

## EFEITOS AGUDOS DO DIPIRIDAMOL SOBRE O DESEMPENHO FUNCIONAL E SOBRE AS ALTERAÇÕES DA SINERGIA DE CONTRAÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA

SILVIA REGINA RIOS VIEIRA \*, WALDOMIRO CARLOS MANFROI \*\*

---

*O dipiridamol foi usado por via intravenosa lenta (5 min) na dose de 0,3 mg/kg de peso, durante estudo hemodinâmico e cineangiográfico, em 21 pacientes, 15 homens e 6 mulheres, com média de idade de  $52 \pm 9$  anos e diagnóstico de cardiopatia isquêmica aterosclerótica.*

*Foram estudados os índices do desempenho funcional do ventrículo esquerdo (VE) e a motilidade segmentar de suas paredes, quer em situação basal, quer aos 5 minutos após o uso do medicamento, verificando-se: 1) Aumento da velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil (V max.), do débito cardíaco (DC) e do volume sistólico (VS) ( $p < 0,05$ ); 2) Ausência de alterações estatisticamente significativas das demais variáveis estudadas, bem como na motilidade dos segmentos do miocárdio ventricular esquerdo.*

*Concluiu-se que: 1) O dipiridamol causou uma tendência a melhorar o desempenho do VE como músculo (considerando-se o aumento da V max) e como bomba (considerando-se o aumento do DC e VS), embora não tenha alterado os demais índices de avaliação do desempenho ventricular esquerdo; 2) O dipiridamol não alterou a sinergia de contração do miocárdio ventricular isquêmico.*

---

O dipiridamol, cujo precursor foi sintetizado pela primeira vez em 1951<sup>1</sup> e cujas propriedades farmacológicas foram descritas em 1959<sup>2</sup>, é classificado, genericamente, como droga vasodilatadora<sup>3</sup> e antiagregante plaquetária<sup>4</sup>.

Com base na atividade antiplaquetária, vem sendo usado por cardiologistas clínicos e cirurgiões em pacientes com cardiopatia isquêmica, visando a prevenir a progressão da aterosclerose coronária ou a trombose das pontes de safena aorto-coronárias<sup>5-17</sup>.

Com base na atividade vasodilatadora do medicamento, realizaram-se várias pesquisas em animais e homens para testar sua eficiência terapêutica em situações clínicas ou experimentais de isquemia miocárdica, mostrando resultados contraditórios. Enquanto alguns autores relataram melhora dos quadros isquêmicos<sup>18-23</sup> e redução das áreas de infarto<sup>26-29</sup>, outros mostraram manutenção ou acentuação das manifestações de isquemia miocárdica<sup>30-46</sup> e outros ainda chegaram a constatar redução do fluxo coronário

ou desvio do fluxo para as áreas não isquêmicas às custas da diminuição da perfusão das áreas comprometidas<sup>31,39,40,45-53</sup>.

Baseadas nessa ação preferencial sobre as áreas não isquêmicas, em detrimento das regiões com isquemia, alguns autores têm utilizado o dipiridamol como teste farmacológico para estudos experimentais e clínicos que visam a demonstrar a presença de áreas menos profundas<sup>52,54-65</sup>.

A despeito das várias pesquisas buscando avaliar seus efeitos como vasodilatador e antiadesivo plaquetário, poucos são os trabalhos que mostram os efeitos do dipiridamol sobre o desempenho funcional e a sinergia de contração do ventrículo esquerdo.

Encontramos na literatura alguns resultados discrepantes quanto às suas ações sobre a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo<sup>32,39,44,46,66-68</sup>, sobre o débito cardíaco<sup>39,46,52,58,66,68-72</sup> e sobre a primeira derivada de pressão em relação ao tempo<sup>32,39,44,46,49</sup>.

---

Trabalho realizado na Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. \* Aluna do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. \*\* Professor-Adjunto, Depto. de Medicina Interna, UFRGS. Médico da Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutor em Cardiologia pelo Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, UFRGS.

Encontramos ainda dois trabalhos experimentais, um deles relatando aumento da velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil em preparações isoladas do músculo cardíaco<sup>73</sup> e outro, referindo aumento da fração de ejeção de áreas não isquêmicas do músculo cardíaco<sup>28</sup>.

Além disso, ainda não foi adequadamente demonstrado se o possível efeito vasodilatador coronário do medicamento se acompanha, ou não, de melhora na sinergia de contração do miocárdio isquêmico, pois ainda não foram feitas experiências com esse objetivo, como as relatadas com a nitroglicerina e outros<sup>74-82</sup>.

Considerando-se que o dipiridamol tem sido freqüentemente utilizado em portadores de cardiopatia isquêmica como antiadesivo plaquetário e que suas ações sobre o desempenho funcional do ventrículo esquerdo isquêmico e sobre a motilidade segmentar de suas paredes ainda são pouco conhecidas, decidimos realizar a presente pesquisa com os seguintes objetivos: avaliar os efeitos agudos do dipiridamol sobre o desempenho funcional do ventrículo esquerdo como músculo e como bomba e sobre as alterações de sua sinergia de contração em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Vinte e sete pacientes com quadro clínico e eletrocardiográfico de cardiopatia isquêmica foram submetidos a estudo hemodinâmico e cineangiográfico com a finalidade de confirmação diagnóstica e orientação terapêutica. Desses, seis pacientes foram excluídos do estudo, quatro por apresentarem coronárias normais e dois por terem desenvolvido, por volta do 5.º minuto após o uso do dipiridamol, crise anginosa intensa acompanhada de taquicardia e elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Dos 21 pacientes estudados, 15 eram homens e 6 mulheres, 20 brancos e um negro e a média de idade era de  $52 \pm 9$  anos.

Todos os pacientes foram estudados por cateterismo cardíaco direito e esquerdo, na ausência de medicações sedativas ou anestésicas. Nenhum deles vinha fazendo uso de drogas cardio ou vasoativas.

Em situação basal, foram registradas as pressões intravasculares e intracavitárias, a 1.ª derivada de pressão em relação ao tempo, o débito cardíaco medido por termodiluição<sup>83</sup> e o eletrocardiograma, após o que foi realizada a ventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita.

Decorridos 15 min, foram administrados 0,3 mg/kg de peso de dipiridamol por infusão intravenosa lenta de aproximadamente 5 min e, então, foram repetidos os registros das variáveis que haviam sido registradas em situação basal e realizada nova ventriculografia esquerda.

Nesse momento, passava-se à realização do estudo seletivo contrastado das artérias coronárias pela técnica de Sones<sup>84</sup>.

A partir das variáveis hemodinâmicas e cineangiográficas obtidas em situação basal 5 min após o uso do medicamento, foram estudados: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (pd2 VE) valor máximo da 1.ª derivada de pressão do ventrículo esquerdo em relação ao tempo (dp/dt max.); velocidade máxima de encurtamento do elemento contrátil (V. max.); calculada pelo método algébrico proposto por Serra<sup>85</sup>; débito cardíaco (DC); volume sistólico (VS); volume sistólico final (VSF) e diastólico final (VDF) do ventrículo esquerdo, calculados pela fórmula proposta por Greene<sup>86</sup>; fração de ejeção (FE); velocidade média de encurtamento circunferencial (Vcf), calculada pelo método de Karliner<sup>87</sup>.

A partir das ventriculografias em oblíqua anterior direita, foi analisada a sinergia de contração do ventrículo esquerdo.

A parede ventricular foi subdividida em 5 segmentos: póstero-basal, diafragmático, apical, ântero-lateral e ântero-basal. Sua motilidade foi classificada como normal, hipocinética, acinética ou discinética, segundo classificação proposta por Herman<sup>88</sup>. Assim, foram estudados 105 segmentos ventriculares observados em situação basal e após o uso do medicamento. Esses segmentos foram subdivididos em subgrupos, de acordo com a motilidade observada e comparados entre si.

As variáveis estudadas foram comparadas entre si pelos seguintes testes estatísticos: teste "t" de Student-Fischer para dados emparelhados e teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ )<sup>89</sup>. O nível de significância considerado foi 0,05.

## RESULTADOS

Os efeitos agudos do dipiridamol no grupo de pacientes com isquemia estudados encontram-se na tabela I e nas figuras 1 e 2.

**TABELA I - Efeitos agudos do dipiridamol sobre os índices de desempenho ventricular esquerdo em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica.**

Índices estudados	Pré-dipiridamol *	Pós dipiridamol *	P
Pd <sub>2</sub> VE	11,5 ± 1,50	12,4 ± 1,60	> 0,05
dp/dt máx.	2238,0 ± 181,00	2470,0 ± 148,00	> 0,05
V máx.	3,87 ± 0,37	4,31 ± 0,35 0,1	< 0,02
DC	5,03 ± 0,25	6,53 ± 0,33 0,9	< 0,001
VS	66,0 ± 3,50	73,0 ± 3,20	< 0,01
VSF	63,0 ± 3,90	64,0 ± 3,60	> 0,05
VDF	126,0 ± 5,40	120,0 ± 5,20	> 0,05
FE	50,0 ± 2,50	46,0 ± 2,050	> 0,05
Vcf	0,92 ± 0,07	0,86 ± 0,09	> 0,05

dados fornecidos como média  $\pm$  desvio padrão da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (mmHg); dp/dt max = valor máximo da 1.ª derivada de pressão tempo (mmHg); V max = velocidade máxima de encurtamento, de elemento contrátil (UC/s); DC = débito cardíaco (l/min) VS volume sistólico (ml/bat); VSF = volume sistólico final do ventrículo esquerdo (ml); VDF = volume diastólico final do ventrículo esquerdo (ml); FE = fração de ejeção (%) Vcf velocidade média de encurtamento circunferencial (UC/s).

Quanto a seus efeitos sobre os índices do desempenho ventricular esquerdo (tab. I e fig. 1) verificam-se: 1) aumento estatisticamente significativo do débito cardíaco e do volume sistólico, acompanhado por importante aumento da frequência cardíaca; 2 - aumento estatisticamente significativo da V. max e 3) ausência de alterações significativas dos demais índices (pd2, VE, dp/dt max, VSF VDF, FE e Vcf).

Quanto aos efeitos do dipiridamol sobre a sinergia de contração da parede ventricular esquerda (fig. 2), verificamos discreto aumento do número total de segmentos normais, discreta redução do número de hipo e acinéticos e pequeno aumento do número de discinéticos.

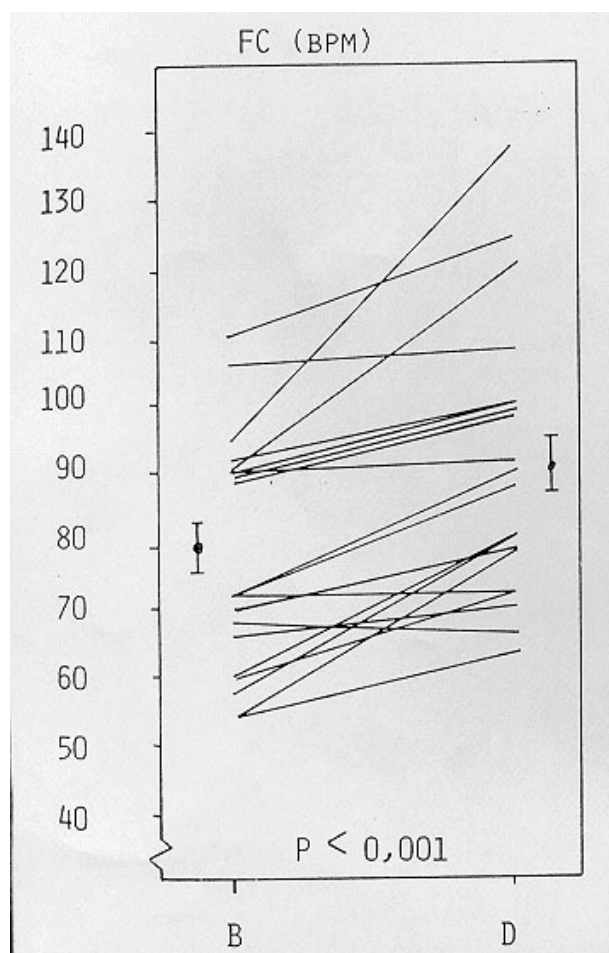


Fig. 1 - Efeitos do dipiridamol intravenoso sobre a frequência cardíaca (FS). B = basal; D = pós-dipiridamol; X ± DPM.

Analisando individualmente os 21 pacientes, verificamos que 18 deles não mostraram alterações entre a motilidade segmentar basal e após o dipiridamol intravenoso. Em apenas dois houve melhora, com normalização de três segmentos hipocinéticos e melhora em um acinético. Em um 3.º paciente, houve piora, com transformação de dois segmentos hipocinéticos em

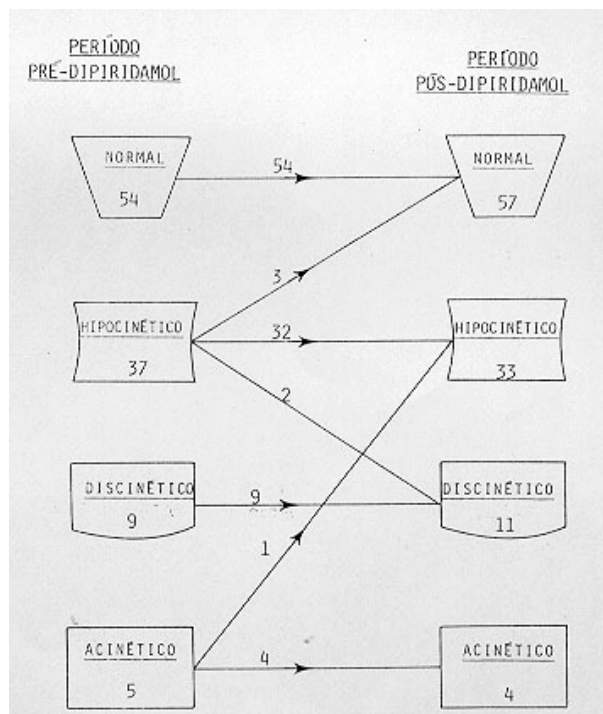


Fig. 2 - Efeitos do dipiridamol sobre a motilidade segmentar do ventrículo esquerdo ( $p > 0,05$ ).

discinéticos. Essas modificações observadas na motilidade segmentar não foram estatisticamente significativas.

## COMENTÁRIOS

Ao revisar-se a literatura, constata-se várias lacunas quanto aos efeitos agudos do dipiridamol sobre os índices do desempenho ventricular esquerdo e sobre a sinergia do miocárdio ventricular esquerdo.

Inúmeros são os índices utilizados para avaliar o desempenho do ventrículo esquerdo: Pd2VE, DC, índice cardíaco, VS índice sistólico, 1.ª derivada de pressão em relação ao tempo (dp/dt), V max, VDF, FE, Vcf, etc<sup>83-85,90-101</sup>.

Alguns desses índices expressam o desempenho ventricular esquerdo como músculo, como a dp/dt e a V.max. enquanto outros expressam sua função de bomba, como o DC, o VS, a FE e a Vcf.

Na presente investigação, esses diferentes índices do desempenho ventricular esquerdo foram estudados em situação basal e após o uso do dipiridamol.

Não encontramos alterações significativas nos valores da Pd2VE.

No que diz respeito à dp/dt max., também não se verificaram alterações significativas. Quanto à V. max., registrou-se aumento estatisticamente significativo. Diante de tal resultado, se poderia dizer que o dipiridamol teria um efeito inotrópico positivo, aumentando a contratilidade miocárdica. Porém,

quando se considera que a V. max sofre influências de determinadas variáveis como a frequência cardíaca e quando se recorda que essa apresentou uma elevação bastante significativa, pode-se inferir que, pelo menos em parte, a elevação da V. max. decorreu da taquicardia e não apenas de um real aumento do inotropismo.

No que se refere ao efeito do dipiridamol sobre o DC, verificamos que causou um aumento importante dessa variável. Tal aumento ocorreu na dependência de importante e significativa elevação da frequência cardíaca, bem como de significativo aumento do VS. Esses achados falam a favor de uma melhora do desempenho ventricular esquerdo como bomba.

Ao observar-se o efeito do medicamento sobre os volumes ventriculares FE e Vcf, não se registrou nenhuma alteração significativa, embora se tenha observado uma tendência à redução do VDF, da fração de ejeção e da Vcf.

A verificação de que esses dois últimos índices não apresentaram alterações significativas permitiria afirmar que o dipiridamol intravenoso não modifica significativamente o desempenho do ventrículo esquerdo como bomba. Aparentemente, tal afirmativa estaria em desacordo com a inferência previamente formulada.

Nesse ponto, deve ser lembrado que tanto o DC quanto o VS foram obtidos em vigência de respiração normal, na ausência de substâncias estranhas, ao passo que a FE e a Vcf foram obtidas em inspiração profunda e mediante injeção de contraste. Considerando-se que tanto a apnéia inspiratória<sup>102</sup> como o uso de substâncias contrastantes<sup>103</sup> podem modificar algumas variáveis hemodinâmicas, pode-se aventar a possibilidade de que tal diferença de comportamento entre esses índices tenha sua explicação nas diferentes condições em que eles foram registrados.

No que diz respeito às ações do dipiridamol sobre as alterações da sinergia de contração do ventrículo esquerdo, não se observou diferença significativa entre as alterações existentes antes e depois do uso do medicamento.

Diante desse achado, torna-se difícil concluir se o medicamento exerce ação favorável ou desfavorável. A idéia de que o dipiridamol exerceria um efeito de "roubo coronário"<sup>36-40,45,46,51-53,104,106</sup> se traduziria em piora da motilidade dos segmentos isquêmicos, o que não foi constatado.

Por outro lado, o medicamento não parece ter ação semelhante à da nitroglicerina sobre a circulação coronária e sobre a isquemia miocárdica, pois seu efeito não se traduziu na melhora da motilidade de segmentos isquêmicos, como tem sido constatado com os nitritos e nitratos<sup>76-83</sup>.

Por não se ter demonstrado piora das alterações observadas nas áreas isquêmicas, não se pode afirmar que o efeito taquicardizante citado previamente tenha apresentado relação com a piora da isquemia miocárdica.

Nesse ponto, acredita-se necessário tecer mais alguns comentários sobre tal efeito taquicardizante. Considerando-se que o grupo de estudo era formado por pacientes com isquemia, nos quais o aumento da frequência cardíaca pode desencadear aumento do consumo do oxigênio e, com isso, piorar o grau de isquemia miocárdica, é lícito inferir que, pelo menos em alguns casos, o dipiridamol pode aumentar tal grau de isquemia.

Devemos lembrar que dois pacientes (8,7% dos pacientes estudados) desenvolveram, por volta do 5.º minuto após o uso do medicamento, crise anginosa intensa e refratária, acompanhada por hipertensão e taquicardia. Embora outros fatores possam ter causado essa manifestação, não se pode excluir o dipiridamol como um dos possíveis agentes causadores, já que os sintomas e sinais surgiram após o uso do medicamento. Deve-se salientar que esses dois pacientes foram excluídos da investigação e tiveram seu estudo interrompido em virtude da gravidade do quadro clínico apresentado, portanto, não dispomos de todos os dados hemodinâmicos e cineangiocardiógraficos para avaliar os efeitos do dipiridamol nesses dois casos isolados.

À luz dos dados colhidos na presente investigação, podemos chegar às seguintes conclusões: 1) o dipiridamol causou uma tendência a melhorar o desempenho do ventrículo esquerdo como músculo (considerando-se o aumento da V. max.) e como bomba (considerando-se o aumento do DC e do VS), embora não tenha alterado os demais índices do desempenho ventricular esquerdo; 2) o dipiridamol não acarretou mudanças significativas nas alterações da sinergia de contração do miocárdio ventricular esquerdo.

## SUMMARY

A 0.3 mg/Kg intravenous dose of dypiridamol was given to 21 patients with ischemic heart disease (15 males and 6 females with a mean age of  $52 \pm 9$  years) during hemodynamic and cineangiocardigraphic studies.

The index that measured left ventricular performance and left ventricular wall synergy were studied before and five minutes after dypiridamole intake.

It was observed that: 1) a significant increase of the maximum shortening velocity of the contractile element (V. max), the cardiac output (co) and the systolic volume (SV) ( $p < 0.05$ ); 2) absence of significant alterations of all other parameters.

We concluded that: 1) dypiridamol caused an crease in left ventricular performance as a muscle (considering the increase in V max) and a pump (considering the increase in CO and SV) although other changes were observed in all the other indices; 2) dypiridamol did not cause any changes in left ventricular wall motion in patient with ischemic heart disease.

## REFERÊNCIAS

1. Fischer, F. G.; Roch, J. - Tetraoxy-homopurin und Trioxyhomopurin, zwei Ringhomologe der Harnsäure bzw des Xanthins (uber Pyrimido-pyrimidine I). *Justus Liebigs Ann. Chem.* 572: 217, 1951.
2. Kadatz, R. - Die pharamakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden substanz 2,6-Bis (diaethanalamido-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin. *Arzneim-Forsch.* 9: 39, 1959.
3. Needleman, P.; Johnson, E. M. Jr. - Vasodilator and the treatment of angina. In: Goodman, L. S.; Gilman, A. - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. London, McMillan, 1980. p. 1830.
4. O'Reilly, R. A. - Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs. In: Goodman, L. S.; Gilman, A. - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. London, McMillan, 1980. p. 1361.
5. Chesebro, J. H.; Clements, I. P.; Fuster, V. et al. - A platelet inhibition drug trial in coronary artery bypass operations. Benefit of perioperative Dipyridamole and Aspirin therapy on early postoperative vein graft potency. *N. Engl. J. Med.* 307: 73, 1982.
6. Chesebro, J. H.; Fuster, V.; Menn, R. - Drug trials in prevention of occlusion of aorta coronary artery vein grafts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83: 90, 1982.
7. Chesebro, J. H.; Fuster, V.; Elvebrook, L. R. et al. - Effect of dipyridamole and aspirin on late vein graft potency after coronary bypass operations. *N. Engl. J. Med.* 310: 209, 1984.
8. Fuster, V.; Dewanjee, M.; Kaye, M. P. et al. - Noninvasive radioisotopic technique for detection of platelet deposition in coronary bypass grafts in dogs and its reduction with platelet inhibitors. *Circulation*, 60: 1508, 1979.
9. Haft, J. I. - Role of blood platelets in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 43: 1197, 1979.
10. Josa, M.; Lie, J. T.; Bianco, R. L.; Kaye, M. P. - Reduction of thrombosis in canine coronary bypass vein grafts with Dipyridamole and Aspirin. *Am. J. Cardiol.* 47: 1248, 1981.
11. Mayer, J. E. Jr.; Lindsay, W. G.; Castaneda, W.; Nicolof, D. F. - Influence of Aspirin and Dipyridamole on potency of coronary artery bypass grafts. *Ann. Thorac. Surg.* 31: 204, 1981.
12. McNicol, G. P. - Antiplatelet drugs in the secondary prevention of myocardial disease. One of the present positions. *Lancet*, 2: 736, 1980.
13. Metha, J.; Metha, P. - Status of antiplatelet drugs in coronary heart disease. *JAMA*, 241: 2649, 1979.
14. Metke, M. P.; Lie, J. T.; Fuster, V. et al. - Reduction of intimal thickening in canine coronary bypass vein grafts with Dipyridamole and Aspirin. *Am. J. Cardiol.* 43: 1144, 1979.
15. O'Reilly, R. A. - Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs. In: Goodman, L. S.; Gilman, A. - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. London, McMillan, 1980. P. 1361.
16. Pantely, G.; Goodnight, S.; De Mots, H. et al. - Prospective randomized study evaluating the effects of antiplatelet or anticoagulant therapy on aortocoronary safenous vein bypass graft potency. *Circulation*, 58 (Suppl. II): 95, 1978.
17. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and Aspirin in coronary heart disease. *Circulation*, 62: 449, 1980.
18. Bourel, M.; Gouffault, J.; Sabouraud, O. et al. - Action du RA8 en cours des formes graves de la maladie coronarienne. *Ouest Medical*, 23: 1000, 1961.
19. Castro, B.; Parchi, C. - Preliminary results of tests with a new coronary drug derived from oyrunudi oryrimidine (RA8). *Geor. Clin. Med.* 41: 1, 1960.
20. Dutsch, L. - Behandlung der Koronarinsuffizienz. *Therap. Gegenw.* 99: 228, 1960.
21. Fischer, E. K.; Fiegle, C. - Die Sauerstoffversorgung des Myocards, durch ein neues Derivat der Pyrimidopyrimidin Gruppe, *Deutsches Med. J.* 10: 484, 1959.
22. Hamm, J.; Renschler, H. E.; Zack, W. J. - Klinische Untersuchungen der Wirkung des Persantins (2,6-Bis-diaethano-lamino-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin. *Med. Klin.* 3: 120, 1959.
23. Leingardt, H. - Ein Beitrag sur Behandlung der Koronarinsuffizienz. *Med. Lin.* 49: 2408, 1959.
24. Neuhaus, G.; Lerche, D.; Schugh, P. - Der Hypoxie-Test als Prüfung von koronarwirksamen Arzneimitteln insbesondere von Persantin beim Menschen. *Med. Klin.* 56: 695, 1961.
25. Savola, J. - Dipyridamole in coronary heart disease. *Practitioner*, 226: 779, 1982.
26. Blumenthal, D. S.; Hutchins, G. M.; Judgutt, B. I.; Becker, L. C. - Salvage of ischemic myocardium by Dipyridamol in the conscious dog. *Circulation*, 64: 915, 1981.
27. Rees, J. R.; Redding, V. J. - Effects of Dipyridamole on anastomotic blood flow in experimental myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 1: 179, 1967.
28. Roberts, A. J.; Jacobstein, J. G.; Cipriano, P. R. et al. - Effectiveness of Dipyridamol in reducing the size of experimental myocardial infarction. *Circulation*, 61: 228, 1980.
29. Veisse, A. B.; Regan, T. J. - Dipyridamole and infarct size. *Circulation*, 62: 914, 1980.
30. Adviusko, B. R. - Dipyridamole therapy in acute myocardial infarct. *Vrach Delo* 1: 38, 1977 (Rus).
31. Becker, L. C. - Effect of Nitroglycerin and Dipyridamol on regional left ventricular blood flow during coronary arteriography occlusion. *J. Clin. Invest.* 58: 1287, 1976.
32. Bleifeld, W.; Wende, W.; Meyer, J.; Bussman, W. D. - Ein flub einer vaso-dilatation durch Dipyridamol auf die gröbe des akuten experimentellen Herzinforktes. *Z. Kardiol.* 63: 115, 1974.
33. Brown, P. G.; Josephson, M. A.; Petersen, R. B. et al. - Intravenous Dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal acute increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 48: 1077, 1981.
34. Del'Va, Iu V.; Neiko, E. M. - (Effect of Curantyl on myocardial contractility and on regional blood flow in patients with ischemic cardiopathy). *Vrach Delo* 1: 23, 1976 (Rus).
35. Deuchar, D. C. - Oral Persantin. *Br. Med. J.* 5230: 967, 1961.
36. Dewar, H. A.; Stanley, H. - Oral Persantin. *Br. Med. J.* 5232: 1107, 1961.
37. Foulds, T.; MacKinnon, J. - Controlled double-blind trial of Persantin in the treatment of angina pectoris. *Br. Med. J.* 2: 835, 1960.
38. Leppo, J.; Boucher, C. A.; Okada, R. D.; Newell, J. B.; et al. - Serial Thallium-201 myocardial imaging after Dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenosis and relationship to regional wall motion. *Circulation*, 66: 649, 1982.
39. Marshall, R. J.; Parrat, J. R. - The effects of Dipyridamole on blood flow and oxygen handling in the acutely ischemic and normal canine myocardium. *Dr. J. Pharmacol.* 49: 391, 1973.
40. Meyer, U.; Schiffer, W.; Schulz, F. W.; Faff, W. K. - Untersuchungen zum coronary steal phomen bei intrakoronarer Infusion von Adenosin, Nitroglycerin, Persantin, Intensain and Nifedipine. *Z. Kardiol. (Supl. I)*: 33, 1974.
41. Newhouse, M. T.; McGregor, M. - Long term Dipyridamol therapy of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 16: 234, 1965.
42. Reynell, P. C. - Intravenous Persantin. *Br. Med. J.* 5235: 1318, 1931.
43. Soloff, L. A.; Gimenez, J. L.; Winters, W. L. - Experimental and clinical observations on 2,6-bis (diethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4) pyrimidine (Persantin). *Am. J. Med Sci.* 243: 783, 1962.
44. Szekeres, L.; Csik, V.; Udvary, E. - Nitroglycerin and Dipyridamole on cardiac metabolism and dynamics in a new experimental model of angina pectoris. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196: 196.
45. Tavazzi, L.; Previtati, M.; Salerno, J. A.; Chimenti, M. et al. - Dipyridamole test in angina pectoris. Diagnostic value and pathophysiological implications. *Cardiology*, 69: 34, 1982.
46. Watanabe, T.; Shintani, F.; Fu, L.; Kato, K.; Koyama, S. - Failure of Dipyridamole, (Persantin) in reducing the infarct size following experimental coronary occlusion. *Jap. Heart J.* 13: 512, 1972.

47. Becker, L. C. - Conditions for "coronary steal" with Dipyridamole. *Am. J. Cardiol.* 37: 120, 1976.
48. Brown, P. G.; Josephson, M. A.; Petersen, R. B. et al. - Intravenous Dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal acute increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 48: 1077, 1981.
49. Fam, W. M.; McGregor, M. - Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res.* 15: 355, 1964.
50. Foulst, J. M.; Nitenberg, A.; Zouiovèche, S.; Blancher, F. - Decrease in coronary blood flow during reactive hyperemia after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *JACC*, 3: 580, 1984.
51. Nakamura, M.; Nakagak, O.; Nose, Y. et al. - Effects of Nitroglycerin and Dipyridamol on regional myocardial blood flow. *Basic. Res. Cardiol.* 73: 482, 1982.
52. Okada, R. D.; Lepro, J. A.; Boucher, C. A.; Pohost, G. M. - Myocardial kinetics of Thallium-201 after Dipyridamole infusion in normal canine myocardium and in myocardium distal to a stenose. *J. Clin. Invest.* 69: 199, 1982.
53. Wilcken, D. E. L.; Paoloni, H. J.; Eikens, E. - Evidence for intravenous Dipyridamole (Persantin) producing a "coronary steal" effect in ischemic myocardium. *Aust. N. Z. J. Med.* 1: 8, 1971.
54. Albro, P. C.; Gould, K. L.; Westcott, R. J. et al. - Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. III Clinical trial. *Am. J. Cardiol.* 42: 751, 1978.
55. Drawn, X. A.; Boucher, C. A.; Ikada, R. D. et al. - Initial and delayed right ventricular Thallium-201 rest imaging following Dipyridamole-induced coronary vasodilation relationship to right coronary artery phat anatomy. *Am. Heart J.* 103: 1019, 1982.
56. Editorial. Dipyridamole in myocardial scintigraphy. *Lancet*, 2: 1346, 1980.
57. Francisco, D. A.; Collins, S. M.; Go, R. F. et al. - Tomographic Thallium-201 myocardial perfusion scintigram after maximal coronary artery vasodilation with intravenous Dipyridamole. Comparative of qualitative and quantitative approaches. *Circulation*, 66: 370, 1982.
58. Gould, K. L. - Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. I. Physiologic basis and experimental validation. *Am. J. Cardiol.* 41: 267, 1978.
59. -; Westcott, R. J.; Albro, P. C.; Hamilton, C. W. - Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. II. Clinical methodology and feasibility. *Am. J. Cardiol.* 41: 279, 1978.
60. - - Noninvasive assessment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. IV. Limits of detection of stenoses with idealized experimental cross-sectional myocardial imaging. *Am. J. Cardiol.* 42: 761, 1978.
61. -; Schelbert, H. R.; Phelps, M. E.; Hoffman, E. - Noninvasive assessment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. V. Detection of 47 percent diameter coronary stenoses with intravenous Nitrogen 13 Ammonia and emission computed tomography in intact dogs. *Am. J. Cardiol.* 43: 200, 1979.
62. Josephson, M. A.; Brown, B. G.; Hecht, H. S. et al. - Noninvasive detection and localization of coronary stenosis in patients: comparison of resting Dipyridamole and exercise Thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am. Heart J.* 103: 1008, 1982.
63. Bretschneider, H. J.; Frank, A.; Bernard, V. et al. - Die Wirkung eines Pyrimidopyrimidin - Derivates auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. *Arzneim Forsch*, 9: 49, 1959.
64. Mossard, J. M.; Demangeat, J. L., Constantinesco, A. et al. - Le test au Dipyridamole dans l'évaluation coronarie et la fonction cardiaque par scintigraphie miocardique au Thallium-201. *Cardiology*, 8: 55, 1981.
65. Scelbert, H. R.; Wisenberg, G.; Phelps, M. E. et al. - Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 Ammonia and Positron computed tomography. *Am. J. Cardiol.* 49: 1197, 1982.
66. Holterman, W.; Lochner, W. - Effects of Nitroglycerin, Dipyridamole, Carbocromen, Xantinol, Nictonate and Butallylonal on venous return. *Arzneim-Forsch*, 22: 1376, 1972.
67. Linder, E.; Seeman, T. - Effects of Persantin and Nitroglycerin on myocardial blood flow during temporary coronary occlusion in dogs. *Angiologica*, 4: 225, 1967.
68. Packer, M.; Gorlin, R.; Metter, J.; Medina, N. - Central hemodynamic effects of Dipyridamole in severe heart failure: comparison with Hydralazine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32: 54, 1982.
69. Bousvaros, G. A.; Campbell, J. E.; McGregor, M. - Haemodynamic effects of Dipyridamole at rest and during exercise in healthy subjects. *Br. Heart J.* 28: 331, 1966.
70. Davydova, N. F.; Ianovski, A. D. - Effect of intravenous administration of Curantyl in the methodynamics of acute, myocardial infarct. *Vrach Delo*, 1: 4, 1976 (Rus.).
71. Gebhardt, W.; Dressel, J.; Seim, H.; Rendell, H. - Die Wirkung dez 2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido do (5,4 d) pyridinins auf den Kreislauf. *Arzneim-Forsch*. 11: 962, 1961.
72. Mlczoch, J.; Weir, E.; Grover, R. - Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by Dipyridamole is not Platelet mediated. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55: 448, 1977.
73. Hofling, D.; Scherpe, A.; Strauer, B. - Die intensivierende Wirkung des Dipyridamole auf die Kontraktilitate des Myocards des isolierten Ventrikels. *Z. Kardiol (Supl. II)*: 111, 1975.
74. Feinberg, H.; Levitsky, S.; Coughlin, T. R. et al. - Effect of Dipyridamole on ischemia induced changes in cardiac performances on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation*, 64: 333, 1981.
75. Dove, J. T.; Shah, P. M.; Schreiner, B. F. - Effect of Nitroglycerin on left ventricular wall motion in coronary artery disease. *Circulation*, 49: 682, 1974.
76. Dunesmil, J. G.; Ritman, E. J.; Davis, G. D. et al. - Regional left ventricular wall dynamics before and after sublingual administration of Nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.* 40: 90, 1977.
77. Hardarson, T.; Henning, H.; O'Rourke, R. A. - Prolonged salutary effects of Isosorbide Dinitrate and Nitroglycerin ointment on regional left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* 40: 90, 1977.
78. Henning, H.; Crawford, M. H.; Karliner, J. S.; O'Rourke, R. - Beneficial effects of Nitroglycerin in abnormal ventricular wall motion at rest during exercise in patients with previous myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 37: 623, 1976.
79. Manfroí, W. - Ação da nitroglicerina sobre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com comprometimento anátomo funcional do miocárdio ventricular esquerdo. Porto Alegre, 1979. (Tese apresentado à UFRGS).
80. Manfroí, W.; Freitas, F. M.; Azevedo, D. F.; Hemb, R.; Mello, A. A.; Faraco, E. Z. - Efeito da Nitroglicerina sobre a motilidade do miocárdio ventricular esquerdo isquêmico. *Arq. Brasil. Cardiol.* 34: 123, 1980.
81. Manfroí, W.; 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. Brasil. Cardiol.* 39: 315, 1982.
82. McNulty, J. H.; Hattenhauer, M. F.; Rosch, J. et al. - Improvement on left ventricular wall motion following Nitroglycerin. *Circulation*, 51: 140, 1975.
83. Forrester, J. S.; Ganz, W.; Diamond, G. et al. - Thermodilution cardiac output determination with a single flow directed catheter. *Am. Heart J.* 83: 306, 1972.
84. Sones, F. M. Jr.; Shirey, E. K. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
85. Serra, A.; Labrunie, P.; Grynspan, F. et al. - Novo método algébrico simplificado para determinação de velocidade máxima. *Arq. Brasil. Cardiol.* 26: 497, 1973.

86. Greene, J. J.; Carlisle, R.; Grant, C.; Bunell, I. L. - Estimation of left ventricular volume by one plane cineangiography. *Circulation*, 35: 61, 1967.
87. Karlner, J. S.; Gault, J. H.; Eckberg, D.; Mullins, C. B.; Ross, J. Jr. - Mean velocity of fiber shortening. A simplified measure of left ventricular myocardial contractility. *Circulation*, 44: 323, 1971.
88. Herman, M. V.; Heinle, R. A.; Klein, M. D.; Gorlin, R. - Localized disorders in myocardial contraction. Asynergy and its role in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 250: 222, 1967.
89. Clarke, E. S.; Disney, R. L. - Probabilidade e Processos Estatísticos. Rio de Janeiro, LTC, 1979. p. 133.
90. Berquò, E. S.; Souza, J. M. P.; Gottlieb, S. L. D. - Bioestatística. São Paulo, EPV, 1981. P. 50-223.
91. Borges, S. F.; Cunha, V. M.; Almolda, P. C. et al. -Estudo sobre o emprego da velocidade média de encurtamento circunferencial na avaliação da contratilidade ventricular. *Arq. Brasil. Cardiol.* 27: 489, 1974.
92. Cohn, P. F.; Gorlin, R.; Cohn, L. H.; Collins, J. Jr. - Left ventricular ejection fraction as a prognostic guide in surgical treatment of coronary and valvular heart disease. *Am. J. Cardiol.* 34: 136, 1974.
93. Falsetti, H. L.; Mathes, R. E.; Greene, D. G.; Bunnell, I. C. - V max. as an index of contractile state in man. *Circulation*, 43: 467, 1971.
94. Gottschall, C. - Análise da função ventricular esquerda. Contribuição ao seu estudo. Porto Alegre, 1977. (Tese apresentado à UFRGS).
95. Gottschall, C.; Miller, V.; Rodrigues, R. - Pressão diastólica final com índice funcional do ventrículo esquerdo. *Arq. Brasil. Cardiol.* 30: 201, 1977.
96. Gottschall, C. - Determinantes do desempenho ventricular esquerdo. *Arq. Brasil. Cardiol.* 34: 231, 1980.
97. Gottschall, C. - Contração cardíaca. IV. Comparação e valorização das medidas de contratilidade miocárdica. *Arq. Brasil. Cardiol.* 40: 51, 1983.
98. Krevlen, T. H.; Bove, A. A.; McDonough, M. T. et al. - The evaluation of left ventricular function in man. A comparison of methods. *Circulation*, 51: 677, 1975.
99. Mason, D. T.; Spann, J. F. Jr.; Zelis, R. - The maximum intrinsic velocity of the myocardium (V max) in man. Estimation from the rate of pressure rise and intraventricular pressure throughout isovolumic left ventricular systole. *Circulation*, 38 (Supl. VI):
100. Mason, D. T. - Usefulness and limitations of rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am. J. Cardiol.* 23: 516, 1969.
101. Nakhajavan, F.; Natarajan, C.; Goldberg, H. - Comparison of ejection fraction and zonal mean velocity of myocardial fiber shortening. *Circulation*, 52: 264, 1975.
102. Vieira, S. R.; Manfroi, W.; Freitas, P. M. et al. - Comparação entre os índices de avaliação do desempenho ventricular esquerdo em diversas formas de cardiopatias. *Arq. Brasil. Cardiol.* 34 (Supl. I): 119, 1980.
103. Manfroi, W.; Ludwig, R. T. F.; Vieira, S. R. et al. - Efeito da apnéia inspiratória sobre a circulação geral e sobre o coração. *Arq. Brasil. Cardiol.* 42: 5, 1984.
104. Manfroi, W.; Hemb, R.; Hoeffel, J. C. et al. - Estudo comparativo dos efeitos cardiocirculatórios e das reações sistêmicas de quatro contrastes utilizados em cineangiocardiografia. *Arq. Bras. Cardiol.* 36: 417, 1981.
105. McGregor, M.; Fam, W. - Regulation of coronary blood flow. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 42: 940, 1966.
106. Winbury, M. M.; Howe, B. B.; Veiss, H. R. - Effect of Nitroglycerin on Dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension-further evidence for redistribution of myocardial blood flow. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 176: 184, 1971.