

Waldomiro Carlos Manfroï \*  
Flavio Maciel de Freitas \*

## AÇÃO DA NITROGLICERINA SOBRE A CIRCULAÇÃO E SOBRE A FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES COM COMPROMETIMENTO ANÁTOMO- FUNCIONAL DO MIOCÁRDIO VENTRICULAR

*Os autores analisam os efeitos hemodinâmicos da nitroglicerina sobre a circulação geral e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Os pacientes foram divididos em 4 grupos: grupo 1, reunindo 7 pacientes com sistema cardiovascular normal; grupo 2, 8 pacientes portadores de valvopatia; grupo 3, 7 pacientes portadores de endomiocardiopatia primária da forma congestiva e grupo 4, 28 pacientes com alterações da sinergia de contração do miocárdio ventricular esquerdo por aterosclerose coronária.*

*Foram estudadas as seguintes variáveis: frequência cardíaca, pressão média de átrio direito, artéria pulmonar e aorta, pressão diastólica final e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, rendimento cardíaco, antes e depois da administração de nitroglicerina sublingual.*

*Constatou-se que os pacientes do grupo 3 não apresentaram redução significativa da pressão média de átrio direito nem da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo, observada nos grupos 1, 2 e 4 após uso da nitroglicerina. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentou de forma significativa apenas nos pacientes do grupo 4.*

Entre as drogas vasodilatadoras e, mais especificamente, entre os nitritos, o trinitrato de 1 (NG) constitui um dos mais antigos integrantes desse grupo<sup>1</sup>.

A substância despertou interesse, a princípio, pelo alívio da angina do peito, fato constatado por Murrel<sup>2</sup>, que introduziu seu uso clínico há mais de cem anos. Só recentemente observações feitas durante a realização de estudos hemodinâmicos vieram demonstrar que a droga atua sobre todo o sistema vascular, provocando a dilatação dos vasos arteriais e venosos e conseqüente redução da pressão nos territórios venoso arterial sistêmicos<sup>3-13</sup>.

Esses achados constituíram as bases para o emprego da nitroglicerina no tratamento tanto da insuficiência cardíaca congestiva crônica como na aguda decorrente de infarto recente do miocárdio<sup>14-29</sup>.

Após os primeiros estudos experimentais, realizados tanto em cães quanto em seres humanos, nos quais o fluxo coronário era medido para avaliação dos efeitos da nitroglicerina sobre a circulação coronária, não se chegou a consenso sobre os efeitos da nitroglicerina sobre este território<sup>30-42</sup>. Entretanto, a partir da introdução da cinecoronariografia seletiva e do uso dos radioisótopos, as novas propriedades da substância passaram a ser reco-

nhecidas. Numerosos trabalhos com animais de experimentação ou com seres humanos constataram que a nitroglicerina dilata as artérias coronárias em pacientes normais ou portadores de aterosclerose coronária, além de redistribuir o fluxo para as áreas isquêmicas<sup>43-52</sup>.

A cinecoronariografia seletiva com cineventriculografia esquerda permitiu que se constatasse, em vida, a obstrução das artérias coronárias e as conseqüências dela sobre o miocárdio ventricular<sup>53,54</sup>.

A introdução da revascularização cirúrgica do miocárdio<sup>55</sup> e os resultados contraditórios observados à melhora da motilidade segmentar do miocárdio e o prognóstico pós-operatório exigiram o emprego de variáveis mais fidedignas para avaliação do ventrículo esquerdo. A fração de ejeção mostrou-se boa variável de avaliação prognóstica quanto à sobrevida dos pacientes<sup>56-62</sup>. A nitroglicerina passou a ser usada em laboratórios de hemodinâmica, a partir de 1974, para avaliar as condições dos segmentos do miocárdio ventricular, com o objetivo de identificar os segmentos miocárdicos passíveis de recuperação através da revascularização de outros, irrecuperáveis<sup>63-68</sup>.

Os estudos da ação da nitroglicerina sobre a circulação e o coração concentram-se na circulação geral, na circulação coronária e na mo-

Trabalho realizado na Unidade de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

\*Professor, Depto. de Medicina Interna, Faculdade de Medicina -UFRGS.

tilidade de segmentos assinérgicos do miocárdio ventricular esquerdo. É necessário, entretanto, esclarecer se os efeitos da substância sobre a circulação geral e sobre o desempenho do ventrículo esquerdo em indivíduos com sistema cardiovascular normal são iguais aos que ocorrem perante as diversas formas de comprometimento anátomo-funcional do ventrículo esquerdo.

Na tentativa de esclarecer alguns aspectos do problema, elaboramos este trabalho com os seguintes objetivos: apurar se a ação da nitroglicerina sobre a circulação geral tem a mesma expressão em pacientes com sistema cardiovascular normal e em portadores de comprometimento anátomo-funcional do ventrículo esquerdo por valvopatia, endomiocardiopatia primária da forma congestiva ou aterosclerose coronária, bem como verificar se o desempenho do ventrículo esquerdo avaliado pela fração de ejeção melhora com o uso da nitroglicerina em pacientes com qualquer forma de comprometimento anátomo funcional.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos pacientes que, por consenso dos cardiologistas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tinham indicação para estudo hemodinâmico e cineangiocardiográfico.

Todos receberam esclarecimentos sobre os procedimentos a que se iriam submeter, seus objetivos e riscos. Pacientes que não faziam uso de drogas vasoativas ou cardioativas foram hospitalizados 24 horas antes do exame permanecendo internados por mais 24 h após o procedimento. Os demais internaram-se antes, por tempo suficiente para que desaparecessem os efeitos dos medicamentos que utilizavam.

Dos 120 pacientes estudados, apenas 54 (35 do sexo masculino) foram selecionados para a pesquisa. Cinquenta casos (93%) eram brancos e 4 (7%), negros. A idade variou de 16 e 71 anos (média 45 anos).

Foram constituídos os seguintes grupos: grupo 1 (pacientes com sistema cardiovascular normal) formado por 11 pacientes (20%), 4 do sexo masculino (36%), com média de idade 47 anos e suspeita inicial de cardiopatia isquêmica; grupo 2 (pacientes portadores de valvopatia) integrado por 8 pacientes (15%), 6 do sexo masculino (75%), com média de idade 45 anos e sinais clínicos, eletrocardiográficos, fonomecanocardiográficos e radiológicos de comprometimento funcional do coração em diversos graus; grupo 3 (portadores de endomiocardiopatia primária da forma congestiva) formado de 7 pacientes (13%), 4 do sexo masculino (57%), com média de idade 37 anos, com insuficiência cardíaca de longa data e grupo 4 (portadores de alterações da sinergia de contração do miocárdio ventricular esquerdo por aterosclerose coronária) constituído por 28 pacientes, 21 do sexo masculino (75%), com média de idade 51 anos.

O cateterismo cardíaco direito e esquerdo foi realizado por via retrógrada, sob anestesia local (xylocaína a 1%), mediante dissecação da artéria braquial e da veia basílica na altura do cotovelo direito. Utilizaram-se cateteres

especiais para injeção de contraste radiopaco, obtenção de rendimentos cardíacos por termodiluição<sup>69</sup> e curvas de pressão intravascular e intracavitária. O ventrículo esquerdo e as artérias coronárias foram estudadas seletivamente pela técnica de Sones<sup>54</sup>.

Num 1.º período (período-controle), foram registradas as seguintes variáveis: pressão de átrio direito, artéria pulmonar, ventrículo esquerdo, pressão arterial sistêmica (na aorta ascendente), eletrocardiograma, rendimento cardíaco por termodiluição e ventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita.

Durante o 2.º período, iniciado 10 min após a obtenção da primeira ventriculografia com a administração de 1 comprimido de nitroglicerina (trinitrina de 0,5 mg por via sublingual), houve novo registro das mesmas variáveis 1,2 e 5 min após a aplicação do medicamento.

Foram calculados o volume diastólico final (VDF) e o volume sistólico final (VSF), conceituados inicialmente por Dodge<sup>70</sup> e modificados por Greene<sup>71</sup> e outros autores para ventriculografia em um plano utilizando a forma condensada:

Volume ventricular =  $0,81 [8/3 \rho \times A^2/L \times (FC)^3] + 1,9$  ml, onde, A = área do ventrículo esquerdo, no final da diástole ou sístole, obtida por planimetria; L = eixo maior longitudinal do ventrículo esquerdo, no final da diástole ou sístole e FC = fator de correção da magnificação radiológica.

Para o cálculo da fração de ejeção (FE) recorreu-se à fórmula:

$$FE = \frac{VDF - VSF}{VDF}$$

A análise estatística constou do teste da diferença média de dados emparelhado, recorrendo à distribuição t de Student. O nível de significância foi 5%.

## RESULTADOS

As medidas correspondentes ao grupo 1 estão resumidas no quadro I.

Os resultados relativos ao grupo 2 são apresentados no quadro II.

O quadro III resume os achados obtidos nos pacientes do grupo 3.

No quadro IV estão resumidos os achados correspondentes aos pacientes do grupo 4.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo diminuiu discretamente, de 70% para 68 (desvio - padrão da média 2%) após o uso da nitroglicerina nos pacientes do grupo 1. Essa diminuição não foi significativa. Nos pacientes do grupo 2, a fração de ejeção não se alterou com o uso da nitroglicerina. No grupo 3, a fração de ejeção diminuiu discretamente, de 44% para 41% (desvio - padrão da média 2%) após o uso da nitroglicerina. Essa diminuição não foi significativa. Nos pacientes do grupo 4, a nitroglicerina aumentou a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, de 48% para 57% (desvio-padrão média 1,5%). Esse aumento se revelou significativo.

**Quadro I - Média antes (X) e depois (X) da administração da nitroglicerina, desvio padrão da média (EP), ( $\Delta\%$ ) e resultado do teste da diferença média, conforme a variável estudada no grupo 1.**

	- XA	- XB	^ EP	$\Delta\%$	Significância
Frequência cardíaca	79	90	4,41	+ 14,5	P < 0,05
Pressão no átrio direito	2,96 mmHg	1,85 mmHg	0,36	- 37,6	P < 0,01
Pressão na artéria pulmonar	14,5 mmHg	10,3 mmHg	1,27	$\pm$ 29,4	P < 0,01
Pressão aórtica	100 mmHg	97,5 mmHg	2,47	- 2,62	P > 0,05
Pressão diastólica final do o esquerdo	11,3 mmHg	7,8 mmHg	1,22	-30,7	P < 0,02
Rendimento cardíaco	5,3 l/min	5,4 l/min	0,225	+ 2,38	P > 0 05

**Quadro II - Média antes (X<sub>B</sub>) e depois (X<sub>A</sub>) da administração da nitroglicerina, desvio padrão da média (EP), variação porcentual ( $\Delta\%$ ) e resultado do teste da diferença média, conforme a variável estudada no grupo 1.**

	- XA	- XB	^ EP	$\Delta\%$	Significância
Frequência cardíaca	84	94	3,5	+ 12,5	P < 0,02
Pressão no átrio direito	1,7 mmHg	1,00 mmHg	0,25	-42,2	P < 0,05
Pressão na artéria pulmonar	15,5 mmHg	11,6 mmHg	1,56	-25,2	P < 0,05
Pressão aórtica	104 mmHg	97,8 mmHg	2,6	-3,6	P > 0,05
Pressão diastólica final do esquerdo	13,6 mmHg	7,6 mmHg	1,66	- 44	P < 0,01
Pressão cardíaco	5,4 l/min	5,04 l/min	0,4	-7,7	P > 0,05

**Quadro III – Média antes (X<sub>A</sub>) e depois (X<sub>B</sub>) da administração da nitroglicerina, desvio padrão da média (EP), variação porcentual ( $\Delta\%$ ) e resultado do teste da diferença média, conforme a variável estudada no grupo 3.**

	- XA	- XB	^ EP	$\Delta\%$	Significância
Frequência cardíaca	86	100	5	+ 16	P < 0,05
Pressão no átrio direito	5,4 mmHg	4,4 mmHg	1,08	-21	P > 0 05
Pressão na artéria pulmonar	26,3 mmHg	19,8 mmHg	2,6	-24 5	P < 0,05
Pressão aórtica	112 mmHg	109 mmHg	2,38	-2,8	P > 0,05
Pressão diastólica final do esquerdo	21,3 mmHg	19,2 mmHg	1,59	-10	P > 0 05
Rendimento cardíaco	5,0 l/min	5,2 l/min	0,20	+3	P > 0 05

**Quadro IV - Média antes (X) e depois (X) da administração da nitroglicerina, desvio do ao da média (EP), variação porcentual ( $\Delta\%$ ) e resultado do teste da diferença média, conforme a variável estudada no grupo 4.**

	- XA	- XB	^ EP	$\Delta\%$	Significância
Frequência cardíaca	79	87	1,73	+ 10,2	P < 0,001
Pressão no átrio direito	2,8 mmHg	1,7 mmHg	0,212	- 39	P < 0,001
Pressão na artéria pulmonar	14,7 mmHg	10,7 mmHg	0,979	-27,2	P < 0,001
Pressão aórtica.	101 mmHg	97 mmHg	1,83	- 4	P < 0,05
Pressão diastólica, final do esquerdo	14 mmHg	8,3 mmHg	0,879	- 38	P < 0,001
Rendimento cardíaco	6,0 l/min	5,9 l/min	0,13	- 1,6	P > 0,05

## COMENTÁRIOS

No grupo 1, a nitroglicerina causou uma redução da pré e pós-carga ventricular, sem interferir significativamente na fração de ejeção. Tal achado demonstra que o desempenho do ventrículo esquerdo não sofreu alterações importantes, embora a substância tivesse atuado sobre as cargas a ele impostas.

Do ponto de vista fisiológico, isso não chega a surpreender, já que pacientes com sistema cardiovascular normal não deveriam apresentar alterações da circulação geral ou comprometimento anátomo-funcional do ventrículo esquerdo.

No grupo 2, atuando sobre a circulação geral, a nitroglicerina provocou a redução significativa da pré-carga ventricular, reduzindo também, de forma discreta, a pós-carga, modificações essas que não se traduziram num melhor desempenho do ventrículo esquerdo. Essa verificação vem contrariar, em parte, as propriedades atribuídas à nitroglicerina em tais situações.

Deve ser lembrado que, teoricamente, a indicação da nitroglicerina para esse tipo de pacientes se fundamenta na propriedade que essa teria de reduzir a pré e a pós-carga, provocando em conseqüência uma redução do trabalho a ser realizado pelo ventrículo esquerdo, o que permitiria melhorar seu desempenho.

No grupo 3, a nitroglicerina provocou discreta redução (não significativa) da pós-carga, mantendo inalterada a pré-carga (já que não houve redução significativa da pressão de átrio direito e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo). A nitroglicerina não determinou alterações significativas no rendimento cardíaco ou na fração de ejeção, sugerindo que a substância não exerce efeito sobre o desempenho do ventrículo esquerdo nesse tipo de pacientes, na dose e condições em que foi usada.

No grupo 4, ao contrário do que se observou nos outros grupos, a nitroglicerina provocou o aumento significativo da fração de ejeção.

A análise dos dados obtidos nos 28 integrantes do grupo 4 antes e depois do uso da substância mostra que houve redução da fração de ejeção em 1 caso, discreto aumento em 5 e aumento importante nos 22 restantes. O paciente em que a fração de ejeção diminuiu apresentava oclusão total e isolada da artéria coronária descendente anterior esquerda e aneurisma bem delimitado no segmento apical de ventrículo esquerdo, cuja motilidade não se alterou após uso da nitroglicerina.

Nos 5 casos que apresentaram aumento discreto da fração de ejeção, 3 apresentavam acinesia isolada e os outros 2, discinesia de um segmento e hipocinesia em outros. Em todos, houve melhora da motilidade.

Dos 22 pacientes que apresentaram apreciável aumento da fração de ejeção, 6 tinham hipocinesia isolada em um ou dois segmentos; 6 exibiam associação de acinesia e hipocinesia e os 10 restantes, hipocinesia e discinesia. Em todos, foi possível constatar nítida melhora da fração de ejeção e, em alguns, ocorreu melhora da motilidade de todos

os segmentos hipocinéticos e de alguns segmentos acinéticos e discinéticos.

Esses dados sugerem que a redução das cargas do ventrículo esquerdo se acompanha de melhora da fração de ejeção.

Os achados acima expostos sugerem uma diversidade de ação da substância conforme a doença ou, talvez, uma ação eletiva sobre a circulação coronária, em pacientes portadores de alterações da sinergia da contração do miocárdio ventricular esquerdo por aterosclerose coronária.

A ineficácia da substância em alterar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em portadores de endomiocardiopatia primária da forma congestiva poderia ser atribuída a sua incapacidade para reduzir suficientemente as cargas impostas ao ventrículo esquerdo. Diverso parece ser, porém, o comportamento da nitroglicerina sobre os portadores de valvopatia, já que neles ela acarreta uma redução significativa da pré-carga e uma tendência a reduzir pós-carga ventricular, sem no entanto interferir com a fração de ejeção.

A melhora da fração de ejeção observada apenas no grupo 4 leva à suposição de que neles ocorre uma melhora na sinergia de contração de segmentos do miocárdio ventricular. As causas dessa melhora poderiam estar ligadas à redução da carga imposta ao ventrículo esquerdo ou à melhor distribuição do fluxo coronário para as áreas isquêmicas. A hipótese mais provável é que esses dois mecanismos atuem simultaneamente.

Se, por um lado, a investigação realizada não permitiu julgar a ação direta da nitroglicerina sobre a circulação coronária, os trabalhos de vários autores<sup>63,64,66-68</sup> demonstram que a substância aumenta o fluxo sanguíneo para as áreas isquêmicas, tanto as dependentes de aterosclerose coronária, como as experimentalmente provocadas em cães.

Essas evidências levam a admitir que a melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, observada somente em pacientes portadores de alterações da sinergia de contração por aterosclerose coronária, deve ser atribuída à atuação sobre as cargas impostas ao ventrículo esquerdo e sobre a circulação coronária.

## SUMMARY

The effects of nitroglycerin on left ventricle ejection fraction were studied in a group of 54 patients (mean age - 45 years), submitted to cardiac catheterization to obtain hemodynamic and cineangiographic data. Four experimental groups were considered: group 1 (7 patients) with normal cardiovascular systems; group 2 (8 patients) with valvular heart disease; group 3 (28 patients) with congestive primary cardiomyopathy; group 4 (28 patients) abnormal synergy contraction of the left ventricle myocardium due to coronary atherosclerosis.

Mean right atrial, pulmonary and aortic pressures, as well as left ventricular end diastolic pressures, decreased in patients with normal cardiovascular systems and in those with

valvular or ischemic heart disease. Right atrial and left ventricular end-diastolic pressures did not change in patients with primary cardiomyopathy. Left ventricular ejection fraction increased only in those patients with ischemic heart disease. All groups showed a moderate increase in the heart rate, while cardiac output did not change.

#### REFERÊNCIAS

- Nickerson, M. - Vasodilator drugs. In Goodman, L.S.; Gilman, A. (eds) - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th ed. McMillan, New York, 1975. p. 727.
- Murrell, W. - Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet*, 81: 1, 1879.
- DeMaria, A. N. et al. - Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. *Am. J. Med.* 57: 754, 1974.
- Goldstein, R. E.; Epstein, S. E. - Medical management of patients with angina pectoris. *Prog. Cardiovasc. Dis* 14: 360, 1972.
- Honig, C. R.; Tenney, S. M.; Gabel, P. V. - Clinical studies: the mechanism of cardiovascular action of nitroglycerine. An example of integrated response during the unsteady state. *Am. J. Med.* 29: 910, 1960.
- Mason, D. T.; Braunwald, E. - The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous in the human forearm. *Circulation*, 33: 755, 1965.
- Mason, D. T. et al. - Physiologic approach to the treatment of angina pectoris. *Med. Intell.* 281: 1225, 1969.
- Mason, D. T.; Zelis, R.; Amsterdam, E. A. - Actions of the nitrites on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption. *Chest*, 59: 296, 1971.
- Muller, O.; Rorvick, K. - Hemodynamic consequences of coronary heart disease. *Br. Heart J.* 20: 302, 1958.
- Wegria, R. et al. - Effect of nitroglycerine on the cardiovascular system of normal persons. *Am. J. Med.* 10: 414, 1951.
- Weisse, A. B.; Regan, T. J. - The current status of nitrites in the treatment of coronary artery disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 12: 72, 1969.
- Williams, J. F., Jr.; Glick, G.; Braunwald, E. - Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man. *Circulation*, 32: 767, 1965.
- Johnson, J. B.; Gross, J. F.; Hale, E. - Effects of sublingual administration of nitroglycerin on pulmonary-artery pressure in patients with failure of the left ventricle. *N. Engl. J. Med.* 230: 1114, 1957.
- Boolen, J. L. et al. - Analysis of left ventricular function in response to afterload changes in patients the mitral stenosis. *Circulation*, 52: 894, 1975.
- Bolen, J. L.; Alderman, E. L. - Hemodynamic consequences of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation*, 53: 879, 1976.
- Chatterjee, K. et al. - Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*, 18: 1183, 1973.
- Chatterjee, K. et al. - Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvar apparatus. *Circulation*, 48: 684, 1973.
- Cohn, J. N. et al. - Chronic vasodilator therapy in management of cardiogenic shock and intractable left ventricular failure. *Ann. Int. Med.* 81: 777, 1974.
- Cohn, J. N. - Vasodilator therapy for heart failure. The influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation*, 48: 5, 1073.
- Franciosa, J. A. et al. - Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 50: 1020, 1974.
- Hirschfield, J. W., Jr. et al. - Reduction in severity and extent of myocardial infarction when nitroglycerin and methoxamine are administered during coronary occlusion. *Circulation*, 49: 291, 1974.
- Mantle, J. A. et al. - Isosorbide dinitrate and nitroglycerin for the relief of congestive heart failure postmyocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 35: 155, 1975.
- Williams, D.O.; Amsterdam, E. A.; Mason, D. T. - Hemodynamic effects of nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation*, 51: 421, 1975.
- Gold, H. K.; Leinbach, R. C.; Sanders, C. A. - Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following acute myocardial infarction. *Circulation*, 46: 839, 1972.
- Flaherty, J. T. et al. - Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation*, 46: 839, 1972.
- Armstrong, P. W. et al. - Vasodilator therapy in acute myocardial infarction. A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation*, 52: 1118, 1975.
- Mikulic, E.; Franciosa, J. A.; Cohn, J. N. - Comparative hemodynamic effects of chewable isorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 52: 477, 1975.
- Taylor, W. R. et al. - Hemodynamic effects of nitroglycerin ointment in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 38: 469, 1976.
- Greenberg, H. et al. - Effects of nitroglycerin on the major determinants of myocardial oxygen consumption. An angiographic and hemodynamic assessment. *Am. J. Cardiol.* 36: 426, 1975.
- Moir, T. W. - Myocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circ. Res.* 30: 621, 1972.
- Myers, R. W. et al. - Effects of nitroglycerin and nitroglycerin methoxamine during acute myocardial ischemia in dogs with preexisting multivessel coronary occlusive, disease. *Circulation*, 51: 632, 1975.
- Winbury, M. - Redistribution of left ventricular blood flow produced by nitroglycerin. *Circ. Res.* 28/9 (Suppl) 1, 1971.
- Essex, H. et al. - The effects of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. *Am. Heart. J.* 19: 554, 1940.
- Sullivan, J. M. et al. - Regional myocardial blood flow. *J. Clin. Invest.* 46: 1402, 1967.
- Eckstein, R. W. et al. - Studies of the antiadrenergic effects of nitroglycerin on the dog heart. *Circulation*, 4: 534, 1951.
- Kattus, A. A.; Gregg, D. E. - Some determinants of coronary collateral blood flow in the open-chest dog. *Circ. Res.* 7: 628, 1959.
- Sarnoff, S. J. et al. - Observations on the vasodilating properties of urine. 1. Comparison of the effect of human urine and nitroglycerin on coronary resistance and myocardial oxygen consumption in the isolated supported heart preparation. *Circ. Res.* 6: 522, 1958.
- Gorlin, R. et al. - Effects on nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work. *Circulation*, 19: 705, 1959.
- Brachfeld, N.; Bozer, J.; Gorlin, R. - Action of nitroglycerin on the coronary circulation in normal and in mild cardiac subjects. *Circulation*, 19: 697, 1959.
- Fam, W. M.; McGregor, M. - Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res.* 15: 355, 1964.
- Cohen, M. V. et al. - The effects of nitroglycerin on coronary collateral and myocardial contractility. *J. Clin. Invest.* 52: 2836, 1973.
- Forman, R. et al. - Nitroglycerin and heterogeneity of myocardial blood flow and ventricular contractile force. *J. Clin. Invest.* 52: 906, 1973.
- Likoff, W. et al. - Evaluation of coronary vasodilator by coronary arteriography. *Am. J. Cardiol.* 17: 7, 1964.
- Bernstein, L.; Friesinger, G. C.; Lichtlen, P. R. - The effects of nitroglycerin on the systemic and coronary circulation in man dogs. *Circulation*, 33: 107, 1966.
- Cowan, C. et al. - The effects of nitroglycerin on myocardial blood flow in man, measured by coincidence counting and bolus injection of Rubidim. *Am. J. Cardiol.* 27: 59, 1971.
- Horwitz, L. D. et al. - Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *J. Clin. Invest.* 50: 1578, 1971.
- Becker, L. C.; Fortuin, N. J.; Pitt, B. - Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res.* 27: 263, 1971.
- Parker, J. O.; Wesr, R. O.; Di Giorgi, S. - Effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 27: 59, 1971.
- Knoebel, S. B. et al. - Myocardial blood flow in coronary artery disease. Effect of right atrial pacing and nitroglycerin. *Circulation*, 47: 690, 1973.
- Goldstein, R. E. et al. - Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. *Circulation*, 49: 298, 1974.
- Lang, T. W. et al. - Regional and global myocardial effects of intravenous and sublingual nitroglycerin treatment after experimental acute coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* 37: 533, 1976.
- Cohn, P. F. et al. - Effects of sublingual administered nitroglycerin on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 39: 672, 1977.
- Herman, M.V. et al. - Localized disorders in myocardial contraction. Asynergy and its role in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 250: 222, 1967.

54. Sones, F. M., Jr.; Shirey, E. K. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 30/31: 735, 1961/62.
55. Favaloro, R. G. - Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 58: 178, 1969.
56. Cohn, P.F. et al. - Reproducibility of the angiographic left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 88: 713, 1974.
57. Ferlinz, J. et al. - Right ventricular performance in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 52: 608, 1975 .
58. Hamilton, G. W.; Murray, J. A.; Kennedy, J. W. -Quantitative angiocardiology in ischemic heart disease. *Circulation*, 45: 1065, 1972.
59. Kitamura, S. et al. - Left ventricular performance before and after removal of the noncontractile area of the left ventricle and revascularization of the myocardium. *Circulation*, 45: 1005, 1972.
60. Levine, J. A. et al. - Ventricular function before and after direct revascularization surgery. A proposal for an index of vascularization to correlate angiographic and ventriculographic findings. *Circulation*, 51: 1071, 1975.
61. Miller, R. et al. - Improvement of reduced left ventricular diastolic compliance in ischemic heart disease after successful coronary artery bypass surgery. *Am. J. Cardiol.* 35: 11, 1975.
62. Steele, P et al. - Effect of parent coronary arterial occlusion on left ventricular function after aortocoronary bypass surgery. *Am. J. Cardiol.* 39: 39, 1977.
63. Dove, J. T. et al. - Effects on nitroglycerin on left ventricular wall motion in coronary artery disease. *Circulation*, 49: 682, 1974.
64. McNulty, J. H. et al - Improvement in left ventricular wall motion following nitroglycerin. *Circulation* 51: 140, 1975.
65. Dumesnil, J. G. et al - Regional left ventricular wall dynamics before and after sublingual administration of nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.*36: 419, 1975.
66. Henning, H. et al. - Beneficial effects of nitroglycerin on abnormal ventricular wall motion at rest during exercise in patients with previous myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 37: 623, 1976.
67. Hardarson, T.; Henning, H.; O'Rourke, R. - Prolonged salutary effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin ointment on regional left ventricular Am. J. Cardiol. 40: 90 1977.
68. Helfant, R. et al. - Nitroglycerin to unmask reversible asynergy. Correlation with post-coronary bypass ventriculography. *Circulation*, 50: 108, 1974.
69. Forrester, J. et al. - Clinical communication thermodilution cardiac output determination with a single flow-directed catheter. *Am. Heart J.* 83: 306, 1972.
70. Dodge, H. T. et al. - The use of byplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am. Heart J.* 60: 762, 1960.
71. Greene, D. G. et al. - Estimation of left ventricular volume by one-plane cineangiography. *Circulation*, 33: 61, 1967.