

## ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS HEMODINÂMICOS AGUDOS DO VERAPAMIL E DA NIFEDIPINA EM PACIENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA

WALDOMIRO CARLOS MANFROI \*, SILVIA REGINA RIOS VIEIRA \*\*, ROBERTO TELLES DE FREITAS LUDWIG \*\*\*, JOSÉ ROBERTO GOLDIM \*\*\*\*, EDUARDO ZACCARO FARACO \*\*\*\*\*

---

*O presente estudo foi realizado em 16 pacientes com uso de 0,15 mg/Kg de peso de verapamil por via venosa e em 10 outros casos com 20 mg de nifedipina, por via sublingual, todos portadores de cardiopatia isquêmica aterosclerótica obstrutiva. As variáveis hemodinâmicas foram analisadas em situação basal e após uso dos medicamentos.*

*Os resultados obtidos demonstraram que: a pressão média de átrio direito teve aumento não significativo com a nifedipina e aumento significativo com o verapamil; houve discreta redução da pressão média de artéria pulmonar e da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo após o uso dos dois medicamentos; a pressão aórtica média não se alterou com a nifedipina, mas diminuiu significativamente com o verapamil; a frequência cardíaca e o índice cardíaco aumentaram significativamente com a nifedipina, mas não se alteraram com o verapamil; a resistência vascular sistêmica reduziu significativamente com ambos os medicamentos; o volume diastólico final de ventrículo esquerdo não se alterou com nenhum dos dois; a fração de ejeção do ventrículo esquerdo teve aumento significativo com a nifedipina e discreto aumento com o verapamil; a dP/dp máxima do ventrículo esquerdo reduziu significativamente com o verapamil e teve discreta redução com a nifedipina.*

*A análise da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo, antes e após o uso dos fármacos, demonstrou melhora com a nifedipina e praticamente nenhuma alteração com o verapamil.*

---

Os bloqueadores da entrada de cálcio constituem-se em importante grupo de substâncias empregadas atualmente no tratamento de diversas formas de alterações cardiovasculares. Ainda que usados no tratamento das mesmas situações clínicas, tais medicamentos apresentam estrutura farmacológica, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas distintas e ainda não perfeitamente conhecidas<sup>1-6</sup>.

Julgou-se, a princípio, que os antagonistas do cálcio fossem betabloqueadores sem ação vasoconstritora na rede arterial ou broncoconstritora na árvore brônquica<sup>7</sup>.

Os trabalhos de investigação realizados posteriormente demonstraram que os bloqueadores dos canais lentos de cálcio tinham propriedades vasodilatadoras sistêmicas e

ação inotrópica negativa. Assim, abriram-se novas perspectivas para a utilização desses medicamentos em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e cardiopatia isquêmica, mas admitindo-se que talvez pudessem prejudicar pacientes com insuficiência cardíaca<sup>8-15</sup>.

O maior campo de aplicação dos antagonistas do cálcio concentra-se no tratamento da cardiopatia isquêmica e sua grande aceitação se deve à propriedade de diminuir a isquemia miocárdica, reduzir os episódios de angina, aumentar a tolerância ao exercício e, principalmente, evitar o espasmo coronário<sup>16-53</sup>.

Vários trabalhos clínicos e experimentais têm demonstrado que o verapamil e a nifedipina são altamente eficientes no tratamento das diversas formas

---

Trabalho realizado na Unidade de Hemodinâmica - Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

\* Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Médico da Unidade de Hemodinâmica, Serviço de Cardiologia, HCPA.

\*\* Médica Contratada do HCPA. Mestre em Cardiologia pela UFRGS. Aluna de Doutorado no Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRGS.

\*\*\* Médico Contratado do HCPA. Aluno de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRGS.

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

\*\*\*\*\* Professor-Titular do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Chefe do Serviço de Cardiologia do HCPA.

de cardiopatia isquêmica. Persistem, entretanto, dúvidas quanto a seu efeito agudo na circulação sistêmica e pulmonar e no desempenho do ventrículo esquerdo, em pacientes portadores de isquemia miocárdica decorrente de aterosclerose coronária obstrutiva fixa. O presente trabalho é uma tentativa de esclarecer algumas dessas dúvidas.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado em dois grupos de pacientes. O 1.º, composto por 16 pacientes, 4 do sexo feminino e 12 do masculino, com idade média de 56 anos, foi estudado em situação basal e 5 minutos após a infusão de 0,15 mg/kg de peso de verapamil por via venosa. O 2.º grupo, composto por 10 pacientes, 3 do sexo feminino e 7 do masculino, com idade média de 48 anos, foi estudado em situação basal e 15 minutos após o efeito de 20 mg de nifedipina por via sublingual. Todos os doentes foram internados previamente ao exame e consentiram a sua realização. Durante o período de internação, todos os medicamentos até então usados foram suspensos, para que não interferissem nos resultados. Não foi utilizada medicação pré-anestésica.

Após um período de jejum de 12 horas, realizou-se o cateterismo cardíaco direito e esquerdo, através da dissecação da veia basilíca e artéria braquial direitas, na altura da dobra do cotovelo, sob ação de anestésico local (xilocaína a 1%).

Inicialmente, foram obtidas as curvas de pressão de átrio direito (AD), ventrículo direito (VD), artéria pulmonar (AP), ventrículo esquerdo (VE), com sua 1.ª derivada de pressão em relação ao tempo (dP/dt máx. de VE), aorta ascendente, débito cardíaco (DC) por meio de termodiluição<sup>54</sup> e uma ventriculografia esquerda, em oblíqua anterior direita, com a injeção de 40 ml de contraste isopaque coronar, na vazão de 15 ml por segundo, sendo essas variáveis consideradas como basais.

Após a ventriculografia, os pacientes permaneceram em repouso, com monitorização constante das curvas de pressão do VE e AP. Atingida a condição basal, (10 min, em média, após a obtenção da ventriculografia esquerda), passou-se ao estudo da ação farmacológica dos medicamentos.

A seleção dos pacientes que deveriam usar um ou outro medicamento foi feita de modo aleatório.

O verapamil foi ministrado na dose de 0,15 mg/kg por via venosa, diluído em 5 ml de soro fisiológico, sendo de 2 min o tempo de infusão; durante esse período, foram registradas as pressões de VE e AP de minuto a minuto. Aos 5 min foram obtidas as curvas de pressão do VD, AD e aorta ascendente, novo DC e nova ventriculografia esquerda, em condições idênticas às da realizada em situação basal.

Quando o medicamento estudado foi a nifedipina, as curvas de pressão, em situação basal, foram avaliadas 5,

10 e 15 min após a administração de 20 mg por via sublingual; 15 min depois, obteve-se um novo DC e nova ventriculografia, em situação idêntica à primeira. A seguir, realizou-se o estudo contrastado seletivo das artérias coronárias, por meio da técnica de Sones<sup>55</sup>.

Os pacientes selecionados para compor os dois grupos apresentavam obstruções fixas nas artérias coronárias, com redução da luz arterial em 75% em duas ou mais artérias, diagnosticada por dois especialistas que utilizaram a nomenclatura internacional das artérias coronárias<sup>56</sup>. As alterações da sinergia de contração do VE, analisadas pela visualização dos segmentos miocárdicos durante estudo do ventriculograma, foram classificadas segundo critérios estabelecidos por Herman e col.<sup>57</sup>. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram obtidos por planimetria e pelo método proposto por Greene e col.<sup>58</sup>, com a análise do cálculo de Goldim e col.<sup>59</sup>.

As variáveis analisadas em situação basal e após uso de cada um dos medicamentos estudados foram: pressão média de AD, AP e aorta; pressão diastólica final (PDF) do VE; frequência cardíaca (FC) e DC; índice cardíaco (IC), resistência vascular sistêmica (RVS), volume diastólico final (VDF), fração de ejeção (FE) do VE e dP/dt máxima. A análise estatística foi efetuada através do teste de Student-Fisher e o nível de significância foi previamente estabelecido em 5%.

## RESULTADOS

Os valores médios das variáveis analisadas  $\pm$  EPM (erro-padrão da média) observados antes e após o uso de cada medicamento demonstraram que a pressão média do AD aumentou após o uso de ambos os medicamentos, mas esse aumento foi significativo somente após o uso do verapamil (gráfico 1).

Houve redução não significativa da pressão média da AP com o uso dos dois medicamentos (gráfico 1).

O mesmo comportamento foi observado quando analisamos a PDF do VE que não mostrou alterações significativas, tendo passado de 17 para 16 mmHg após o uso de nifedipina.

Em relação a pressão aórtica média, observou-se um comportamento distinto, pois enquanto o verapamil provocou acentuada redução, a nifedipina não determinou alterações significativas, (gráfico 1). A FC aumentou significativamente com a nifedipina e não se alterou com o verapamil (gráfico 2).

O IC aumentou significativamente com a nifedipina e discretamente após o verapamil (gráfico 2). A RVS reduziu significativamente com o uso de ambos os medicamentos (gráfico 3).

O VDF do VE não se alterou sob o efeito de ambos os medicamentos, tendo passado de 127 para

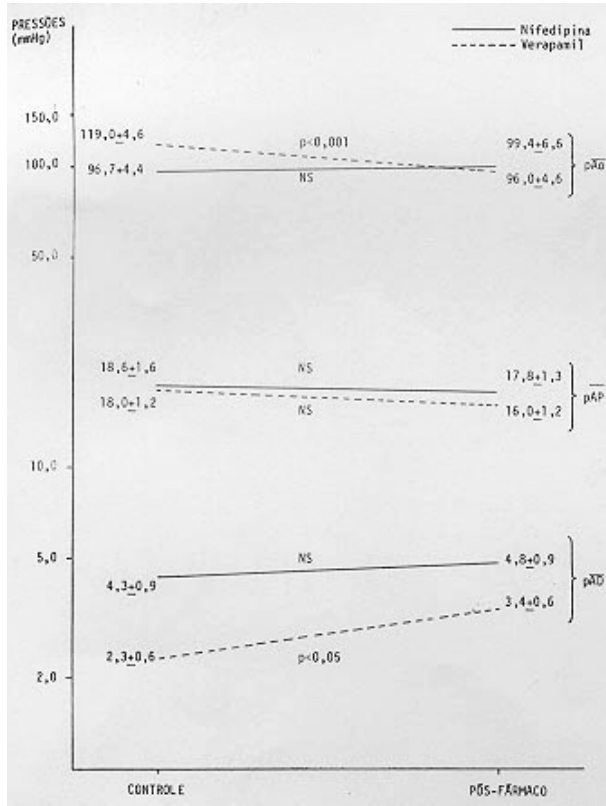


Gráfico 1 - Efeito agudo na nifedipina e do verapamil, em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, sobre as pressões média de aorta (pAo), média de artéria pulmonar (pAP) e média de átrio direito (pAD). Foram significativas apenas as alterações da pAo (p < 0,001) e da pAD (p < 0,05) com o uso do verapamil, sendo as demais não significativas.

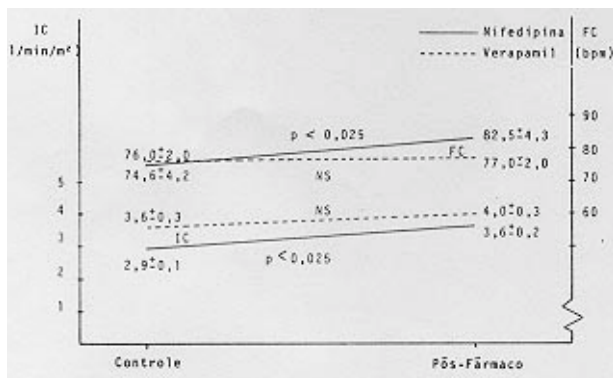


Gráfico 2 - Efeito agudo da nifedipina e do verapamil, em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, sobre o índice cardíaco (IC) e a frequência cardíaca (FC). Foram verificadas alterações significativas (p < 0,025) em ambos os parâmetros com o uso de nifedipina, enquanto que com o uso do verapamil tais alterações foram não significativas (p > 0,05).

130 ml após o uso do verapamil e de 124 para 125 ml após o uso da nifedipina.

A FE do VE aumentou significativamente sob a ação da nifedipina e discretamente após uso do verapamil, enquanto a dp/dt máx de VE reduziu significativamente com o uso do verapamil e discretamente com a nifedipina (gráfico 4).

A análise da motilidade do miocárdio ventricular esquerdo, antes e após o uso das drogas, demonstrou que a nifedipina melhorou a motilidade de segmentos hipocinéticos decorrentes de isquemia miocárdica. Tal efeito não foi constatado com o uso do verapamil, com o qual praticamente não se observaram alterações da motilidade segmentar.

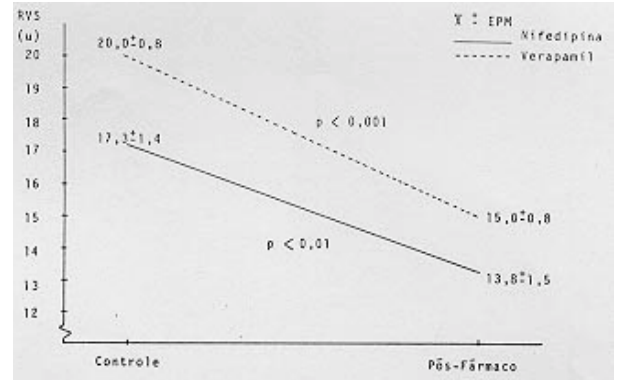


Gráfico 3 - Efeito agudo na nifedipina e do verapamil em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, sobre a resistência vascular sistêmica (RVS). Foram verificadas reduções significativas para o verapamil (p < 0,001) e para a nifedipina (p < 0,01).

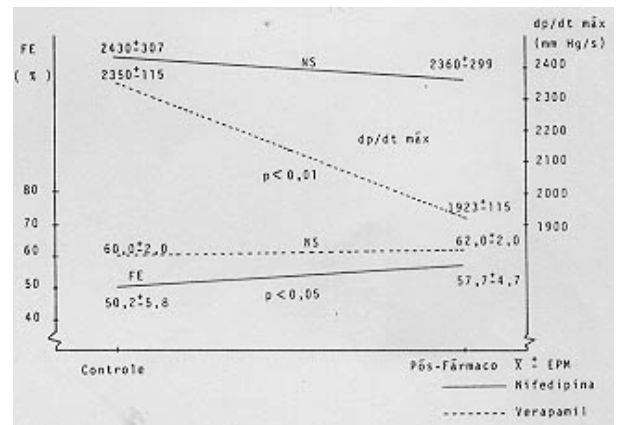


Gráfico 4 - Efeito agudo da nifedipina e do verapamil, em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, sobre a fração de ejeção (dp/dt máx). A FE foi elevada significativamente (p < 0,05) (dp/dt máx). A FE foi elevada significativamente (p < 0,05) com a nifedipina e não com o verapamil, enquanto que a dp/dt máx foi reduzida significativamente (p < 0,01) com o verapamil e não com a nifedipina.

## DISCUSSÃO

A introdução dos bloqueadores dos canais lentos de cálcio contribuiu significativamente para o tratamento das doenças cardiovasculares. No entanto, desde a sua introdução até seu emprego rotineiro como droga antiarrítmica e no tratamento das diversas formas de isquemia miocárdica<sup>16-53,60-64</sup>, houve um certo temor decorrente da comprovação experimental de que os bloqueadores de cálcio possuiriam propriedades inotrópicas negativas<sup>8-15</sup>.

Trabalhos posteriores, realizados através de estudo hemodinâmico no homem, diminuíram sensivelmente esse temor, ao demonstrar que a nifedipi-

na atua mais como vasodilatador sistêmico e coronário, sem propriedades inotrópicas negativas importantes enquanto o verapamil, a despeito de suas propriedades inotrópicas negativas, melhora o desempenho do coração, mesmo em pacientes com severo comprometimento da função cardíaca<sup>55-73</sup>.

Dados de investigações realizadas de modo sistêmico no homem vieram demonstrar que, tanto a nifedipina como o verapamil, são altamente eficientes no tratamento da isquemia miocárdica decorrente de aterosclerose coronária fixa, na prevenção da angina espástica e, em determinadas circunstâncias, no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, no caso do verapamil, também no tratamento das taquiarritmias supraventriculares. Devido às respostas farmacológicas distintas dos dois medicamentos, persistem ainda as dúvidas quanto à escolha de um ou outro no tratamento da cardiopatia isquêmica por aterosclerose coronária fixa.

A análise das variáveis em estudo no presente trabalho nos permitiu constatar que os dois medicamentos exercem ações semelhantes em determinados territórios do sistema cardiovascular, enquanto que, em outros, essas ações se expressam de forma distinta. Ambos provocam um aumento da pressão média do átrio direito, como pode ser observado no gráfico 1, que apenas se tornou significativo após o uso do verapamil e que provavelmente deva ser atribuído a um efeito inotrópico negativo dos medicamentos sobre as câmaras cardíacas direitas.

Por outro lado, ambos demonstraram uma tendência não significativa a causar redução da pressão média em artéria pulmonar, como pode ser observado no gráfico 1, que poderia ser atribuída ao efeito vasodilatador equivalente que ambos exercem, já que nenhum deles provocou redução da pressão e do volume diastólico finais do ventrículo esquerdo.

Comportamento distinto foi observado em relação ao efeito da nifedipina e do verapamil na pressão arterial sistêmica e no desempenho cardíaco. Quanto à pressão arterial, o verapamil reduziu significativamente a pressão aórtica média, enquanto a nifedipina não produziu nenhuma alteração sobre esse território vascular, como se observa no gráfico 1. Quanto ao desempenho do coração como músculo, verificamos que o verapamil demonstrou ter propriedades inotrópicas negativas mais acentuadas, causando redução significativa da  $dP/dt$  máxima, enquanto a nifedipina apenas tendeu a reduzir esses valores (gráfico 4). Quanto ao desempenho do coração como bomba, verificamos que ambos tenderam a aumentar o débito o índice cardíacos, bem como a fração de ejeção, embora as alterações dessas variáveis só tenham sido significativas após o uso da nifedipina gráficos 2 e 4.

Também no que diz respeito à análise da motilidade segmentar do miocárdio ventricular isquêmico, observamos comportamento diferente entre as duas

drogas, já que a nifedipina melhorou e o verapamil praticamente não causou alterações.

Os diferentes comportamentos quanto ao desempenho do coração como bomba, sob o efeito dos dois medicamentos, devem ser interpretados à luz das respostas adrenérgicas diversas que ambos provocam em suas propriedades inotrópicas negativas intrínsecas, em seus efeitos distintos sobre a pós-carga e na possível ação benéfica que exerceriam sobre as alterações da sinergia de contração do miocárdio isquêmico. No caso da nifedipina, a melhora no desempenho do coração como bomba pode ser atribuída à maior resposta adrenérgica pelo medicamento e que se expressa pelo aumento significativo da frequência cardíaca (gráfico 2), à melhora da motilidade segmentar do miocárdio isquêmico e à redução da resistência vascular sistêmica, observada após o uso do fármaco (gráfico 3).

Essa afirmativa fica corroborada pela comprovação de que o medicamento não alterou a contratilidade miocárdica, avaliada através da  $dP/dt$  máxima do ventrículo esquerdo (gráfico 4).

Em relação ao verapamil, a verificação de que a droga tendeu a melhorar o desempenho do coração como bomba deve ser atribuída a dois fatores principais: a diminuição significativa da pós-carga demonstrada pela importante redução da resistência vascular sistêmica (gráfico 4) e a ausência de variações da frequência cardíaca (gráfico 2).

Em resumo, os dados obtidos na presente investigação mostram que ambas as drogas, apesar de apresentarem alguns efeitos hemodinâmicos distintos, podem ser usadas com eficiência e segurança no tratamento de pacientes isquêmicos.

## SUMMARY

Twenty-six patients with atherosclerotic heart disease were studied. Intravenous verapamil (0,15 mg/Kg) was used on 16 patients and sublingual nifedipine (20 mg) was used on ten. The hemodynamic variables were analysed before and after the use of drugs. The results showed: the mean right atrial pressure had a small increase with nifedipine and a significant increase with verapamil; there was small reduction in the mean pulmonary and the left ventricular end diastolic pressures with both drugs; the mean aortic pressure did not change with nifedipine but had a significant decrease with verapamil; the heart rate had an important increase with nifedipine but did not change with verapamil; the cardiac index increased with nifedipine but did not change with verapamil; the systemic vascular resistance decrease significantly with both drugs; the left ventricular and diastolic volume did not change with verapamil nor with nifedipine; the ejection fraction had a significant increase with nifedipine but only a small increase with verapamil; the peak  $dP/dt$  had a significant decrease with verapamil but only a small reduction with nifedipine.

Observation of the left ventricular wall movements showed improvement after the use of nifedipine but no changes after the use of verapamil.

#### REFERÊNCIAS

- Zelis, R.; Schroeder, J. S. - Calcium, calcium antagonists and cardiovascular disease. *Chest*, 78: 121, 1980.
- Faraco, E. Z. - Bloqueadores da entrada de cálcio no tratamento de afecções cardiovasculares. *Rev. HCPA*, 1: 9, 1981.
- Zelis, R. F.; Flaim, S. F. - Calcium influx blocker and vascular smooth muscle: do we really understand the mechanisms? *Ann. int. Med.* 94: 124, 1981.
- Henry, P. D. - Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* 46: 1047, 1980.
- Dangman, K.; Hoffman, B. F. - Effects of nifedipine on electrical activity of cardiac cells. *Am. J. Cardiol.* 46: 1059, 1980.
- Zelis, R. F. - Calcium entry blockers in cardiology therapy. *Hosp. Pract.* 16: 49, 1981.
- Haas, H.; Heartfelt, G. - Isopropyl-a-(N-methyl - N - homoveratril) y-aminopropyl-3,4 dimethoxyphenylatonigenschaf tern. *Arzneim Forsh* 12: 549, 1962.
- Ryden, L.; Saertre, H. - The hemodynamic effects of verapamil. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 3: 153, 1971.
- Alterhoeg, J. H.; Ecklund, L. G. - Verapamil effect pharmodinamiken her fersea och under arbete. In *Symposium on Arrhythmias: Isoptin*. Gottenbörg, 1973.
- Gushi, N.; Mateos, D.; Magaldi, J. B. - Uso, clínico do verapamil nas crises hipertensivas. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 67, 1976.
- Studart, P. C.; Amino, J. G.; Duarte, E. P. e col. - Ação hemodinâmica do verapamil: efeitos na pré-carga, pós-carga e estado contrátil. *Repercussão sobre a performance ventricular.* *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 273, 1979.
- Ortiz, J.; Barreto, A. C. P.; Savioli, R. M. e col. - Ação do verapamil em dose única por via oral na hipertensão arterial. *Avaliação pela ecocardiografia e fonomecanocardiografia.* *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 63, 1979.
- Albanesi Fº, A.; Albuquerque, D. C.; Rocha, P. J. e col. - A ação do verapamil na resposta tensional induzida pela cicloergometria em pacientes hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 203, 1979.
- Carrasco, R. M.; Ribeiro, L. C.; Leite Luna, R. - O verapamil no tratamento da hipertensão grave e acelerada potencialização de drogas hipotensoras e sensibilização dos pressor-receptores pela infusão seriada do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 129, 1979.
- Moll, J. N.; Reis, N. B.; Santos, M. A. e col. - Estudo comparativo da distensibilidade miocárdica em condições basais e após uso do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 28 (supl. 2): 344, 1975.
- Rodrigues, L. E.; Pinto, R.; Machado, A. - Efeito do verapamil sobre a estabilidade da membrana de sisossomas do coração. *Arq. Bras. Cardiol.* 28 (supl. 2): 348, 1975.
- Wende, W.; Bleifeld, W.; Meyer, J.; Stuhlen, H. - Reduction of the size of acute myocardial infarction by verapamil. *Bas. Res. Cardiol.* 79: 198, 1975.
- Smith, H. J.; Sing, B. M.; Nisbet, H. D.; Norris, R. M. - Effects of verapamil on infarct size following experimental coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 9: 569, 1975.
- Simonsen, S. - Effect of verapamil on coronary hemodynamics in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Cardiol.* 81: 9, 1978.
- Lewis, B. S.; Mith, A. S.; Gotsman, M. S. - Immediate hemodynamic effects of verapamil in man. *Cardiology*, 60: 366, 1976.
- Ferlinz, J.; Easthope, J. L.; Aranow, W. - Hemodynamic and inotropic effects of verapamil (isoptin) in coronary artery disease. *Excerpta Medica. Proceedings of a Symposium. Florida*, 1980, p. 61.
- Ferlinz, J.; Easthope, J.; Aranow, W. - Effects of verapamil on myocardial performance in coronary disease. *Circulation*, 59: 313, 1979.
- Mill, J. G.; Vassalo, D. V.; Fututo, H. A. - Ações vasodilatadoras do verapamil e do propafenon. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 7, 1978.
- Sant'Anna, J. R.; Lucchese, P.; Mattos, E. C.; Wagner, E. M.; Rodrigues, R. - Redução do infarto agudo experimental pela nifedipina. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 197, 1980.
- Luz, P. L.; Barros, L. F. M.; 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.
- Chew, C.; Brown, G.; Wong, M.; Shad, P. M.; Singh, B. N. - The effects of verapamil on coronary hemodynamics and vasomobility in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 45: 389, 1980.
- Johnson, S. M.; Mauritson, D. R.; Corbert, J.; Dehmer, G.; Willerson, J. T.; Hillis, L. D. - Effects of verapamil and nifedipine on left ventricular function in patients with Prinzmetal variant angina. *Am. J. Cardiol.* 47: 395, 1980.
- Hagemeijer, F. - Benefits of added nifedipine in unstable angina persisting despite betablockade and isosorbide dinitrate. *Am. J. Cardiol.* 47: 399, 1980.
- Ribeiro, L. G. T.; Yasuda, T. - Reperfusão coronariana em ratos. *Efeitos benéficos do verapamil.* *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 135, 1980.
- Oliveira, J. M. - Efeito do verapamil sobre o teste cicloergométrico em portadores de doença arterial coronariana (estudo complementar). *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 135, 1979.
- Albuquerque, D.; Rocha, P. J.; Albanesim, F.; Benchimol, C. B.; Albuquerque, E. N.; Schlesinger, P.; Benchimol, A. - Verapamil endovenoso no tratamento da insuficiência coronariana aguda. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 268, 1979.
- Sruys, P. W.; Brower, R. W.; Ten Katen, H. J.; Bom, A. H.; Hugenholtz, P. G. - Regional wall motion from radiopaque markers after intravenous and intracoronary injections of nifedipine. *Circulation*, 63: 589, 1981.
- Gunther, S.; Green, L.; Muller, J. E.; Mudge, G. H.; Grossman, V. - Inappropriate coronary vasoconstriction in patient with coronary artery disease. A role for nifedipine? *Am. J. Cardiol.* 44: 793, 1979.
- Haupler, F. A.; Proudfit, W. - A nifedipine therapy for refractory coronary arterial spasm. *Am. J. Cardiol.* 44: 798, 1979.
- Goldberg, S.; Reichel, N.; Wilson, J.; Hirschfeld, J. W.; Muller, J.; Kastor, J. A. - Nifedipine in the treatment of Prinzmetal (variant) angina. *Am. J. Cardiol.* 44: 904, 1979.
- Moskowitz, R. M.; Piccini, P. A.; Nacarelli, G. V.; Zelis, R. - Nifedipine therapy for stable angina pectoris. Preliminary results effects of angina frequency and treadmill exercise response. *Am. J. Cardiol.* 44: 811, 1979.
- Henry, P. D.; Shuchleib, R. S.; Clark, R. E.; Perez, J. E. - Effects of nifedipine on myocardial ischemia. Analysis of collateral flow, pulsate heart and regional muscle shortening. *Am. J. Cardiol.* 44: 817, 1979.
- Clark, R. E.; Christlieb, I.; Henry, P. D.; Fischer, A. E.; Nora, J. D.; Williamson, J. R.; Sobel, B. - Nifedipine a myocardial protective agent. *Am. J. Cardiol.* 44: 825, 1979.
- Kalterbach, M.; Schultz, W.; Kober, G. - Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. *Am. J. Cardiol.* 44: 832, 1979.
- Johnson, T. M.; Mauritson, D. R.; Willerson, J. T.; Hillis, D. - Comparison of verapamil and nifedipine in the treatment of variant angina pectoris. Preliminary observations in 10 patients. *Am. J. Cardiol.* 47: 1295, 1981.
- Leon, M. B.; Rosing, D. R.; Bonow, R.; Lipson, L. C.; Epstein, S. E. - Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 48: 131, 1981.
- Subramanian, B.; Bowles, M.; Lahiri, A.; Davies, A. B.; Raftery, E. - Long-term antianginal action of verapamil assessed with quantified serial treadmill stress testing. *Am. J. Cardiol.* 48: 529, 1981.
- Hecht, H. S.; Chew, C. Y.; Burnam, M. H.; Hopkings, J.; Schnugg, S.; Singh, B. - Verapamil in chronic angina amelioration of pacing-induced abnormalities of left ventricular

- ejection fraction regional wall motion, lactate metabolism and hemodynamics. *Am. J. Cardiol.* 48: 536, 1981.
44. Gunther, S.; Muller, J. E.; Mudge Jr., G. H.; Grossman, W. - Therapy of coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 47: 157, 1981.
  45. Hugenholz, P.; Michels, H. R.; Serruys, P. W.; Brower, R. - Nifedipine in the treatment of unstable angina, coronary spasm and myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 47: 163, 1981.
  46. Arman, K.; Rydém, L. - Comparison of metoprolol and verapamil in the treatment of angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 49: 821, 1982.
  47. Pfisterer, M.; Muller-Brand, J.; Burkart, F. - Combined acetobutol/nifedipine therapy in patients with chronic coronary artery disease: additional improvement of ischemia induced left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 49: 1259, 1982.
  48. Bassan, M.; Weiler, D.; Shalev, O. - The additive antianginal action of oral nifedipine in patients receiving propranolol. *Circulation*, 66: 710, 1982.
  49. Zacca, N.; Verani, M.; Chahine, R.; Miller, R. - Effect of nifedipine on exercise-induced left ventricular dysfunction and myocardial hypoperfusion in stable angina. *Am. J. Cardiol.* 50: 689, 1982.
  50. Winniford, M. D.; Huxley, R. L.; Hillis, D. - Randomized double blind comparison of propranolol alone and a propranolol verapamil combination in patients with severe angina of effort. *Am. J. Cardiol.* 1: 492, 1983.
  51. Bassan, M. M.; Weiler-Ravel, D.; Shalev, O. - Comparison of effort. *Am. J. Cardiol.* 1: 492, 1983. Sorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double blind study. *Circulation*, 68: 568, 1983.
  52. Freedman, S.; Richmond, D.; Kelly, D. T. - Long-term follow-up of verapamil and nitrate treatment for coronary artery spasm. *Am. J. Cardiol.* 50: 711, 1982.
  53. Packer, M.; Frishman, W. - Verapamil therapy for stable and unstable angina pectoris. Calcium channel antagonists in perspective. *Am. J. Cardiol.* 50: 881, 1982.
  54. Forrester, J. S.; Ganz, W.; Diamond, G.; McHugh, T.; Chonette, D. W.; Swan, H. J. C. - Thermodilution cardiac output determination with single-flow-directed catheter. *Am. Heart J.* 83: 306, 1972.
  55. Sones, M. F.; Shirey, E. - Cinecoronary arteriography. *Mod. Conc. Cardiovasc. Dis.* 31: 735, 1962.
  56. Gensini, G.; Manfroi, W.; Kelly, A. - International angiographic nomenclature of the human coronary circulation. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 171, 1976.
  57. Herman, M. V.; Heinde, R. A.; Klein, M. D.; Gorlin, R. - Localized disorders in myocardial contraction: asynergy and its role in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 277: 222, 1967.
  58. Greene, D. G.; Carlisle, R.; Grant, C.; Brunell, I. L. - Estimation of left ventricular volume. *Circulation*, 35: 61, 1967.
  59. Goldim, J. R.; Faraco, E. Z.; Freitas, F. M.; Manfroi, W. - Função cardíaca: um programa para cálculo de variáveis. *Rev. do HCPA*, 2: 21, 1982.
  60. Schamroth, L. et al. - Immediate effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias. *Br. Med. J.* 1: 660, 1972.
  61. Immediate effects of intravenous verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 4: 491, 1971.
  62. Vasconcelos Barros, F.; Vieira de Mendonça, J.; Pinto, R. A. - Uso parenteral do verapamil nas taquicardias paroxísticas supraventriculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 343, 1979.
  63. Rocha, P. J.; Albanesi, F.; Albuquerque, D. e col. - Efeitos do verapamil na extra-sístole supraventricular. Avaliação pela eletrocardiografia dinâmica (Sistema Holter). *Arq. Bras. Cardiol.* 32: 347, 1979.
  64. Karnell, J.; Kochler, V. - Verapamil as prophylactic agent in the treatment of recidivating supraventricular tachycardias. *Opusc. Med.* 16: 277, 1971.
  65. Manfroi, W.; Vieira, S. R.; Ludwig, R.; Hemb, R.; Azevedo, D. F.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Efeito agudo do verapamil na cardiopatia hipertensiva. *Arq. Bras. Cardiol.* 39: 417, 1982.
  66. Nayler, W. C.; Szeto, J. - Effects of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 3: 30, 1969.
  67. Kohlhardt, M.; Fleckenstein, A. - Inhibition of the slow inward current by nifedipine in mammalian ventricular myocardium. *Arch Pharmacol.* 298: 267, 1977.
  68. Rousseau, M. F.; Veriter, C.; Detry, J.; Brasseur, L.; Pouleur, H. - Impaired early left ventricular relaxation in coronary artery disease effects of intracoronary nifedipine. *Circulation*, 62: 764, 1980.
  69. Matsumoto, S.; Ito, T.; Sada, T.; Talahashi, S. U. K.; Ueda, A.; Okabe, J.; Sato, M.; Sekine, I.; Ito, Y. - Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 46: 476, 1980.
  70. Ferlinz, J.; Citron, P. D. - Hemodynamic and myocardial performance. Characteristics after verapamil use in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 51: 1339, 1983.
  71. Ghuzzi Jr., A.; Dutra da Silva, P. R.; Rocha, A. S. C. - Ação da nifedipina na insuficiência cardíaca congestiva crônica (avaliação fonocardiográfica). *Arq. Bras. Cardiol.* 39 (supl. 1): 77, 1982.
  72. Manfroi, W. C.; Ludwig, R.; Vieira, S. R. R.; Goldim, J. R.; Das, S. K.; Freitas, F. M.; Faraco, E. Z. - Efeito hemodinâmico agudo do verapamil, usado por via venosa, em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada. *Arq. Bras. Cardiol.* 45: 371, 1985.
  73. Efeito do uso crônico do verapamil, por via oral, em pacientes portadores de miocardiopatia primária da forma dilatada. *Arq. Bras. Cardiol.* 45: 293, 1985.