

## CLORETO DE SÓDIO HIPERTÔNICO DURANTE ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA EXPERIMENTAL. EFEITOS HEMODINÂMICOS SISTÊMICOS E REGIONAIS

L. FERNANDO M. DE BARROS, PROTÁSIO L. DA LUZ, ANTONIO CARLOS P. CHAGAS, JOSÉ Y. YAMADA, ALEXANDRE MURAD NETO, FULVIO PILEGGI

---

*Em cães anestesiados, analisaram-se os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da infusão intravenosa de 1 ml/kg de cloreto de sódio a 10 g/dl (10%), durante oclusão da artéria coronária descendente anterior. Os efeitos sistêmicos foram discretos e transitórios durando aproximadamente 10 minutos. Houve redução discreta na pressão arterial devida a um decréscimo na resistência vascular sistêmica, com elevação concomitante no débito cardíaco e volume sistólico.*

*Os efeitos regionais foram a redução progressiva da resistência coronária e o aumento discreto do fluxo coronário retrógrado. Ao contrário dos efeitos sistêmicos, essas alterações persistiram durante todo o período de observação.*

*Assim, nas condições experimentais utilizadas, o cloreto de sódio hipertônico mostrou melhorar a perfusão do miocárdio isquêmico, sem causar alterações significativas na circulação sistêmica.*

---

A administração de soluções hipertônicas produz efeitos hemodinâmicos pronunciados em diferentes condições experimentais. Em cães, tanto a glicose a 50%<sup>1</sup> quanto o bicarbonato de sódio<sup>2</sup> determinaram aumentos no débito cardíaco e redução nas resistências pulmonar e sistêmica. Aumentos no trabalho cardíaco e no fluxo coronário foram também documentados<sup>2</sup>. Infusão intra-arterial de glicose hipertônica e xilose em segmentos de músculo isolado de gato induziram dilatação arteriolar em poucos segundos<sup>3</sup>. Da mesma forma, soluções hipertônicas de cloreto de sódio, dextran e uréia reduziram a resistência vascular em territórios coronário, renal e esquelético<sup>4</sup>.

Velasco e col.<sup>5</sup> relataram os efeitos hemodinâmicos do cloreto de sódio hipertônico em choque hemorrágico refratário em cães, incluindo dilatação arterial, aumento no débito cardíaco e no fluxo sangüíneo mesentérico, com normalização da pressão arterial e redução significativa da mortalidade. Subseqüentemente, Felipe e col.<sup>6</sup> trataram pacientes em choque hipovolêmico refratário à repleção de volume, corticosteróides e drogas vasoativas, infundindo solução de cloreto de sódio a 7,5 %; de 12 pacientes tratados, 9 receberam alta em boas condições.

Os efeitos da administração de cloreto de sódio hipertônico durante a isquemia miocárdica aguda não são conhecidos. O presente trabalho foi realizado com dois objetivos principais: a) avaliar os efeitos

hemodinâmicos e sistêmicos, do cloreto de sódio hipertônico administrado durante isquemia miocárdica; b) investigar os efeitos de tal intervenção sobre a perfusão do miocárdio isquêmico.

### MATERIAL E MÉTODOS

Vinte e sete cães mestiços, com peso médio de 17,9 kg, foram anestesiados com sulfato de morfina, 2,0 mg/kg, e pentobarbital sódico, 30 mg/kg. Colocou-se um tubo endotraqueal, mantendo-se a ventilação com respirador Takaoka, modelo 670. Realizou-se toracotomia lateral esquerda e o coração foi suspenso em berço pericárdico. A artéria coronária descendente anterior (DA) foi dissecada e ligada a aproximadamente 2 cm de sua origem, sempre após a emergência de seu primeiro ramo diagonal. Registrou-se o eletrocardiograma na derivação D. Mediram-se as pressões sistólica e diastólica na aorta ascendente, por cateter de polietileno introduzido na artéria carótida esquerda. As pressões do ventrículo esquerdo foram medidas com cateter de Sones n.º 7, introduzido pela artéria femoral. Usaram-se transdutores de pressão Hewlett-Packard modelo 1280 C, acoplados a um polígrafo Hewlett-Packard modelo 4588, à velocidade de 100 mm/s. A dp/dt do ventrículo esquerdo foi obtida a partir de curvas de pressão ventricular com um diferenciador eletrônico.

O débito cardíaco foi medido em duplicata, por diluição de corante, usando solução "cardiogreen" injetada diretamente na artéria pulmonar, com cateter introduzido a partir da veia jugular. Registraram-se curvas de débito cardíaco com analisador TA-Y Waters Instruments, Inc. e um registrador Hewlett Packard, 7100 BM. Os cálculos foram feitos usando a fórmula de Hamilton <sup>7</sup>.

Em 14 cães, depois das medidas de controle, procedeu-se à oclusão coronária, deixando-se transcorrer 20 min para a estabilização da preparação. Repetiram-se as medidas a 1, 3, 5, 10 e 15 min depois da injeção de cloreto de sódio (NaCl) a 10%, 1 ml/kg, em 30 s. Cinco cães receberam cloreto de sódio 0,9% e foram utilizados como controles.

Em 8 cães, canulou-se a artéria DA ajudante da ligadura, com um cateter de teflon de parede fina, tipo Longdwell, para as medidas da pressão coronária distal. Por meio de uma torneira de 3 vias, mediu-se o fluxo coronário retrógrado. Calculou-se a resistência coronária proximal, dividindo-se a pressão arterial diastólica pelo fluxo coronário. Expressou-se a resistência coronária distal como a relação entre a pressão coronária distal média e o fluxo coronário retrógrado. Mediu-se o fluxo coronário retrógrado

durante os 30 min de observação. Os 15 min antes da administração de NaCl foram utilizados como controle. Em estudo anterior, demonstrou-se que o fluxo coronário retrógrado permanece estável durante pelo menos 90 min <sup>8</sup>.

Realizou-se a análise estatística pelo teste "t" de Student pareado, para a avaliação das alterações no mesmo grupo de animais. Utilizou-se o teste "t" não pareado, para as comparações entre o grupo- controle e os animais tratados. Adotou-se o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

A oclusão da DA causou redução discreta na frequência cardíaca nos animais tratados. Houve redução da pressão sistólica e da diastólica em todos os animais. O débito cardíaco, volume sistólico e trabalho sistólico reduziram-se após a oclusão da DA. A dp/dt positiva do ventrículo esquerdo foi significativamente reduzida em todos os cães, enquanto que a dp/dt negativa não sofreu alterações. A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo não apresentou elevação significativa, variando de  $6.8 \pm 0.9$  a  $7.8 \pm 1.6$  mm Hg.

**TABELA I - Grupo controle: dados hemodinâmicos.**

	FC bat. min <sup>-1</sup>	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	DC ml.min <sup>-1</sup>	VS ml	TS g.m	RVS mmHg.l <sup>-1</sup> .min.	PD <sub>f</sub> VE mmHg	dp/dt + mmHg.sec <sup>-1</sup>	dp/dt - mmHg.sec <sup>-1</sup>
Período controle	146 ± 9,5	115 ± 8,1	85 ± 5,3	95 ± 6,1	1852 ± 159	13 ± 1,3	17 ± 2,2	52 ± 3,4	3,2 ± 0,2	2300 ± 498	1860 ± 473
Oclusão											
20'	144 ± 9,3	99 ± 10,3*	75 ± 7,3	83 ± 8,3	1476 ± 209*	10 ± 1,4*	11 ± 1,7*	60 ± 8,5	3,4 ± 0,5	1860 ± 442*	1860 ± 487
1'	142 ± 9,9	101 ± 8,1	75 ± 6,3	84 ± 6,9	1466 ± 185	10 ± 1,0	11 ± 1,4	61 ± 8,1	3,1 ± 0,5	1840 ± 385	2040 ± 675
3'	141 ± 8,7	98 ± 8,4	71 ± 6,0	80 ± 6,8	1428 ± 161	10 ± 0,9	11 ± 1,4	59 ± 6,5	2,9 ± 0,2	1840 ± 417	1840 ± 500
5'	143 ± 8,8	101 ± 8,1	74 ± 7,6	83 ± 8,8	1375 ± 166	10 ± 0,9	11 ± 1,6	61 ± 5,9	2,7 ± 0,3	1850 ± 420	1700 ± 346
10	144 ± 8,5	100 ± 11,1	70 ± 8,4	79 ± 9,3	1402 ± 201	10 ± 1,2	10 ± 1,9	59 ± 7,7	2,8 ± 0,2	1820 ± 415	1640 ± 380
15'	146 ± 8,2	100 ± 9,3	72 ± 6,9	81 ± 7,7	1378 ± 207	9 ± 1,2	11 ± 2,1	62 ± 6,1	2,7 ± 0,5	1940 ± 440	1840 ± 500

FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; DC = débito cardíaco; VS = volume sistólico; TS = trabalho sistólico; RVS = resistência vascular sistêmica; PD<sub>f</sub>VE pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; dp/dt = derivada de pressão. Os dados representam a média e seu desvio padrão. (n = 5). \* = p < 0,05; oclusão x controle.

**TABELA II - Grupo tratado: dados hemodinâmicos.**

	Fc bat. min <sup>-1</sup>	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	DC ml. min-I	VS ml	TS g.m	RVS mmHg. l <sup>-1</sup>	PD <sub>f</sub> VE mmHg	dp/dt + mmHg. sec <sup>-1</sup>	dp/dt - mmHg sec <sup>-1</sup>
Período controle	169 ± 8,2	122 ± 4,8	90 ± 4,0	100 ± 4,3	2400 ± 163	15 ± 0,9	19 ± 1,6	44 ± 4,0	6,8 ± 0,9	2086 ± 162	1907 ± 172
Oclusão											
20'	157 ± 6,7 *	116 ± 4,9	82 ± 4,4 *	93 ± 4,4	2217 ± 117	14 ± 0,8	18 ± 1,2	45 ± 3,1	7,8 ± 1,6	1850 ± 148 *	1893 ± 263
1'	154 ± 7,8	112 ± 7,6	77 ± 6,9	89 ± 7,1	2618 ± 170 *	17 ± 1,2 *	21 ± 2,6 *	33 ± 2,6 *	8,5 ± 1,7	1893 ± 156	1778 ± 253
3'	154 ± 7,4	123 ± 5,7 *	87 ± 4,4	99 ± 4,8	2705 ± 177 *	18 ± 1,2 *	24 ± 2,1 *	37 ± 2,5	8,8 ± 0,9 *	2178 ± 152 *	1978 ± 198
5'	152 ± 7,9	121 ± 5,6	85 ± 4,3	98 ± 4,5	2691 ± 166 *	18 ± 1,3 *	23 ± 1,6 *	37 ± 2,8	8,6 ± 1,6	2200 ± 192	2021 ± 217
10'	155 ± 7,4	120 ± 5,2	85 ± 4,1	95 ± 4,6	2416 ± 129 *	16 ± 0,8 *	20 ± 1,3 *	40 ± 2,4	8,6 ± 1,8	2200 ± 171 *	2064 ± 216
15'	159 ± 8,0	116 ± 5,1	85 ± 4,1	93 ± 4,4	2254 ± 152	14 ± 0,7	18 ± 1,3	42 ± 2,4	8,1 ± 1,7	2071 ± 157	2007 ± 223

Abreviaturas: Como na tabela anterior (n = 14). \* = p < 0,05; oclusão x controle ou NaCl x oclusão.

Antes da administração de NaCl não havia diferença significativa entre os animais controles e os tratados, em relação a qualquer das variáveis hemodinâmicas estudadas, exceto a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, que era mais alta entre os animais tratados (tab. I e II).

Como se mostra nas figuras 1 e 2, imediatamente depois da administração de cloreto de sódio hipertônico, não houve alteração na frequência cardíaca. A pressão arterial sistólica aumentou discretamente e significativamente cerca de 3 min após a infusão de NaCl hipertônico. Não houve alterações significativas na

**TABELA III - Efeitos do cloreto de sódio (NaCl) hipertônico sobre a circulação residual do miocárdio isquêmico.**

	Oclusão				Oclusão + NaCl		
	5'	10'	15'	18'	20'	25'	30'
FC							
bat. mn <sup>-1</sup>	166 ± 4,9	164 ± 5,6	164 ± 6,4	163 ± 5,3	160 ± 5,0	166 ± 5,9	170 ± 5,5
PAS'							
mmHg	137 ± 12	135 ± 10	136 ± 11	139 ± 10	140 ± 11	132 ± 7,8	133 ± 9,4
PAD							
mmHg	106 ± 9,6	104 ± 9,3	104 ± 9,3	109 ± 8,4	109 ± 9,0	106 ± 8,4	105 ± 9,1
PCo							
mmHg	25,6 ± 2,5	26,6 ± 1,9	29,6 ± 2,4	29,0 ± 1,3	28,4 ± 1,3	27,5 ± 1,9	27,5 ± 1,7
FCo							
ml. min. <sup>-1</sup>	1,38 ± 0,3	1,46 ± 0,4	1,49 ± 0,4	1,53 ± 0,3	1,61 ± 0,3	1,66 ± 0,3	1,68 ± 0,4
RCoD							
U.	22,9 ± 5,8	22,9 ± 5,9	25,0 ± 6,3	20,7 ± 3,7	19,5 ± 3,5	17,8 ± 2,9	18,7 ± 3,4
RCoP							
U.	91,5 ± 18	88,7 ± 22	88,6 ± 21	75,1 ± 14	72,0 ± 14	66,8 ± 12	67,8 ± 13

PCo = pressão coronária distal média; FCo = fluxo coronário retrógrado; RCoD = índice de resistência coronária distal; RCoP = índice de resistência coronária proximal e as demais como nas tabelas anteriores (n = ) \* = p < 0,05; NaCl 10% x 15 min. de oclusão.

pressão arterial diastólica, embora uma elevação discreta tenha ocorrido, com retomo da pressão ao valor anterior à oclusão. A pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentou de  $7,8 \pm 1,6$  a  $8,8 \pm 0,9$  mm Hg, 3 min. após a administração da solução hipertônica e permaneceu nesses níveis durante 10 min. De modo semelhante, notou-se aumento significativo do débito cardíaco, trabalho e volume sistólico - todos de curta duração. Isso coincidiu com a queda significativa da resistência vascular sistêmica. A dp/dt positiva do ventrículo esquerdo aumentou discretamente e essa alteração foi estatisticamente significativa (Tab. II).

Em contraste, entre os animais-controle não houve alterações significativas em quaisquer dos parâmetros hemodinâmicos durante o período de observação (fig. 1 e 2; tab. I).

Como se mostra na figura 3 e tabela III, a infusão de NaCl hipertônico induziu pequenas, mas estatisticamente significativas, reduções na resistência coronária proximal e distal, e aumento concomitante no fluxo coronário retrógrado, o que perdurou durante os 15 min de observação. Durante os 15 min. que precederam a administração de NaCl hipertônico, o fluxo coronário e a resistência coronária tinham permanecido estáveis.

### DISCUSSÃO

Em contraste a Velasco e col.<sup>5</sup>, que usaram cães com choque hipovolêmico profundo para testar os efeitos de cloreto de sódio hipertônico, a presente investigação foi dirigida a uma situação de isquemia miocárdica aguda sem choque. Em estudos anteriores em nosso laboratório, mostramos que, em preparação similar, aproximadamente 20% da massa ventricular está envolvida quando a artéria DA é ocluída no nível acima mencionado. (Observações não publicadas). O grau de disfunção miocárdica conseqüente está consistentemente associado com as alterações hemodinâmicas moderadas aqui observadas. Nessa situação, utilizamos volume de solução

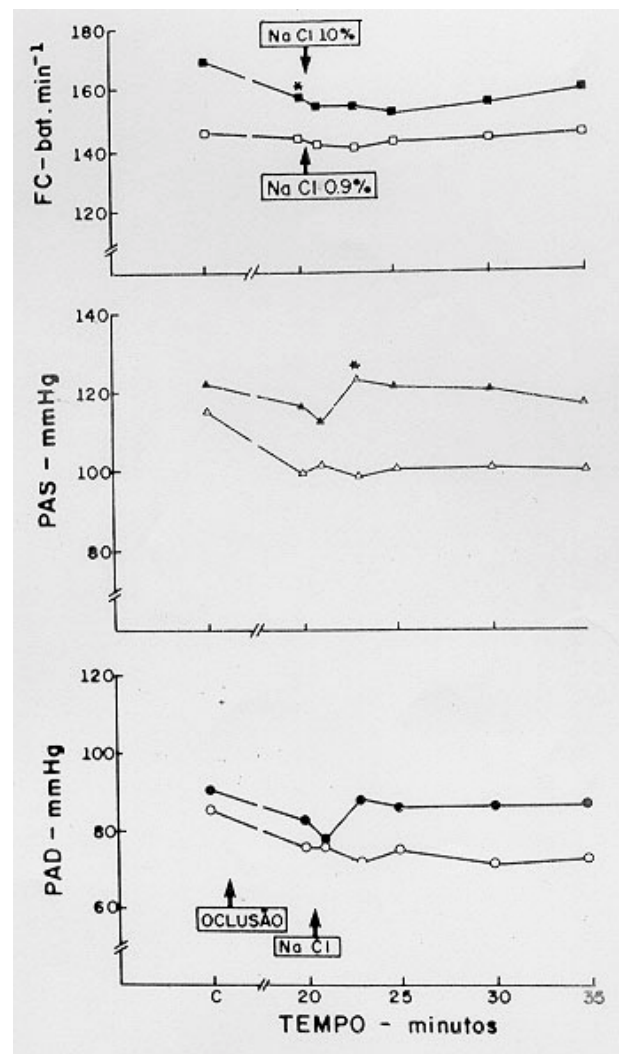


Fig. 1 - Variações observadas na frequência cardíaca (FC) e nas pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), após oclusão coronária e injeção de cloreto de sódio hipertônico (10%) nos animais tratados e isotônico nos controles.

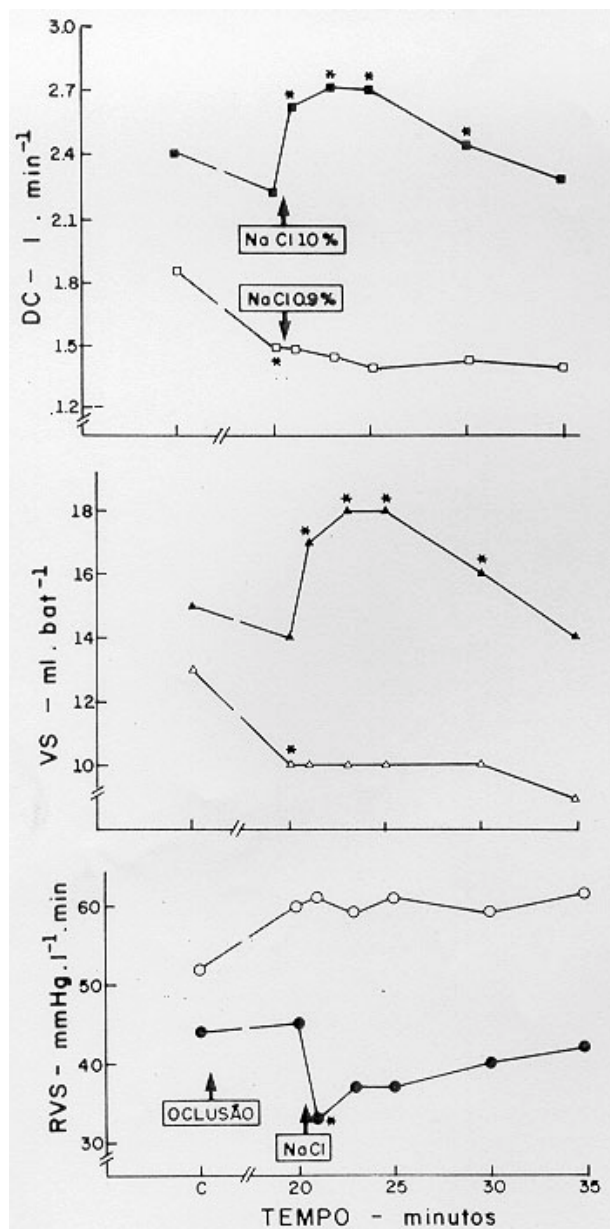


Fig. 2 - Variações no débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS) e resistência vascular sistêmica (RVS), observadas nos animais tratados e controles.

hipertônica menor do que os referidos autores, em virtude da possibilidade de descompensação do ventrículo esquerdo por aumento excessivo da pré-carga. A ausência de hipovolemia e o volume de solução hipertônica utilizado podem explicar a transitoriedade dos efeitos observados. É também digno de nota que o grupo controle tinha débito cardíaco e pressão diastólica final menores que os animais tratados. A diferença no débito cardíaco é relacionada ao tamanho dos animais e se reduz de 30% para 13% quando se corrige o débito

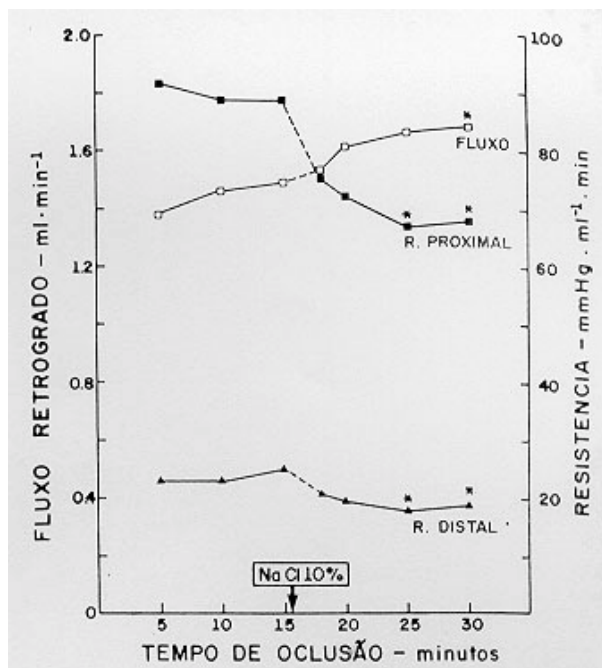


Fig. 3 - Variações observadas no fluxo coronário retrógrado e nos índices de resistência coronária proximal e distal, com a injeção de cloreto de sódio hipertônico (10%) após 15 min. de oclusão coronária.

cardíaco para o peso. Desde que nossas observações são baseadas em alterações direcionais dentro de cada grupo, essas diferenças não invalidam as conclusões do estudo.

Essa investigação foi baseada na hipótese de que certas conseqüências hemodinâmicas, sistêmicas e regionais miocárdicas da isquemia aguda poderiam ser revertidas pela administração de cloreto de sódio hipertônico. Tal hipótese foi, pelo menos em parte, confirmada, desde que os efeitos hemodinâmicos principais da administração de cloreto de sódio hipertônico foram a redução na resistência vascular sistêmica e o aumento no débito cardíaco, com incremento concomitante, embora pequeno, na pressão arterial, não havendo alterações na freqüência cardíaca. Caracteristicamente, esses efeitos foram transitórios, durando cerca de 10 min. Em estudos anteriores, observou-se dilatação arterial imediata depois da injeção de soluções hipertônicas<sup>4</sup>. Embora o mecanismo básico de tal efeito não seja bem conhecido, foi sugerido que a desidratação de fibras musculares lisas leve à perda do seu tônus<sup>9</sup>. A curta duração da vasodilatação arterial, por nós observada, pode ser explicada pela ausência de choque e hipovolemia acentuada, tendo os cães resistência vascular inicialmente normal.

O aumento do débito cardíaco e no volume sistólico provavelmente dependeu da participação da pré-carga, da pós-carga e da contratilidade. Em estudo anterior<sup>5</sup>, encontrou-se aumento de 30% no volume sanguíneo seguindo-se à administração de 4

ml/kg de solução de NaCl com 2400 mOsm/L. A redistribuição do volume sanguíneo e a constrição dos leitos venosos sistêmicos<sup>10</sup> também foram encontradas depois da administração de soluções hipertônicas. Esses dois efeitos podem explicar a elevação na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, que observamos.

Por outro lado, a diminuição na resistência vascular devida à vasodilatação reduz a pós carga do ventrículo esquerdo e assim facilita a ejeção. Finalmente, existem estudos experimentais mostrando o aumento da contratilidade devido à hiperosmolalidade.<sup>11,12</sup> Esses achados coincidem com o aumento por nós encontrado, da dp/dt (+) do ventrículo esquerdo.

A técnica de avaliação da circulação regional também merece comentários. As medidas do fluxo coronário regional foram feitas diretamente em cilindro graduado, usando seringa de pequena escala para minimizar erros do observador; a posição do tubo de drenagem em relação ao nível coronário arterial foi cuidadosamente verificada; foi injetada heparina para evitar trombose local. Mesmo com essas precauções, tais medidas diretas podem ser imprecisas. Além disso, as medidas foram feitas com o cateter aberto para a atmosfera, o que reduz a resistência ao fluxo apenas àquela criada pelo sistema tubular de drenagem, enquanto no leito coronário intacto a resistência é provavelmente diferente. Embora Levy e col.<sup>13</sup> tenham observado que o fluxo retrógrado medido diretamente era menor do que o fluxo colateral estimado com rubídio 86, Kirk<sup>14</sup>, em investigação experimental, concluiu que o fluxo coronário retrógrado mede o suprimento colateral, total para o miocárdio isquêmico. Assim, desde que os animais-controle e os tratados foram estudados rigorosamente da mesma maneira, as comparações são válidas com respeito às alterações direcionais.

Os dados sobre o miocárdio regional mostram redução na resistência vascular e aumento no fluxo coronário. Desde que, 5 min após a administração do cloreto de sódio hipertônico não houve alteração significativa na pressão arterial, a dilatação arterial e arteriolar deve ser o mecanismo mais provável para o aumento no fluxo. Entretanto, é impossível determinar, através do presente modelo experimental, se essa dilatação ocorre em vasos dentro da zona isquêmica, em vasos colaterais que comunicam com áreas normais, ou ambos. É possível que a reabsorção de edema intersticial e celular, que deve ocorrer com a administração de manitol<sup>15</sup>, desempenhe certo papel na redução da resistência regional ao fluxo. A partir de estudos em choque hemorrágico<sup>5,16</sup>, sabe-se que os territórios isquêmicos apresentam resposta acentuada e prolongada a soluções hipertônicas, causando vasodilatação e incremento no fluxo. Nossos resultados confirmam essas observações. Ressaltamos ainda que, diferentemente dos efeitos sistêmicos, os efeitos no miocárdio isquêmico persistiram durante todo o período de observação.

Finalmente, essas observações sugerem que, na ausência de choque os efeitos hemodinâmicos de

1 ml/kg de cloreto de sódio hipertônico têm valor limitado no que se refere a restaurar a função cardíaca global, não só porque a magnitude dos efeitos é modesta, mas também porque sua duração é curta. No entanto, de maneira diferente, os efeitos sobre o miocárdio isquêmico persistem por muito mais tempo. Ainda não se sabe se essas ações são de suficiente magnitude para alterar o curso natural do processo isquêmico, talvez diminuindo a quantidade final da necrose; esse problema é ainda motivo de especulação e deveria constituir assunto de pesquisa subsequente, assim como o estudo dos efeitos sistêmicos da administração de volume maior da solução hipertônica durante isquemia miocárdica aguda.

## SUMMARY

In anesthetized dogs, the systemic hemodynamic and regional cardiac effects of 1 ml/kg intravenous infusion of hyperosmolar NaCl (10 g/dl) were assessed, during acute myocardial ischemia caused by left anterior descending artery occlusion. Systemic hemodynamic effects were mild and transient, lasting approximately 10 min. There was mild reduction in arterial pressure due to a decrease in systemic vascular resistance and a concomitant elevation in cardiac output, stroke volume and systolic work. The peak cardiac effects occurred 3 min after injection and disappeared 15 min later.

In the ischemic myocardium there was progressive reduction of coronary resistance and a mild increase in retrograde coronary blood flow. As opposed to the systemic effects, in the ischemic myocardium, these changes persisted throughout the period of observation.

Thus, hypertonic NaCl may improve perfusion of the ischemic myocardium without causing significant changes in the systemic circulation.

## REFERÊNCIAS

1. Rowe, G. G.; Afonso, S.; Castilho, C. A.; Lowe, W. C.; Crumpton, C. W. - The systemic and coronary hemodynamic effects of intravenous administration of 50% glucose. *Am. J. Med. Sci.* 244: 186, 1962.
2. Rowe, G. G.; Mackenna, D. H.; Jaramillo, C. V.; Crumpton, C. W. - The systemic and coronary hemodynamic effects of sodium bicarbonate. *Am. J. Med. Sci.*, 248: 424, 1964.
3. Mellander, S.; Johansson, B.; Gray, S.; Tonsson, O.; Lundall, J.; Lhung, B. - The effects of hyperosmolarity on intact and isolated vascular smooth muscle: possible role in exercise hyperemia - *Angiologica*, 4: 310, 1967.
4. Gazitua, S.; Scott, J. B.; Swindall, B.; Haddy, F. J. - Resistance responses to local changes in plasma osmolarity in three vascular beds. *Am. J. Physiol.* 220: 384, 1971.
5. Velasco, I. T.; Pontieri, V.; Rocha e Silva Jr., M. Lopes, O. U - Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 239: H 664, 1980.
6. Felipe Jr., J.; Timoner, J.; Velasco, I. T.; Lopes, O. U Rocha e Silva Jr., M. - Treatment of refractory hypovolemic shock by 7,5% sodium chloride injections. *Lancet*, 11: 1002, 1980.
7. Hamilton, W. F.; Rilly, R. L.; Attyar, A. M.; Courmand, A.; Fowell, D. M.; Hemmelstein, A.; Noble, R. P.; Cemington, J. W.; Richards, D. W.; Wheeler, N. C.; Withans, A. C. -

- Comparison of the Pick and dye injection methods of measuring the cardiac output in man. *Am. J. Physiol.* 153: 309, 1984.
8. da Luz, P. L.; Monteiro de Barros, L. P.; Leite, J. J.; Pileggi, F.; Décourt, L. V. - Effect of Verapamil on regional coronary and myocardial perfusion during acute coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* 45: 269, 1980.
  9. Arvill, A.; Johansson, B.; Jonsson, O. - Effects of hyperosmolarity on the volume of vascular smooth muscle cells and the relation between cell volume and muscle activity. *Acts. Physiol. Scand* 75: 484, 1969.
  10. Guertzenstein, P. G.; Lopes, O. U.; Rocha e Silva Jr., M., Pontieri, V.; Velasco, I. T. - Effects of hypertonic infusions of NaCl on mean circulatory filling pressure of dogs in hemorrhagic hypotension. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 14: 427, 1981, (Abst).
  11. Wildenthal, K.; Mierzwiak, D. S., Mitchell, J. H. - Acute effects of increased serum osmolarity on left ventricular performance. *Am. J. Physiol.* 216: 898, 1969.
  12. Wildenthal, K.; Skelton, C. Y.; Coleman, H. N. - Cardiac muscle mechanics in hyperosmotic solutions. *Am. J. Physiol.* 217: 302, 1969.
  13. Levy, M. N.; Imperial, E. L.; Zieske Jr., H. - Collateral blood flow to the myocardium as determined by the clearance of Rubidium chloride. *Circ. Res.* 9: 1035, 1961.
  14. Kirk, E. S. - Equivalence of retrograde blood flow and collateral flow following acute coronary occlusion. *Circulation*, 62: III-66, 1980 (Abst).
  15. Willerson, J. T.; Powell, J.; Guiney, T. E.; Star-, j. j.; Sanders, D. A.; Left, A. - Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic myocardium after Mannitol. *J. Clin. Invest.* 51: 2989, 1972.
  16. Fulton, R. L.; Peter, E. T. - Metabolic and physiologic effects of sodium in the treatment of hemorrhagic shock. *Am. Surg* 40: 152, 1974.