

EFEITO DO USO CRÔNICO DO VERAPAMIL, POR VIA ORAL, EM PACIENTES PORTADORES DE MIOCARDIOPATIA PRIMÁRIA DA FORMA DILATADA: NOVO ENFOQUE TERAPÊUTICO?

WALDOMIRO CARLOS MANFROI *, ROBERTO TELLES DE FREITAS LUDWIG **,
SILVA REGINA RIOS VIEIRA ***, JOSÉ ROBERTO GOLDIN ****, SUNIL K. DAS *****,
FLÁVIO MACIEL DE FREITAS *****, EDUARDO ZACCARO FARACO *****

Quinze pacientes, 11 do sexo masculino, com média de idade de 42 anos, portadores de miocardiopatia primária dilatada, em tratamento, sem resposta adequada, com digitálicos, diuréticos, vasodilatadores, dieta e repouso, foram selecionados para a presente investigação. Num período de observação que variou entre 8 e 48 meses, após a introdução de 320 mg/dia de verapamil, quatro pacientes passaram da classe funcional III para a I; dos onze restantes, sete passaram da classe IV para a II e quatro faleceram. Desses, dois haviam abandonado o tratamento. Todos os pacientes foram estudados hemodinamicamente, antes da introdução do verapamil, e seis foram reestudados um ano após o emprego da droga.

Após o segundo estudo hemodinâmico, constatou-se não terem ocorrido modificações significativas na pressão média do átrio direito, na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, na pressão média da aorta, no débito cardíaco e na dp/dt máxima do ventrículo esquerdo ($p > 0,05$). Houve diminuição significativa da frequência cardíaca ($p < 0,05$), da pressão média da artéria pulmonar e aumento importante do volume sistólico, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da velocidade média de encurtamento circunferencial. Esses resultados demonstram que o verapamil pode ser usado como alternativa terapêutica em pacientes portadores de insuficiência cardíaca decorrente de miocardiopatia primária dilatada.

A miocardiopatia primária, classificada inicialmente como congestiva por Goodwin ¹ e, posteriormente, como forma dilatada pela Organização Mundial de Saúde ², é uma doença cardíaca de etiologia ainda não determinada que evolui para êxito letal na grande maioria dos casos, num prazo de dois anos ³. Face à grande incidência da doença em todo o mundo e sua evolução desfavorável, há uma permanente busca de novos enfoques que permitam melhor compreensão de sua etiologia, bem como a adoção de novas medidas terapêuticas. Em relação à fisiopatologia, no desenvolvimento da doença, trabalhos experimentais têm sugerido a possibilidade da presença de espasmo da microcirculação coronária como um dos agentes

responsáveis pelo desencadeamento ou perpetuação das alterações miocárdicas ⁴. Outros trabalhos têm demonstrado que as enzimas lisossômicas hidrolíticas e as mudanças do metabolismo do cálcio na fibra miocárdica, observadas em animais de experimentação ⁶, são possíveis fatores do processo patogênico das alterações miocárdicas. Diante desses novos conceitos de ordem fisiopatológica, novas condutas terapêuticas ainda não estabelecidas passaram a ser testadas experimentalmente. Entre elas, destaca-se o uso do verapamil que se tem revelado agente farmacológico ativo na estabilização dos sistemas de membranas, regulando o metabolismo cálcico, reduzindo nos lisossomas a li-

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

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

** Médico Contratado do HCPA. Aluno do CPG Cardiologia, UFRGS.

*** Médica Contratada, HCPA. Mestre em Cardiologia, UFRGS. Aluna do Doutorado, CPG Cardiologia, UFRGS

****Biólogo, Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia. HCPA.

***** Assistant Professor, University Hospital, Cardiology Division. Ann Arbor, Michigan, USA.

*****Professor Adjunto, Depto. de Medicina Interna, UFRGS. Chefe da Unidade de Hemodinâmica, HCPA. Coordenador, CPG Cardiologia, UFRGS.

*****Professor Titular, Depto. de Medicina Interna, UFRGS. Chefe do Serviço de Cardiologia, HCPA.

beração de enzimas hidrolíticas e atenuando o processo inflamatório do miocárdio⁷. Esses novos conhecimentos sobre a ação do verapamil, somados ao que já se conhecia, como medicamento eficaz no combate ao espasmo coronário e capaz de diminuir a resistência arterial sistêmica, melhorando o desempenho do coração como bomba⁸⁻¹⁹ levaram-nos a elaborar o presente trabalho de investigação, com o objetivo de avaliar a ação do verapamil, usado a longo prazo, por via oral, em pacientes portadores de miocardiopatia primária dilatada.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados e acompanhados 15 pacientes, 11 do sexo masculino e 4 do feminino, com média de idade igual a 42 anos, no período de setembro de 1979 a dezembro de 1983, todos portadores de miocardiopatia primária dilatada, diagnosticada através de métodos não invasivos e de estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico. Do ponto de vista clínico, onze haviam sido incluídos na classe funcional IV e quatro na classe funcional III, segundo critérios estabelecidos pela New York Heart Association²⁰, a despeito do uso correto de diuréticos, digitálicos, vasodilatadores, dieta hipossódica, restrição hídrica e repouso.

Cientes do novo enfoque terapêutico adotado, todos os pacientes foram submetidos a estudo hemodinâmico, cateterismo cardíaco direito e esquerdo e cinecoronarioventriculografia com a técnica de Sones²¹. As variáveis registradas durante o estudo foram: pressões médias do átrio direito e artéria pulmonar, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, pressão aórtica média, frequência cardíaca, débito cardíaco obtido por termodiluição, volume sistólico, dp/dt máxima do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Greene²³ e velocidade média de encurtamento circunferencial calculada pelo método de Karlner²⁴, todas obtidas em situação basal e após uso de 0,15 mg/kg de peso de verapamil infundido por via venosa. O cálculo das variáveis cineangiocardiógráficas foi feito utilizando-se o processamento eletrônico de dados²⁵.

Realizado o estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico, os pacientes permaneceram hospitalizados, sendo avaliados de acordo com um protocolo previamente estabelecido. Os medicamentos que utilizavam foram mantidos nas mesmas dosagens, associando-se a eles o verapamil, administrado em doses progressivas, iniciando-se com 20 mg de 6/6 h e aumentando-se 20 mg por dose, a cada três dias, até atingir o total de 80 mg de 6/6h.

A resposta clínica era aferida diariamente, através da avaliação de sintomas tais como dispnéia, palpitações, dor precordial, fadiga e sinais clínicos, como frequência cardíaca, pressão arterial, presença de 3.º e 4.º bulhas, estertores pulmonares, análise do pulso jugular, tamanho do fígado, intensidade do edema de membros inferiores e estudo radiológico do sistema cardiovascular.

Após a alta hospitalar, todos os pacientes continuaram sendo avaliados de modo sistemático, sempre atendidos pelos mesmos médicos diretamente envolvidos na pesquisa. Essas revisões foram efetuadas inicialmente de 15 em 15 dias e, posteriormente, de 30 em 30 dias, dependendo da evolução clínica de cada caso. Durante essas avaliações, eram analisados os aspectos subjetivos e objetivos da situação clínica e realizados estudos radiológicos e eletrocardiógráfico. Seis pacientes foram submetidos a novo estudo hemodinâmico e cineangiocardiógráfico um ano após o início do uso do verapamil por via oral. As variáveis de ordem subjetiva, analisadas após cada avaliação, foram: presença de dispnéia, dor mio peito, palpitação, tosse, estado geral. As variáveis objetivas de ordem clínica foram: frequência cardíaca, características do ictus cordis, presença de 3.º e 4.º bulhas, sopros cardíacos, estertores pulmonares, tamanho do fígado, distensão jugular e pressão arterial sistêmica. As variáveis de ordem hemodinâmica foram: pressão média do átrio direito e aorta, pressão pulmonar média, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, débito cardíaco, volume sistólico e dp/dt máxima do ventrículo esquerdo, fração de ejeção e velocidade média de encurtamento circunferencial.

O tratamento estatístico empregado foi o teste "t" de Student Fisher para dados emparelhados. O nível de significância foi previamente estabelecido em 5%.

RESULTADOS

Após a introdução do verapamil no esquema terapêutico, quatro pacientes passaram da classe funcional III para a I. Dos onze pacientes incluídos na classe IV, sete passaram para a classe II e quatro faleceram. Um óbito ocorreu um ano após a inclusão do paciente no programa e 60 dias após a fase aguda de um infarto do miocárdio localizado em parede anterior. Um paciente faleceu em choque cardiogênico dez dias após a introdução do verapamil, sem que tivessem sido suspensos os demais medicamentos e ainda durante o período hospitalar. Dois faleceram em síndrome de baixo débito, dois anos após a introdução do verapamil, tendo passado da classe funcional IV para a II durante esse período. Ambos 1.º viam abandonado o tratamento na fase de descompensação e a reintrodução dos medicamentos não se mostrou capaz de reverter as manifestações clínicas de insuficiência cardíaca refratária (quadro I). Do ponto de vista clínico, os 14 pacientes, excetuando-se o que faleceu no 10º dia de uso da droga, foram observados durante um período que variou entre 8 e 48 meses. A observação dos estudos radiológicos seriados demonstrou redução do volume cardíaco, mo exemplificam as figuras 1, 2. Os estudos eletrocardiógráficos não mostraram alterações significativas durante a evolução do tratamento.

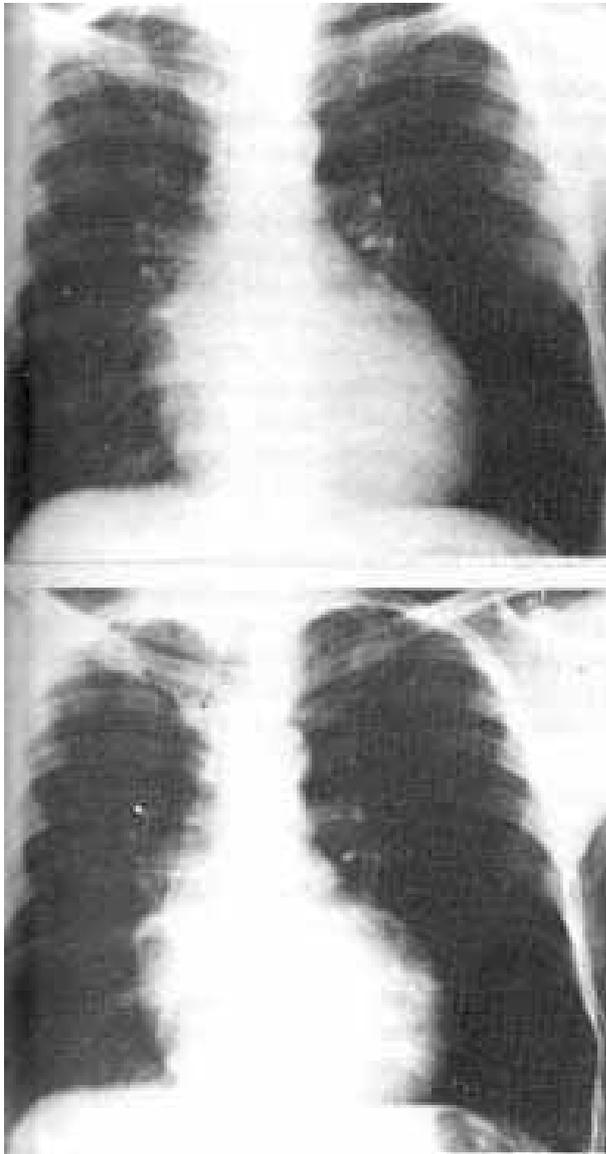


Fig. 1 - A e B: observa-se moderada redução da área cardíaca, comparando-se a fase inicial e final do emprego do verapamil.

Nos 6 pacientes reestudados através de cateterismo cardíaco, a comparação dos dados hemodinâmicos obtidos em situação basal, com aqueles registrados após o uso prolongado do verapamil por via oral mostraram: a pressão média do átrio direito foi $5,20 \pm 0,97$ mmHg antes e $5,50 \pm 1,02$ mmHg, após o uso 40 Verapamil ($p > 0,05$) (gráfico 1); a pressão pulmonar média foi $27,40 \pm 4,82$ mmHg antes e $16,20 \pm 2,31$ mmHg, após o verapamil ($p < 0,05$) (gráfico 1); pressão diastólica final do ventrículo esquerdo foi $22,83 \pm 6,06$ mmHg antes e $18,50 \pm 3,14$ mmHg, após o uso do verapamil ($p > 0,05$) (gráfico 1); a pressão aórtica média foi $84,7 \pm 6,4$ mmHg antes e $89,7 \pm 8,30$ após o uso do verapamil ($p > 0,05$) (gráfico 1) frequência cardíaca foi $83,0 \pm 9,0$ bpm antes e $1,6$ bpm após o uso do verapamil ($p <$ (gráfico 2); o débito cardíaco foi $3,40 \pm 0,48$ antes e $5,18 \pm 0,63$ l/min após o uso do verapamil ($p > 0,05$) (gráfico 2); o volume sistólico VS \pm Epm aumentou de $47,8 \pm 9,1$ ml/bat antes, $78,5 \pm 10,5$ ml/bat após o uso do verapamil. ($p < 0,05$) (gráfico 2); a

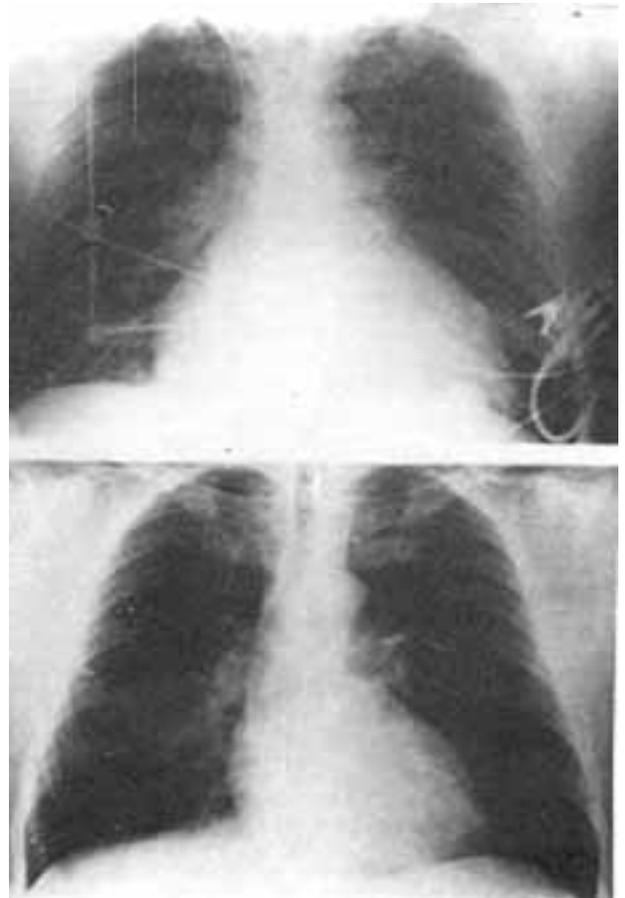
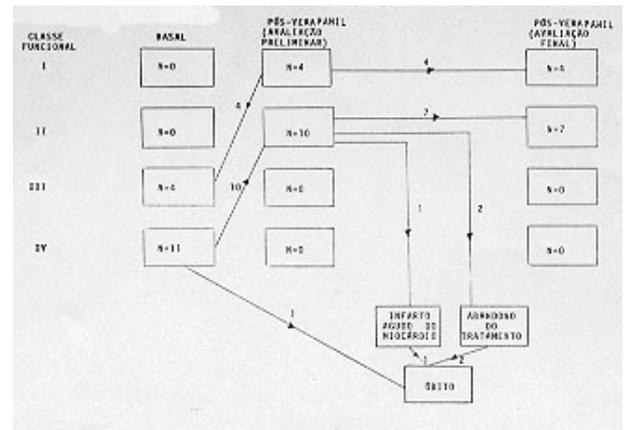


Fig. 2 - A e B: observa-se significativa redução da área cardíaca e desaparecimento dos sinais de insuficiência cardíaca após um ano de uso do verapamil.



QUADRO 1 - Efeito do verapamil usado a longo prazo, por via oral, na classe funcional de pacientes portadores de miocardiopatia dilatada.

velocidade média de encurtamento circunferencial aumentou de $0,43 \pm 0,16$ U/circ antes, para $0,83 \pm 0,20$ U/circ, após o uso do verapamil ($p < 0,025$) (gráfico 3); houve discreto aumento da dp/dt máxima do ventrículo esquerdo de $1341 -t: 220$ mmHg/s antes, para 1451 ± 148 mmHg, após o uso do verapamil ($p > 0,05$) (gráfico 3); houve aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, que passou da $32,6 \pm 7\%$ antes, para $43,5 \pm 6,7\%$, após o uso do verapamil ($p < 0,05$) (gráfico 3).

COMENTÁRIOS

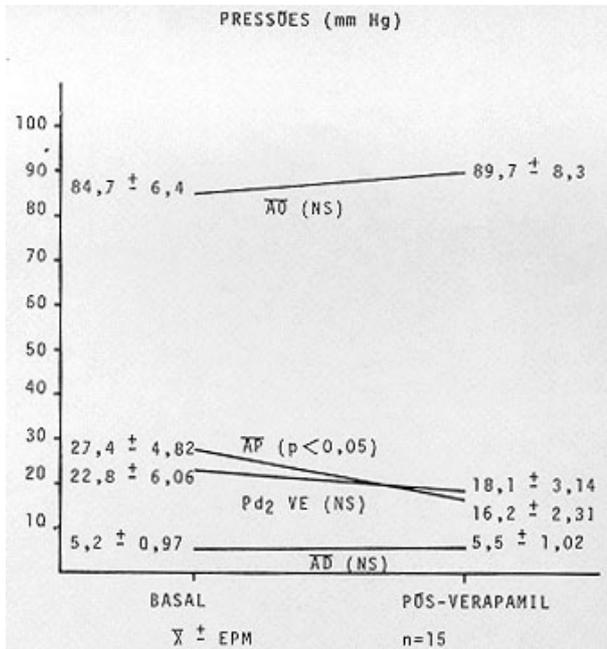


Gráfico I - O uso prolongado do verapamil não reduziu significativamente a pressão média do átrio direito (AD), diminuiu significativamente a pressão média da artéria pulmonar (AP) e houve tendência à diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (pd2 VE) e aumento da pressão média da aorta (AO).

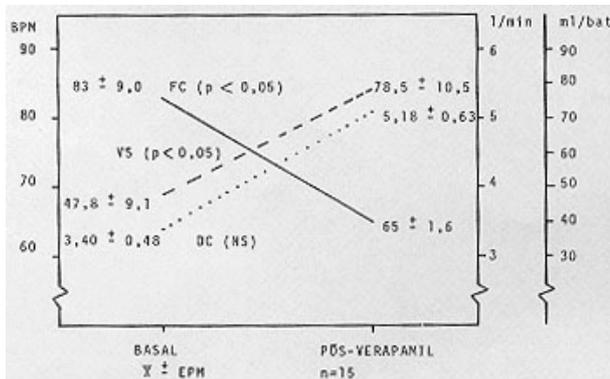


Gráfico II - Expressa a tendência de aumento do débito cardíaco (DC), significativa redução da frequência cardíaca (FC) e aumento do volume sistólico (VS), após uso prolongado do verapamil.

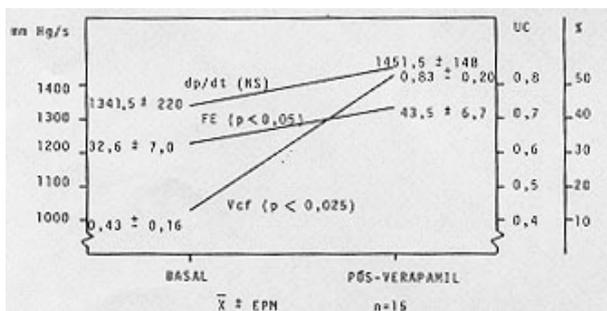


Gráfico III - Demonstra significativa melhora no desempenho do coração como bomba, avaliado através da fração de ejeção (FE) e da velocidade média de encurtamento circunferencial (VCF), após uso prolongado do verapamil. Indica ainda a melhora da contratilidade miocárdica, avaliada através da dp/dt máxima do ventrículo esquerdo.

O emprego de um medicamento com propriedades inotrópicas negativas no tratamento da insuficiência cardíaca é uma idéia nova que se contrapõe aos métodos já consagrados da terapêutica cardiológica. Como tal, é necessário fundamentá-lo em princípios que justifiquem sua experimentação, princípios esses vinculados a propriedades ainda pouco conhecidas, ou à busca de novos caminhos que possibilitem a solução de velhos problemas, não resolvidos com o emprego de medidas convencionais. O verapamil, é, comprovadamente, uma substância com propriedades inotrópicas negativas^{26,27} e, por esse motivo, passou a ser contraindicado em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

Para que o medicamento pudesse dar origem uma nova conduta terapêutica, seria preciso ter-se um maior conhecimento sobre suas propriedades, bem como sobre a fisiopatologia de certas doenças cardíacas. Entre os novos conhecimentos sobre as propriedades farmacológicas do medicamento, destaca-se a comprovação de que, a despeito de suas propriedades inotrópicas negativas, o verapamil melhora o desempenho do coração como bomba, mesmo em pacientes que apresentam severo comprometimento da função cardíaca²⁸⁻³².

A par desses dados de ordem hemodinâmica, já plenamente demonstrados, outros conhecimentos em níveis celular e da microcirculação coronária contribuíram para a melhor compreensão do problema entre eles, destaca-se o provável efeito do verapamil sobre os lisossomos, impedindo a liberação de enzimas hidrolíticas, as quais seriam responsáveis pelo desencadeamento ou perpetuação do processo patogênico causador das doenças miocárdicas⁵ e sua eficácia no combate ao espasmo coronário da microcirculação, possivelmente envolvido no processo patogênico de doenças cardíacas que evoluem para o estágio de insuficiência cardíaca. Com base nesses conhecimentos, surgiu a idéia de que o verapamil, poderia ser utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada.

No presente trabalho de investigação, constatamos que, num período de observação que variou entre 8 e 48 meses, quatro pacientes que se encontravam em classe funcional III antes do uso do verapamil passaram a classe funcional I após utilizar o medicamento e sete passaram da classe IV para a II. Dos quatro que evoluíram para a classe I, um não chegou a ser acompanhado, já que faleceu no 10.º dia após o início da droga; um morreu por infarto do miocárdico dois anos depois de ter adotado o novo esquema terapêutico, tendo passado da classe IV para II durante esse período; dois em síndrome de baixo óbito, tendo igualmente passado da classe IV para II no decorrer do tratamento. Na fase de descompensação, ambos haviam abandonado o tratamento com verapamil e a retomada das medidas terapêuticas não foi suficiente para reverter a situação clínica.

Ao compararmos a evolução clínica do grupo de pacientes submetidos ao presente estudo com outro grupo tratado com medidas convencionais³, constatamos que 30% dos nossos pacientes haviam falecido num período de dois anos, enquanto que no grupo referido, a mortalidade foi de 80% no mesmo período.

Os dados obtidos durante a avaliação hemodinâmica e cineangiográfica vêm ao encontro das observações de ordem clínica. A análise das variáveis hemodinâmicas estudadas antes e após a introdução do novo medicamento permitiram-nos constatar que a frequência cardíaca diminuiu sensivelmente após o uso do verapamil a longo prazo, e que houve melhora no desempenho do coração como bomba, avaliado pelo aumento do volume sistólico, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da velocidade média de encurtamento circunferencial. Observa-se ainda que, a despeito da manutenção da pressão aórtica e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, houve redução da pressão média da artéria pulmonar e manutenção da pressão do átrio direito. Essas observações levam nos a concluir que o verapamil poderia exercer uma ação vasodilatadora sobre a circulação pulmonar, sem que essa ação se expresse por uma alteração da dinâmica das câmaras cardíacas direitas.

A análise das variáveis, tanto de ordem clínica como hemodinâmica, obtidas no presente estudo, permitem-nos considerar que a nova idéia foi testada, lendo obtido resposta favorável. Não foi possível demonstrar de forma conclusiva qual o mecanismo de ação do verapamil responsável pela evolução clínica e hemodinâmica favorável observada nos pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada. A análise das variáveis de ordem hemodinâmica demonstra não ter havido redução da pré e pós-carga, que pudesse justificar a melhora no desempenho do coração como bomba. Atribuí-la exclusivamente à diminuição da frequência cardíaca após o uso do medicamento seria talvez simplificar a questão. Por outro lado, atribuir a melhora das condições clínicas e hemodinâmicas dos pacientes que fizeram uso do verapamil ao possível efeito da substância sobre a estabilização da membrana dos lisossomas, ou considerar o medicamento um agente eficaz no combate ao espasmo da microcirculação coronária, seria extrapolar dos limites estabelecidos para a presente investigação.

Em conclusão, podemos admitir que o verapamil usando por via oral e a longo prazo, pode ser uma alternativa terapêutica no tratamento das manifestações de insuficiência cardíaca em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada.

SUMMARY

Fifteen patients (11 male, 4 female, mean age 42 With idiopathic cardiomyopathy being treated, 110 adequate response, with digitalics, diuretics, vasodilators, rest and diet, were included in this investigation. During a period of time that varied from 8 to 48 months after the

administration of a 320mg daily dose of verapamil, four patients went from class III to class I; seven went from class IV to class II and four died. Of these, two had already abandoned the treatment. All patients were submitted to hemodynamic studies before starting on verapamil and six were studied again one year later. There were no significant changes in mean right atrial pressure, left ventricular end-diastolic pressure, mean aortic pressure, cardiac output and left ventricular dp/dt. There was a significant decrease in cardiac rate and mean pulmonary pressure and a significant increase in left ventricular ejection fraction and in mean circumferential fiber shortening velocity. These results show that verapamil can be used as a therapeutic alternative in patients suffering from cardiac failure due to idiopathic cardiomyopathy.

REFERÊNCIAS

1. Goodwin, J. P. - Treatment of cardiomyopathies. *Am. J. Cardiol.* 32: 341, 1973.
2. World Health Organization. International Society and Federation of Cardiology. Task force on cardiomyopathies. London, 1978.
3. Fuster, V.; Gersh, B. J.; Giuliani, E. R.; Tjik, A. J.; Bradenburg, R. O.; Frye, R. L. - The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 47: 525, 1981.
4. Factor, S. M.; Sonnenblick, E. - Hypothesis: is congestive cardiomyopathy caused by hyperreactive myocardial microcirculation (microvascular spasm) *Am. J. Cardiol.* 50: 1148, 1982.
5. Rodrigues, L.; Pinto, G.; Machado, A.; Ricciuti, M. - Myocardium lysosomes stability in the stages of acute ischemic injury. *Am. J. Cardiol.* 30: 492, 1972.
6. Rodrigues, L.; Pinto, G.; Machado, A. - Agio, estabilizadora. In vivo do verapamil sobre a membrana de lisossomas do coração. *Rev. bras. de Pesq. Med. e Biol.* 10: 407, 1977.
7. Chew, C.; Brow, G.; Wong, M.; Shah, P.; Singh, B.; Bolson, E.; Dodge, H. - The effects of verapamil on coronary hemodynamics and vasomobility in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 45: 389, 1980.
8. Ferlinz, J.; Turbow M. . Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 46: 1019, 1980.
9. Ribeiro, L.; Yasuda, T. . Reperfusão coronariana em ratos. Efeitos benéficos do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 135, 1980.
10. Johnson, S. M.; Mauritsen, D. R.; Willerson, J. T.; Hillis, L. D. - Comparison of verapamil and nifedipine in the treatment of variant angina pectoris. Preliminary observations. *Am. J. Cardiol.* 47: 1295, 1981.
11. Freedman, B.; Dunn, R.; Richmond, D.; Kelly, D. - Coronary artery spasm during exercise; treatment with verapamil. *Circulation*, 64: 68, 1981.
12. Sbramanian, B.; Bowles, M.; Lahirir, A.; Davies, A.; Raftery, E. - Long term anti anginal action of verapamil assessed with quantitated serial treadmill stress testing. *Am. J. Cardiol.* 48: 529, 1981.
13. Hecht, H. S.; Chew, C.; Burnam M.; Hopkins, J.; Schugg, S.; Singh B. - Verapamil In chronic stable angina. Amelioration of pacing induced abnormalities of left ventricular ejection fraction, regional wall motion, lactate metabolism and hemodynamic. *Am. J. Cardiol.* 48: 536, 1981.
14. Tan, A.; Sakik, N.; Kelly, D.; Harris, P.; Freedman, S.; Bautovich, G. . Verapamil In stabel effort angina. Effects on left ventricular function evaluated with exercise radionuclide ventriculography. *Am. J. Cardiol.* 49: 125, 1982.
15. Bonow R.; Leon B.; Rosing, S.; Kent, K.; Lipson, L.; Bacharach, S.; Lipson, L.; Bacharach, S. T.; Green, M.; Epstein S. . Effects of verapamil and propranolol on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with coronary

- artery disease. Radionuclide angiographic studies at rest and during exercise. *Circulation*, 65: 1337, 1981.
16. Brodsky, S.; Cutler, S.; Weiner, S.; McCabe, C.; Ryan, T.; Klein, M. - Treatment of stable angina of effort with verapamil. A double blind, placebo controlled randomized crossover study. *Circulation*, 66: 569, 1982.
 17. Subramanian, B.; Bowles, M.; Khurmi, N.; Davies, A.; Raftery, E. - Randomized double blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. *Am. J. Cardiol* 50: 711, 1982.
 18. Klein, H. O.; Ninio, R.; Oren, V.; Lang, R.; Sarali, P.; Disegni, E.; David, D.; Guerrero, J.; Kaplinski, E. - The acute hemodynamic effects of intravenous verapamil in coronary artery disease. *Circulation*, 67: 101, 1983.
 19. Manfroi, W.; Ludwig, R.; Hemb, R.; Freitas, F. M.; Azevedo, D. F.; Faraco, E. Z. - Efeito agudo do verapami. na cardiopatia hipertensiva. *Arq. Brasil. Cardiol.* 39: 417.20, 1982.
 20. New York Heart Association . Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels Boston, Little & Brown. 1973.
 21. Sones, M.; Shirey, E. . Cinecoronary arteriography. *Mod. Con. Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
 22. Forrester, J.; Ganz, W.; Diamond, G.; McHugh, T.; Chonette, D.; Swan, H. . Thermodilution cardiac output determination with a single flow directed catheter. *Am. Heart J.* 83: 306, 1972.
 23. Greene, D.; Carlisle, R.; Grant, C.; Brunell, I. L. - Estimation of left ventricular volume by one plane cineangiography *Circulation*, 35: 61. 1967.
 24. Karliner J.; Gault, J.; Eckerberg, D. - Mean velocity fiber shortening. A simplified measure of left ventricular cardiac contractility. *Circulation*, 44: 323, 1971.
 25. Goldim, J. R.; Faraco, E. Z.; Freitas, F. M.; Manfroi W. - Função cardíaca um programa para cálculo de variáveis. *Revista HCPA* 2: 21, 1982.
 26. Lewis, B.; Mitha, A.; Gostman, M. - Immediate haemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology*, 60: 376-76, 1975.
 27. Tzivoni, D.; Merin, G.; Elmer, S.; R., S.; Golsman, M. .S. The marked myocardial depressant effects Of verapamil *J. Med. Sci.* 14: 933. 1978.
 28. Ferlinz, J.; Eastrope, J.; Aronow, E. - Effects of verapamil on myocardium performance in coronary artery disease *Circulation*, 59: 313, 1979.
 29. Carlens, P. - Effects of intravenous verapamil on exercise tolerance and left ventricular function in patients with severe exercicional angina pectoris. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 1 1981.
 30. Vicenzi, M.; Morino, T.; Allegri, P.; Barbieri, E.; Cappeletti F.; Dello, V.; Ometto, R.; Malolino, P. - Chances in cardiovascular function induced by verapamil on patients with hypertensive and ischemic heart disease. *Clin. Cardiol.* 4: 15 1981.
 31. Manfroi, W.; Ludwig, R.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Hemodynamic effects of intravenous verapamil on patient with hypertensive and ischemic heart disease. *Annals of ft Word Congress of Cardiology*, 9th. Moscow, 1982.
 32. Rosing, D. R.; Idanfaan-Heikkila, U.; Maron, B. S.; Bonow, R.; Epstein, S. E. - Use of calcium channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 55: 185B. 1985.