

Eduardo Zaccaro Faraco*
 Flávio Maciel de Freitas**
 Waldomiro Carlos Manfroï ***
 José Roberto Goldim ****

Efeitos agudos da nifedipina sobre a dinâmica ventricular esquerda, em normais e em portadores de cardiopatia isquêmica

De 20 indivíduos submetidos a cateterismo cardíaco direito e esquerdo e à cineangiocardografia, com propósitos diagnósticos, 8 foram considerados normais (3 do sexo feminino e 5 do sexo masculino com idade média 50,67 e desvio padrão de média (EPM) 2,93 anos e 12 como portadores de cardiopatia isquêmica, com lesões ateroscleróticas obstrutivas severas em duas ou mais das artérias coronárias (1 do sexo feminino e 11 do sexo masculino, com idade média 48, 28 e EPM 2,26 anos).

Imediatamente após, todos os casos estudados receberam uma dose de 20 mg de nifedipina, por via sublingual. Os mesmos dados obtidos durante o período de controle e utilizados para o diagnóstico foram repetidos, pelo menos 30 min após a administração de nifedipina.

As variáveis que se alteraram de forma estatisticamente significativas no grupo de indivíduos normais foram (média \pm EPM): índice cardíaco (IC), de $3,00 \pm 0,11$ para $3,66 \pm 0,21$ l/min/m², $p < 0,01$; frequência cardíaca (FC), de $74,63 \pm 4,22$ para $82,50 \pm 4,33$ bpm, $p < 0,025$; razão média de ejeção (RME), de $251,37 \pm 11,20$ para $304,67 \pm 25,12$ ml/s, $p < 0,01$; resistência vascular sistêmica (RVS), de $18,55 \pm 1,36$ para $15,31 \pm 1,66$ mm Hg/l/min, $p < 0,025$; e, duração da fase de ejeção (DFE), de $0,29 \pm 0,02$ para $0,26 \pm 0,02$ s, $p < 0,025$.

Nos pacientes com cardiopatia isquêmica, as modificações observadas foram (média \pm EPM): IC, de $2,92 \pm 0,13$ para $3,65 \pm 0,21$ l/min/m², $p < 0,002$; FC de $73,75 \pm 4,55$ para $82,00 \pm 8,70$ bpm, $p < 0,025$; RME, de $275,14 \pm 14,94$ para $336,28 \pm 25,85$ ml/s, $p < 0,005$; IS, de $42,38 \pm 2,20$ para $47,63 \pm 3,30$ ml/bat/m²; $p < 0,05$; fração de ejeção (FE), de $50,29 \pm 5,39$ para $57,71 \pm 4,44\%$, $p < 0,05$; RVS, de $17,27 \pm 1,32$ para $13,83 \pm 3,6$ mm Hg/l/min, $p < 0,01$; DFE, de $0,29 \pm 0,02$ para $0,27 \pm 0,02$ s, $p < 0,05$; e potência sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE), de $2,902 \pm 0,194$ para $3,565 \pm 0,398$ W, $p < 0,05$.

Os resultados sugerem que, no homem intacto, os efeitos agudos líquidos da nifedipina não revelam qualquer ação inotrópica negativa, em ambos os grupos estudados. Pelo contrário, o efeito mais conspicuo observado foi uma melhora do desempenho cardíaco, revelado por um acréscimo significativo no IS, na PSVE e na FE, na cardiopatia isquêmica.

Como esse resultado coincidiu com uma melhora da sinergia de contração, observada pela ventriculografia, nos pacientes com isquemia, que apresentavam, antes da nifedipina, zonas hipocinéticas em suas paredes ventriculares, concluiu-se que, nas condições de estudo, o efeito principal da nifedipina foi a vasodilatação das artérias coronárias, permitindo maior fluxo sanguíneo para zonas previamente mal irrigadas.

Os bloqueadores de entrada de cálcio constituem modernamente importantíssimo grupo de substâncias heterogêneas não somente quanto à sua estrutura química

mas também quanto às suas propriedades farmacológicas. Seus mecanismos de ação, embora genericamente conhecidos, persistem ainda carentes de um entendimento completo¹⁻⁴.

*Professor-Titular, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Professor-Adjunto, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe, Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

***Professor-Adjunto, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Membro da Unidade de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

****Biólogo Programador Senior, Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

As evidências até aqui obtidas, no entanto, são suficientes para classificá-los como constituintes de um dos grupos terapêuticos de maior proeminência, entre os surgidos nas últimas décadas, para o tratamento de afecções cardiovasculares. Entre as diferentes situações mórbidas, nas quais sua utilização parece encontrar apoio em seus efeitos, está a angina de peito, quer de origem orgânica, quer funcional ou de ambas^{3,5}.

Esse objetivo é, talvez, o mais importante, não somente pela frequência do problema em si, como pelo entendimento progressivo que se tem adquirido nos últimos tempos sobre as causas das síndromes anginosas. Como já se sabe à saciedade, a dor de origem cardíaca resulta de um desequilíbrio entre a demanda e a suplência miocárdicas de oxigênio. Os principais progressos que se fizeram para entender a desconexão acima mencionada residem no estabelecimento dos determinantes principais do consumo de oxigênio (frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e tensão das paredes ventriculares), hoje bem conhecidos, e no conceito de que não somente lesões arteriais coronárias orgânicas obstrutivas, mas alterações espasmódicas do tono dessas artérias podem ser, tanto primária como secundariamente, responsáveis por uma redução do fluxo sanguíneo coronário com conseqüente produção de angina e prejuízo da motilidade de algumas regiões do miocárdio.

Os bloqueadores de entrada de cálcio podem agir tanto no miocárdio (bloqueando certas arritmias e diminuindo os fatores determinantes do consumo de oxigênio) como na musculatura lisa arterial sistêmica, inclusive coronária, provocando vasodilatação e aumento conseqüente de fluxo sanguíneo coronário, além de diminuição das condições cardíacas de carga^{6,8}.

Seja quanto às suas ações inotrópica, cronotrópica e dromotrópica negativas no miocárdio, seja quanto à sua ação vasodilatadora sistêmica, a nifedipina tem sido considerada, em doses equimolares a dos demais bloqueadores de influxo do cálcio, como a droga mais potente. Essas diferenças, no entanto, podem ser anuladas, quando, no homem intacto, são observados os efeitos globais resultantes. Assim, como a nifedipina é um potente vasodilatador, ela desencadeia, uma resposta adrenérgica reflexa também potente, o que contrabalança seus efeitos inotrópico, cronotrópico e dromotrópico negativos. O efeito final da nifedipina, portanto, pode ser mais o de um vasodilatador, com pequenos ou nulos efeitos eletrofisiológicos⁷.

No presente estudo, pretende-se analisar os efeitos da nifedipina em indivíduos normais e em pacientes com cardiopatia isquêmica, visando a observar uma possível melhora da contratilidade miocárdica, em face de melhor irrigação coronária de zonas previamente mal perfundidas, nos portadores de cardiopatia isquêmica, como já foi observado nesse laboratório com a nitroglicerina (Manfroi e Freitas, 1982), bem como de eventual diminuição da pré e/ou pós-carga do coração.

Material e métodos

Vinte indivíduos foram submetidos a cateterismo cardíaco direito e esquerdo, com cinecoronariocardiografia, com a finalidade de estabelecer o diagnóstico. Todos encontravam-se em condições basais, em posição supina e haviam sido hospitalizados com 48 horas de antecedência, durante as quais foram mantidos sem medicação.

Para a realização do cateterismo direito, foi utilizado um cateter tipo Edslab ou Swan-Ganz, 7 F, com um "termistor" em sua extremidade distal, via veia mediana basilíca direita. Para o cateterismo esquerdo, foram utilizados cateteres tipo Lehman (para a ventriculografia) e Sones (para a coronariografia e registro de pressões), 7 ou 8 F, via artéria braquial direita.

O rendimento cardíaco foi determinado por termodiluição, enquanto a extremidade distal do cateter se encontrava no tronco pulmonar, utilizando-se um computador Edwards 9510A. As pressões foram registradas num fisiógrafo VR-12, Honeywell-Electronics for Medicine, estando os cateteres acoplados com transdutores Gould-Statham P 23 Db.

A cinética miocárdica foi observada nas projeções oblíqua anterior esquerda (OAE) e oblíqua anterior direita (OAD), em sete diferentes segmentos: OAD - ântero-basal, ântero-lateral, apical, diafragmático e pósterio-basal; OAE - septal e pósterio-lateral.

A contratilidade de cada segmento foi classificada como normal, reduzida, ausente, discinética, aneurismática e indefinida.

As variáveis referidas foram sempre medidas e/ou calculadas por dois observadores, pelo menos.

Encerrados os procedimentos com finalidade diagnóstica, 8 casos foram considerados normais e reunidos no grupo I (tabela I), o qual foi utilizado como grupo de controle, constituindo-se de 3 indivíduos do sexo feminino e 5 do masculino, com idade média 50, 67 e desvio padrão da média (EPM) 2,93 anos. O 2.º grupo (grupo II) compreendeu 12 pacientes (tabela II), considerados como portadores de cardiopatia isquêmica (CI), por coronariopatia aterosclerótica, todos com, pelo menos, duas artérias coronárias importantes apresentando lesões orgânicas obstrutivas, estimadas como iguais ou maiores do que 75% de seu diâmetro interno. A idade média deste grupo foi 48,28 e o EPM 2,26 anos, sendo 1 paciente do sexo feminino e 11 do masculino.

Imediatamente após a complementação de todos os procedimentos que levaram ao esclarecimento diagnóstico, os 20 casos estudados receberam uma dose de 20 mg de nifedipina, por via sublingual. Os mesmos dados obtidos durante o período de controle e utilizados para o diagnóstico foram repetidos pelo menos 30 min após a administração da droga. As variáveis hemodinâmicas registradas ou calculadas em ambos os períodos de estudo encontram-se nas tabelas I e II.

TABELA I - Média (X), desvio-padrão da média (EPM) das variáveis estudadas em 8 indivíduos normais (grupo I) seguindo a fase de investigação e resultados dos testes estatísticos.

Variáveis estudadas	Períodos de estudo		Significância
	Controle X ± EPM	Pós-nifedipina X ± EPM	
IC (l/min/m ²)	3,00 ± 0,11	3,66 0,21	P < 0,01
FC (bat/min)	74,63 ± 4,22	82,50 4,33	P < 0,025
IS (ml/bat/m ²)	40,50 ± 1,28	45,25 3,42	NS
Pressões (mmHg)			
AD	3,44 ± 0,42	4,13 0,89	NS
VD sist.	24,00 ± 2,37	23,00 0,89	NS
DFVD	6,30 ± 2,20	3,80 0,86	NS
AP sist.	18,29 ± 3,55	18,13 3,28	NS
AP diast.	12,00 ± 2,26	12,83 1,60	NS
AP	15,57 ± 2,27	15,14 2,10	NS
VE sist.	135,13 ± 4,36	130,00 8,04	NS
DIVE	-9,28 ± 2,19	-11,13 2,39	NS
DFVE	11,38 ± 1,69	10,38 1,78	NS
AO sist.	130,63 ± 7,29	122,88 4,65	NS
AO diast.	72,63 ± 2,93	70,75 1,85	NS
AO	96,50 ± 4,61	94,63 2,86	NS
dp/dt máx (mmHg/s)	2436,63 ± 287,87	2546,60 359,12	NS
dp/dt min (mmHg/s)	2528,50 ± 218,56	2548,38 289,59	NS
Vmax (s ⁻¹)	2,24 ± 0,26	2,38 0,31	NS
RVS (mmHg/l/min)	18,55 ± 1,46	15,31 1,77	P < 0,025
RVP (mmHg/l/min)	1,15 ± 0,19	0,64 0,27	NS
ITS (gm/bat/m ²)	59,25 ± 4,26	64,75 7,08	NS
Vcf (cm/s)	1,38 ± 0,16	1,62 0,19	NS
DFE (Seg)	0,29 ± 0,02	0,26 0,02	P < 0,025
PSVE (w)	2,64 ± 0,18	3,07 0,38	NS
VDFVE (ml)	101,37 ± 4,80	95,84 3,52	NS
VSFVE (ml)	39,95 ± 2,81	34,84 3,52	NS
FE (%)	60,02 ± 3,50	64,41 2,50	NS
RME (ml/s)	251,37 ± 12,07	304,66 26,85	P < 0,01

IC - índice cardíaco; FC - frequência cardíaca; IS - índice sistólico; AD - pressão média e átrio direito; VD sist. - sistólica de ventrículo direito; DFVD - diastólica final de ventrículo direito; AP sist. - sistólica de artéria pulmonar; AP diast. - diastólica de artéria pulmonar; AP - média de artéria pulmonar; VE sist. - sistólica de ventrículo esquerdo; DIVE - diastólica inicial do ventrículo esquerdo; DFVE - diastólica final do ventrículo esquerdo; AO sist. - sistólica de artéria aorta; AO diast. - diastólica de artéria aorta; AO - média de artéria aorta; dp/dt máx - máximo da 1.^a derivada da pressão ventricular esquerda em relação ao tempo; dp/dt min - mínimo da 1.^a derivada da pressão ventricular esquerda em relação ao tempo; Vmax - velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil; RVS - resistência vascular sistêmica; RVP - resistência vascular pulmonar; ITS - índice de trabalho sistólico; Vcf - velocidade média de encurtamento circunferencial; DFE - duração da fase de ejeção; PSVE - potência sistólica do ventrículo esquerdo; VDFVE - volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE - volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FE - fração de ejeção; RME - razão média de ejeção; X ± EPM - média ± erro padrão da média; NS - não significante (p > 0,05).

TABELA II - Média (X) e desvio padrão da média (EPM) das variáveis estudadas em 12 portadores de cardiopatia isquêmica (grupo II) seguindo a fase de investigação e resultados dos testes estatísticos.

Variáveis estudadas	Períodos de estudo		Significância
	Controle X ± EPM	Pós-nifedipina X ± EPM	
IC (l/min/m ²)	2,92 ± 0,13	3,65 ± 0,21	P < 0,025
FC (bat/min)	73,75 ± 4,55	82,00 ± 2,94	P < 0,025
IS (ml/bat/m ²)	42,38 ± 2,01	47,63 ± 3,30	P < 0,05
Pressões (mmHg)			
AD	4,38 ± 0,94	4,88 ± 1,02	NS
VD sist.	26,38 ± 2,17	26,74 ± 1,49	NS
DFVD	7,50 ± 1,21	9,60 ± 1,55	NS
AP sist.	25,88 ± 1,97	24,63 ± 1,80	NS
AP diast.	13,75 ± 1,69	12,75 ± 0,96	NS
AP	18,63 ± 1,59	17,88 ± 1,35	NS
VE sist.	134,38 ± 7,61	132,25 ± 8,78	NS
DIVE	-3,38 ± 2,92	-5,63 ± 2,22	NS
DFVE	11,88 ± 1,48	11,13 ± 1,77	NS
AO sist.	132,25 ± 7,30	129,75 ± 8,46	NS
AO diast.	76,25 ± 2,37	76,00 ± 4,85	NS
AO	96,75 ± 4,38	99,38 ± 6,62	NS
dp/dt máx (mmHg/s)	2430,75 ± 307,24	2360,00 ± 299,11	NS
dp/dt min (mmHg/s)	2250,63 ± 207,76	2141,20 ± 210,83	NS
Vmax (s ⁻¹)	2,01 ± 0,23	2,11 ± 0,24	NS
RVS (mmHg/l/min)	17,27 ± 1,41	13,83 ± 1,46	P < 0,01
RVP (mmHg/l/min)	1,20 ± 0,21	0,99 ± 0,15	NS
ITS (gm/bat/m ²)	62,50 ± 5,40	61,75 ± 6,64	NS
Vcf (cm/s)	1,14 ± 0,19	1,31 ± 0,17	NS
DFE (s)	0,29 ± 0,02	0,27 ± 0,02	P < 0,05
PSVE (w)	2,90 ± 0,19	3,57 ± 0,40	P < 0,05
VDFVE (ml)	124,96 ± 14,45	125,47 ± 10,82	NS
FE (%)	61,94 ± 10,81	63,29 ± 15,74	NS
RME (ml/s)	50,29 ± 5,76	57,71 ± 4,75	P < 0,05
	275,14 ± 14,96	336,28 ± 25,86	P < 0,005

Resultados e discussão

Entre todos os dados obtidos, em ambos os grupos, antes e após a administração de nife-

dipina, apenas 5 se alteraram, durante a ação da droga, de forma estatisticamente significante, tanto em indivíduos normais quanto em pa-

cientes com cardiopatia isquêmica (tabela I e II).

As alterações acima mencionadas corresponderam a um acréscimo do índice cardíaco (IC), na frequência cardíaca (FC) e na razão média de ejeção (RME), concomitantes com a diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) e da duração da fase de ejeção (DFE). O comportamento individual e médio de todos os casos estudados está graficamente expresso nas figuras 1 e 2. Esses resultados são compatíveis com achados de outros autores, em condições diversas de estudo ¹⁰.

Por outro lado, as alterações induzidas pela ação da nifedipina sugerem que a elevação do nível de desempenho

do coração expressa, principalmente, por aumento de seu débito, tenha sido conseqüente de uma possível resposta adrenérgica reflexa ⁷, suficiente para contrabalançar o efeito inotrópico negativo da droga, mas incapaz de opor-se, de forma completa, à redução imposta à pós-carga oferecida ao ventrículo esquerdo.

Três das variáveis estudadas modificaram-se apenas no grupo II. Essas três variáveis, índice sistólico (IS), potência sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) e fração de ejeção (FE), sofreram um incremento médio significativo.

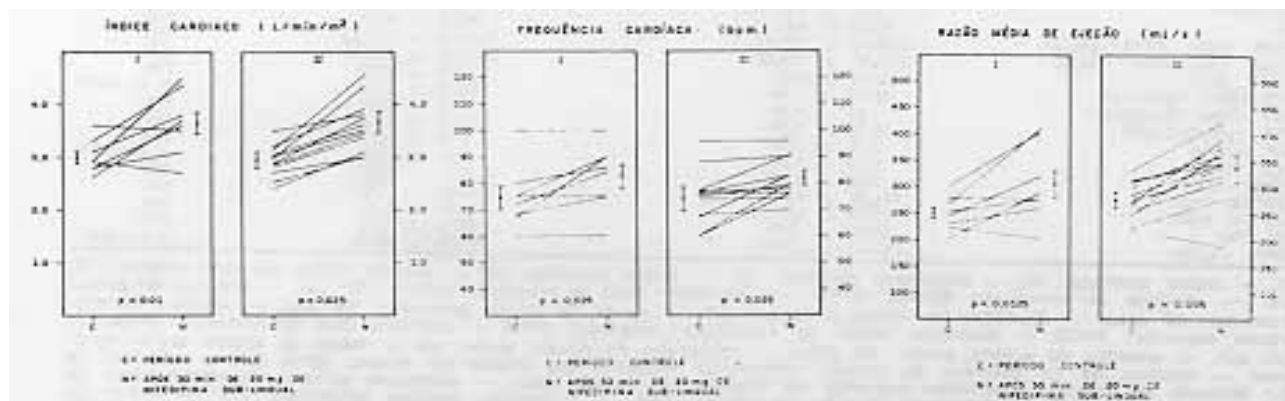


Fig. 1 - Comportamento individual e médio (a) do índice cardíaco (IC), (b) da frequência cardíaca (FC) e (c) da razão média de ejeção do ventrículo esquerdo (RME), nos dois períodos de estudo em ambos os grupos.

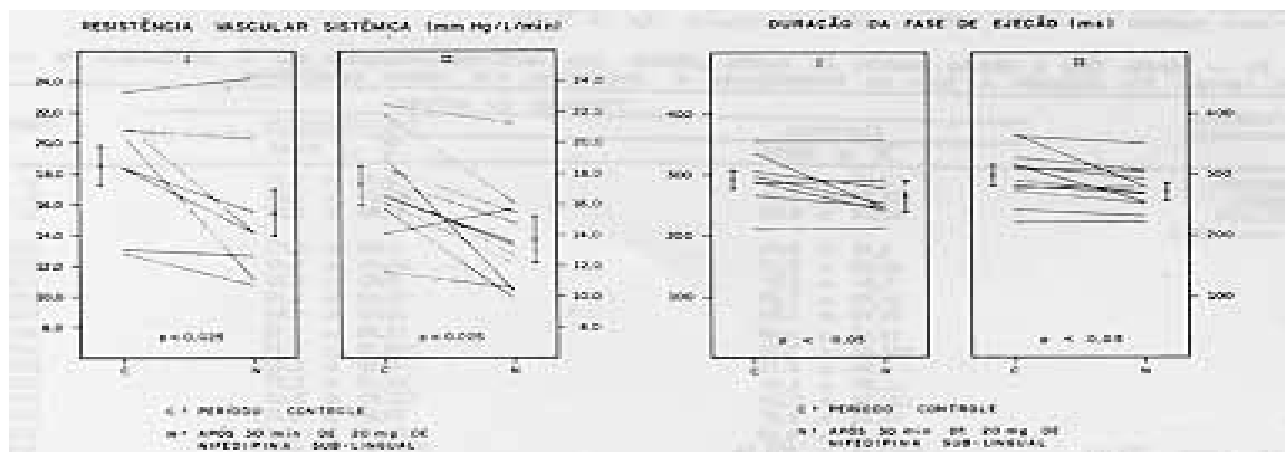


Fig. 2 - Comportamento individual e médio (a) da resistência vascular sistêmica (RVS) e (b) da duração da fase de ejeção (DFE), nos dois períodos de estudo, em ambos os grupos.

As variações referidas podem ser verificadas nas tabelas I e II e na figura 3, na qual o comportamento individual e médio de todos os casos pode ser analisado.

A explicação mais plausível para o acima exposto foi a ocorrência de uma melhora na sinergia da contração do ventrículo esquerdo, na vigência de ação da nifedipina, na maioria dos casos com CI. Essa interpretação encontra apoio na observação em todos os casos nos quais aquelas três variáveis se elevaram durante o uso da nifedipina, de evidente melhora da motilidade de um ou mais segmentos

das paredes miocárdicas ventriculares, antes consideradas cineticamente deficientes.

A dedução que parece lógica em decorrência dessa observação é a de que a nifedipina proporcionou um acréscimo do fluxo coronário para regiões previamente mal irrigadas do miocárdio ventricular, melhorando assim sua capacidade contrátil. Essa conclusão pode ser respaldada por trabalhos realizados por outros autores, tanto em animais ¹¹ como no homem ¹².

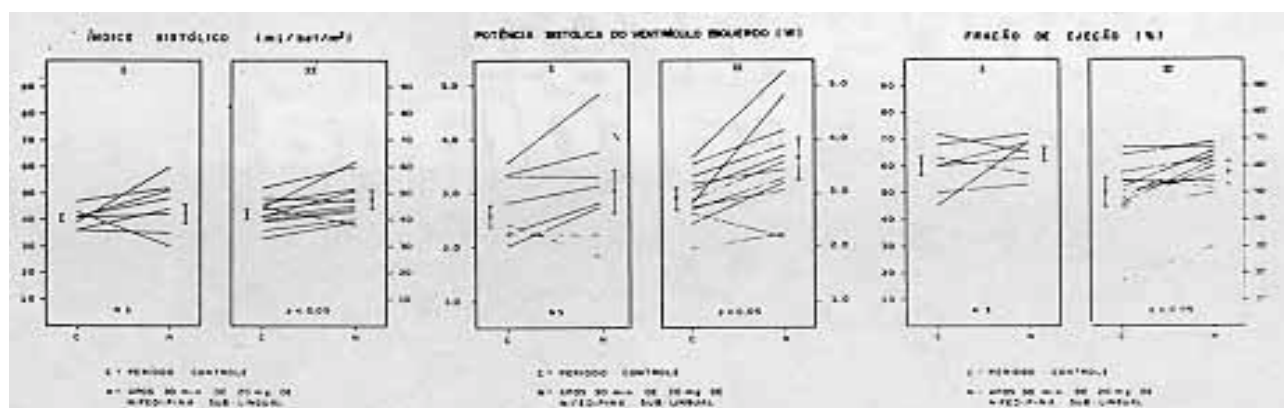


Fig. 3 - Comportamento individual e médio (a) do índice sistólico (IS), (b) da potência sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) e (c) da fração de ejeção (FE), nos dois períodos de estudo, em ambos os grupos.

Summary

Twenty individuals were submitted to right and left-heart catheterization and cineangiocardiology for diagnostic purposes. As soon as the initial studies were completed, eight of them were found to be normal (three females and five males; mean age $50,67 \pm 2,93$ SEM years) and twelve were found to have ischemic heart disease (IHD) with severe atherosclerotic obstructive lesions in at least two important coronary arteries (one female and eleven males; mean age $48,28 \pm 2,26$ SEM years).

Immediately after the diagnostic procedures were completed, all cases received 20 mg of nifedipine sublingually.

The same data obtained during control period and used for the diagnosis were repeated at least 30 minutes after the administration of the drug.

Statistically significant changes were observed in normal individuals (mean \pm SEM) as follows: cardiac index (CI) changed from $3,00 \pm 0,11$ to $3,66 \pm 0,21$ l/min/m², $p < 0,01$; heart rate (HR) from $74,63 \pm 4,22$ to $82,50 \pm 4,33$ bpm, $p < 0,025$; mean ejection rate (MER) from $251,37 \pm 11,20$ to $304,67 \pm 25,12$ ml/s, $p < 0,01$; systemic vascular resistance (SVR) from $18,55 \pm 1,36$ to $15,31 \pm 1,66$ mm Hg/l/min, $p < 0,025$; and the duration of ejection time (DE) from $0,29 \pm 0,02$ to $0,26 \pm 0,02$ s, $p < 0,025$.

In patients with statistically significant IHD recorded changes (mean \pm SEM) between the two periods of study were as follows: CI changed from 2.92 ± 0.13 to 3.65 ± 0.21 l/min/m², $p < 0.002$; HR from 73.75 ± 4.55 to 82.00 ± 8.70 bpm, $p < 0.025$; MER from 275.14 ± 14.94 to 336.28 ± 25.85 ml/s, $p < 0.005$; systolic index (SI) from 42.38 ± 2.20 to 47.63 ± 3.30 ml/beat/m², $p < 0.05$; ejection fraction (EF) from 50.29 ± 5.39 to $57.71 \pm 4.44\%$, $p < 0.05$; SVR from 17.27 ± 1.32 to 13.83 ± 1.36 mm Hg/l/min, $p < 0.01$, DE from 0.29 ± 0.02 to 0.27 ± 0.02 s, $p < 0.05$, and left-ventricular stroke power (LVSP) from 2.901 ± 0.19 to 3.565 ± 0.398 watts, $p < 0.05$.

These results suggests that the net acute effects of nifedipine does not show any negative inotropic action, in both groups. The most clear effect was an improvement in cardiac performance, in IHD patients, as could be seen

from the significant increases in SI, LVSP and EFP. Since this fact was coincidental with an improvement in synergy of contraction, as observed during left-ventriculography in patients with IHD who presented, before nifedipine, hypokinetic areas in their left ventricular walls, we may conclude that the main effect in nifedipine in this study was its vasodilator action on coronary arteries increasing the coronary blood flow to previously ischemic myocardial areas.

REFERÊNCIAS

- Zelis, R. F.; Schroeder, J. S. -, eds. -Calcium, calcium antagonists, and cardiovascular disease. Chest, 78: 121, 1980. Symposium.
- Faraco, E. Z. - Bloqueadores da entrada de cálcio no tratamento de afecções cardiovasculares. Rev. HCPA -Fac. Med. UFRGS, 1: 9, 1981.
- Zelis, R. F. - Calcium entry blockers in cardiologic therapy. Hosp. Prac., 16: 49, 1981.
- Zelis, R. F., Flaim, S. F. - "Calcium influx blockers" and vascular smooth muscle: do we really understand the mechanism? Am Int. Med. 94: 124, 1981.
- Maseri, A.; L'Abbate, A.; Chierchia, S. et al. - Significance of spasm in the pathogenesis of ischemic heart disease. Am. J. Cardiol. 44: 788, 1979.
- Antman, E. M.; Stone, P. H; Muller, J. M; Braunwald, E. - Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I: basic and clinical electrophysiologic effects. Ann. Int. Med. 83: 875, 1980.
- Stone, P. H.; Antman, E. M; Muller, J. M; Braunwald, E. - Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part II. hemodynamic effects and clinical applications. Ann. Int. Med. 93: 886, 1980.
- Braunwald, E. - Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N. Eng. J. Med. 307: 1618, 1982.
- Manfroi, W. C.; Freitas, F. M. - Ação da nitroglicerina sobre a circulação e sobre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com comprometimento anátomo-funcional do miocárdio ventricular. Arq. Bras. Cardiol. 39: 315, 1982.
- Ludbrook, P. A.; Tiefenbrunn, A. J.; Sobel, B. E. - Influence of nifedipine on left ventricular systolic and diastolic function. Relationship to manifestations of ischemia and congestive failure. Am. J. Med. 71: 683, 1981.
- Bacher, R. J.; Tockman, B. A. Effect of nitroglycerin and nifedipine on subendocardial perfusion in the presence of a flow-limiting coronary stenosis in the awake dog. Circ. Res. 50: 678, 1982.
- Engel, H. J.; Lichtlen, P. R. - Beneficial enhancement of coronary blood flow by nifedipine. Comparison with nitroglycerin and beta blocking agents Am. J. Med. 71: 658 1981.