaminas, anti-depressivos tricíclicos e cocaína também causam prolongamento do intervalo QT e aumento da sua dispersão<sup>37,38</sup>.

Os efeitos do tenoxicam sobre os eventos eletrofisiológicos do coração não foram ainda estudados. Entretanto, em coração isolado de coelho, foi demonstrada ação negligenciável do ibuprofeno sobre o intervalo QT<sup>39</sup>. Por outro lado, a administração de indometacina não alterou a dose arritmogênica de adrenalina durante anestesia com halotano, em cães<sup>40</sup>. No entanto, existem evidências de que os analgésicos anti-inflamatórios não esteróides possam atenuar certas respostas hemodinâmicas causadas por hiperatividade simpática. Assim, a administração prévia de tenoxicam em pacientes submetidas a anestesia geral para cesarianas associou-se a menores respostas circulatórias à laringoscopia, intubação traqueal e manobras cirúrgicas<sup>3</sup>. Ainda, comparado ao alfentanil durante anestesia com propofol, o ceterolac não diferiu quanto às respostas hemodinâmicas perioperatórias<sup>41</sup>.

Prostaglandinas liberadas durante isquemia miocárdica induzida experimentalmente por ligadura de artérias coronárias atenuam ou previnem a ocorrência de disritmias ventriculares, ao passo que o tromboxane A2 exerce potente efeito pró-arrítmico, que é bloqueado pela aspirina e a indometacina<sup>42-46</sup>.

Assim, embora escassas, existem evidências de que os analgésicos anti-inflamatórios possam exercer influência sobre os eventos eletrofisiológicos do coração, seja pelo bloqueio da síntese de prostaglandinas e tromboxane A2, seja por modificar a neurotransmissão simpática ou parassimpática.

O presente estudo centrou seu objetivo em detectar alterações da dispersão do intervalo QTc, em uma população de pacientes submetidos a diversos tipos de cirurgias, sob diferentes técnicas anestésicas.

O período pós-operatório imediato foi escolhido, sob a hipótese de que intervalos QTc anormalmente longos e com dispersão aumentada seriam encontrados nestes pacientes, dados os efeitos conhecidos dos anestésicos, bloqueadores neuromusculares e eventos peri-anestésicos sobre o intervalo QTc e sua dispersão. Além disto, o tenoxicam é frequentemente administrado no período pós-operatório imediato, de tal forma que o conhecimento de seus efeitos sobre os parâmetros hemodinâmicos e o intervalo QTc e sua dispersão é de importância clínica.

É de se notar que a ocorrência de dispersão do intervalo QTc maior que  $60 \text{ ms}^{1/2}$ , ocorreu em mais da metade dos pacientes, ao início do período de observação. Nenhuma característica demográfica associou-se significativamente a este achado. Entretanto, a administração do tenoxicam não alterou a dispersão do intervalo QTc.

Nem todos os analgésicos não esteróides são capazes de diminuir a incidência de disritmias ventriculares após infarto agudo do miocárdio induzido experimentalmente. Assim a indometacina e a aspirina possuem efeito anti-arrítmico, o mesmo não ocorrendo com o februfen. Já que o mecanismo aventado seria a inibição da síntese de tromboxano A<sub>2</sub> e sabendo-se que os analgésicos não esteróides variam em potência em bloquear sua síntese, é possível que resida aí a explicação para esta discrepância. Além disto, a dispersão do intervalo QTc que ocorre no período pós-operatório imediato é mais provavelmente mediada por drogas que afetam as propriedades eletrofisiológicas do miocárdio ou pela atividade dos nervos autonômicos cardíacos. Assim, é possível que intervenções como a administração de beta-bloqueadores seja mais efetiva na restauração da dispersão do intervalo QTc, no período peri-anestésico.

Conclui-se que, um percentual elevado de pacientes apresentou alta dispersão do intervalo QTc no período pós-anestésico imediato e que a administração venosa de 20 mg de tenoxicam, não alterou este parâmetro.

## RESUMEN

Oliveira Filho GR, Batti MASB, Dal Mago AJ, Garcia JHS, Campos RV - Efecto del Tenoxicam sobre el Intervalo QTc y su Dispersión en el Período Pós-Operatório Inmediato

**Justificativas y Objetivos** - La dispersión del intervalo QTc es un índice de dispersión de la refractariedad en el sincio miocárdico y se asocia a la incidencia de disritmias ventriculares en diversas situaciones clínicas. Los antiinflamatorios no esteróides disminuyen la dispersión de la refractariedad y las disritmias inducidas por isquemia miocárdica, probablemente por inhibir la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>. Este estudio tuvo por objetivo evaluar el efecto del tenoxicam sobre la dispersión del intervalo QTc, en el período pós-operatório inmediato.

**Método** - Fueron analizados los electrocardiogramas registrados antes (M1) y 20 minutos después (M2) la administración de solución fisiológica (Grupo 1) ó 20 mg de

tenoxicam (Grupo 2), por vía venosa, en 54 pacientes adultos, sometidos a cirugías electivas bajo anestesia general o regional, en la primera hora del período pós-anestésico inmediato. La presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria fueron medidas en los mismos momentos.

**Resultados** - Los intervalos QTc medios fueron: en el Grupo 1,  $413 \pm 49$  y  $410 \pm 36$  ms en M1 y M2, respectivamente, y en el Grupo 2, fueron  $419 \pm 40$  y  $410 \pm 34$  ms, sin diferencias significativas intra o inter-grupos. Dispersión del intervalo QTc arriba de  $60 \text{ ms}^{1/2}$  ocurrió en 56% y 72,41% de los pacientes de los grupos 1 y 2, respectivamente, en M1, y 64% y 58,62% en M2, sin diferencias entre los grupos. La dispersión media fue mayor que  $60 \text{ ms}^{1/2}$  en ambos grupos, sin alteración significativa de M1 para M2, no discordando entre los grupos. No se observaron alteraciones significativas en la presión arterial, frecuencia cardíaca o frecuencia respiratoria.

**Conclusiones** - No obstante una dispersión aumentada del intervalo QTc haya sido encontrada en un porcentaje elevado de pacientes, la administración de tenoxicam no afectó la duración del intervalo QTc y ni su dispersión.

## REFERÊNCIAS

1. Kornipem R, Saarnivaara L, Siren K - QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol. Acta Anaesthesiol Scand, 1995;39:809-813.
2. Fagbemi SO - The effect of aspirin, indomethacin and sodium meclofenamate on coronary artery ligation arrhythmias in anesthetized rats. Eur J Pharmacol, 1984;97:283-287.
3. Elhakim M, Nafie M - I.V. tenoxicam for analgesia during caesarean section. Br J Anaesth, 1995;74:643-646.
4. Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ et al - An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham heart study). Am J Cardiol, 1992;70:797-801.
5. Malik M, Camm AJ - Mystery of QTc interval dispersion. Am J Cardiol, 1997;79:785-787.
6. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA et al - Prolonged QT interval: a tricky diagnosis? Am J Cardiol, 1997;80:1300-1304.
7. Phoon CKL - Mathematic validation of a shorthand rule for calculating QTc. Am J Cardiol, 1998;82:400-402.
8. Roden DM - mechanisms and management of proarrhythmia. Am J Cardiol, 1998;82:491-571.
9. Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA et al - Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndromes. Am J Cardiol, 1992;69:634-638.
10. Furushima H, Niwano S, Chinushi M et al - Effect of atropine on QT prolongation and torsade de pointes induced by intracoronary acetylcholine in the long QT syndrome. Am J Cardiol, 1999;83:714-718.
11. Yunus A, Gillis AM, Duff HJ et al - Increased precordial QTc dispersion predicts ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 1996;78:706-708.
12. Yi G, Elliott P, McKenna WJ et al - QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1998;15:1514-1519.
13. Grimm W, Steder U, Mensz V et al - QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol, 1996;78:458-461.
14. Kirvela M, Yli-Hankala A, Lindgren L - QT dispersion and autonomic function in diabetic and non-diabetic patients with renal failure. Br J Anaesth, 1995;73:801-804.

15. Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H et al - Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*, 1996;78: 1057-1059.
16. Barr CS, Naas A, Freeman M et al - QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *The Lancet*, 1994; 343:327-329.
17. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA et al - QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam study. *Circulation*, 1998;97:467-472.
18. Laakso M, Aberg A, Savola J et al - Diseases and drugs causing prolongation of the QT interval. *Am J Cardiol*, 1987;59:862-865.
19. Reiter MJ, Higgins SL, Payne AG et al - Effects of quinidine versus procainamide on QT interval. *Am J Cardiol*, 1986;58: 512-516.
20. Gottlieb SS, Singh S, Munger M et al - Hemodynamic effects of the class III antiarrhythmic drug, d-sotalol, in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1996;78:1411-1415.
21. Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ et al - Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. *Am J Cardiol*, 1997;80:1168-1173.
22. Zehender M, Meinerta T, Hohnloser S et al - Incidence and clinical relevance of QT prolongation caused by the new selective serotonin antagonist ketanserin. *Am J Cardiol*, 1989;63: 826-832.
23. Taylor DR, Wilkins GT, Herbison GP - Interaction between corticosteroid and beta-agonist drugs. Biochemical and cardiovascular effects in normal subjects. *Chest*, 1992;102:519-524.
24. Skorodin MS, Freebeck PC, Yetter B et al - Magnesium sulphate potentiates several cardiovascular and metabolic actions of terbutaline. *Chest*, 1994;105:701-705.
25. Oberg KC, Bauman JL - QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy*, 1995;15:687-692.
26. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ - Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic and electrophysiologic indices in humans. *Chest*, 1996;109:1215-1221.
27. Lischke V, Behne M, Doelken P et al - Droperidol cause dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg*, 1994; 79:983-986.
28. Lischke V, Wilke HJ, Probst S et al - Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994;38:144-148.
29. Saarnivaara L, Hiller A, Oikkonen M - QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:419-423.
30. Gallagher JD - Effects of halothane and quinidine on intracardiac conduction and QTc interval in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 1992;75:688-695.
31. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM et al - The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol*, 1996;13:364-368.
32. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A et al - The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol*, 1995;12:577-583.
33. Hiller A, Klemola UM, Saarnivaara L - Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and lidocaine without neuromuscular blocking drugs in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:725-729.
34. Kentala E, Saarnivaara L - Role of halothane in QT-time prolongation and dysrhythmias during microlaryngoscopy. *Ann Clin Res*, 1980;12:136-138.
35. Hief C, Borggreffe M, Chen X et al - Effects of enflurane on inducibility of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 1991;68: 609-613.
36. Riley DC, Schmeling WT, Al-Wathiqui MH et al - Prolongation of the QT interval by volatile anaesthetics in chronically instrumented dog. *Anesth Analg*, 1988;67:741-749.
37. Beckman KJ, Parker RB, Hariman RJ - Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine. Effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation*, 1991;83:1799-1807.
38. Nattel S, Keable H, Sasyniuk BI et al - Experimental amytriptyline intoxication: electrophysiologic manifestations and management. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984;6:83-89.
39. Askholt J, Nielsen-Kudsk F - Ibuprofen, pharmacokinetics and pharmacodynamics in the isolated rabbit heart. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1985;56:99-107.
40. Pace NL, Ohmura A, Wong KC - Epinephrine-induced arrhythmias: effect of exogenous prostaglandins and prostaglandin synthesis inhibition during halothane-O<sub>2</sub> anesthesia in the dog. *Anesth Analg*, 1979;58:401-404.
41. Bosek V, Smith DB, Endicott J et al - Comparison of intravenous ketorolac and alfentanil as supplements to propofol anesthesia for diagnostic panendoscopy. *J Clin Anesth*, 1995;7:40-43.
42. Coker SJ, Parratt JR - The effects of prostaglandins E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> alpha, prostacyclin, flurbiprofen and aspirin on arrhythmias resulting from coronary artery ligation in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol*, 1981;74:155-159.
43. Wainwright CL, Parratt JR - The effect of beta-adrenoceptor blockade and thromboxane synthetase inhibition, alone and in combination, on arrhythmias resulting from myocardial ischemia. *Adv Myocardiol*, 1985;6:573-584.
44. Fagbemi O - The effects of the combined administration of beta-adrenoceptor antagonists and non-steroidal anti-inflammatory drugs on ligation-induced arrhythmias in rats. *Br J Pharmacol*, 1985;85:361-365.
45. Lepran I, Koltai M, Szekeres L - Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol*, 1981; 69:235-238.
46. Tripathi RM, Kaushal R - Effect of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on ouabain-induced arrhythmias in guinea-pigs. *Br J Pharmacol*, 1988; 93:747-750.