

FUNÇÃO VENTRICULAR NO PROLAPSO DE VALVA MITRAL: EFEITOS DO BLOQUEIO BETA-ADRENÉRGICO COM E SEM ATIVIDADE SIMPATOMIMÉTICA INTRÍNSECA

JOSÉ A MARIN-NETO*, LAURO MATTAR JR**, BENEDITO C MACIEL*, LOURENÇO GALLO JR*,
NASSIM IAZIGI*, DEGMAR FERRO**

Admite-se, de acordo com a teoria cardiomiopática da etiopatogenia do prolapso valvar mitral, que pode existir grau discreto de comprometimento miocárdico não evidenciável em condição basal, mas passível de ser desmascarado sob efeito de agentes depressores associados. Como os bloqueadores beta-adrenérgicos constituem opção primeira no controle sintomático desses pacientes, testou-se a hipótese de que o seu efeito depressor pudesse ser evidenciado em pacientes com prolapso valvar mitral.

Os resultados deste estudo, utilizando avaliação da função ventricular por métodos ecocardiográfico

e angiocardiográfico nuclear, não são indicativos da presença de processo cardiomiopático em tais pacientes. Entretanto, foi possível verificar, ainda que dentro dos limites da normalidade para desempenho ventricular, redução da fração de ejeção, da frequência cardíaca e da velocidade máxima de esvaziamento ventricular, sob ação de bloqueador sem atividade simpatomimética intrínseca (propranolol), mas não de bloqueador provido de atividade simpatomimética intrínseca (pindolol).

Arq. Bras. Cardiol. 52/5: 247-252—Maio 1989

Vários estudos dedicaram-se à análise da função ventricular em portadores de prolapso valvar mitral (PVM)¹⁻³. Sugere-se a ocorrência de verdadeiro processo cardiomiopático⁴ associado a essa entidade clínica de etiopatogenia obscura. As alterações descritas vão desde anormalidades a nível histopatológico, com fibrose endocárdica e intersticial, degeneração miocítica e mitocondrial acompanhada de edema intracelular^{5,6} até distúrbios funcionais detectados durante testes de desempenho ventricular em repouso e durante o exercício⁷⁻¹¹. Com base neste último tipo de estudo, postula-se a existência de um subgrupo de pacientes com PVM que, mesmo na ausência de regurgitação valvar apreciável, teria reserva funcional diminuída, em razão de processo cardiomiopático intrínseco^{4,12}. Um corolário passível de ser extraído deste conceito implicaria em que, hipoteticamente, sob ação de um fator depressor adicional, essa eventual redução da reserva cardíaca poderia vir a ser desmascarada.

Os fármacos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos constituem a primeira escolha no tratamento de pacientes com PVM, no sentido de controlar

sintomas de dor precordial e palpitações devidas a disritmias detectadas eletrocardiograficamente¹³⁻¹⁶.

O conceito de atividade simpatomimética intrínseca (ASI) ou atividade agonista parcial é compatível com a possibilidade de, usando-se um bloqueador com essa propriedade, induzir-se menor depressão miocárdica em pacientes com reserva cardíaca diminuída, comparativamente ao que sucederia com uso de bloqueador destituído de tal característica^{17,18}.

O presente trabalho teve por finalidade avaliar a função ventricular esquerda em pacientes portadores de PVM, durante o uso de propranolol (sem ASI) e de pindolol (com ASI), por meio de ecocardiografia e angiocardiografia nuclear.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 11 portadores de PVM essencial, sintomáticos, de idades entre 18 e 41 (média de 29,8) anos, sendo 10 do sexo masculino, e sem doença cardiovascular associada. A tabela I descreve os sintomas como precordialgia atípica, palpitações, fadigabi-

Secções de Hemodinâmica e Função Pulmonar e de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. Trabalho parcialmente subvencionado pelo CNPq.

* Professor-Doutor, Livre docente e Adjunto de Cardiologia.

** Pós-Graduando, Cardiologia.

lidade, tonturas, bem como os sinais estetoacústicos encontrados. Em todos os casos verificou-se excursão abrupta posterior da linha C-D do ecocardiograma mitral, em direção ao átrio esquerdo, superior a 3 mm, podendo ser mesotelessistólico ou holossistólico em

duração^{16,19}. Radiologicamente, não se detectavam alterações torácicas, mas a eletrocardiografia dinâmica comprovou a ocorrência de disritmia ventricular ou supraventricular em todos os pacientes (tab. I). O ritmo básico era o sinusal em todos os casos.

TABELA I - Exames cardiológicos dos pacientes estudados.

Paciente	ECG	RX Tórax	Ecocardiograma	Holter
1	BIRD	Normal	Ampla excursão diastólica folheto anterior. Prolapso holossistólico	Episódios de TPSV não sustentada
2	ARI	Normal	Ampla excursão diastólica folheto anterior. Prolapso mesotelessistólico posterior	EV monomórficas freqüentes
3	ARI, EV monomórficas freqüentes		Normal Prolapso mesotelessistólico posterior	EV monomórficas freqüentes
4	ESV, EV polimórficas	Normal	Prolapso mesotelessistólico posterior	EV polimórficas freqüentes ESV isoladas.
5	BVQRS	Normal	Prolapso mesotelessistólico posterior.	EV monomórficas freqüentes
6	Normal	Normal	Ampla excursão diastólica folheto anterior. Prolapso mesotelessistólico posterior	Normal
7	BS	Normal	Prolapso mesotelessistólico posterior.	EV monomórficas raras.
8	Normal	Normal	Ampla excursão diastólica folheto anterior. Prolapso mesotelessistólico posterior.	EV monomórficas isoladas. ESV isoladas.
9	Normal	Normal	Ampla excursão diastólica folheto anterior. Prolapso holossistólico posterior	Ritmo de marcapasso atrial mutável
10	ESV isoladas, ARI	Normal	Prolapso mesotelessistólico posterior.	ESV com condução aberrante, freqüentes.
11	Isquemia subepicária inferior	Normal	Prolapso mesotelessistólico amplo de ambos os folhetos	Extra-sístoles supraventriculares bigeminadas, raramente em salvas. EV monomórficas, ocasionais

BIRD - bloqueio incompleto de ramo direito; ARI - alteração de repolarização inferior; ESV - extra sístoles supraventriculares; TPSV - Taquicardia paroxística supraventricular; EV - extra-sístoles ventriculares; BVQRS - baixa voltagem do QRS; BS - bradicardia sinusal.

Os pacientes que se encontravam em uso de medicações foram orientados a suspendê-las por período de pelo menos duas semanas anteriormente ao início das investigações.

Os estudos foram inicialmente efetuados em condição controle, sem tratamento, e, depois, novamente realizados após uso de propranolol por duas semanas a 90-120 mg/dia (divididos em três doses diárias), ou pindolol, 15-20 mg/dia (divididos em três doses diárias), também por duas semanas. Após esse segundo estudo, o bloqueador alternativo (propranolol ou pindolol) era instituído por período adicional de duas semanas, ao final do qual se realizava o terceiro estudo. A seqüência foi randomizada, de forma a alternar-se aleatoriamente o tratamento inicial e o final, entre o propranolol e o pindolol. Obedeceu-se ao princípio de buscar a equipotência de doses entre os dois bloqueadores, na base de 1:6, pindolol: propranolol²⁰.

O estudo ecocardiográfico bidimensional foi realizado sempre com o paciente em decúbito lateral esquerdo, utilizando-se um transdutor de 2,5 mHz, e registrando-se simultaneamente o eletrocardiograma e o pulso carotídeo, em ecocardiógrafo Hewlett-Packard 77020-A.

O estudo anglográfico nuclear foi realizado com a técnica de equilíbrio, mediante marcação sangüínea "in vivo", com aproximadamente 20 mCi de 99m-per-

tecnato de sódio, precedida de injeção endovenosa de agente estanhoso²¹. A medida da radiação foi efetuada com câmara de Anger dotada de colimador de alta resolução, acoplada a um processador de imagens tipo VIP-450 Ohio Nuclear Inc. Mediante sincronização a partir de derivação eletrocardiográfica, o ciclo cardíaco foi dividido em 16 fases, com tempo de aquisição fixado em 6-8 minutos, de forma a obter-se cerca de 3750000 contagens por fase.

A aquisição de imagens foi efetuada com projeção oblíqua anterior esquerda, a aproximadamente 45°, após determinar-se a melhor posição de visibilização do septo interventricular, permanecendo o paciente em decúbito supino, em repouso.

Simultaneamente à aquisição das imagens, procedia-se à medida da pressão arterial sistêmica, com método esfigmomanométrico.

O programa de análise dos anglogramas ventriculares²² incluía o desenho da curva expressando a variação temporal do volume ventricular durante o ciclo cardíaco (fig. 1), permitindo o cálculo da velocidade máxima de esvaziamento (V máx) sistólico, e a determinação da fração de ejeção (FE) ventricular esquerda por método de delineamento do contorno da câmara em base semi-automática, após descontar-se o efeito "background". Procedeu-se também à análise da contração segmentar de ambos os ventrículos, de acordo

com a seguinte divisão regional: ventrículo esquerdo = segmentos septal, ínfero-apical e póstero-lateral; ventrículo direito = segmentos apical e de parede livre.

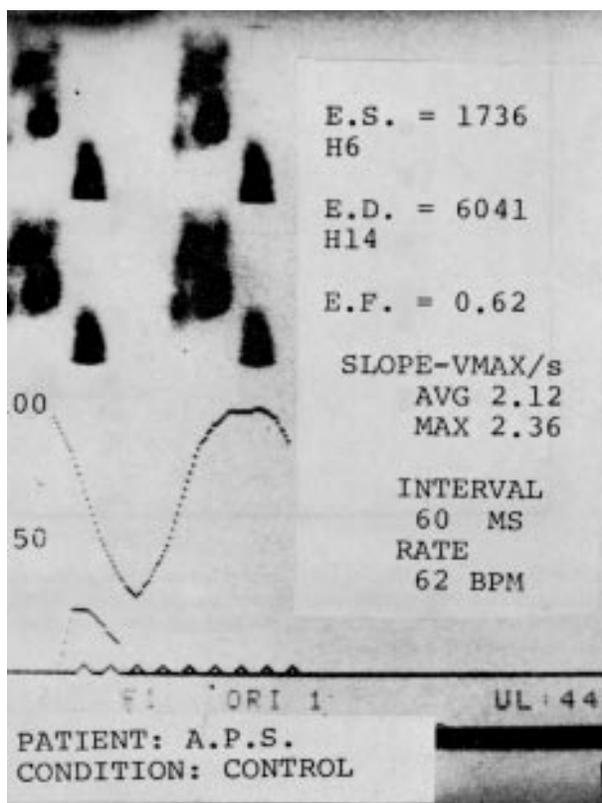


Fig. 1—Análise angiográfica ventricular, correspondente a paciente em condição controle, observando-se a curva de variação temporal durante o ciclo cardíaco. Fração de ejeção = EF; ES e ED = contagens obtidas nas fases sistólica e diastólica, respectivamente.

Para comparar os valores de cada variável nas condições controle e durante um e outro bloqueador beta-adrenérgico, usou-se a análise de variância não-paramétrica representada pelo teste de Friedman. A significância estatística das diferenças entre cada uma das condições experimentais, quando o teste de Friedman era indicativo, foi verificada mediante o mé-

todo de Wilcoxon para amostras pareadas. Todos os resultados testados foram considerados significativos quando a probabilidade estatística de sua ocorrência dever-se ao acaso era inferior a 5% ($p < 0,05$)²³.

RESULTADOS

Modificações dos sintomas—Seis pacientes referiram melhora ou desaparecimento dos sintomas com uso de pindolol. Destes, quatro também obtiveram alívio sintomático com o propranolol (tab II).

Análise ecocardiográfica—A tabela III apresenta os valores médios e os respectivos desvios-padrão obtidos para treze variáveis ecocardiográficas relacionadas com o desempenho ventricular esquerdo, e com a dimensão do ventrículo direito e átrio esquerdo, nas condições controle e de uso de cada um dos bloqueadores. Para nenhum dos valores considerados a análise estatística demonstrou diferença significativa entre as três condições experimentais.

Análise anglográfica nuclear—Do ponto de vista qualitativo, a análise dos ventriculogramas esquerdo e direito nas três fases experimentais não revelou anormalidades segmentares de contração, a não ser em região ínfero-apical do ventrículo esquerdo, que se mostrou hipocinética em dois pacientes, durante vigência do bloqueio com propranolol.

TABELA II - Efeito do bloqueio adrenérgico beta com pindolol ou propranolol sobre os sintomas dos pacientes.

Paciente	Pindolol	Propranolol
1	Sem melhora	Sem melhora.
2	Melhora total	Melhora da palpitação. Sem melhora da dor precordial.
3	Melhora total	Melhora total.
4	Melhora total	Melhora total.
5	Melhora total	Melhora parcial dos sintomas. Desaparecimento da palpitação.
6	Melhora total	Melhora total.
7	Sem melhora	Sem melhora.
8	Melhora parcial dos sintomas.	Persistência das palpitações. Persistência das palpitações
9	Sem melhora	Melhora parcial.
10	Melhora total	Sem melhora.
11	Melhora parcial dos sintomas	Sem melhora.

TABELA III - Valores da média e desvio-padrão das variáveis ecocardiográficas estudadas em condição controle, e durante vigência dos efeitos de bloqueio adrenérgico beta com pindolol e propranolol*.

	SIVd	SIVs	ΔES	PPVEd	PPVEs	ΔEPP	DdVE	DsVE	% ΔD	TEVE	VcF	VDd	AE
Controle	9,0	12,0	27,0	7,0	13,0	43,0	50,0	31,0	38,0	325,0	1,2	22,0	30,0
	1,7	1,9	10,9	0,8	2,4	9,6	4,0	5,1	6,0	38,7	0,2	8,0	5,4
Pindolol	8,0	13,0	35,0	8,0	12,0	35,0	48,0	31,0	36,0	333,0	1,1	20,0	32,0
	1,3	1,9	8,4	1,4	2,0	10,3	5,5	5,1	4,9	23,9	0,1	8,1	5,9
Propranolol	9,0	13,0	31,0	8,0	12,0	33,0	50,0	32,0	35,0	345,0	1,0	21,0	31,0
	1,3	1,8	9,8	1,5	1,4	13,3	5,9	5,7	4,4	28,0	0,1	6,1	4,8

* não se registraram diferenças estatisticamente significativas entre os valores observados nas três condições de estudo.
 SIVd - espessura diastólica do SIV; SIVs - espessura sistólica do SIV; ΔES - variação percentual do espessamento sistólico do SIV; PPVEd - espessura diastólica da parede posterior do VE; PPVEs - espessura sistólica da parede posterior do VE; ΔEPP - variação percentual do espessamento sistólico da PPVE; AE - dimensão diastólica do átrio esquerdo; DdVE - dimensão diastólica do VE; DsVE - dimensão sistólica do VE; %ΔD - porcentagem de encurtamento circunferencial da fibra; TEVE - tempo de ejeção do VE; VcF - velocidade média de encurtamento circunferencial da fibra; VDd - dimensão diastólica de ventrículo direito.

A análise quantitativa restringiu-se ao ventrículo esquerdo, em razão de não ter sido possível, consistentemente, obter imagens de ventrículo direito que evitassem superposição com o átrio direito, em todas as fases experimentais. Na fase controle (C), a FE foi em média de $0,67 \pm 0,07$, decaindo para $0,66 \pm 0,07$ (NS) durante uso de pindolol (Pi), e para $0,59 \pm 0,07$ durante ação do propranolol (Pr) ($p < 0,05$) (fig. 2). Em correspondência, os valores de V_{max} foram de $2,44 \pm 0,36$, $2,67 \pm 0,69$ e $2,00 \pm 0,46$ respectivamente nas fases C, Pi e Pr. A figura 3 demonstra que os valores obtidos durante Pr são estatisticamente menores ($p < 0,05$) que os verificados nas duas outras condições experimentais. A figura 4 demonstra os valores de frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica média observados, notando-se que quanto à última variável os valores médios obtidos foram superponíveis: 95 ± 9 (C), 92 ± 11 (Pi), e $92,7 \pm 7$ (Pr), ao passo que a FC durante Pr (59 ± 7) foi significativamente discriminável daquela vigente em C: 70 ± 14 e com Pi = 68 ± 13 bpm ($p < 0,05$).

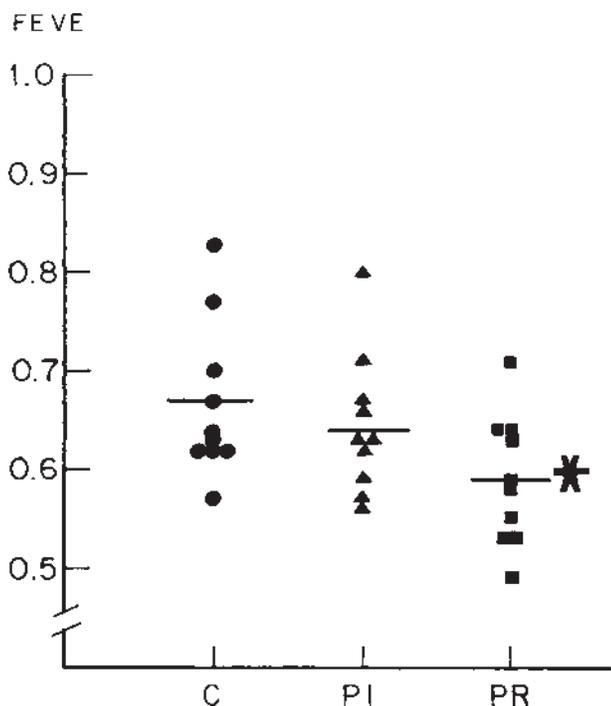


Fig. 2—Valores individuais de fração de ejeção ventricular esquerda nas condições C = controle, PI = pindolol e PR = propranolol. Os traços horizontais representam as médias respectivas em cada condição.

DISCUSSÃO

Os pacientes incluídos neste estudo podem ser considerados como portadores de função ventricular normal em repouso. Os valores derivados da avaliação ecocardiográfica e angiocardiográfica nuclear realizada em condição controle situam-se todos dentro dos limites de normalidade aceitos pela literatura²⁴, bem como são superponíveis aos verificados em indivíduos

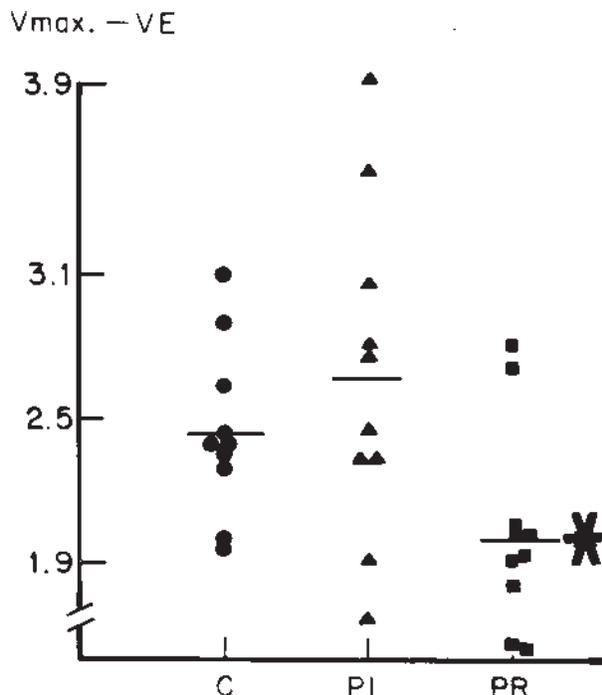


Fig. 3—Valores individuais de velocidade máxima de ejeção ventricular esquerda (V_{max}), nas mesmas condições a que se refere a figura 2. O asterisco indica valor significativamente diferente dos observados nas duas outras condições.

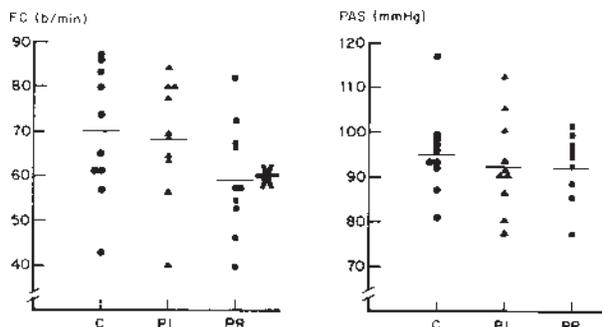


Fig. 4—Valores individuais de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistêmica média (PAS) em idênticas condições às expostas nas figuras 2 e 3. Os traços horizontais indicam os valores médios, e o

normais estudados neste laboratório (fração de ejeção e velocidade máxima de esvaziamento ventricular esquerda com limites inferiores da normalidade de 0,55 a 2,00, respectivamente²⁵. Por outro lado, a administração de ambos os bloqueadores adrenérgicos beta não se seguiu de alterações hemodinâmicas suficientemente intensas para deslocar as variáveis circulatórias estudadas além dos limites de normalidade já mencionados^{24,25}. Dessa forma, salvo pela verificação de discreta hipocinesia apical em dois pacientes, durante bloqueio com propranolol, não se documentou a alteração de mobilidade parietal regional descrita em indivíduos com PVM e arteriogramas coronarianos normais²⁶. Ainda assim, embora não podendo ser considerados anormais, os valores de frequência cardíaca, fração de ejeção e de velocidade de esvazia-

mento ventricular medidos durante vigência do bloqueio com propranolol, são nitidamente inferiores aos verificados tanto na condição controle como durante a ação do pindolol. Como ambos os agentes bloqueadores são destituídos de seletividade para os receptores beta-1, e são discrimináveis essencialmente pela propriedade de atividade simpatomimética intrínseca característica do pindolol (e não compartilhada pelo propranolol), torna-se plausível concluir ser essa a razão fundamental das diferenças apontadas.

Os resultados acima podem ser considerados análogos aos obtidos comparando-se efeitos de bloqueadores com e sem atividade simpatomimética intrínseca em indivíduos normais e portadores de outras patologias cardiovasculares tais como angina de peito²⁷, hipertensão arterial sistêmica²⁸ e arritmias cardíacas^{29,30}, ou mesmo em animais de experimentação³¹. Em nossos pacientes, o mecanismo hemodinâmico básico de redução da fração de ejeção parece ser decorrente do efeito cronotrópico negativo exercido sobre o nódulo sinusal, pelo propranolol, associado a provável ação depressora miocárdica intrinsecamente induzida por sua atuação como bloqueador adrenérgico. Já o pindolol não produziu tal efeito, provavelmente por compensação propiciada por sua atividade adrenérgica parcial. Embora os métodos utilizados neste trabalho não permitam comprovar definitivamente a possibilidade de depressão miocárdica provocada pelo propranolol, esta hipótese lastreia-se na comprovação de que não se verificaram modificações significantes nos níveis de pré e pós-carga ventricular esquerda durante ação dos bloqueadores adrenérgicos; de fato, a dimensão telediastólica avaliada ecocardiograficamente permaneceu inalterada, bem como foram equiparáveis os níveis de pressão arterial sistêmica obtidos nas três condições experimentais. É possível também que a atividade simpatomimética intrínseca exibida pelo pindolol propicie condições mais favoráveis de pós-carga da ejeção ventricular, em virtude de sua predominante ação vasodilatadora periférica^{17,20,32,33}.

Foi surpreendente a verificação de níveis tensionais sistêmicos inalterados em relação à condição controle, durante a vigência dos bloqueios adrenérgicos beta com propranolol e pindolol. São resultados discordantes dos relatados na literatura em grupos de normais e de portadores de hipertensão arterial sistêmica, em que se produzem quedas dos níveis tensionais entre 10 e 20%²⁸. Embora no presente trabalho não tenham sido determinados os níveis sanguíneos de cada um dos agentes farmacológicos administrados, a hipótese teórica de não aderência ao tratamento pode ser confiavelmente afastada, com base em três linhas de evidência: os pacientes foram cuidadosamente selecionados, com respeito à sua capacidade de entendimento e complacência relativa aos propósitos do estudo; os estoques de medicamentos fornecidos foram sempre checados semanalmente, e aferidas as quantidades retiradas; em terceiro lugar, a melhora sintomática observada em alguns pacientes, e

o claro efeito cronotrópico negativo exercido pelo propranolol atestam para o alto nível de aderência ao protocolo experimental.

É possível especular que a ausência de efeitos apreciáveis sobre a pressão arterial sistêmica nos pacientes com PVM como observada no presente trabalho, se deva, ao menos parcialmente, a dois tipos de fatores: 1) a forma de administração dos bloqueadores beta-adrenérgicos foi monoterápica, não havendo associação de diuréticos ou vasodilatadores diretos (habitualmente empregados na hipertensão arterial sistêmica); 2) embora os resultados específicos da literatura sejam controversos, há certa evidência de que pacientes portadores de PVM possam ter características peculiares, em base a distúrbios de regulação autonômica de natureza ainda por determinar³⁴⁻³⁶.

Reconhece-se, na literatura, que a relevância clínica da propriedade de ativação adrenérgica parcial exibida por bloqueadores como o pindolol está na dependência estrita do substrato fisiopatológico da condição médica a ser tratada^{18,20}. Nesse sentido, embora no presente trabalho as características de regulação autonômica cardiovascular dos pacientes não tenham sido especificamente estudadas, deve ser ressaltado que, clinicamente, não havia qualquer sugestão de hiperatividade adrenérgica na condição basal, em qualquer caso. Ainda assim, patenteou-se, do ponto de vista hemodinâmico, resposta mais satisfatória ao bloqueador provido de atividade simpatomimética intrínseca. Nesse contexto, pode-se concluir pela possibilidade de essa forma de tratamento vir a constituir a alternativa mais benéfica para pacientes com PVM que necessitem de terapêutica baseada em bloqueio adrenérgico beta. Por outro lado, os presentes resultados não subsidiam o conceito de que, mesmo sem insuficiência valvar significativa, pacientes com PVM possam ter reserva cardiovascular diminuída, decorrentes de processo cardiomiopático intrínseco¹².

SUMMARY

A corollary of the "cardiomyopathy theory" implies that mitral valve prolapse may cause intrinsic myocardial depression. The impairment of ventricular function may not be detected in basal conditions, but could be unmasked by superimposing depressant factors. The use of beta-blockers constitutes the first choice treatment for the symptomatic management of patients with mitral valve prolapse. Therefore, we tested the hypothesis that myocardial depression could be shown during beta-blockade in the uncomplicated primary form of mitral valve prolapse.

The results of echocardiographic and radionuclide angiographic evaluation of left ventricular function during basal conditions, as well as under beta-blockade with propranolol and pindolol, do not lend support to the cardiomyopathy hypothesis of the pathogenesis of primary mitral valve prolapse. However, significant decreases of heart rate, left ventricular ejection fraction and peak velocity of left ventricu-

lar systolic emptying were seen with propranolol, but not with pindolol. Beta-blockade with intrinsic sympathomimetic activity may be preferable therapeutic option for patients with mitral valve prolapse.

Agradecimentos

À Sandoz S/A pela cessão dos medicamentos utilizados.

REFERÊNCIAS

- Grossman H, Fleming RJ, Engle MA et al—Angiocardiography in the apical systolic click syndrome; left ventricular abnormality, mitral insufficiency, late systolic murmur and inversion of T waves. *Radiology*, 91: 898, 1968.
- Liedtke A, Gault JH, Leaman DM et al—Geometry of left ventricular contraction in the systolic click syndrome. Characterization of a segmental myocardial abnormality. *Circulation*, 47: 27, 1973.
- Gooch AS, Vicencio F, Maranhão W et al—Arrhythmias and left ventricular asynergy in the prolapsing mitral leaflet syndrome. *Am J Cardiol*, 29: 611, 1972.
- Gulotta SJ, Gulco L, Padmanatham V et al—The syndrome of systolic click, murmur, and mitral valve prolapse—a cardiomyopathy? *Circulation*, 49: 717, 1974.
- Mason JW, Kock FK, Billingham ME et al—Cardiac biopsy evidence for a cardiomyopathy associated with symptomatic mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 42: 557, 1978.
- Malcolm AD, Cankovic Darracott S, Chayen J et al—Biopsy evidence of left ventricular myocardial abnormality in patients with mitral leaflet prolapse and chest pain. *Lancet*, 1: 1052, 1979.
- Scampardonis G, Yang SS, Maranhão V et al—Left ventricular abnormalities in prolapsed mitral leaflet syndrome. Review of eighty-seven cases. *Circulation*, 48: 287, 1973.
- Raeder EA, Birckhardt D—Noninvasive assessment of myocardial function in young patients with mitral valve prolapse. *Am Heart J*, 97: 432, 1979.
- Greenspan M, Abdulmassih SI, Mintz GS et al—Exercise myocardial scintigraphy with 201—Thallium. *Chest*, 77: 47, 1980.
- Newman GE, Gibbons RJ, Jones RH—Cardiac function during rest and exercise in patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 47: 14, 1981.
- Gottdiener JS, Borer JS, Bacharach SL et al—Left ventricular function in mitral valve prolapse: assessment with radionuclide cineangiography. *Am J Cardiol*, 47: 7, 1981.
- Crawford MH, O'Rourke HA—Mitral valve prolapse: a cardiomyopathic state? *Progr Cardiovasc Dis*, 27: 133, 1984.
- Winkle RA, Lopes MH, Goodman DJ et al—Propranolol for patients with mitral valve prolapse. *Circulation*, 52: 7, 1977.
- Batlouni M—Prolapso valvular mitral. Simpósio: Orientação terapêutica. *Arq Bras Cardiol*, 35: 75, 1980.
- Oliveira Jr W, Carneiro MAA, Cantarelli E et al—Prolapso da valva mitral: conduta terapêutica. *Arq Bras Cardiol*, 41: 395, 1983.
- Dondici F, J—Prolapso da valva mitral. *Ars Curandi Cardiol*, 10: 35, 1988.
- Aellig WH—Pindolol—Ab-adrenoceptor blocking drug with partial agonist activity: clinical pharmacological considerations. *Br J Clin Pharmacol*, 13: 187S, 1982.
- Frishman WH—Pindolol: A new, b-adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. *N Engl J Med*, 308: 940, 1983.
- Ortiz J—Prolapso da valva mitral. Ainda um desafio diagnóstico? *Arq Bras Cardiol*, 43: 287, 1984.
- Clark BJ—Agentes beta-bloqueadores: as diferenças farmacológicas são relevantes? *Am Heart J*, 102: 2, 1982.
- Pavel DO, Zimmer AM, Patterson VN—In vivo labelling of red blood cells with Tc-99m: a new approach to blood pool visualization. *J Nucl Med*, 18: 305, 1977.
- Marin-Neto JA, Marzullo P, Souza ACS et al—Radionuclide Angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. *Can J Cardiol*, 231, 1988.
- Snedecor GW, Cochran WG—Shortcut and nonparametric methods. In: *Statistical Methods*. 6 ed. The Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA. 1967, p. 120.
- Berman DS, Maddahi J, Garcia EV et al—Assessment of left and right ventricular function with multiple gated equilibrium cardiac blood pool scintigraphy. In: Berman DS, Mason DT (ed) — *Clinical Nuclear Cardiology*. New York, Grune & Stratton, 1981. p. 224.
- Marin Neto JA, Sousa ACS, Maciel BC et al—Avaliação angiográfica nuclear do efeito do dinitrato de isosorbíto em pacientes chagásicos. *Arq Bras Cardiol*, (No prelo).
- Ahmad M, Sullivan T, Haibach H—Exercise induced changes in left ventricular function in patients with mitral valve prolapse. *J Nucl Med*, 20: 640, 1979.
- Frishman WH, Kostis J, Strom J et al—Comparison of pindolol and propranolol in treatment of patients with angina pectoris. In: Frishman WH (ed)—*Clinical Pharmacology of the Beta-Adrenoceptor Blocking Drugs*. New York.—Appleton Century-Crofts. 1980. p. 145.
- Simpson FO, Waal-Manning HI—Comparison of pindolol (Visken) with other antihypertensive drugs. *Aust NZJ Med*, 3: 425, 1973.
- Aronow WS, Uyeyama RR—Treatment of arrhythmias with pindolol. *Clin Pharmacol Ther*, 13: 15, 1972.
- Frishman WH, Davis R, Strom J et al—Clinical pharmacology of the new beta adrenergic blocking drug. Part 5: Pindolol (LB 46) therapy for supraventricular arrhythmia: a viable alternative to propranolol in patients with bronchospasm. *Am Heart J*, 98: 393, 1979.
- Barrett AM, Nunn B—Intrinsic sympathomimetic activity in relation to the precipitation of heart failure by beta adrenoceptive blockade. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 189: 168, 1971.
- Man In't Veld AJ, Schalekamp MADH—How intrinsic sympathomimetic activity modulates the haemodynamic responses to, b-adrenoceptor antagonists. A clue to the nature of their antihypertensive mechanism. *Br J Clin Pharmacol*, 13: 245S, 1982.
- Thulesius O, Gjöres JE, Berlin E—Vasodilating properties of, b-adrenoceptor blockers with intrinsic sympathomimetic activity. *Br J Clin Pharmacol*, 13: 229S, 1982.
- Gaffney FA, Campbell WG, Karisson ES et al—Abnormal autonomic function in patients with mitral valve prolapse syndrome. *Am J Cardiol*, 41: 433-A, 1978.
- Coghlan HC, Phares P, Cowley M et al—Dysautonomia in mitral valve prolapse. *Am J Med*, 67: 236, 1979.
- Gaffney FA, Karlsson ES, Campbell W et al—Autonomic dysfunction in women with mitral valve prolapse syndrome. *Circulation*, 59: 894, 1979.