

Luiz Fernando Monteiro de Barros,
Protásio Lemos da Luz,
João Jorge Leite,
Alexandre Murard Neto,
Antônio Carlos P. Chagas,
Fúlvio Pillegi

ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS HEMODINÂMICOS SISTÊMICOS E REGIONAIS DOS ANTAGONISTAS DO CÁLCIO DURANTE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EXPERIMENTAL

Foram comparados os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais na área isquêmica da administração endovenosa de verapamil (VP; 0,8 mg/kg), nifedipina (NF, 10 mg/kg) e fendilina (FD; 3 mg/kg) durante oclusão, da artéria coronária descendente anterior em cães. Observou-se queda da resistência coronária regional com as três drogas, havendo aumento do fluxo coronário retrógrado com VP e FD mas não com NF. VP e FD determinaram também reduções da frequência cardíaca, melhorando a relação oferta/demanda de oxigênio na área isquêmica. A pressão arterial diastólica foi reduzida nos três grupos, havendo no entanto variação mais importante com VP. Conclui-se existirem diferenças hemodinâmicas importantes entre os efeitos dos antagonistas do cálcio, que devem ser consideradas ao se cogitar seu uso em pacientes durante isquemia miocárdica.

Em estudo anterior¹, demonstramos que verapamil reduz a magnitude da isquemia miocárdica aguda medida pela elevação do segmento ST do ECG em cães com oclusão da artéria descendente anterior. Esse efeito ocorreu pelo aumento da perfusão da área isquêmica e pela redução do consumo de oxigênio miocárdico causado por decréscimo da frequência cardíaca e discreta redução da pressão arterial. Outros investigadores também documentaram efeito benéficos de antagonistas do cálcio durante isquemia ou hipoxemia²⁶.

Embora os antagonistas do cálcio tenham propriedades farmacológicas básicas semelhantes, seus efeitos hemodinâmicos podem não ser iguais. Para investigar essa hipótese, neste estudo os efeitos sistêmicos e regionais da nifedipina, fendilina e verapamil foram comparado durante isquemia miocárdica aguda experimental.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos 28 cães mestiços, cujo peso variou de 12 a 25 kg (média 18 kg). Os animais foram anestesiados com morfina 2 mg/kg e nembital 30 mg/kg, submetidos a intubação endotraqueal e mantidos em respiração com pressão positiva através de respirador Takaoka Mod. 901, funcionando com mistura de ar e oxigênio e fornecendo cerca de 15 ml/kg de ar corrente. A artéria carótida direita foi canulada para controle de pressão.

Procedeu-se, então, à toracotomia lateral esquerda no 5º espaço intercostal com exposição do coração sobre berço pericárdico. Dissecou-se a artéria coronária descendente anterior e aproximadamente 2 cm de sua origem, puncionando-se seu leito distal para colocação de cateter Longdwell de 5 cm. Os animais foram heparinizados e o fluxo coronário retrógrado da artéria ocluída foi medido por gotejamento em cilindro graduado. Através de uma torneira de três vias, esse cateter foi conectado a transdutor de pressão (Stathan P2, Db), o que permitiu o registro da pressão coronária distal à oclusão, juntamente com a pressão arterial. Utilizamos como índice de resistência coronária regional o quociente entre a pressão coronária distal média e o fluxo retrógrado. Os registros foram feitos em polígrafo DR-16 Electronics for Medicine à velocidade de 50 mm/s, de 10 em 10 minutos, incluindo duas medidas de fluxo durante um ou dois minutos cada uma, intercaladas pelo registro das pressões. No intervalo entre as medidas, o cateter intracoronário foi mantido ocluído. Foram feitas duas medidas antes da injeção das drogas. A média dessas medidas, correspondentes a 10 e 20 minutos após a oclusão, foi utilizada como controle para teste dos efeitos das drogas. Sete cães não receberam tratamento algum. Em outros 7 animais, verapamil foi injetado na dose de 0,8 mg/kg durante 15 minutos; em 8 cães administrou-se nifedipina 10 µg/kg em 5 minutos e em outro 6 fendilina 3 mg/kg, também em 5 minutos.

As pressões e fluxo retrógrado coronária continuaram sendo medidos de 10 em 10 minutos até 60 minutos após o início da injeção de cada droga. Durante as experiências foi mantido gotejamento endovenoso de 1 ml/min de solução salina 0,9% em todos os cães. Antes da oclusão coronária e ao término da experiência foram dosados PH, PO e PCO arteriais para controle da ventilação e equilíbrio ácido básico²; o hematócrito também foi medido sistematicamente.

Os valores-controles e os obtidos após administração das drogas foram comparados através do teste t pareado.

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão apresentados separadamente para cada grupo experimental nas tabelas de I a IV.

TABELA I - Dados obtidos no grupo controle.

	Oclusão	Tempo após período controle					
		10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Dados sistêmicos							
FC (bpm)	150 ± 8	151 ± 7	150 ± 5	154 ± 6	155 ± 6	158 ± 7	157 ± 6
PAS (mm Hg)	109 ± 6	110 ± 6	113 ± 7	113 ± 8	110 ± 8	110 ± 9	111 ± 9
PAD (mm Hg)	85 ± 5	87 ± 4	89 ± 6	88 ± 6	86 ± 6	86 ± 7	87 ± 7
PAS x FC	16,5 ± 1,7	16,8 ± 1,7	17,0 ± 1,5	17,4 ± 1,4	17,2 ± 1,6	17,4 ± 1,8	17,5 ± 1,6
Dados Regionais							
PCO (mm Hg)	23 ± 2	23 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	22 ± 2	24 ± 3
RCR (u)	24 ± 6	25 ± 7	24 ± 6	22 ± 5	22 ± 5	25 ± 7	27 ± 8
FCR (ml/min)	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2

Valores expressos em média ± desvio padrão da média. FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PCO - pressão coronária média distal; RCR - índice de resistência coronária regional; FCR - fluxo coronário retrógrado.

TABELA II - Dados obtidos no grupo tratado com verapamil.

	Oclusão	Tempo após período controle					
		10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Dados sistêmicos							
FC (bpm)	156 ± 9	131 ± 10 **	128 ± 10 **	127 ± 11 **	124 ± 11	124 ± 11 **	126 ± 11 **
PAS (mm Hg)	107 ± 5	102 ± 5	101 ± 5	101 ± 5	104 ± 5	105 ± 6	104 ± 7
PAD (mm Hg)	81 ± 5	64 ± 4 **	64 ± 5 **	65 ± 5 *	67 ± 6 *	69 ± 6	72 ± 7
PAS x FC	17,4 ± 4,4	13,3 ± 3,4 *	12,9 ± 3,6 *	13,0 ± 3,4 *	12,9 ± 3,3 *	13,2 ± 4,1 *	13,2 ± 4,2 *
Dados regionais							
PCO (mm Hg)	22 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	21 ± 2	21 ± 2
RCR (u)	28 ± 7	21 ± 6 *	21 ± 5 *	21 ± 5 *	20 ± 5 **	20 ± 6 **	21 ± 5 **
FCR (ml/min)	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3 *	1,2 ± 0,3 *	1,3 ± 0,3 *	1,3 ± 0,3 *

Valores expressos em média ± desvio padrão da média. FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PCO - pressão coronária média distal; RCR - índice de resistência coronária regional; FCR - fluxo coronário retrógrado. ** P < 0,01 vs valores do período controle (oclusão); * P < 0,05 vs idem.

TABELA III - Dados obtidos no grupo tratado com nifedipina.

	Oclusão	Tempo após período controle					
		10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Dados sistêmicos							
FC (bpm)	153 ± 6	157 ± 5	154 ± 5	155 ± 5	112 ± 4 **	109 ± 5 **	107 ± 4 **
PAS (mm Hg)	118 ± 5	112 ± 4	107 ± 4 **	111 ± 4 **	112 ± 4 **	109 ± 5 **	107 ± 4 **
PAD (mm Hg)	91 ± 3	82 ± 3 **	78 ± 4 **	84 ± 2 **	85 ± 3 **	82 ± 4 **	78 ± 4 **
PAS x FC	18,1 ± 1,2	17,5 ± 0,9	16,5 ± 0,9 *	17,3 ± 1,2	17,3 ± 1,2	17,2 ± 1,1	16,8 ± 1,0
Dados regionais							
PCO (mm Hg)	27 ± 3	26 ± 3	25 ± 3	25 ± 2	25 ± 2	24 ± 2	25 ± 2
RCR (u)	24 ± 5	23 ± 4	21 ± 4	21 ± 4 *	21 ± 3 *	20 ± 4 *	20 ± 3 *
FCR (ml/min)	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2

Valores expressos em média ± desvio padrão da média. FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PCO - pressão coronária média distal; RCR - índice de resistência coronária regional; FCR - fluxo coronário retrógrado. ** P < 0,01 vs valores do período controle (oclusão); * P < 0,05 vs idem.

TABELA IV - Dados obtidos no grupo tratado com fendilina.

	Oclusão	Tempo após período controle					
		10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Dados sistêmicos							
FC (bpm)	176 ± 10	161 ± 6 **	159 ± 8 **	164 ± 9 *	165 ± 7 *	165 ± 8 *	163 ± 6 *
PAS (mm Hg)	116 ± 6	116 ± 6	109 ± 2	107 ± 4	106 ± 3	105 ± 3	105 ± 4
PAD (mm Hg)	84 ± 2	88 ± 6	84 ± 2	80 ± 3	81 ± 2	79 ± 2	80 ± 3
PAS x FC	19,6 ± 1,5	18,8 ± 1,3	17,4 ± 0,9	17,5 ± 0,9	17,5 ± 0,8	17,4 ± 0,8 *	17,0 ± 0,9 *
Dados regionais							
PCO (mm Hg)	21 ± 2	22 ± 2	21 ± 2	21 ± 2	21 ± 2	21 ± 2	20 ± 2
RCR (u)	17 ± 4	15 ± 2	13 ± 2 *	13 ± 1 *	13 ± 2 *	13 ± 1 *	13 ± 1 *
FCR (ml/min)	1,6 ± 0,4	1,9 ± 0,5 *	1,8 ± 0,4 *	1,9 ± 0,4 *	1,9 ± 0,4 *	1,8 ± 0,3 *	1,7 ± 0,3

Valores expressos em média ± desvio padrão da média. FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PCO - pressão coronária média distal; RCR - índice de resistência coronária regional; FCR - fluxo coronário retrógrado. ** P < 0,01 vs valores do período controle (oclusão); * P < 0,05 vs idem.

1. Frequência cardíaca- No grupo controle não houve variação significativa. Porém, tanto o verapamil como a fendilina determinaram reduções significativas da frequência cardíaca imediatamente após o fim da injeção. No grupo tratado com verapamil, a frequência cardíaca caiu significativamente, do valor inicial de 156 ± 9 bpm a um valor

mínimo de 124 ± 11 (21 % $p < 0,01$) enquanto nos que receberam fendilina a variação foi menor, de 176 ± 10 a 159 ± 8 (10% $p < 0,01$). Em contraposição, nos animais tratados com nifedipina não houve praticamente modificação da frequência cardíaca (fig. 1)

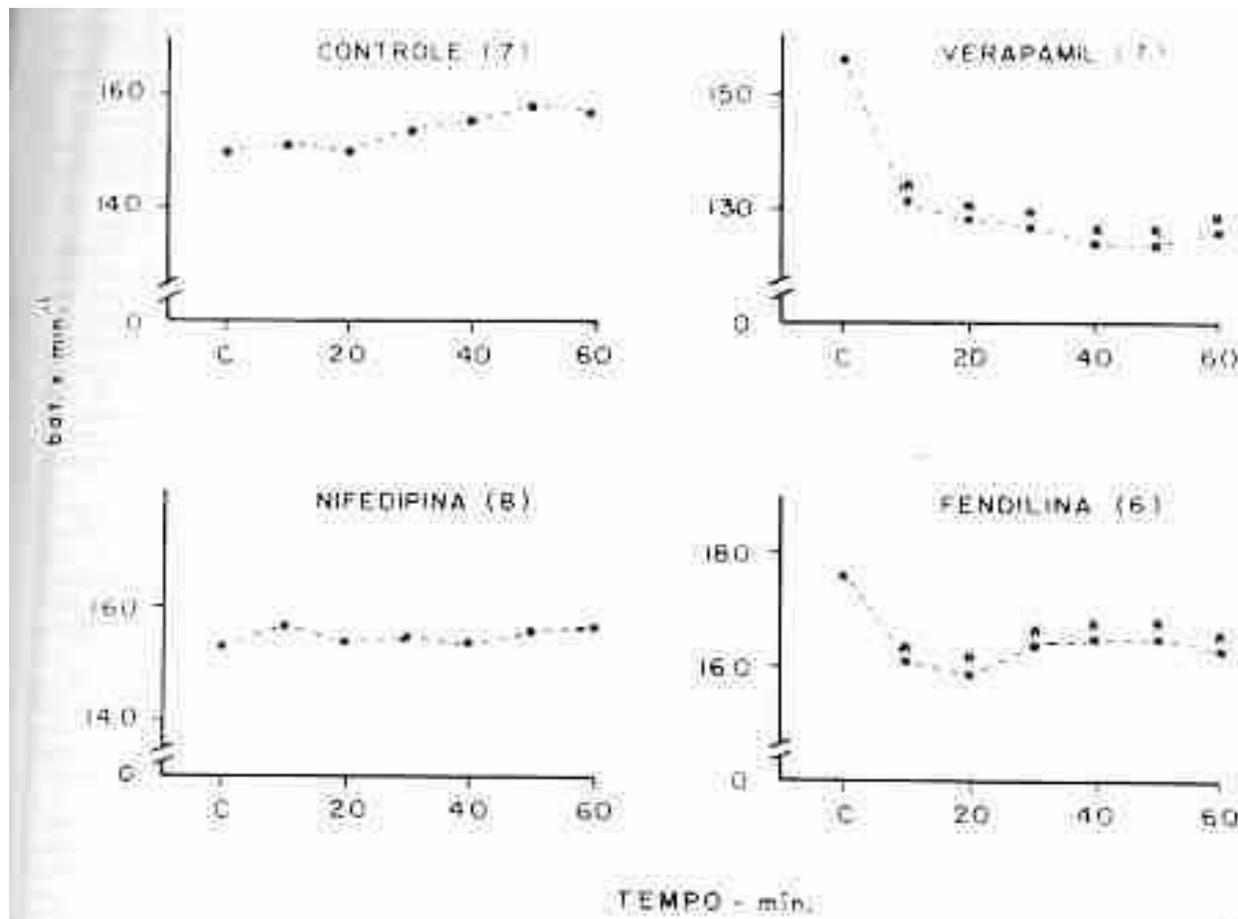


Fig. 1- Variações de frequência cardíaca (FC), no grupo-controle e nos tratados, após a oclusão coronarianas, antes (C) da injeção das drogas e nos 60 minutos seguintes. * Variações significativas, a nível de 5%, entre os valores obtidos após e antes do tratamento.

2. Pressão arterial- O grupo controle permaneceu estável também quanto à pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica. Já verapamil determinou redução transitória da pressão arterial diastólica entre o 10.º e 40.º minuto da observação (81 ± 5 a 64 ± 5 mm Hg; $p < 0,01$). A nifedipina determinou reduções significativas das pressões arteriais sistólica e diastólica, do 20.º minuto após injeção até o fim da observação, tendo a pressão arterial sistólica caído de 118 ± 5 ao mínimo de 107 ± 4 ($p < 0,01$) e a pressão arterial diastólica de 91 ± 3 a 78 ± 4 ($p < 0,01$). A fendilina tendeu a reduzir a pressão arterial sistólica determinando, no entanto, redução significativa e discreta apenas da pressão arterial diastólica, que passou de 84 ± 2 ao mínimo de 79 ± 2 mm Hg ($p < 0,05$) (fig. 2).

3- Resistência coronária regional - No grupo-controle a resistência coronária regional oscilou em torno de 25v sem variação significativa. Nos três grupos tratados, a resistência

coronária regional sofreu reduções significativas que, no entanto, variaram em intensidade. Com verapamil, o máximo de variação foi de 28 ± 7 a 20 ± 5 (29%; $p < 0,01$); com nifedipina de 24 ± 5 a 20 ± 4 (17%; $p < 0,05$) e com fendilina, de 17 ± 4 a 13 ± 2 (24%; $p < 0,05$) (fig. 3).

4. pressão coronária média distal- Não houve variação significativa da pressão coronária distal durante o período de observação nos animais-controles. Da mesma forma, nos animais tratados a pressão coronária regional manteve-se estável, apresentando apenas tendência a queda no grupo que recebeu nifedipina.

5. Fluxo coronário retrógrado- Esse fluxo, utilizado como estimativa da intensidade da circulação colateral, permaneceu estável no grupo-controle.

Observamos aumento do fluxo coronário retrógrado nos animais que receberam verapamil e fendilina, respectivamente de $1,0 \pm 0,2$ a $1,3 \pm 0,3$ (30%; $p < 0,01$) e $1,6 \pm 0,4$ a $1,9 \pm 0,4$ (19%; $p < 0,01$) ao final do período de observação.

Nos cães tratados com nifedipina, não houve variação significativa, embora tenha caído a resistência coronária (fig.4)

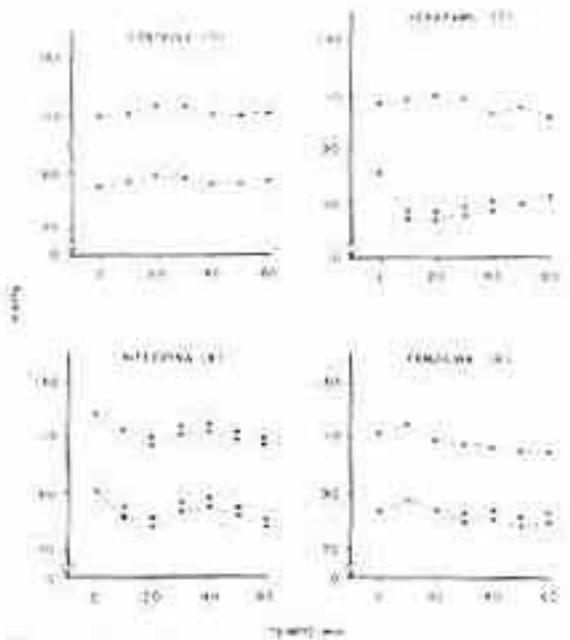


Fig. 2 - Variações nas pressões arteriais sistólica e diastólica, representadas como na fig. 1.

6. **MVO** - O consumo de oxigênio miocárdico foi estimado pelo produto frequência cardíaca x pressão arterial sistólica. Nos animais-controles não se observaram variações significativas durante todo o período de observação. Nos grupos tratados com verapamil e fendilina, houve importantes diminuições no duplo produto, determinadas principalmente pela redução da frequência cardíaca. Com verapamil, o duplo produto apresentou redução máxima de $17,4 \pm 4,4$ a $12,9 \pm 3,3$ (26%; $p < 0,05$) e com fendilina de $19,6 \pm 1,5$ a $17,0 \pm 0,9$ (13%; $p < 0,05$). Em contraposição, no grupo tratado com nifedipina, no qual apenas a pressão arterial sistólica apresentou redução, o duplo produto caiu discretamente e de forma transitória entre 20° e 30° minuto de observação, passando de $18,1 \pm 1,2$ a $16,5 \pm 0,9$ (9%; $p < 0,05$) (fig. 4)

DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos profundas diferenças nas ações hemodinâmicas sistêmicas regionais de verapamil, nifedipina e fendilina durante isquemia aguda experimental em cães anestesiados. Por exemplo, enquanto o verapamil induziu redução transitória mas significativa da pressão arterial diastólica, a fendilina afetou discretamente a pressão diastólica e a nifedipina reduziu moderadamente tanto a pressão sistólica quanto a diastólica. É interessante salientar que a redução da pressão diastólica foi mais acentuada com verapamil e de duração mais curta, enquanto com nifedipina o efeito foi menos intenso porém mais prolongado. A redução da pressão arterial poderia ser causada tanto por efeito inotrópico negativo das drogas com conseqüente queda do débito cardíaco, como por

vasodilatação periférica (efeito conhecido dos antagonistas do cálcio)². Na ausência de medida direta do débito cardíaco, não podemos elucidar com precisão qual desses mecanismos foi operante. No caso do verapamil, estudos experimentais anteriores⁸ mostraram que essa droga deprime seletivamente o miocárdio isquêmico poupando a função no miocárdio normal e que, quando injetada após oclusão coronária aguda, determina aumento do débito cardíaco, redução da resistência periférica e diminuição da pressão arterial. Esses dados sugerem que, em doses farmacológicas, o efeito vasodilatador periférico da droga predomina sobre a depressão da função contrátil.

Os efeitos sobre a frequência cardíaca foram também sensivelmente diversos. Enquanto o verapamil e fendilina apresentaram efeitos qualitativamente semelhantes, reduzindo a frequência cardíaca, a nifedipina praticamente não a alterou. No entanto, o efeito do verapamil foi o mais intenso, chegando a reduzir a frequência cardíaca em 21%, enquanto com fendilina essa redução foi de apenas 10%. Esses achados sugerem que as drogas antagonistas do fluxo de cálcio, quando usadas em altas doses, tenham um efeito antiadrenérgico inespecífico^{10,13}. Isso está de acordo com os achados de Souza e col.⁹ em pacientes portadores de coronariopatia arterosclerótica, que observaram redução da frequência cardíaca quando injetaram verapamil na artéria coronária direita; no entanto, a mesma dose da medicação injetada na coronária esquerda elevou a frequência cardíaca.

Já Horta e col.¹¹, usando nifedipina 10 µg por via endovenosa, também em pacientes coronarianos crônicos, observaram discreta elevação de frequência cardíaca, simultânea à queda da pressão arterial, atribuindo esse efeito a mecanismo cardíaco de compensação da variação observada na pressão arterial. No entanto, em nossos casos, houve queda da pressão arterial com verapamil e a frequência também diminuiu, sugerindo que o verapamil, na dose utilizada, tem ação específica sobre a frequência, independente ou superior à possível estimulação simpática reflexa.

Nessas experiências, as drogas foram usadas em cães anestesiados com nembutal, submetidos à toracotomia e mantidos com tórax aberto durante isquemia aguda da parede anterior do coração. A frequência cardíaca média desses animais antes do uso das drogas foi de aproximadamente 160 bpm. A presença dessas condições experimentais poderia explicar as reduções de frequência cardíaca observadas com verapamil e fendilina e não encontradas em pacientes portadores de frequências cardíacas normais ou discretamente elevadas. No entanto, deve-se notar que nas mesmas condições nifedipina não produziu os mesmos efeitos.

No miocárdio isquêmico, o verapamil levou a aumento do fluxo coronário retrógrado e significativa queda da resistência coronária regional, sugerindo efeito vasodilatador sobre vasos que provêm circulação colateral. A fendilina também provocou resultados semelhantes, mas em porcentagem menor. No entanto, não se pode excluir que simples diferenças de dosagem respondam por essa diferença. No caso da nife-

dipina, não se observou aumento do fluxo retrógrado, apesar de pequena queda da resistência coronária. A ausência de aumento de fluxo pode ser atribuída à diminuição observada na pressão arterial. Também aqui os

resultados observados podem ser em parte dependentes da dose utilizada. Selwyn e col.¹², utilizando em trabalho experimental em cães $1\mu\text{g./kg}$ de nifedina, observaram discreta diminuição na pressão arterial e melhora de

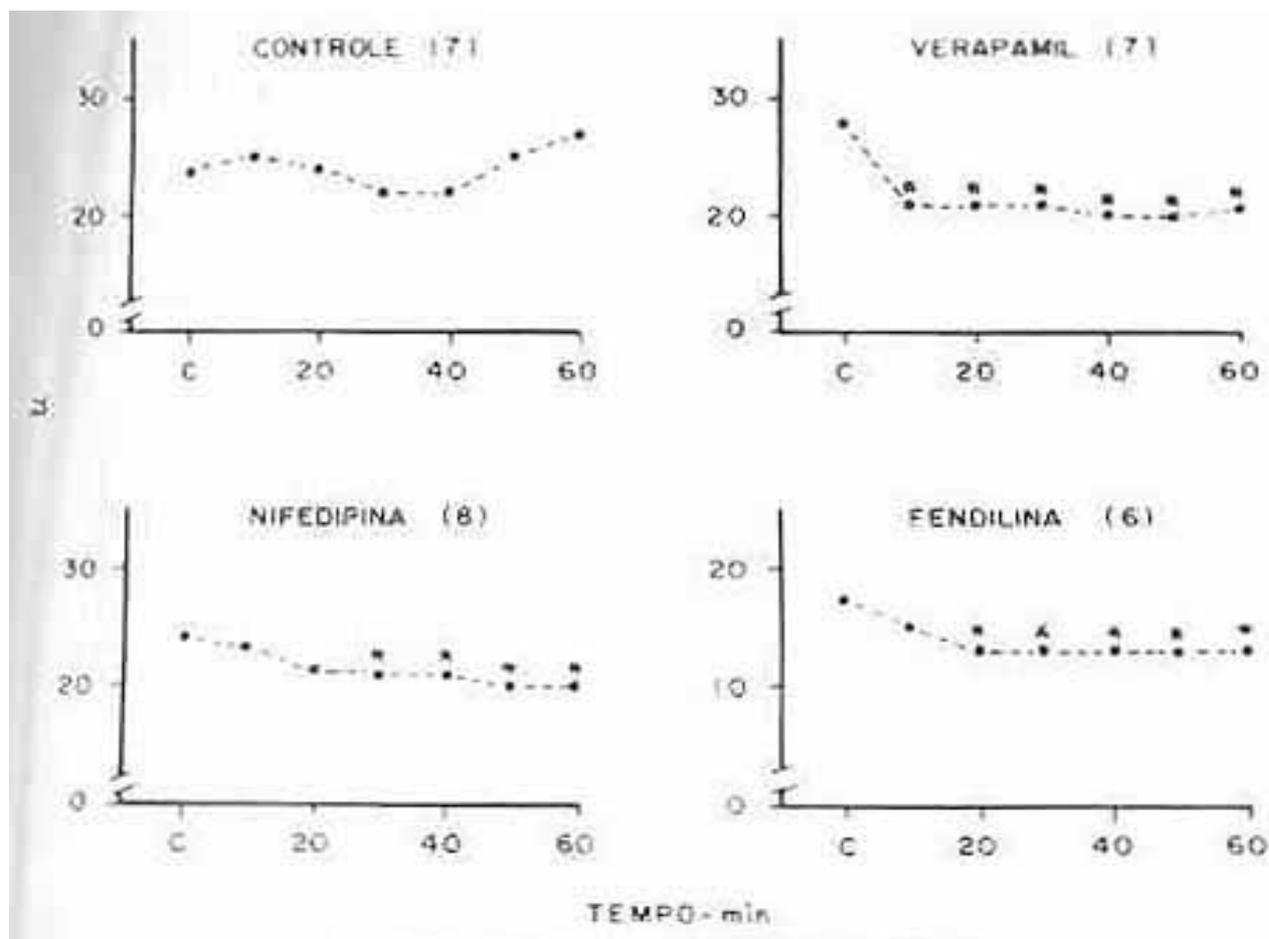


Fig. 3 - Variações na resistência coronária regional, representadas como na fig. 1.

perfusão na área isquêmica, e com $13\mu\text{g/kg}$ obtiveram 30 % de queda na pressão aórtica e piora da perfusão regional, com extensão da isquemia.

Uma idéia mais precisa do efeito dessas drogas sobre a relação oferta/demanda de O_2 miocárdico pode ser obtida, projetando-se simultaneamente as alterações do fluxo coronário retrógrado (oferta) e do duplo produto (demanda), como se mostra na figura 4. Fica evidente que, nas doses utilizadas, o verapamil é a droga mais ativa das três testadas, produzindo simultaneamente aumento do afluxo sanguíneo à área isquêmica e reduzindo o consumo de oxigênio miocárdico; esses efeitos tornam o verapamil uma droga particularmente atrativa como protetora do miocárdio isquêmico. No mesmo sentido, mas com menor magnitude de ação, seguem-se a fendilina e nifedipina. Dentre as diferenças observadas, a mais significativa é sem dúvida a da ação sobre a frequência cardíaca, a qual é profundamente reduzida apenas por verapamil e que constitui o mais importante fator na redução do MVO₂.

Implicações clínicas- Embora o modelo aqui utilizado tenha características especiais e os resultados não possam ser transferidos diretamente a situações clínicas, as diferenças de efeitos hemodinâmicos observados deveriam ser considerados no uso clínico dos antagonistas do cálcio. Nossos dados sugerem que os antagonistas do cálcio não devem ser utilizados indiscriminadamente, mas sim seletivamente para subgrupos específicos de pacientes.

SUMMARY

Systemic and regional hemodynamics effects of intravenous verapamil (0.8 mg/kg), nifedipina (10 $\mu\text{g/kg}$) and fendiline (3 mg/kg) were compared through experimental left anterior descending coronary artery occlusion in dogs. A fall in regional coronary resistance was observed with all drugs: verapamil and fendiline also increased retrograde coronary blood flow. These drugs decreased heart rate, thus improving the ratio of oxygen supply/demand in the ischemic zone. Dias-

tolic arterial pressure was reduced with each drug; however, the most important variation occurred with Verapamil.

In conclusion, there are substantial differences in hemodynamic effect of the calcium antagonists, which should be considered where using them during acute myocardial ischemia.

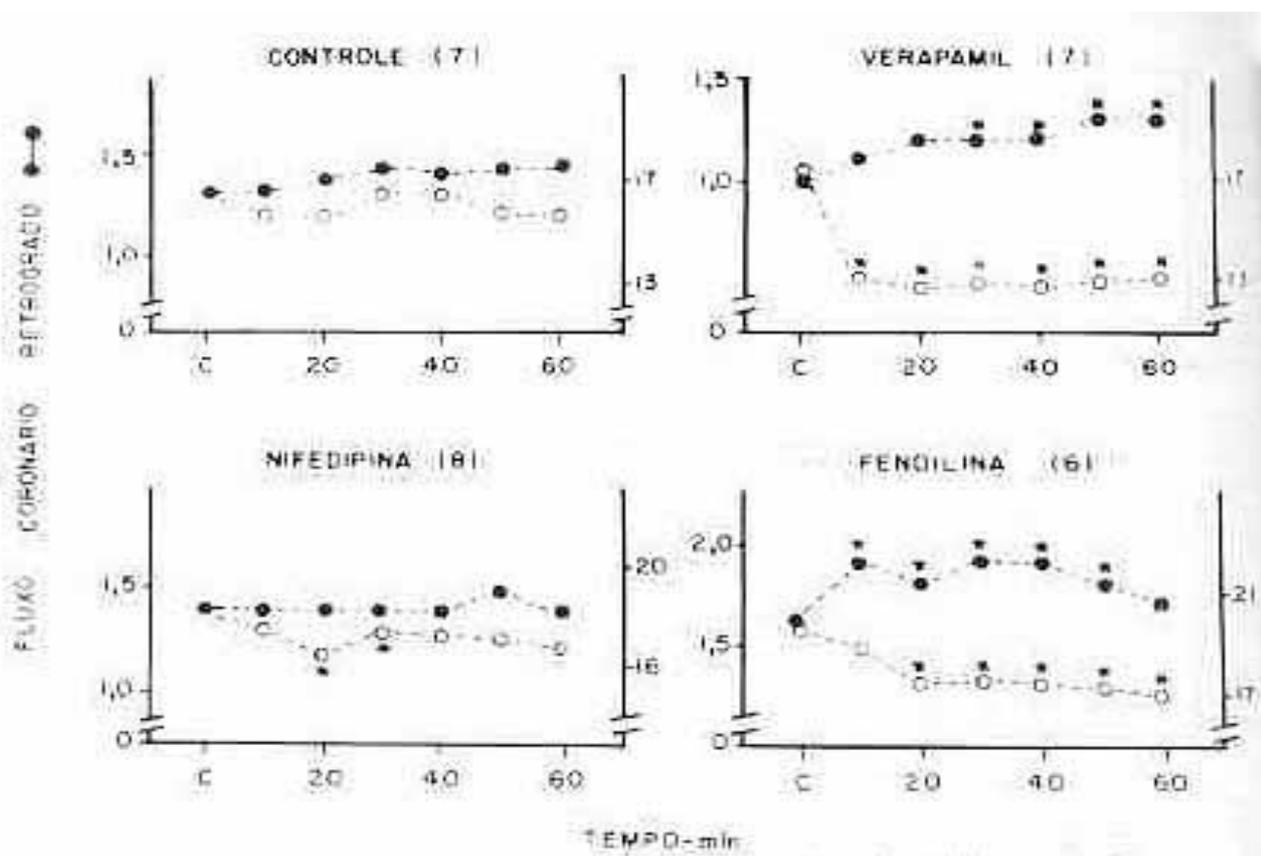


Fig. 4 - Representação dos efeitos das drogas sobre a relação demanda/oferta de oxigênio do miocárdio isquêmico. À direita a escala do duplo produto a esquerda a do fluxo coronário retrógrado. Tempos e significância como na fig. 1.

REFERÊNCIA

- Luz, P. L.; Barros, L. F. M.; Leite, J. J.; Pileggi, F.; Décourt, L. V. Effect of Verapamil on regional coronary and myocardial perfusion during acute coronary occlusion *Am J Cardiol.* 45: 269, 1980.
- Reimer, K. A.; Locue, J. E.; Jennings, R. B.- Effect of the calcium antagonist Verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circulation*, 55: 581, 1977.
- Nayler, W. G., Gran, A.; Slade, A. - A protective effect of Verapamil on hypoxic heart muscle. *Cardiovasc Res* 10: 650, 1976.
- Smith, H J; Singh, B. N; Nisbet, H D; Nonis, R. M. - Effects of Verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 9: 569, 1975.
- Belardinelli, L.; Lucchese, F. A.; Wagner, E. M.; Sant' Anna, J. R.; Rodrigues, R. - Redução da isquemia aguda do miocárdio pelo Verapamil, avaliação através do mapeamento epicárdico. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 599, 1975.
- Sant'Anna, J. R.; Lucchese, F. A.; Mattos, E. C.; Wagner, E. M.; Rodrigues, R. - Redução do infarto agudo experimental pela Nifedipina. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 197, 1980.
- Fleckenstein, A.- Fundamentele Herz-undGefassscuir kingen Ca⁺⁺ - antagonistische Koronartherapeutika. *Medizinische Klinik* 70: 1665, 1975.
- Smith, H. J.; Goldstein, R. A.; Griffith, J. M.; Kent, K. M.; Epstein, S. E. - Regional contractility, selective depression of ischemic myocardium by Verapamil. *Circulation*, 54: 6629, 1976.
- Sousa, J. E. M. R.; Pimentel, W. A.; Gizzi, J. C.; Büchler, J. R.; Assis, S. F.; Furtado, R. J. C.; Ribeiro, E.; Braga, S.; Assis Cruz, F. - Ação do Verapamil sobre a hemodinâmica coronária e o inotropismo cardíaco em coronariopatas. *Arq. Bras Cardiol.* 32 (supl.1): 132, 1979.
- Monillé, P.; Cheymol, G.; Duteil, J.- Cardiovascular and antiarrhythmic effects of Fendiline compared to Prenylamine in the dog. *Arzneim - Forsch/Drug* 27 (II): 1954, 1977.
- Horta, P. E.; Arie, S.; Truffa, M.; Carvalho, V. B.; Macruz, R.; Pileggi, F.; Décourt, L.; Garcia, D. F. - Ação da Nifedipina sobre a função ventricular e sistema vascular periférico na insuficiência coronariana. *Arq. Bras Cardiol.* 33 (supl. 1): 142, 1980.
- Selwyn, A. P.; Welman, E.; Fox, K.; Horlock, P.; Pratt, T.; Klein, M. -The effects of Nifedipine on acute experimental myocardial ischemia and infarction in dogs. *Circ. Res.* 44: 16, 1979.
- Nayler, W. G.; McInnes, I.; Swann, J. B.; Price, J. M.; Carson, V.; Race, D.; Locue, T. E. -Some effects of Ipovertiril (isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 161: 247, 1968