

Roque Marcos Savioli *
Wilson Antonio Frederico **
Fábio Sandoli de Britto ***
Miguel Nassif ****
Gilberto Alonso *****
Luiz Roberto F. Martins *****
Ermelindo Del Nero Júnior *****

DINITRATO DE ISOSORBITOL EM PORTADORES DE CORONARIOPATIAS. ESTUDO PELA CINEVENTRICULOGRAFIA RADIOISOTÓPICA DURANTE EXERCÍCIO ISOTÔNICO EM DECÚBITO DORSAL HORIZONTAL

Foram estudados 12 portadores de coronariopatia crônica e angina estável, sendo 10 do sexo masculino, com idades entre 42 e 65 anos (média = 54,9 anos).

Todos os pacientes revelavam resposta isquêmica ao teste de esforço convencional e lesão vascular crítica em pelo menos uma das artérias coronárias principais pela cinecoronariografia.

Todos os pacientes foram submetidos à cineventriculografia radioisotópica com tecnécio-99m, durante esforço físico isotônico, utilizando-se bicicleta ergométrica especialmente adaptada à mesa de exames, de modo que os doentes realizassem o exercício em decúbito dorsal horizontal.

Os exames foram realizados após repouso de 30 minutos na sala de exames (condição I⁰); após 30 min da administração sublingual de 2,5 mg de dinitrato de isosorbitol (condição I^{2,5}) e 30 min após 5 mg do medicamento pela mesma via (condição I⁵).

As variáveis analisadas foram: a) desnivelamento do segmento ST; b) limiar de dor durante o teste ergométrico; c) mobilidade das paredes ventriculares; d) fração de ejeção do ventrículo esquerdo e sua variação com esforço (ΔFE).

Os resultados demonstraram: a) diminuição significativa dos valores do desnivelamento do segmento ST nas condições I^{2,5} e I⁵ em relação à condição I⁰ ($p < 0,001$); b) sete pacientes apresentaram dor precordial importante durante o teste ergométrico na condição I⁰, mas nenhum nas condições I^{2,5} e I⁵; c) quatro pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares durante o esforço, na condição I⁵ e apenas um nas condições I^{2,5} e I⁰; d) diminuição significativa da ΔFE nas condições I^{2,5} e I⁵ em relação a condição I⁰ ($p < 0,05$); e) melhoria evidente da contratilidade regional nas condições I^{2,5} e I⁵ em relação à condição I⁰ em 5 pacientes.

Os autores concluem que o dinitrato de isosorbitol, em portadores de coronariopatias, melhora o desempenho ventricular global e segmentar e sua utilização antes da realização da cineventriculografia radioisotópica durante esforço físico isotônico pode ser de grande valia na detecção de áreas miocárdicas viáveis, conseqüentemente passíveis de revascularização cirúrgica.

Os efeitos dos nitritos sobre a circulação coronária ainda são discutidos, embora haja acordo sobre a eficácia desses medicamentos no alívio da angina de peito.

Alguns trabalhos ressaltam que o efeito dilatador direto sobre a musculatura lisa arteriolar coronária dos nitritos é responsável pelo aumento da irrigação nas áreas isquêmicas. Outros, no entanto, admitem que a ação

vasodilatadora sistêmica da droga ocasiona diminuição da solicitação miocárdica pela redução da pré-carga, propiciando menor consumo de oxigênio pela fibra cardíaca e conseqüente melhora do seu índice de oxigenação¹⁻⁸.

Nas últimas décadas, o avanço da técnica permitiu que a propedêutica cardiológica para

Trabalho realizado no Setor de Cardiologia Nuclear do Laboratório Fleury - Procordis (São Paulo).

* Diretor da Unidade Cardiológica Procordis. Supervisor da Equipe Clínica de Fonomecanocardiografia do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP.

** Chefe do Departamento de Cardiologia Preventiva do Procordis.

*** Diretor do Procordis.

**** Diretor da Unidade Cardiológica Procordis. Assistente-Doutor do Departamento de Ciências Biomédicas da USP.

***** Médico do Setor de Cardiologia Nuclear do Laboratório Fleury.

***** Médico do Setor de Cardiologia Nuclear do Laboratório Fleury. Médico do Setor de Radioisótopos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

***** Professor-Livre Docente de Clínica Médica da Universidade de São Paulo. Diretor da Divisão de Métodos Gráficos do Instituto do Coração da FMUSP.

os portadores de coronariopatias se tornasse mais eficiente Assim, a partir de dados obtidos pela eletrocardiografia convencional, ecocardiografia, eletrocardiografia de esforço e de ambulatório (sistema Holter), bem como pela cinecoronariografia, colhem-se informações satisfatórias sobre a circulação coronariana.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento da medicina nuclear, têm surgido novos métodos para aquilatar as condições da circulação coronária. Os estudos com radioisótopos indicativos da irrigação miocárdica (tálio-201) ou relacionados com o desempenho da câmara ventricular esquerda (tecnécio-99m) contribuíram para melhorar a propedêutica, propiciando observações durante o esforço físico e demonstrando, com grande sensibilidade, as variações da rede vascular coronária em várias condições de estudo⁹⁻¹².

O propósito da presente investigação é analisar os efeitos do dinitrato de isosorbital (DNI) sobre o desempenho segmentar e global do ventrículo esquerdo, pelo comportamento da fração de ejeção e da contratilidade regional do ventrículo esquerdo (VE), avaliadas por cineventriculografia radioisotópica antes e depois da administração sublingual do medicamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 12 portadores de coronariopatia obstrutiva crônica, (10 do sexo masculino) com idades entre 42 e 65 anos (média 54,9 anos), apresentando angina estável e sinais de infarto pregresso do miocárdio de diferentes localizações (inferior em 5, anterior em 6 e ínfero-lateral em 1).

Todos apresentavam eletrocardiogramas de esforço com resposta isquêmica e o exame cinecoronariográfico evidenciou lesão vascular crítica (artéria coronária com obstrução maior que 70%) em pelo menos uma das artérias coronárias principais. A ventriculografia foi normal (1 caso) ou revelou pequena diminuição da contratilidade ventricular (11 casos).

Foram suspensos todos os medicamentos pelo menos 30 dias antes do início do estudo.

Foram realizadas cineventriculografias radioisotópicas com os pacientes em decúbito dorsal horizontal. Utilizou-se maca especialmente desenhada equipada com cicloergômetro da FUNBEC, adaptado para permitir realização de esforço na referida posição. Os pacientes foram devidamente imobilizados, a fim de manter o tórax fixo durante a obtenção das imagens radioisotópicas na vigência do exercício físico. O eletrocardiograma foi registrado na derivação CM.

Os exames radioisotópicos foram realizados com gama-câmara Searle LFOV e colimador para baixas energias e de canais paralelos ("all purpose"), sendo obtidas imagens na posição oblíqua anterior esquerda a 45°. Acoplado à gamacâmara um computador da Digital Equipment Corporation ("Digital-gama 11"), armazenou os dados obtidos durante os exames, através de sincronizador "Brattle" de sístoles e diástoles. O processamento dos informes foi feito por meio de programa especial¹³.

Os exames foram realizados no período matinal, administrando-se por via venosa, 1 mg de pirofosfato

estamoso, 30 min antes da administração de 20 mCi de tecnécio-99m (sob a forma de pertecnetato) para mear as hemácias.

Após colocar-se o doente em posição de exame, procurou-se obter, no "display" do computador, imagem que demonstrasse separação nítida dos ventrículos e permitisse identificação precisa dos limites do septo interventricular, coleta dos dados radioisotópicos e eletrocardiográficos na condição basal.

O exercício isotônico programado para os pacientes no cicloergômetro destinou-se à obtenção de 3 níveis de frequência cardíaca: basal, submáxima (prevista para cada paciente) e máxima (FC). Para cada frequência cardíaca (FC) obtida durante o exercício (condição sob esforço) foram coletados os mesmos dados armazenados na condição basal.

A carga aplicada no cicloergômetro foi ajustada individualmente, de tal forma que era aumentada ou diminuída, com o objetivo de estabilizar a FC nos limites programados. A finalidade deste procedimento é assegurar a homogeneidade das informações fornecidas ao computador, o que propicia melhor resolução das imagens radioisotópicas e conseqüentemente maior precisão dos limites das regiões miocárdicas analisadas.

A FC máxima foi definida individualmente como o número de batimentos cardíacos quando o teste ergométrico foi interrompido por exaustão muscular, ocorrência de dor precordial importante e/ou arritmias significativas.

Os exames foram realizados nas seguintes condições: a) condição I - após repouso de 30 min na sala de exame; b) condição I^{2,5} - 30 min após o uso sublingual de 2,5 mg de dinitrato de isosorbital*, 7 dias após a condição I; c) condição I⁵ - 30 min após o uso sublingual de 5 mg⁰ de dinitrato de isosorbital, 7 dias após a condição I.

As variáveis analisadas durante o teste ergométrico foram: a) desnivelamento do segmento ST; b) dor precordial intensa; c) mobilidade das paredes ventriculares e d) fração de ejeção do VE e sua variação com o esforço (Δ FE).

O tratamento estatístico consistiu no teste da hipótese de que as médias das variáveis são iguais nas 3 condições de investigação, considerando as medidas não independentes. Recorreu-se à distribuição t de Student.

RESULTADOS

A análise dos traçados eletrocardiográficos de esforços revelou (quadro I):

a) diminuição significativa do desnivelamento do segmento ST nas condições I^{2,5} e I⁵ em relação à condição I⁰, (p < 0,001) (quadro II);

b) sete pacientes apresentaram dor precordial intensa durante o teste ergométrico na condição I⁰. Nas condições I^{2,5} e I⁵, entretanto,

* Gentilmente cedido por Wesley - Laboratórios Farmacêuticos Ltda.

nenhum paciente apresentou angina de peito (quadro I);

c) quatro pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares durante o teste ergométrico na condição I; nas condições I₁, no entanto, apenas um mostrou a mesma arritmia (quadro I).

Os resultados radioisotópicos demonstraram:

a) diminuição significativa da ΔFE nas condições I₁ e I₂ em relação à condição I₀ ($p < 0,05$) (quadro II).^{2,5} Na condição I₁, 9 pacientes mostraram redução da FE durante o esforço físico. Esses mesmos doentes, após a administração sublingual de 2,5 mg ou 5 mg de DNI, demonstraram menor redução dos valores da FE durante o exercício. Três pacientes, na condição I₂, não mostraram variação expressiva da FE, no entanto, após a administração de 2,5 ou 5 mg do DNI, houve aumento dos valores da FE.

b) melhora evidente da contratilidade regional nas condições I₁ e I₂ em relação à condição I₀, em 5 pacientes (quadro I).^{2,5}

COMENTÁRIOS

O efeito vasodilatador dos nitritos sobre a circulação coronária, principalmente sobre os vasos de condutância, é aceito pela grande maioria dos autores, embora tenha sido difícil demonstrar aumentos patentes do fluxo coronário durante a administração desses medicamentos¹. Admite-se ainda que tais drogas exerçam importante ação sobre a musculatura lisa do sistema vascular, ocasionando diminuição do tônus arteriolar e venoso, embora, nesse último território, tal ação se manifeste de forma predominante¹⁻⁵.

A redução do tônus venoso, por sua vez, ocasiona aumento da capacitância das vênulas e diminuição do retorno sanguíneo ao coração, com conseqüente queda da pré-carga dos ventrículos. Dessa forma, ocorre diminuição das dimensões ventriculares, da tensão parietal e dos níveis de pós-carga dessas câmaras^{1,2,5}.

A cineventriculografia radioisotópica obtida com a administração intravenosa de tecnécio-99m (marcando hemácias), utilizando-se a técnica do equilíbrio, tem sido considerado método valioso para a detecção das anormalidades da contração ventricular esquerda, pois fornece dados sobre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e sua contratilidade regional, bem como sobre os valores do volume e índice sistólico, débito e índice cardíaco¹³⁻¹⁹.

Tem sido demonstrado que uma das primeiras manifestações da hipoperfusão coronária é a anormal contratilidade que pode ocorrer no segmento miocárdico isquêmico, fenômeno que aparece mesmo antes dos sinais eletrocardiográficos habitualmente detectáveis⁹.

A grande maioria dos pacientes com lesões significativas do leito vascular coronário apresenta em repouso anomalias do desempenho segmentar. Cerca de 30 a 40% dos coronariopatas, no entanto, podem apresentar em repouso normalidade do desempenho miocárdico global e segmentar, desde que nesta situação o índice de oxigenação miocárdico seja normal⁹. Durante o

exercício, entretanto, estabelecida uma desproporção entre a oferta e o consumo de oxigênio, podem ocorrer tanto alterações segmentares como do desempenho global do VE.

Borer e col.²⁰, avaliando a fração de ejeção do VE e a mobilidade dos segmentos miocárdicos, em repouso e durante exercícios físico isotônico em bicicleta ergométrica, encontraram, em indivíduos normais, aumento dos valores dessas variáveis, até ser atingida a frequência cardíaca máxima preconizada. Analisando coronariopatas, notaram diminuição ou manutenção dos valores da fração de ejeção do VE e da mobilidade segmentar durante o esforço. Resultados semelhantes são descritos, admitindo-se que a sensibilidade dos métodos na detecção de coronariopatias pode atingir valores ao redor de 95%^{21,22}.

No presente estudo, o paciente realizou o esforço em decúbito dorsal horizontal e, nessa situação postural, o trabalho muscular exigido durante o esforço é maior do que o requerido em posição sentada, visto que estão contra o paciente a gravidade e a ausência de apoio suficiente para a realização do exercício físico.

Tem sido demonstrado que, durante o esforço físico, ocorre, em indivíduos normais, aumento da fração de ejeção até que a frequência cardíaca se aproxima da máxima. Acima desses valores, há tendência à estabilidade ou diminuição dos valores daquela variável²²⁻²⁴. Por essa razão, tivemos o máximo cuidado de determinar em que níveis consideraríamos a FC máxima. É evidente que não poderíamos utilizar equações padronizadas para o cálculo da FC máxima, pois tais fórmulas foram obtidas do estudo de indivíduos realizando esforço físico na posição sentada. Como o cansaço extremo ocorre na musculatura dos membros inferiores antes do coração, consideramos como indicador do trabalho máximo individual o nível de FC obtido durante a exaustão muscular ou na vigência de situações que determinavam a interrupção do exercício (dor precordial e/ou arritmia importante).

Os resultados obtidos na condição I₁ vieram confirmar achados de outros autores²⁰, que demonstraram diminuição da fração de ejeção do VE com o aumento progressivo da frequência cardíaca em portadores de coronariopatias, bem como hipocinesias ventriculares relacionadas com as artérias comprometidas.

As variáveis eletrocardiográficas analisadas durante teste de esforço também mostraram significativa melhora após a administração tanto de 2,5 como de 5 mg de DNI. Desse modo, a diminuição do desnivelamento do segmento ST durante trabalho cardíaco máximo, o aumento do limiar da dor precordial durante o teste e a redução da excitabilidade miocárdica durante o exercício, vieram demonstrar a ação benéfica do medicamento, aspectos amplamente descritos na literatura^{25,26}.

Após a administração do DNI, observou-se ausência de redução da FE durante o esforço físico em 5 pacientes provavelmente em conseqüência da melhora da contratilidade regional, decorrente do aumento de perfusão nes-

QUADRO II - Média, desvio padrão e valor da estatística e de acordo com as condições experimentais cotejadas do desnivelamento, do segmento ST e da variação da tração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE).

Condição	Média				Desvio padrão			Valor da estatística t conforme a comparação		
	I	I	I	I	I	I	I	I x I	I x I	I x I
Variável	0	2,5	5	0	2,5	5	0 2,5	0 5	2,5 5	
Desnívelamento do segmento ST	4,00	1,17	1,17	1,13	0,44	0,44	9,74**	9,74**	N.S.	
Variação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Δ FE)	0,14	0,07	0,08	0,07	0,04	0,04	2,42*	2,85*	N.S.	

I = condição inicial; I = 30 min após 2,5 mg de dinitrato de isosorbital sublingual; I = 30 min após 5 mg de dinitrato de isosorbital sublingual; * valor significativo (p < 0,05); ** valor significativo (p < 0,001; N.S. = não significativo

nas áreas que, durante o esforço se apresentavam isquêmicas.

Comparando os dados eletrocardiográficos e os radioisotópicos após a administração de 2,5 mg de dinitrato de isosorbital com os colhidos após 5 mg do medicamento, não se apurou diferença significativa, o que autoriza admitir que os efeitos hemodinâmicos com ambas as doses sejam equivalentes.

Dessa forma, os resultados obtidos demonstram a ação benéfica do DNI sobre o desempenho segmentar e global nos portadores de coronariopatias submetidos a esforço físico isotônico. Esse efeito provavelmente estaria relacionado com a redução do consumo de oxigênio pela fibra miocárdica e/ou a aumento do fluxo coronário durante o exercício.

A presente investigação permite ressaltar o importante papel do método radioisotópico durante esforço físico isotônico, na avaliação funcional dos coronariopatas ²⁷.

A melhoria da função miocárdica global e segmentar ocasionada pelo DNI nos coronariopatas submetidos a esforço físico isotônico é relevante para o prognóstico desses pacientes, pois provavelmente revela a presença de fibras miocárdicas viáveis, e, conseqüentemente, passíveis de revascularização cirúrgica ²⁷.

SUMMARY

Twelve patients 10 male and 2 female, with coronary artery disease and stable angina pectoris were studied. Their ages ranged from 42 to 65 years, (mean of 54,9 years).

All the patients presented an ischemic response during the stress test and the coronary graphic study showed critic vascular lesions at least in one of the principal coronary arteries.

All the patients were submitted to radioisotopic cineventriculographic study with Tecnecio-99m during isotonic exercise utilizing ergometric bicycle specially adapted to perform the effort in supine position.

The tests were performed after 30 minutes of rest in the examination room (condition I); 30 minutes after sub-lingual administration of 2,5mg of isosorbide dinitrate (condition I) and after 30 minutes of sub-lingual administration of 5mg of isosorbide dinitrate (condition I).

The following variables were analysed in these conditions; a) ST segment variations; b) occurrence of

pain during exercise; c) wall ventricular motion; d) left ventricular ejection fraction and their variations.

The data showed that: a) significant reduction of S-T segment in conditions I and I regarding condition I (p < 0,001); b) seven patients complained of important precordial pains during stress testing (condition I); in conditions I and I none of the patients complained of chest pains; c) four patients showed ventricular premature beats in conditions I; in conditions I and I only one patient showed this same type of arrhythmia; d) significant reduction of variations in left ventricular ejection fraction in conditions I and I regarding condition I (p < 0,05); e) in six patients there was remarkable improvement of the segmentar contractility in conditions I and I regarding condition I.

The data conclude that isosorbide dinitrate has a benefic action over the total and segmentar performance of left ventricle during isotonic exercise, as the result of the increase of coronary flow and/or reduction of oxygen consumption by the myocardial fiber. So the use of isosorbide dinitrate during radioisotopic cineventriculography exercise text can be great value to detect viable myocardic areas, allowing chirurgic revascularization procedures.

REFERÊNCIAS

- Cohn, P. F.; Braunwald, E. - Chronic coronary artery disease. In Braunwald, E. (ed) - Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1980. p. 1401.
- Kupersmith, J. - Oral nitrate therapy in coronary artery disease. *Angiology*, 28: 411, 1977.
- Winburg, M. M.; Burton, B. M.; Hefner, M. A. - Effect of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels: An hypothesis for the mechanism of action of nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 168: 70, 1969.
- Aronow, W. S.; Chesluk, H. M. - Sublingual isosorbide dinitrate therapy versus sublingual placebo in angina pectoris. *Circulation*, 40: 869, 1970.
- Rackley, C. E.; Mantle, J. A.; Russel, R. O., Jr.; Rogers, W. J. - Hemodynamic effects of sublingual and oral long-acting nitrates. In Mason, D. T. (ed) - Advances in Heart Diseases. Vol. I, Grune & Stratton, New York, 1977. p. 59.
- Savioli, R. M.; Del Nero, E., Jr.; Ortiz, J.; Rangel, F. A.; Barreto, A. C. P.; Papaleo Netto, M.; Diament, J.; Tranches, J. - Alterações das variáveis sistólicas do ventrículo esquerdo induzidas pelo dinitrato de isosorbital em portadores de insuficiência coronária crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 30: 441, 1977.
- Savlioli, R. M.; Barreto, A. C. P.; Cardoso, L. S.; Lima, E. V.; Dauar, D.; Wajngarten, M.; Del Nero, Jr., E. - Uso do dinitrato de isosorbital sob a forma de pérolas no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Estudo fonomecanográfico. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 161, 1980.

8. Barreto, A. C. P.; Savioli, R. M.; Lima, E. V.; Martinelli, M., F.^o; Mady, C.; Del Nero, Jr., E. - Efeitos do dinitrato de isosorbitol de ação prolongada sobre o desempenho ventricular esquerdo em portadores de insuficiência cardíaca congestiva. Estudo fonomecanocardiográfico. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 67, 1980.
 9. Bodenheimer, M. M.; Banka, V. S.; Helfant, R. H. - Nuclear cardiology I - Radionuclide angiographic assessment of left ventricular contraction: Uses, limitations and future directions. *Am. J. Cardiol.* 45: 661, 1980.
 10. Bodenheimer, M. M.; Banka, V. S.; Helfant, R. - Nuclear cardiology II - The role of myocardial perfusion imaging using thallium-201 in diagnosis of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 45: 674, 1980.
 11. Wynne, J.; Sayres, M.; Maddox, D. E.; Idoine, J.; Alpert, I. S.; Neill, S.; Holman, B. L. - Regional left ventricular function in acute myocardial infarction: Evaluation with quantitative radionuclide ventriculography. *Am. J. Cardiol.* 45: 203, 1980.
 12. Dehmer, G. J.; Firth, B. G.; Lewis, S. E.; Willeison, J. T.; Hillis, L. D. - Direct measurement of cardiac output by gated equilibrium blood pool scintigraphy: validation of scintigraphic volume measurements by a non geometric technique. *Am. J. Cardiol.* 47: 1061, 1981.
 13. Jones, P. J.; Prince, R. R.; Born, M. L.; Rollo, F. D. - Determination of ventricular volume curve with automatic edge detection. *Gama-11 clinical applications package*, 1: 16, 1980.
 14. Papapietro, J. E.; Yester, M. V.; Logie, J. R.; Tauxe, W. N.; Mantle, J. A.; Rogers, W. J.; Russel, R. O., Jr.; Rackley, C. E. - Method for quantitative analysis of regional left ventricular function with first pass and gated blood pool scintigraphy. *Am. J. Cardiol.* 47: 618, 1981.
 15. Dehmer, G. J.; Lewis, S. E.; Hillis, L. D.; Twieg, D.; Falkoff, M.; Parkey, R. W.; Willerson, J. T. - Non-geometric determination of left ventricular volume from equilibrium blood pool scans. *Am. J. Cardiol.* 45: 293, 1980.
 16. Secker-Walker, R. H.; Resnick, L.; Kuns, H.; Parker, J. A.; Hill, R. L.; Potchen, E. J. - Measurement of left ventricular ejection fraction. *J. Nucl. Med.* 14: 798, 1973.
 17. Wackers, F. J. T. L.; Berger, J. H.; Johnstone, D. E.; Goldman, L. A.; Reduto, L. A.; Langon, R. A.; Gottschalk, A.; Zaret, B. L. - Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of technique and assessment of variability. *Am. J. Cardiol.* 43: 1159, 1979.
 18. Buron, R. D.; Strauss, H. W.; Singleton, R.; Pond, M.; Rehn, T.; Barley, I. K.; Griffith, L. C.; Nickoloff, E.; Pitti, B. - Analysis of left ventricular function from multiple gated acquisition cardiac blood pool imaging. *Circulation*, 56: 1024, 1977.
 19. Jechelbert, H. R.; Verba, J. W.; Johnson, A. D.; Brock, G. N.; Alazraki, N. P.; Rose, F. J.; Ashburn, W. L. - Nontraumatic determination of left ventricular ejection fraction by radionuclide angiocardiology. *Circulation*, 51: 902, 1975.
 20. Borer, J. J.; Bacharach, S. L.; Green, M. V.; Kent, K. M.; Epstein, S. E.; Johnson, G. J. - Real-time radionuclide cineangiography in the noninvasive evaluation of global and regional left ventricular function at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 296: 839, 1977.
 21. Schoolmeester, W. L.; Simpson, A. C.; Sauerbrunn, B. J.; Fletcher, R. D. - Radionuclide angiographic assessment of left ventricular function during exercise in patients with a severely reduced ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 47: 804, 1981.
 22. Upton, M. T.; Stephen, K. R.; Roebuck, J. R., Jr.; Newman, G. E.; Douglas, J. M.; Wallace, A. G.; Jones, R. H. - Effect of brief and prolonged exercise on left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 45: 154, 1980.
 23. Holmgren, A.; Ovenlors, C. O. - Heart volume at rest and during muscular work in the supine and sitting positions. *Acta. Med. Scand.* 167: 267, 1960.
 24. Braunwald, E.; Sonnenblick, E. H. - Contraction of the normal heart. In Braunwald, E. (ed) - *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, W B. Saunders, Company, Philadelphia, 1980, p. 413.
 25. Amsterdam, E. A.; Willmore, J. H.; De Maria, A. N. - Symposium on exercise in cardiovascular health and disease. *Am. J. Cardiol.* 33: 713, 1974.
 26. Sheffield, L. T. - Exercise stress testing. In Braunwald, E. (ed) - *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1980, p. 253.
- Savioli, R. M. - Cineventriculografia radioisotópica - Método para a avaliação da função ventricular esquerda em repouso e durante o esforço. *Arq. Bras. Cardiol.* (no prelo).