

## Avaliação radioisotópica e fonomecanocardiográfica dos efeitos do propranolol e pindolol sobre a função ventricular esquerda em portadores de hipertensão arterial sistêmica

*Roque Marcos Savioli, Felício Savioli Neto, Eduardo Villaça Lima, Gilberto Alonso, Luiz Roberto Fernandes Martins, Ermelindo Del Nero Jr*

---

*Foram estudados, sob o ponto de vista fonomecanocardiográfico e radioisotópico, 30 hipertensos de grau leve e moderado, sendo 18 do sexo masculino, com idade média de 41 anos.*

*Os pacientes foram divididos ao acaso em dois grupos: 15 receberam propranolol em dose média de 152 mg/dia (grupo 1) e 15, pindolol em dose média de 19 mg/dia (grupo 2). Os resultados do estudo comparativo entre a condição antes e ao final de 60 dias de observação demonstraram: a) diminuição significativa dos valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca, nos 2 grupos; b) diminuição significativa dos valores do débito (DC) e do índice cardíaco (IC), do volume (VS) e do índice sistólico (IS) e da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, nos pacientes do grupo 1 ( $p < 0,05$ ); c) alongamento do período de pré-ejeção corrigido (PPEc), encurtamento do período de ejeção corrigido (PEc) e aumento do quociente sistólico (QS) nos pacientes do grupo 1 ( $p < 0,05$ ); d) aumento dos valores da resistência periférica total (RPT) nos pacientes do grupo 1 ( $p < 0,05$ ); e) ausência de variação dos valores do DQ IC, FE, PPE, PE, QS nos pacientes do grupo 2; f) aumento significativo dos valores do VS, IS nos pacientes do grupo 2 ( $p < 0,05$ ) e g) diminuição dos valores da RPT no grupo 2 ( $p < 0,05$ ).*

*Discutem-se os possíveis mecanismos de ação anti-hipertensiva dos dois betabloqueadores, ressaltando a ação depressora sobre a função cardíaca demonstrada pelo propranolol e os efeitos do pindolol sobre a circulação periférica.*

---

Desde 1964, quando Prichard e Gillan descreveram os efeitos anti-hipertensivos do propranolol, diversos bloqueadores beta-adrenérgicos têm sido utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, embora não se conheça ainda, com precisão, o mecanismo da ação anti-hipertensiva desses medicamentos<sup>1,2</sup>.

Alguns autores admitem que os beta-bloqueadores atuam sobre os barorreceptores aórticos e carotídeos, adaptando as respostas dessas estruturas a níveis menos elevados de pressão arterial. Outros atribuem a ação anti-hipertensiva dessas drogas à diminuição do débito cardíaco, conseqüente à redução da contratilidade da fibra miocárdica provocada pelo bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos do coração. Deve-se mencionar ainda o efeito anti-hipertensivo relacionado com a ação dos beta-bloqueadores adrenérgicos sobre o sistema nervoso central, sua influência sobre a secreção da renina e a

inibição da transmissão adrenérgica ao nível pré-sináptico, fatores que podem influenciar a redução das cifras elevadas da pressão arterial sistêmica<sup>1-2</sup>.

Admite-se que o propranolol, substância desprovida de ação seletiva sobre os receptores beta adrenérgicos do coração, apresenta evidente efeito antihipertensivo porque reduz o desempenho cardíaco através do bloqueio da atividade simpática dos efetores desse órgão. Outros betabloqueadores, dentre eles o pindolol, determinam redução dos níveis tensionais sistêmicos sem ocasionar bradicardia ou diminuição do débito cardíaco, como resultado, provavelmente, de sua ação simpatomimética intrínseca. Essa mesma propriedade seria responsável pela diminuição dos níveis da pressão arterial sistêmica, anormalmente elevados nos portadores de hipertensão arterial<sup>1-8</sup>.

A avaliação funcional do ventrículo esquerdo (VE) tem sido objeto de várias pesquisas, não exis-

tido ainda um método ideal para medir, de modo sensível e específico, as variações do estado inotrópico do coração e do mecanismo de Frank Starling, principais determinantes do desempenho dessa câmara cardíaca<sup>7-12</sup>.

Vários métodos invasivos e não invasivos têm sido propostos para a análise das alterações do desempenho miocárdico. Dentre eles, dada a boa correlação com os dados obtidos pelo cateterismo cardíaco, destacam-se: a determinação dos intervalos sistólicos fonomecanocardiográficos e a cineventriculografia radioisotópica<sup>13-19</sup>.

O propósito da presente investigação foi analisar os efeitos da administração oral do propranolol e do pindolol sobre o desempenho do VE em portadores de hipertensão arterial sistêmica primária de grau leve e moderado, através do estudo das alterações das variáveis fonomecanocardiográficas e da ventriculografia radioisotópica.

## Material e métodos

Foram selecionados 30 portadores de hipertensão arterial sistêmica primária de grau leve ou moderado (18 do sexo masculino), com idades entre 24 e 60 anos (média 41 anos), que nos últimos 30 dias não haviam recebido qualquer tipo de droga anti-hipertensiva. Todos apresentavam, por ocasião do exame inicial, níveis de pressão arterial sistólica maiores que 150 mmHg e de pressão arterial diastólica acima de 100 mmHg, valores esses obtidos através de esfigmomanômetro, em três determinações, estando o paciente em posição dorsal horizontal e após repouso de 30 min na sala de exame.

Realizados os exames clínicos iniciais (condição A), os integrantes do presente estudo foram divididos em dois grupos: grupo 1, composto por 15 pacientes que receberam propranolol em doses de 80 a 240 mg/dia (média 159 mg) e grupo 2, integrado por 15 doentes a quem se administrou pindolol, em doses de 10 a 30 mg/dia (média 19 mg).

A seguir, os integrantes dos dois grupos foram examinados quinzenalmente para ajuste das doses, com o objetivo de obter níveis de pressão próximos dos normais, tendo sido a última avaliação clínica realizada 60 dias após a data inicial do estudo (condição F).

Nas condições A e F, em todos os pacientes, foram realizados traçados fonomecanocardiográficos por meio de um polígrafo 4568 C da Hewlet Packard. Para captação dos ruídos cardíacos utilizou-se o dispositivo "transducer" 21050 A e para o registro do pulso carotídeo o "transducer" 1280 C, dessa mesma firma, sempre com velocidade de inscrição de 100 mm/s.

Quanto aos traçados fonomecanocardiográficos, foram utilizados os seguintes canais de registro: o 1º, para frequências entre 200 e 2.000 ciclos/s; o 2º, para frequências entre 100 e 2.000 ciclos/s. O pulso carotídeo foi registrado no 3.º canal e o traçado de referência eletrocardiográfica, no 4º canal, em derivação do plano frontal que exibisse

ondas Q evidentes.

Os exames radioisotópicos foram realizados, nas duas condições de estudo, por meio de gama câmara Searle LFOV e colimador para baixas energias e de canais paralelos ("all purpose"), tendo sido obtidas imagens na posição oblíqua anterior esquerda a 45°, bem como na posição oblíqua anterior e oblíqua posterior esquerda a 30°. Acoplado à gama câmara, um computador da "Digital Equipment Corporation" armazenava os dados obtidos durante os exames através de sincronizador "Brattle" de sístoles e diástoles. O processamento dos informes foi feito por meio de um programa especial.

Os exames foram realizados sempre no período matinal, administrando-se por via venosa 1 mg de pirofosfato estânico 30 min antes da administração de 20 mCu de tecnécio 99m (sob a forma de pertecnetato), para marcar as hemácias.

Foram estudadas as seguintes variáveis, nas duas condições de observação: a) pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD); b) frequência cardíaca (FC); c) índice cardíaco (IC) e débito cardíaco (DC); d) volume sistólico (VS) e índice sistólico (IS); e) fração de ejeção do VE (FE); f) sístole eletromecânica total do VE corrigido para a FC (QB2C); g) período de ejeção do VE corrigido para a FE (PE,); h) período de pré-ejeção do VE corrigido para a FC (PPE,); i) quociente sistólico (QS), relação entre as durações do PPE e do PE do VE; e j) resistência periférica total, obtida por meio da fórmula:  $RPT = PAM/DC$ .

O tratamento estatístico consistiu no teste da hipótese de que as médias das variáveis são iguais nas duas condições de investigação nos dois grupos estudados, considerando-se as medidas não independentes. Recorreu-se à distribuição "t" de Student, adotando-se sempre como nível de significância 0,05.

## Resultados

Os dados fonomecanocardiográficos obtidos nos pacientes de grupo 1 revelaram ausência de variação significativa para QB C, diminuição dos valores de P<sub>EC</sub> e aumento significativo<sup>2</sup> de FPE e de QS (tab. I).

No grupo 2, entretanto, não se observaram alterações significativas nos valores das variáveis fonomecanocardiográficas estudadas (tab. II).

Os dados radioisotópicos obtidos nos pacientes do grupo 1 mostraram diminuição significativa das variáveis estudadas (tab. III). No grupo 2, no entanto, ocorreu aumento significativo nos valores de VS e do IS (tab. IV e fig. 1) e ausência de alterações dos demais valores, inclusive DC (fig. 2).

A frequência cardíaca diminuiu significativamente nos dois grupos estudados (tabelas V e VI), enquanto que a resistência periférica aumentou significativamente nos pacientes do grupo 1 (tab. V) e diminuiu nos do grupos 2 (tab. VI e fig. 3).

efeito de propranolol e pindolol

Os valores da pressão arterial média diminuiram significativamente nos dois grupos estudados (tab. V e VI e fig. 4).

**Tabela I - Médias, desvios-padrão e valores da estatística “t” de Student das variáveis fonomecanocardiográficas estudadas nas duas condições de investigação nos pacientes do grupo 1.**

Variável	Condição	$\bar{X}$	Sx	t
QB <sub>2</sub> C	A	554,00	20,00	0,57
	F	556,53	22,02	
PEC	A	407,07	24,66	3,82*
	F	389,47	19,57	
PPEc	A	148,00	14,05	6,12*
	F	165,73	10,10	
QS	A	0,397	0,058	7,73*
	F	0,497	0,057	

A - condição inicial; F - condição final; PPEc - período de pré-ejeção corrigido; PEC - período de ejeção corrigido; QB<sub>2</sub>C - sístole eletromecânica total corrigida; QS - quociente sistólico; S - desvio-padrão; X - média; \* diferenças estatisticamente significativas.

**Tabela II - Médias, desvios-padrão e valores da estatística “t” de Student das variáveis fononecanocardiográficas estudadas nas duas condições de Investigação, nos pacientes do grupo 2.**

Variável	Condição	$\bar{X}$	Sx	t
QB <sub>2</sub> C	A	551,33	18,22	0,31
	F	553,47	28,56	
PEc	A	400,87	18,64	0,16
	F	401,73	19,92	
PPEc	A	150,47	11,28	0,41
	F	151,80	15,72	
QS	A	0,431	0,060	1,24
	F	0,415	0,046	

A - condição inicial; F - condição final; PEc - período de ejeção corrigido do VE; PPEc - período de pré-ejeção corrigido do VE; QB<sub>2</sub>C - sístole eletromecânica total corrigida do VE; QS - quociente sistólico; S - desvio-padrão; x - média.

**Tabela III - Médias, desvios-padrão e valores da estatística “t” de Student das variáveis radioisotópicas estudadas nas duas condições de Investigação nos pacientes do grupo 1.**

Variável	Condição	x	Sx	t
FE	A	66,33		12,44*
	F	52,33	7,55	
VS	A	71,36	10,81	8,29*
	F	50,26	7,69	
DC	A	5,49		11,58*
	F	2,82	0,55	
IC	A	3,10	0,73	11,00*
	F	1,62	0,42	
IS	A	39,82	8,18	8,44*
	F	28,10	6,52	

A - condição inicial; F - condição final; DC - débito cardíaco; FE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC - índice cardíaco; VS - volume sistólico; S - desvio padrão; x - média; \* diferenças estatisticamente significativas.

## Discussão

A cineventriculografia radioisotópica, obtida pela administração intravenosa de tecnécio - 99m (marcando hemácias), tem sido considerada importante para a avaliação funcional do ventrículo esquerdo, pois fornece

**Tabela IV - Médias, desvios-padrão e valores da estatística “t” de Student das variáveis radioisotópicas estudadas nas duas condições de investigação nos pacientes do grupo 2.**

Variável	Condição	$\bar{X}$	Sx	t
FE	A	59,07	5,92	0,83
	F	59,80	6,39	
IS	A	77,26	15,81	2,55*
	F	81,54	18,57	
DC	A	5,33	1,07	0,57
	F	5,42	1,28	
IC	A	3,02	0,69	1,12
	F	3,11	0,76	
IS	A	430,96	9,17	2,84*
	F	46,79	11,58	

A - condição inicial; F - condição final; DC - débito cardíaco; FE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC - índice cardíaco; vs - volume sistólico; S - desvio padrão; X - média; \* diferenças estatisticamente significativas.

**Tabela V - Médias, desvios-padrão e valores da estatística “t” de Student dos valores da pressão arterial média (PAM), resistência periférica total (RPT) e frequência cardíaca (FC) obtidas nas duas condições de Investigação nos pacientes do grupo 1.**

Variável	Condição	$\bar{X}$	Sx	t
PAM	A	131,77	8,06	12,15*
	F	105,33	4,14	
RPT	A	25,25	7,04	8,13*
	F	38,68	7,72	
FC	A	79,47	11,67	14,59*
	F	57,60	6,58	

A - condição inicial; F - condição final; S - desvio padrão; X - média; \* diferenças estatisticamente significativas.

**Tabela VI - Médias desvios-padrão e valores da estatística “t” de Student, dos valores da pressão arterial (PAM), resistência total (RPT) e frequência cardíaca (FC) obtidas nas duas condições de Investigação nos pacientes do grupo 2.**

Variável	Condição	$\bar{X}$	Sx	t
PAM	A	129,51	9,04	11,25*
	F	104,77	7,94	
RPT	A	25,24	5,50	6,44*
	F	20,50	5,97	
PC	A	69,93	7,29	3,04*
	F	65,87	6,57	

A - condição inicial; F - condição final; S - desvio padrão; X - média; \* diferenças estatisticamente significativas.

dados valiosos sobre as modificações da FE dessa câmara, bem como sobre os valores do VS e do IS, DC e IC<sup>16-19</sup>.

A determinação dos intervalos sistólicos fonomecanocardiográficos do VE, por sua vez, dada boa correlação com as variáveis hemodinâmicas indicativas da função ventricular esquerda obtidas através do cateterismo, vem ganhando destaque como método não-invasivo para a detecção das modificações do desempenho ventricular esquerdo<sup>13-15</sup>.

Deve se salientar que esses dois procedimentos têm sido considerados importantes para a análise da função ventricular esquerda global, porque não utilizam determinações planimétricas para a obtenção de seus valores, demonstrando a independência de seus achados com as formas geométricas assimi-

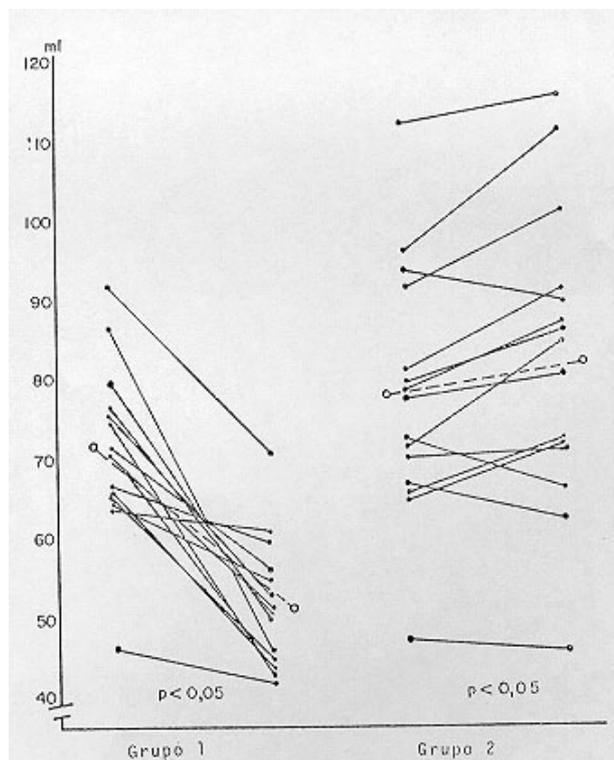


Fig. 1 - Representação gráfica dos valores individuais (linhas cheias) e da média de valores (linhas tracejadas) do volume sistólico nas duas condições de observação para os pacientes dos grupos 1 e 2.

das pelos ventrículos nas diferentes afecções cardíacas<sup>13-19</sup>.

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica sofreu grandes modificações nas últimas décadas, graças ao aparecimento de novos medicamentos anti-hipertensivos. Assim, com a introdução dos betabloqueadores, surgiram novas possibilidades de controle de níveis da pressão arterial sistêmica.

O mecanismo da ação dos bloqueadores beta adrenérgicos na hipertensão arterial sistêmica, no entanto, ainda não está totalmente esclarecido. É provável que o efeito anti-hipertensivo desses medicamentos seja o resultado de sua atividade sobre os sistemas pressores do organismo, bloqueando a secreção da renina pelo rim, reduzindo a intensidade dos impulsos simpáticos que atuam sobre o coração e vasos, através do mecanismo central, ou, ainda, inibindo a transmissão adrenérgica a nível pré-sináptico. Além disso, acredita-se que essas drogas atuam sinergicamente com os sistemas hipotensores fisiológicos do organismo, estimulando os sistemas que liberam as prostaglandinas e prostacilinas<sup>1</sup>.

Atualmente, drogas betabloqueadoras que apresentam propriedades distintas têm sido utilizadas. Assim, elas diferem entre si por sua ação estabilizadora da membrana, atividade simpaticomimética intrínseca (ASI), potência de ação, cardiosseletividade e lipossolubilidade<sup>1-8</sup>.

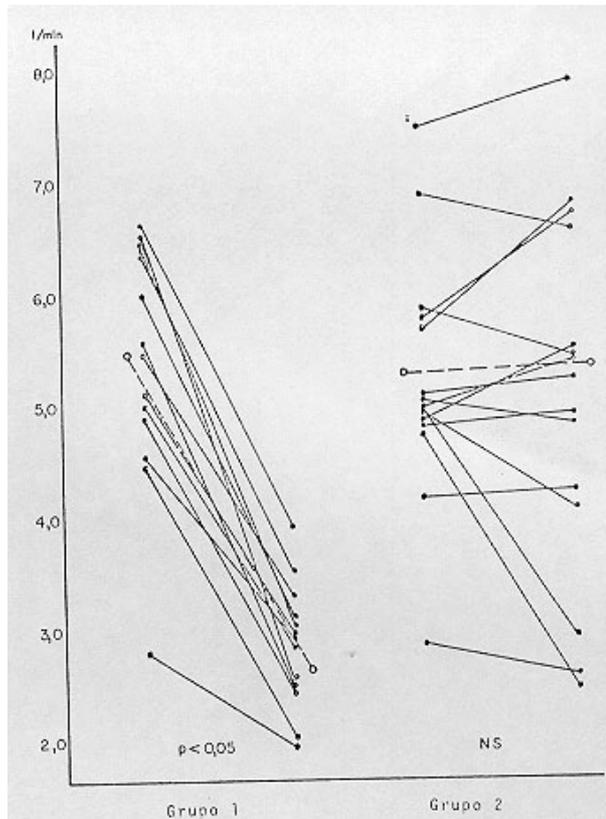


Fig. 2 - Representação gráfica dos valores individuais (linhas cheias) e médias (linhas tracejadas) do débito cardíaco, nas duas condições de observação para os pacientes dos grupos 1 e 2.

Opiniões controversas existem a respeito dessas propriedades e de sua importância clínica, havendo, no entanto, consenso quanto à eficácia clínica dos betabloqueadores no controle da hipertensão arterial sistêmica<sup>1,8</sup>.

Alguns betabloqueadores, no entanto, como o pindolol, possuem ação simpaticomimética intrínseca, ou seja, determinam o aparecimento de agonismo parcial no receptor beta-adrenérgico. Assim, o pindolol causa moderada estimulação simpática, ao mesmo tempo que exerce efeito bloqueador adrenérgico<sup>20-25</sup>.

A ocorrência de ASI ainda é assunto de estudo, pois é curioso como um produto pode, simultaneamente, bloquear e estimular o receptor! Esse fenômeno tem sido teoricamente explicativo admitindo-se que as moléculas desses medicamentos pertencem a uma classe intermediária de compostos, os agonistas parciais, que bloqueiam determinados sítios dos receptores beta adrenérgicos, enquanto estimulam outros<sup>20-25</sup>.

No presente estudo, após a administração do propranolol ocorreram alterações das variáveis fonomecanocardiográficas e dos dados radioisotópicos, indicando o aparecimento de diminuição do desempenho ventricular esquerdo, redução da FC e au-

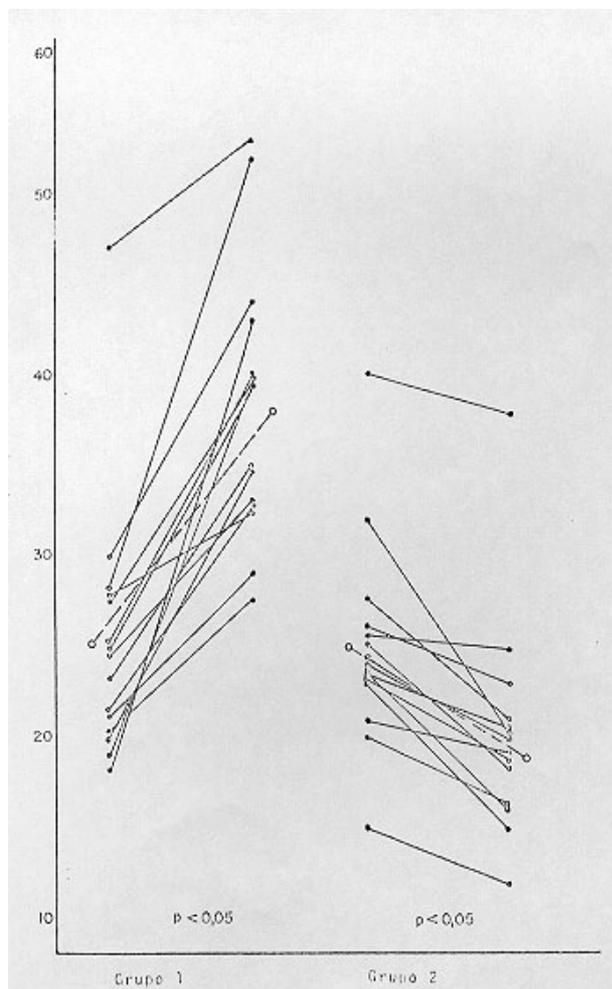


Fig. 3 - Representação gráfica dos valores individuais (linhas cheias) e médias (linhas tracejadas) da resistência periférica total nas duas condições de observação para os pacientes dos grupos 1 e 2.

mento dos valores da RPT. Esses resultados estão de acordo com os da literatura e comprovam o efeito bloqueador do propranolol sobre os receptores beta-adrenérgicos do coração e da circulação periférica, ocasionando redução dos valores da pressão arterial sistêmica provavelmente em consequência de ação depressora sobre a contratilidade cardíaca<sup>1-8</sup>.

Após a administração do pindolol, no entanto, não houve variação significativa dos valores do QS e da FE do VE, variáveis relacionadas com o desempenho dessa câmara. O VS, entretanto, aumentou significativamente, enquanto que a FC e a RPT demonstraram valores significativamente menores após a administração da referida substância. É provável que a atividade simpaticomimética intrínseca do pindolol seja a responsável por esses resultados. Assim, pode se admitir que esse medicamento atua a nível de circulação periférica ocasionando redução dos níveis da pós-carga imposta ao ventrículo, em consequência de provável estimulação  $\beta_2$

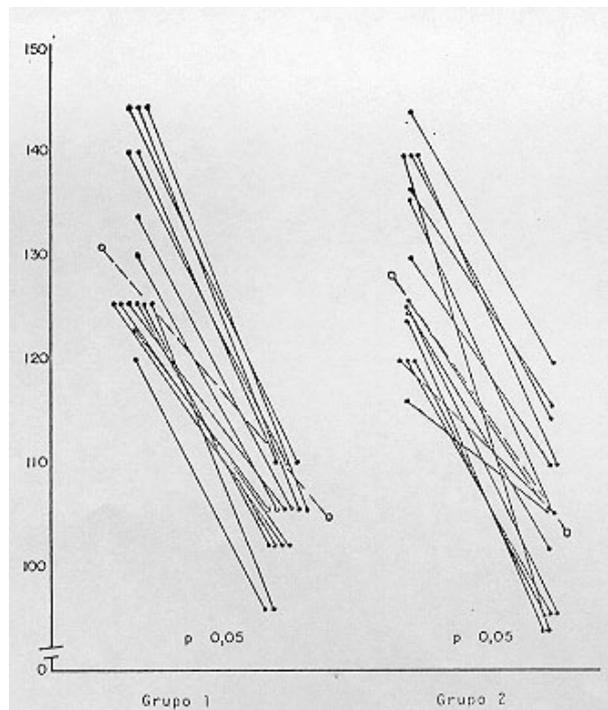


Fig. 4 - Representação gráfica dos valores individuais (linhas cheias) e médias (linhas tracejadas) da pressão arterial média, nas duas condições de observação para os pacientes dos grupos 1 e 2.

adrenérgica. Dessa forma, com a administração dessa droga, ocorreria redução dos níveis de pressão arterial sistêmica, como consequência de diminuição da RPT. Esse efeito provavelmente seria capaz de compensar a depressão de  $\beta$  que ocorre ao nível dos átrios e dos ventrículos, refletindo a ausência de modificação das variáveis relacionadas com o desempenho do VE, ou seja, do QS, do DC e da FE dessa câmara.

Estudos experimentais corroboram esses achados, admitindo também a ação estimulante do  $\beta_2$  do pindolol na circulação periférica, como consequência de sua ASI<sup>23,25</sup>.

Deve se frisar que, no presente estudo, foram observados somente indivíduos com função ventricular esquerda normal. Nos portadores de comprometimento miocárdico, no entanto, não se pode afirmar com segurança a ausência de efeito depressor do pindolol sobre a função ventricular. Assim sendo, o efeito vasodilatador periférico desse medicamento, que em indivíduos normais procura contrabalançar o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos do coração ( $\beta_1$ ), pode ser sobrepujado por esse último, ocasionando redução do desempenho do VE. Tendo em vista essas considerações, é provável que o emprego dos bloqueadores beta-adrenérgicos com ASI deva ser feito com cautela nos casos que apresentam sinais definidos de dano miocárdico.

Assim, nossos resultados permitem afirmar que tanto o propranolol como o pindolol reduzem significativamente os valores da pressão arterial sistê-

mica. O propranolol, no entanto, demonstrou nítida ação depressora sobre a função ventricular esquerda, enquanto o pindolol não diminuiu o desempenho dessa câmara.

### Summary

Thirty hypertensive patients, eighteen of them males, (mean age 41 yrs), with mild and moderate hypertension were studied using phonomechanocardiographic (FMCG) and radioisotopic (RD methods. After an initial clinical evaluation, the patients were divided in two groups: fifteen patients received propranolol (group I) at a mean dosage of 152 mg/day and fifteen received pindolol (group II) at a mean dosage of 19 mg/day.

Results of the comparative study between situations A (before) and F (after 60 days of therapy) showed: a) a significant decrease in mean arterial pressure and heart rate for both groups; b) a significant decrease in the values of cardiac output (DC) and cardiac index (IC), stroke volume WS), systolic index (IS) and ejection fraction WE) of the left ventricle, for group I patients ( $p < 0.05$ ); c) lengthening of the corrected pre-ejection period (PPEO), a shortening of the corrected left ventricle ejection time (PEO) and an increase in the pre-ejection period/left ventricle ejection time ratio (QS) in group I patients ( $p < 0.05$ ); d) increase in values of the total peripheral resistance (RPT) in group I patients ( $p < 0.05$ ); e) no change in values of cardiac output (DC), cardiac index (IC), ejection fraction (FE), pre-ejection period (PPEO), left ventricle ejection time (PE) and pre-ejection period/left ventricle ejection time ratio (QS) in group II patients; f) a significant increase in stroke volume WS) and systolic index (IS) values in group II patients ( $p < 0.05$ ); g) a significant decrease in total peripheral resistance (RPT) in group II patients ( $p < 0.05$ ). The authors discuss the possible mechanism of antihypertensive action for the two betablocking agents, stressing the negative inotropic ventricular action of propranolol and pindolol affects on the peripheral circulation, relating them to its intrinsic sympathomimetic activity.

### Referências

- Durão, V. - Bases farmacológicas da utilização dos bloqueadores adrenérgicos beta na terapêutica da hipertensão arterial. *Acta Med. Port.* 1: 117, 1979.
- Frishman, W. F. - Pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties. In: Frishman, W. F. - *Clinical Pharmacology of the beta-adrenoceptor blocking drugs.* Appleton - Century - Crofts, New York, 1980.
- Maragno, L.; Dorigo, P.; Ferrari, M. - Los betabloqueadores tras veinte años de estudios y aplicaciones. *Rev. Lat. Cardiol.* 2: 99, 1981.
- Durão, V.; Prata, M. M.; Gonçalves, L. M. P. - Modification of antihypertensive effect of beta-adrenoceptor - blocking agents by inhibition of endogenous prostaglandin synthesis. *Lancet*, 12: 1005, 1977.
- Tarazi, R. C.; Dustan, H. D. - Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implication of long term hemodynamic variations. *Am. J. Cardiol.* 29: 633, 1972.
- Hansson, I.; Svensson, A.; Gudbrandsson, I.; Sivertsson, R. - Treatment of hypertension with beta-blockers with and without intrinsic sympathomimetic activity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5 (suppl. 1): S 26, 1983.
- Prichard, B. N. C. - Beta-adrenoceptor blocking agents in the management of hypertension. *Cardiology*, 64 (suppl. 1): 44, 1979.
- Clark, B. J. - Beta-adrenoceptor blocking agents: Are pharmacologic differences relevant? *Am. Heart J.* 24: 226, 1972.
- Parmley, W. W.; Chuck, L.; Yeatman, L. - Comparative evaluation and sensibility of isometric indices of contractility. *Am. J. Physiol.* 228: 500, 1975.
- Escudero, E.; Moreyra, A.; Ivelo, C.; Fardani, H.; Ancolani, H. E. - Contratilidad miocárdica: Análisis experimental de diversos índices propuestos *Acta. Physiol. Lat. Amer.* 13: 295, 1973.
- Ross Jr., J.; Sobel, B. E. - Regulation of cardiac contraction. *Ann. Rev. Physiol.* 34: 47, 1972.
- Sonnenblik, E. H.; Parmley, W. W.; Urschel, C. W.; Brutsaert, D. L. - Ventricular function: Evaluation of myocardial contractility in man. *G. Ital. Cardiol.* 2: 595, 1972.
- Lewis, R. P.; Rittgers, S. E.; Forster, W. F.; Boudoules, H. - A critical review of the systolic time intervals. *Circulation*, 37: 146, 1977.
- Weissler, A. M.; Harris, W. S.; Schoenfeld, C. D. - Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, 37: 149, 1968.
- Del Nero Jr., E.; Sauaia, N.; Papaleo Netto, M.; Tuppy, G.; Rangel, F. A.; Nassif, M.; Diamant, J.; Tranches, J. - Parâmetros sistólicos fonomecanocardiográficos do ventrículo esquerdo em indivíduos normais: padronização em repouso, após o exercício e durante a inalação de nitrito de amilo. *Arq. Bras. Cardiol.* 27: 69, 1974.
- Savioli, R. M. - Cineventriculografia radioisotópica: Método para a avaliação da função ventricular esquerda em repouso durante o esforço. *Arq. Bras. Cardiol.* 38: 159, 1982.
- Bodenheimer, M. M.; Bamka, V. S.; Helfant, R. H. - Nuclear cardiology. 1: Radionuclide angiographic assessment of left ventricular contraction: Uses, limitation and future directions. *Am. J. Cardiol.* 45: 661, 1981.
- Schelbert, H. R.; Verba, J. W.; Johnson, A. D.; Brock, G. W.; Alazraki, N. P.; Rose, F. J.; Ashburn, W. L. - Nontraumatic determination of left ventricular ejection fraction by radionuclide angiography. *Circulation*, 51: 902, 1975.
- Dehmer, J.; Lewis, S. E.; Hellis, L. D.; Twieg, D.; Falkoff, M.; Parkey, R. W.; Willersm, J. T. - Non-geometric determination of left ventricular volumes from equilibrium blood-pool scans. *Am. J. Cardiol.* 45: 245, 1981.
- Strobeck, J. E.; Frishman, W. F.; Sonnenblik, E. H. - The hemodynamic effects of pindolol in the treatment of systemic hypertension. *Cardiovascular Rev. Rep.* 3: 1844, 1982.
- Louis, W. J.; McNeill, J. J. -  $\beta$ -adrenoceptor blockin, drugs: The relevance of intrinsic sympathomimetic activity *Dr. J. Clin. Pharmac.* 13: 317S, 1982.
- Aellig, W. H. - Pindolol -  $\beta$ -adrenoceptor blocking in with partial agonist activity: Clinical pharmacological consideration. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13: 187S, 1982.
- Ohlsson, O. - Peripheral haemodynamic effects of pindolol. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13: 231S, 1982.
- Tsukeyama, Otsuka, K.; Higuma, K. - Effects of  $\beta$ -adrenoceptor antagonists on central haemodynamics in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13: 269S, 1982.
- Thulesius, O.; GJores, J. E.; Berlin, E. - Vasodilating properties of  $\beta$ -adrenoceptor blockers with intrinsic sympathemimetic activity. *Br. J. Clin. Pharmac.* 13: 229S, 1982.