

## EFEITO HEMODINÂMICO AGUDO DO VERAPAMIL, USADO POR VIA VENOSA, EM PACIENTES PORTADORES DE MIOCARDIOPATIA PRIMÁRIA DA FORMA DILATADA

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

---

*Foram estudados, hemodinâmica e cineangiograficamente, 15 pacientes (12 do sexo masculino, 3 do sexo feminino, média de idade 44 anos), portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada. As médias obtidas com respectivo desvio padrão da média, em situação basal e 5 minutos após uso de 0,15 mg/kg de peso de verapamil por via endovenosa foram: pressão no átrio direito  $7,4 \pm 1,6$  mmHg e  $9,7 \pm 1,6$  mmHg ( $p < 0,05$ ); pressão pulmonar média  $27,7 \pm 3,5$  mmHg e  $26,5 \pm 3,5$  mmHg ( $p > 0,05$ ); pressão diastólica final do ventrículo esquerdo  $26,5 \pm 3,0$  mmHg e  $25,0 \pm 3,0$  mmHg ( $p > 0,05$ ); pressão máxima da aorta  $116 \pm 5,3$  mmHg para  $105 \pm 4,5$  ( $p < 0,05$ ); pressão média de aorta  $88,0 \pm 4,0$  mmHg e  $80,0 \pm 4,0$  mmHg ( $p < 0,05$ ); débito cardíaco  $4,6 \pm 0,38$  l/m e  $4,8 \pm 0,51$  l/min ( $p > 0,05$ ); volume sistólico de  $57 \pm 7$  para  $58 \pm 7$  ml/bat ( $p > 0,05$ ); volume sistólico de  $57 \pm 7$  para  $58 \pm 7$  ml/bat ( $p > 0,05$ ); fração de ejeção de  $23 \pm 3\%$  para  $26 \pm 4\%$  ( $p > 0,05$ ); velocidade média de encurtamento circunferencial de  $0,31 \pm 0,05$  uc para  $0,32 \pm 0,05$  uc ( $p > 0,05$ ); dp/dt máxima do ventrículo esquerdo diminuiu de  $1200 \pm 100$  mmHg/s para  $1030 \pm 90$  mmHg/s ( $p > 0,05$ ). Os resultados demonstram que o medicamento aumenta a pressão no átrio direito, diminui a pressão arterial sistêmica e, embora diminuindo a contratilidade miocárdica do ventrículo esquerdo, aumenta a pressão diastólica final, a pressão pulmonar média, tendendo a melhorar o desempenho do coração como bomba, mesmo em pacientes que apresentem severo comprometimento da função cardíaca.*

---

O verapamil foi empregado pela primeira vez, como substância vasoativa, em 1963<sup>1</sup>. Inicialmente, supôs-se que a droga exercesse uma ação betabloqueadora sobre a circulação sistêmica e o músculo cardíaco, sem efeito constritor sobre a parede brônquica e a circulação coronária<sup>2,3</sup>. Trabalhos posteriores demonstram, porém, que o medicamento, na realidade, age como um antagonista do cálcio, sobre a fibra miocárdica e a parede artéria<sup>4-6</sup>.

No início da década de 70, a droga começou a ser utilizada, por via venosa, no tratamento das taquiarritmias supraventriculares, passando a ser um dos procedimentos de eleição para essas formas de

arritmia, embora contra-indicada para os pacientes portadores de insuficiência cardíaca e cardiopatia isquêmica, em vista de suas possíveis propriedades inotrópicas negativas<sup>7-11</sup>.

Mais tarde, ficou demonstrado que, por sua ação de antagonista do cálcio sobre o músculo da parede vascular, o verapamil provocava vasodilatação sistêmica e coronária, o que o tornava eficaz na redução da isquemia miocárdica<sup>12-15</sup>. A partir da constatação desses novos efeitos hemodinâmicos, o verapamil passou a ser utilizado, sem temor, em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, sendo tam-

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

\*\* Médico contratado, HCPA. Aluno do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, UFRGS.

\*\*\* Médica contratada, HCPA. Mestre em Cardiologia, UFRGS. Aluna de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, UFRGS.

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

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

\*\*\*\*\* Professor Adjunto, Depto. de Medicina Interna, UFRGS. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, UFRGS.

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

bém uma alternativa segura no tratamento da emergência hipertensiva<sup>16-19</sup>.

Persistiam, porém, temores quanto à sua utilização em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Os novos conhecimentos sobre a etiopatogenia e a fisiopatologia das miocardiopatias, sugerindo possível participação de espasmo microvascular e de instabilização da membrana dos lisossomas como fatores contributários para o desencadeamento ou manutenção do processo patogênico, abriram novas perspectivas para o entendimento dessas formas de doença cardiovascular. A demonstração experimental de que o verapamil estabiliza a membrana dos lisossomas, impedindo a liberação de enzimas hidrolíticas, combatendo o espasmo microvascular e estabilizando o metabolismo do cálcio, alterado nas formas genéticas das miocardiopatias em animais, processos considerados como responsáveis ou participantes na necrose celular das doenças miocárdicas, criou novas perspectivas terapêuticas para o tratamento dessas formas de cardiopatia<sup>20,25</sup>.

Tais informações despertaram-nos o interesse de estudar os efeitos terapêuticos do verapamil, usado por longo prazo, em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada. Face às dúvidas existentes quanto aos possíveis malefícios que o medicamento poderia causar, quando utilizado em pacientes com cardiomegalia e insuficiência, e para que pudéssemos ter maior segurança em nossa pesquisa, resolvemos estudar os efeitos hemodinâmicos agudos do verapamil antes de seu emprego por via oral e por longo prazo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 15 pacientes, 12 do sexo masculino, 3 do sexo feminino, com média de idade 44 anos, portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada, comprovada através de estudo clínico, hemodinâmico e cineangiocardiógráfico, com insuficiência cardíaca severa ou moderada de longa duração. Os critérios utilizados para o estabelecimento do diagnóstico de miocardiopatia primária foram: presença de cardiomegalia com sintomas de insuficiência cardíaca, ausência de doenças hipertensivas, orovalvares, de Chagas e/ou isquêmica do coração, além dos critérios estabelecidos por Goodwin<sup>26</sup>. Do ponto de vista funcional, dois pacientes encontravam-se em classe funcional II, dois em classe funcional III, onze em classe funcional IV, segundo critérios estabelecidos pela New York Heart Association<sup>27</sup>.

Todos os pacientes foram estudados durante o período de hospitalização, após jejum de 12 horas, sem o efeito de pré-medicação anestésica, mas sob ação de medicamentos com efeito sobre o sistema cardiovascular, tais como digitálicos, diuréticos, vasodilatadores.

O cateterismo cardíaco foi realizado por meio de dissecação da veia basílica e da artéria braquial direitas, na

dobra do cotovelo e sob ação de anestésico local. Inicialmente, introduziu-se um cateter nº 7 tipo Swan-Ganz por via venosa até as cavidades direitas e a artéria pulmonar e um cateter nº7 tipo Lehman por via arterial até o ventrículo esquerdo. Os cateteres estavam ligados a transdutores de pressão tipo P23DB da Statham e esses a um registrador biológico DR8, da Eletronics for Meivine. Foram medidas as pressões de átrio direito, ventrículo direito, artéria pulmonar, aorta e ventrículo esquerdo, com sua 1ª derivada em relação ao tempo (dp/dt máxima), bem como aferido o débito cardíaco por meio de termodiluição<sup>28</sup>. Em seqüência, foi realizada uma ventriculografia esquerda, com injeção de 40 ml de contraste (Isopaque cor) sob pressão da bomba injetora Contract III na vazão de 15 mVs, utilizando-se uma filmadora Arritechrio, com a velocidade de 48 quadros por segundo, na projeção de 40° em oblíqua anterior direita.

Após a realização da ventriculografia, os pacientes permaneceram em repouso, enquanto eram medidas as pressões em ventrículo esquerdo e artéria pulmonar de minuto em minuto, até o desaparecimento do efeito dos contrastes sobre o coração e a circulação pulmonar. Alcançada a situação basal, injetou-se 0,15 mg/kg de verapamil no átrio direito através do cateter da termodiluição num período de 3 minutos. As pressões de ventrículo esquerdo e artéria pulmonar foram medidas de minuto em minuto num intervalo de 5 minutos. Cinco minutos após, foram obtidas a frequência cardíaca, as pressões de átrio direito, ventrículo direito, artéria pulmonar e aorta ascendente, bem como o rendimento cardíaco, por meio de termodiluição. Em seguida, foi realizada nova ventriculografia, em condições idênticas às da primeira. Logo após, o cateter de Lehman foi trocado por outro, tipo Sorips, com o qual se realizou estudo seletivo das artérias coronárias, em múltiplas projeções, empregando-se a técnica de Sones e Shirey<sup>29</sup>.

Revelados os filmes, procedeu-se ao cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo por meio do método de Greene para a projeção oblíqua anterior direita, com o emprego da planimetria e a velocidade média de encurtamento circunferencial, obtida pelo método Karliner e col.<sup>30</sup>. Esses cálculos foram realizados através da rotina de processamento eletrônico de dados, utilizando-se para tal um equipamento HP.9810<sup>31</sup>.

A análise da motilidade- segmentar do miocárdio ventricular esquerdo foi feita através da comparação visual entre a ventriculografia obtida em situação basal, com aquela obtida sob efeito do verapamil, obedecendo-se à classificação proposta por Herman e col.<sup>32</sup>.

As variáveis analisadas no estudo, em situação basal e 5 minutos após uso de verapamil foram: frequência cardíaca, pressões médias de átrio direito, artéria pulmonar e aorta, pressão sistólica e dias-

tólica final de ventrículo esquerdo, índice cardíaco, dp/dt máxima de ventrículo esquerdo.

Para análise estatística das variáveis hemodinâmicas mensuráveis utilizamos o teste da diferença média de dados emparelhados recorrendo à distribuição t de Student.

## RESULTADOS

Os resultados a seguir são expressos pela média e pelo desvio-padrão da média.

A pressão média no átrio direito passou de  $7,4 \pm 1,6$  mmHg, observado em situação basal, para  $9,7 \pm 1,6$  mmHg ( $p < 0,05$ ) após o uso do verapamil.

A pressão média da artéria pulmonar não apresentou alterações significativas, passando de  $27,7 \pm 3,5$  mmHg em situação basal, para  $26,5 \pm 3,5$  mmHg ( $p > 0,05$ ). A pressão diastólica final de ventrículo esquerdo também não sofreu alterações significativas, passando de  $26,5 \pm 3$  mmHg em situação basal, para  $25,0 \pm 3,0$  mmHg após o verapamil ( $p > 0,05$ ). Houve diminuição das pressões máxima e média de aorta, passando, respectivamente, de  $116,0 \pm 5,3$  mmHg em situação basal, para  $105,0$  mmHg e  $88,0 \pm 4,0$  em situação basal, para  $80,0 \pm 4,0$  mmHg ( $P < 0,05$ ).

Na análise das variáveis que avaliam o desempenho do coração, constatou-se que a velocidade média de encurtamento circunferencial passou de  $0,31 \pm 0,05$  uc em situação basal, para  $0,32 \pm 0,05$  uc ( $p > 0,05$ ) após uso do verapamil, enquanto a dp/dt máxima do ventrículo esquerdo diminuiu, passando de  $1200 \pm 100$  mmHg/s em situação basal, para  $1030 \pm 90$  mmHg/s após uso do verapamil ( $p > 0,05$ ).

O volume sistólico variou de  $57 \pm 7$  ml/bat em situação basal, para  $58 \pm 7$  ml/bat após uso do verapamil ( $p > 0,05$ ); o débito cardíaco passou de  $4,6 \pm 0,38$  l/min para  $4,8 \pm 0,51$  l/min ( $p > 0,05$ ) e a fração de ejeção, passou de  $23,0 \pm 3\%$  em situação basal, para  $26,0 \pm 4\%$  após uso do verapamil ( $p > 0,05$ ).

A frequência cardíaca também não apresentou alterações estatisticamente significativas, tendo variado de  $28 \pm 4$  para  $81 \pm 4$  ( $p > 0,05$ ).

## COMENTÁRIOS

Os primeiros estudos hemodinâmicos realizados com o verapamil evidenciaram que o medicamento tem pronunciada ação inotrópica negativa e, em consequência, a droga passou a ser contra-indicada no tratamento das arritmias cardíacas em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Entretanto, trabalhos recentes<sup>34,35</sup> concluíram que, a despeito da ação inotrópica negativa que exerce, o verapamil não aumenta a pressão na artéria pulmonar nem a pressão diastólica, final do ventrículo esquerdo, diminui a resistência arterial sistêmica e melhora o desempenho do ventrículo esquerdo, mesmo em pacientes que apresentam severo comprometimento da função cardíaca. Além disso, tem-se demonstrado que o verapamil estabiliza a membrana dos lisossomas, impedindo a liberação de hidrolases e evitando o espasmo coronário.

Tais ações beneficiariam pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada, na qual esses processos patológicos estariam envolvidos. Admitindo-se como possíveis ou verdadeiras essas duas hipóteses de ordem fisiopatológica, o verapamil poderia ser usado como alternativa terapêutica nesses casos.

A análise das variáveis estudadas no presente trabalho permite-nos constatar que, quando usado por via venosa em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada, o verapamil aumenta a pressão no átrio direito. Tal variação poderá ser atribuída a um possível efeito inotrópico negativo do medicamento sobre as câmaras cardíacas direitas, já que não houve aumento da pressão pulmonar. A ação inotrópica negativa pode ser observada também sobre o ventrículo esquerdo, pela redução da dp/dt máxima dessa câmara cardíaca. Deve-se ressaltar que a diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo não é acompanhada de um aumento paralelo da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Com relação ao efeito do verapamil sobre a circulação arterial sistêmica, foi comprovado o que já havia sido constatado por nós<sup>36-38</sup> em outras ocasiões: o medicamento diminuiu a pressão arterial sistêmica e a resistência vascular.

Quanto ao efeito sobre o desempenho do coração como bomba, observamos que o verapamil aumentou ligeiramente o débito cardíaco, a fração de ejeção e a velocidade média de encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo, sem alteração da frequência cardíaca. Tais achados vêm ao encontro do que foi constatado em outros trabalhos realizados recentemente<sup>34,35</sup>.

Justifica-se, até certo ponto, o temor existente quanto às propriedades inotrópicas do verapamil, expresso em outros trabalhos de investigação<sup>39-41</sup>. Cabe ressaltar, entretanto, que esse temor persiste ainda em determinadas áreas de atuação médica, sempre que o medicamento seja testado sob o ponto de vista de sua ação sobre o músculo cardíaco isolado ou do efeito contrátil que exerce sobre o coração. No momento em que a esfera de interesse científico se amplia, passando a estudar a ação do medicamento sobre a circulação pulmonar e o desempenho do coração como um todo, constata-se que os efeitos vasodilatadores do verapamil sobre a rede arterial sistêmica são pronunciados e efetivos. Do ponto de vista hemodinâmico, tais efeitos representam um resultado da soma algébrica de suas ações inotrópicas negativa e vasodilatadora sistêmica.

Com base nos resultados obtidos no presente trabalho, podemos concluir que, embora exerça ação inotrópica negativa, o verapamil, quando usado por via venosa, tende a melhorar o desempenho do coração como bomba. Tal comprovação leva-nos a supor que o verapamil possa ser utilizado, com boa margem de segurança, por via venosa, no tratamento de taquiarritmias supraventriculares em pacientes que apresentam cardiomegalia e insuficiência cardíaca, podendo ainda ser indicado, por via oral e por

longo prazo, de forma experimental e sob controle, no tratamento de pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada. O uso do verapamil, por via venosa, não evidenciou efeitos hemodinâmicos que justifiquem sua contra-indicação em presença de insuficiência cardíaca crônica.

### SUMMARY

Fifteen patients (12 males, 3 females, with mean age of 44 years) with dilated cardiomyopathy were submitted to hemodynamic and cineangiographic studies. The mean pressures, obtained before and after a 0,15 mg/kg dose of endovenous verapamil were, as follows: right atrial pressure  $7.4 \pm 1.6$  mmHg to  $9.7 \pm 1.6$  mmHg ( $p < 0.05$ ); mean pulmonary pressure  $27.7 \pm 3.5$  mmHg to  $26.5 \pm 3.5$  mmHg ( $p > 0.05$ ); left ventricular end-diastolic pressure  $26.5 \pm 3.0$  mmHg to  $25.0 \pm 3.0$  mmHg ( $p > 0.05$ ); peak aortic pressure  $116.5 \pm 3.3$  mmHg to  $105 \pm 4.5$  mmHg ( $p < 0.05$ ); mean aortic pressure  $88.0 \pm 4.0$  mmHg to  $80.0 \pm 4.0$  mmHg ( $p < 0.05$ ); cardiac output  $4.6 \pm 0.38$  l/m to  $4.8 \pm 0.51$  l/m ( $p > 0.05$ ); systolic volume  $57 \pm 7$  to  $58 \pm 7$  ml/beat ( $p > 0.05$ ); left ventricular ejection fraction  $23 \pm 3\%$  to  $26 \pm 4\%$  ( $p > 0.05$ ); mean velocity fiber shortening  $0.31 \pm 0.05$  uc to  $0.32 \pm 0.05$  uc ( $p > 0.05$ ); peak dp/dt  $1200 \pm 100$  mmHg/s to  $1030 \pm 90$  mmHg/s ( $p > 0.05$ ). These results prove that verapamil increases right atrial pressures, decreases systemic arterial pressure and, although decreasing left ventricular myocardial contractility, it does not increase end-diastolic or mean pulmonary pressures. It tends to improve cardiac performance, even in those patients who present acute cardiac dysfunction.

### REFERÊNCIAS

- Han, H.; Haertfeld, G. - Isopropyl-a-(N-methyl-N-homoveratryl)-Y-aminopopyl-3,4 dimethylphenylacetatnitril, eine Substanz mit coronargefaesservwiedernden Eigenschaften. *Arzneim Forschung*. 12: 549, 1962.
- Nayler, W. G.; Krikler, D. - Verapamil e o miocárdio. *Posgrad. Mes. J.* 50: 441, 1974 (Separata).
- Some effects of iporveratril (isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol, Exp. Therap.* 161: 247, 1968.
- Szeti, H. - Effect of verapamil on contractility oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 5: 120, 1972.
- S. Rudolph, W.; Meister, W.; Kriener, J. - Captação de oxigênio e eliminação de carbono do coração humano sob ação de iporveratril (verapamil). *Arzneim Forschung* 21: 458, 1978. (separata).
- Fleckenstein, A. - Controle do metabolismo do miocárdio com verapamil. *Arzneim Forschung*, 20: 1317, 1970.
- Schamroth, L. et al. - Immediate effect of intravenous verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 5: 419, 1971.
- Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 1: 660, 1960.
- Vasconcelos Barros, P. A.; Vieira de Mendonça, J. Fº Pinto, R. A. - Uso parenteral do verapamil nas taquicardias paroxísticas supraventriculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 343, 1979.
- Rocha, P. J. et al. - Efeitos do verapamil na extra-sístole supraventricular. Avaliação pela eletrocardiografia dinâmica (Systems Holter). *Arq. Bras. Cardiol.* 32 W: 347, 1979.
- Karnell, J.; Kochler, V. - Verapamil as prophylactic agent in the treatment of recidivating supraventricular tachycardias. *Opusc. Med.* 16: 227, 1971.
- Ferlinz, J. et al. - Hemodynamic and inotropic effects of verapamil (isoptin) in coronary artery disease. *Excerpt Medica. Proceedings of a Symposium. Florida, Jan. 1978.*
- Ryden, L.; Saetre, H. - The hemodynamic effects of verapamil. *Eur. Clin. J. Pharmacol.* 3: 153, 1971.
- Belardinelli, L. et al. - Redução da isquemia aguda do miocárdio pelo verapamil: avaliação através do mapeamento cardíaco. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 599, 1975.
- Alterhoeg, J. H.; Ecklund, L. G. - Verapamil effect on hemodynamic parameters at rest and under work. In *Symposium on Arrhythmias. Isoptin. oGttenborg, 1973.* p. 91.
- Stuart, P. C.; Amino, J. G.; Duarte, E. P. et al. - Ação hemodinâmica do verapamil: efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil. Repercussão sobre a performance ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 273, 1979.
- Gushi, N.; Mateos, D.; Magaldi, J. B. - Uso clínico do verapamil nas crises hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 67, 1976.
- Ortiz, J. et al. - Ação do verapamil em dose única por via oral, na hipertensão arterial. Avaliação pela ecocardiografia e fonomecanocardiografia. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 63, 1979.
- Albanesi, F. A. F. et al. - A ação do verapamil na resposta tensional induzida pela cicloergometria, em pacientes hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 203, 1979.
- Carrasco, R. M.; Leito Luna, R.; Rocha, M. C. M. - O uso do verapamil na hipertensão arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 207, 1979.
- O verapamil no tratamento da hipertensão grave e acelerada potencialização de drogas hipotensoras e sensibilização dos pressoreceptores pela infusão seriada do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 129, 1979.
- Factor, S. M.; Minase, T.; Cho, S.; Domínguez, R.; Sonnenblick, E. - Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster. A prevental cause of focal myocardial necrosis. *Circulation*, 66: 342, 1982.
- Rodrigues, L. E. et al. - Reduction of the size of acute experimental myocardial infarction by verapamil. *Basic Res. Cardiol.* 70: 198, 1975.
- et al. - Efeito do verapamil sobre a estabilidade da membrana dos lisossomos do coração. *Arq. Bras. Cardiol.* 28 (Supl. 2): 348, 1975.
- Factor, S. M.; Sonnenblick, E. - Hypothesis: is congestive cardiomyopathy caused by hyperreactive myocardial microcirculation (microvascular spasm)? *Am. J. Cardiol.* 50: 1149, 1982.
- Goodwin, J.; Gordon, H.; Hollzman, A.; Bishop, M. - Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br. Med. J.* 1: 69, 1961.
- New York Heart Association - Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 7th ed. Boston, Little and Brown, 1973.
- Greene, D.; Carlisle, R.; Grant, C.; Benell, I. L. - Estimation of left ventricular volume by one-plane cineangiography. *Circulation*, 35: 61, 1967.
- Sones, M. F.; Shirey, E. K. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Concepts. Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
- Karliner, J.; Gault, J.; Eckerberg, D. - Mean velocity of fiber shortening. A simplified measure of left ventricular myocardial contractility. *Circulation*, 44: 323, 1971.
- Goldim, J. R.; Faraco, E. Z.; Freitas, F. M.; Manfroi, W. - Função cardíaca: um programa para cálculo de variáveis. *Revista HCPA* 2: 21, 1982.
- Herman, M. V. et al. - Localized disorder in myocardial contraction. *N. Engl. J. Med.* 277: 222, 1987.
- O'Brien, P. C.; Shampo, M. A. - Comparing two samples (The two sample t test). *Mayo Clin. Proc.* 56: 393, 1981.
- Manfroi, W.; Ludwig, R.; Hemb, R.; Freitas, P. M.; Azevedo, D. P.; Faraco, E. Z. - Efeito agudo do verapamil na cardiopatia hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 417, 1982.
- Ferlinz, J.; Citron, P. D. - Hemodynamic and myocardial performance characteristics after verapamil use in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 51: 1339, 1983.

36. Manfroi, W.; Ludwig, R.; Vieira, S.; Hemb, R.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos do verapamil endovenoso na cardiopatia hipertensiva. Anais da 3ª Jornada Brasileira de Hipertensão Arterial, 1981.
37. Manfroi, W.; Vieira, S. R.; Das, S.; Freitas, F. M.; Azevedo, D. F.; Faraco, E. Z. - Efeitos hemodinâmicos do verapamil endovenoso em pacientes portadores de endomiocardiopatia primária da forma congestiva. Anais do 6º Congresso Brasileiro de Hemodinâmica, e Angiocardiógrafia. Maceid, AL. novembro de 1981, p. 19.
38. Manfroi, W.; Ludwig, R.; Hemb, R.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Hemodynamic effects of intravenous verapamil on patients with hypertensive and ischemic heart disease. Annals of the 9 World Congress of Cardiology. Moscow, June 1982. p. 204.
39. Lewis, B. S.; Mitha, A. S.; Gotsman, M. S. - Immediate haemodynamic effects of verapamil and practolol in man. Cardiology, 60: 366, 1982.
40. Seabra-Gomes, R.; Rickards, A.; Sutton, R. - Hemodynamic effects of verapamil and practolol in man, Eur. J. Cardiol. 4: 79, 1973.
41. Tzivoni, D.; Merin, G.; Eimerl, D.; Raz, S.; Gotsman, M. S. - The marked myocardial depressant effect of verapamil. Isr. J. Med. Sci. 14: 933, 1978.