

Efeitos Agudos do Mononitrato de Isosorbíto sobre a Circulação e Isquemia Miocárdica em Pacientes com Aterosclerose Coronária

Waldomiro Carlos Manfroi, Alcides José Zago, Jorge Pinto Ribeiro, José C. Raudales, Luciane Fanti, Erikson M. Brum, Alexandre Perin, Juliana Oliveira

Porto Alegre, RS

Objetivo – Avaliar, durante estudo hemodinâmico e cineangiográfico, os efeitos agudos do mononitrato de isosorbíto, via sistêmica, sobre a circulação e presença de áreas viáveis de isquemia miocárdica, em portadores de cardiopatia isquêmica por aterosclerose coronária obstrutiva.

Métodos – Foram estudados, durante estudo hemodinâmico e cineangiográfico, 24 pacientes, 10 mulheres, com média de idade de 58 anos, portadores de cardiopatia isquêmica, em condições basais e 5min após infusão de 0,3mg/kg/peso de mononitrato de isosorbíto por via venosa, para avaliar os efeitos do medicamento sobre a circulação, o desempenho cardíaco e a motilidade segmentar do ventrículo esquerdo (VE).

Resultados – Após o uso do medicamento, constatou-se redução significativa da pressão média do átrio direito ($p < 0,01$), da pressão média na artéria pulmonar ($p < 0,000$), da pressão sistólica do VE ($p < 0,002$), da pressão diastólica final do VE ($p < 0,0004$), da pressão aórtica máxima ($p < 0,002$), da pressão aórtica média ($p < 0,008$), do volume sistólico final do VE ($p < 0,004$) e aumento da fração de ejeção do VE ($p < 0,001$) e da velocidade média do encurtamento circunferencial ($p < 0,001$). Não houve modificação significativa da pressão aórtica mínima, da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do volume diastólico final do VE. Quanto ao comportamento da motilidade segmentar, após o uso do medicamento, os 38 segmentos hipocinéticos normalizaram sua motilidade, os 4 segmentos acinéticos não se alteraram e, dos 21 segmentos discinéticos, 6 normalizaram, 8 se tornaram hipocinéticos e 7 não alteraram sua motilidade segmentar. Constatou-se ainda que o medicamento desenvolveu ação efetiva sobre a circulação, 30s após sua infusão.

Conclusão – O mononitrato de isosorbíto produziu ação rápida e efetiva sobre a circulação, a motilidade segmentar e desempenho do VE, identificando áreas viáveis com isquemia miocárdica.

Palavras-chave: mononitrato de isosorbíto, hemodinâmica, cardiopatia isquêmica

Acute Effects of Isosorbide Mononitrate on Circulation and the Ischemic Myocardium in Patients with Coronary Artery Disease

Purpose - To evaluate the acute effects of isosorbide mononitrate on circulation, cardiac function and left ventricular segmental motility in patients with ischemic heart disease due to coronary artery disease.

Methods - Twenty-four patients with ischemic heart disease, 10 women, with mean age of 58 years, were studied during cardiac catheterization, at baseline condition and 5min after intravenous infusion of 0,3mg/kg of isosorbide mononitrate.

Results - After infusion of isosorbide mononitrate there were significant reduction in mean right atrial pressure ($p < 0,01$), mean pulmonary artery pressure ($p < 0,0001$), left ventricular and diastolic pressure ($p < 0,004$), left ventricular systolic pressure ($p < 0,002$), maximum ($p < 0,002$) and mean ($p < 0,008$) aortic pressure, and left ventricular systolic volume ($p < 0,004$), as well as significant increase in the left ventricular ejection fraction ($p < 0,001$) and mean velocity of circumferential fibers shortening ($p < 0,001$). There was no significant modification of minimum aortic pressure, heart rate, cardiac output nor of left ventricular and diastolic volume. With respect of segmental motility of the left ventricle after medication, 38 hypokinetic segments normalized their motility, 4 akinetic segments remained intact, and of the 21 dyskinetic segments, 6 normalized, 8 became hypokinetic and 7 remained dyskinetic.

Conclusion - Isosorbide mononitrate, when used as intravenous infusion, have a rapid and direct effect on systemic and pulmonary circulation, and improving segmental motility and left ventricular performance in patients with impaired left ventricular motility caused by ischemic heart disease.

Key-words: isosorbide mononitrate, ischemic heart disease, cardiac catheterization

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº 1), 11-15, 1995

sobre a circulação e sobre o coração. A compreensão de seus mecanismos de ação sempre esteve condicionada aos instrumentos de avaliação disponíveis nos laboratórios de investigação. Os resultados iniciais, realizados em animais e no homem, demonstraram que esses medicamentos atuavam sobre todo o sistema cardiovascular, determinando vasodilatação venosa e arterial sistêmica³⁻¹¹.

Com base nesses resultados, os nitratos passaram a ser usados, não só no tratamento da angina do peito, mas também, na fase aguda do infarto do miocárdio e no tratamento da insuficiência cardíaca¹²⁻²¹. Com a introdução da cinecoronariografia, da cineventriculografia e do emprego de radioisótopos para avaliar a circulação coronária e o ventrículo esquerdo (VE), tanto em animais, como no homem, identificou-se que esses medicamentos dilatavam as artérias coronárias e melhoravam o fluxo arterial para as áreas isquêmicas²²⁻³⁴.

Em 1974, a nitroglicerina passou a ser utilizada nos laboratórios de hemodinâmica, também para avaliar os segmentos do miocárdio ventricular passíveis de recuperação por cirurgia de revascularização miocárdica³⁵⁻⁴⁵. Trabalhos realizados posteriormente demonstraram que o efeito dessas substâncias atuava, de modo específico, nos portadores de cardiopatia isquêmica, independente dos seus efeitos sobre a circulação sistêmica⁴⁶⁻⁴⁸.

Ultimamente, a avaliação da presença de áreas do miocárdio viável, visando a revascularização miocárdica tem sido obtida com o emprego de equipamentos laboratoriais de alto custo, tornando sua aplicação limitada, como método de rotina, principalmente, no nosso meio^{49,50}.

Nossa experiência anterior para avaliar a isquemia miocárdica com o emprego de nitratos com cineventriculografia⁴⁶⁻⁴⁸ e o surgimento do mononitrato de isosorbitol, com ação comprovada, quando usado por via sistêmica^{20,21}, propiciaram condições para a realização do presente trabalho que objetiva avaliar, em portadores de cardiopatia isquêmica por coronariopatia obstrutiva, os efeitos do mononitrato de isosorbitol sobre a circulação venosa, arterial, pulmonar e sistêmica e no desempenho cardíaco identificar, através da motilidade segmentar de VE, presença de isquemia miocárdica reversível com seu emprego por via coronária, e identificar os pacientes que apresentam alterações irreversíveis da motilidade segmentar do VE após seu uso.

Métodos

O estudo foi realizado através de cateterismo cardíaco direito e esquerdo e estudo contrastado por cineventriculografia e cinecoronariografia seletiva. Foram estudados 24 pacientes, sendo 14 homens, com idades entre 43 e 84 (média 57,8) anos, com diagnóstico de cardiopatia isquêmica comprovado por métodos não-invasivos. Os pacientes, informados sobre o procedimento e dando consentimento por escrito, foram internados na unidade

de pré-cateterismo em jejum de 12h.

O procedimento constou de cateterismo cardíaco direito e esquerdo, por dissecação da artéria braquial e de veia na dobra do cotovelo direito, sob ação de anestesia local (xilocaína a 2%). Em situação basal, foram inicialmente obtidas as pressões das cavidades cardíacas direita e esquerda, da aorta (AO) e da artéria pulmonar (AP), bem como débito cardíaco (DC) por meio de termodiluição⁵¹, sendo, em seguida, obtida cineventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita a 35°, com injeção de 35ml de contraste, sob pressão, na vazão de 15ml/s, através de cateter Lehmann ou Pigtail, de acordo com procedimento. Durante a obtenção da ventriculografia, as imagens foram gravadas no sistema do equipamento Siemens, e os pacientes mantidos em repouso por 10min, até que desaparecessem os efeitos do contraste. A seguir, administrava-se o mononitrato de isosorbitol através do cateter posicionado no átrio direito (AD) ou por via venosa sistêmica, na dose de 3mg/kg de peso e, em seguida, monitorizadas as pressões na AP e do VE nos tempos de 30s, 1, 2, 3 e 5min, após o que, foram realizadas novas medidas das pressões do AD, AP, VE, Ao, DC e nova ventriculografia, nas mesmas condições da situação basal. Finalmente, foi realizada rotina diagnóstica para avaliar as condições das artérias coronárias pela técnica de Sones⁵².

Durante a análise do filme, foram medidos os volumes ventriculares, a variação da motilidade segmentar do VE pela ação do medicamento, fração de ejeção (FE) e a velocidade média de encurtamento circunferencial do VE, segundo técnicas propostas⁵³⁻⁵⁵.

O tratamento estatístico foi pelo teste de "t" de Student e Fisher, estabelecendo-se, previamente, o nível de significância de 5%.

Resultados

Constatou-se que o medicamento teve ação efetiva aos 30s de sua infusão em todos os pacientes, determinando redução significativa das pressões: média do átrio direito (PADM), ($p < 0,01$), da artéria pulmonar (PPM), ($p < 0,001$), sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE), ($p < 0,002$), diastólica final do ventrículo esquerdo (PD₂VE), ($p < 0,0001$), aórtica média (PAoM), ($p < 0,008$) e aórtica máxima (PAoMx), ($p < 0,002$). Não alteraram, significativamente, a pressão mínima da aorta, a FC e o DC (tab. I).

Em relação ao efeito do medicamento sobre o desempenho localizado do VE, constatou-se que não alterou significativamente o volume diastólico final (VDF), reduziu o volume sistólico final (VSF) ($p < 0,0004$), aumentou a FE, ($p < 0,001$) e a velocidade média do encurtamento circunferencial (VCF), ($p < 0,001$) (tab. II).

Quanto aos efeitos do medicamento sobre a motilidade segmentar, constatou-se que, dos 38 segmentos hipocinéticos, todos normalizaram sua motilidade segmentar; dos 4 acinéticos, nenhum modificou sua

Tabela I - Efeito do mononitrato de isosorbíto sobre as pressões intravasculares, cardíacas, frequência e débito cardíaco				
	Basal	Pós-nitrato	Erro-padrão	Significância
PADM (mmHg)	5,3	3,9	4,5	NS
PPM (mmHg)	18,25	12,45	3,0	p<0,000
PSVE (mmHg)	123	109	12,0	p<0,002
PD ₂ VE (mmHg)	15,0	9,9	2,0	p<0,000
PAoM (mmHg)	83	66	5,6	p<0,008
PAoMx (mmHg)	118	95	15,0	p<0,002
PAoMin	63	52,5	8,0	NS
FC bpm	69	69	6,9	NS
DC l/m	3,9	3,8	0,6	NS

PADM- pressão do átrio direito média; PPM- pressão pulmonar média; PSVE- pressão sistólica do ventrículo esquerdo; PD₂VE- pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; PAoM- pressão aórtica média; PAoMx- pressão aórtica máxima; PAoMin- pressão aórtica mínima; FC- frequência cardíaca; DC- débito cardíaco; NS- não-significante

Tabela II - Efeito do mononitrato de isosorbíto sobre os volumes ventriculares e desempenho do ventrículo esquerdo				
	Basal	Pós-nitrato	Erro-padrão	Significância
VDF (ml)	83,2	82,0	13,4	NS
VSF (ml)	36,2	29,1	5,3	p<0,0004
FE (%)	48,0	56,6	3,9	p<0,001
VCF (Uc/s)	48,2	63,4	4,8	p<0,001

VDF- volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF- volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VCF- velocidade média de encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo; Uc/s- unidades circunferenciais por segundo; NS- não-significante

Tabela III - Efeito do mononitrato de isosorbíto sobre a motilidade segmentar do ventrículo esquerdo					
Segmentos	Basal	Pós-mononitrato			
		Normal	Hipocinético	Acinético	Discinético
Hipocinético	38 segmentos	38	0	0	0
Acinético	4 segmentos	0	0	4	0
Discinético	21 segmentos	6	8	0	7

Basal- avaliação da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo antes do uso do mononitrato de isosorbíto; Pós-mononitrato- avaliação segmentar após o uso do medicamento

motilidade, e dos 21 discinéticos, 6 normalizaram sua motilidade, 8 passaram a hipocinéticos e 7 não modificaram sua motilidade (tab. III).

Discussão

Dove e col³⁷, em 1974, com o emprego da cineangiocardiografia, demonstraram, pela primeira vez, que o emprego da nitroglicerina poderia ser útil para identificar segmentos do VE alterados na sua motilidade por apresentarem isquemia miocárdica, bem como para separar segmentos isquêmicos viáveis de segmentos fibróticos. Esses achados permitiram que o método fosse utilizado, em alguns trabalhos, como fator de previsibilidade da recuperação de segmentos miocárdicos pela

cirurgia de revascularização, com o emprego de pontes de safena aorto-coronárias^{27,40}. Estudos posteriores demonstraram que a melhora da motilidade segmentar, sob efeito da nitroglicerina, era específica para portadores de isquemia miocárdica, quando comparados a normais, a portadores de lesões orovalvares ou miocardiopatia dilatada⁴⁵.

Nos últimos anos, a avaliação da isquemia miocárdica passou a ser feita por meio da cintilografia miocárdica, empregando substâncias radioativas, com o eco-doppler, e a tomografia por emissão de pósitrons^{48,55-59}, como métodos alternativos às cineventriculografias, obtidas antes e após uso de nitratos, para os pacientes a serem submetidos à avaliação cinecoronariográfica e cineventriculográfica obtidas antes e após o uso de nitratos. Para os pacientes a serem submetidos à avaliação cinecoronariográfica e cineventriculográfica, a realização de duas ventriculografias, uma em situação basal e outra sob efeito de nitrato, poderá ser método eficaz para identificação de segmentos miocárdicos com isquemia reversível por meio de revascularização, propiciando redução de custos e ganho de tempo.

Em face das nossas experiências anteriores com trabalhos de avaliação da isquemia miocárdica com o emprego dos nitratos existentes e em face da disponibilidade, no nosso meio, do mononitrato de isosorbíto para uso sistêmico, decidimos retomar os estudos para avaliar as propriedades farmacológicas do novo medicamento. Na análise dos resultados, quanto à ação do medicamento sobre a circulação, constatamos que, quando injetado por via sistêmica, teve efeito 30s após sua infusão, identificado pela mensuração contínua das pressões na AP e no VE. Observou-se, ainda, que, quando avaliada sua ação 5min após a infusão, determinou redução significativa na PPM, PSVE, PD₂VE, PAoMx e PAoM sem reduzir, nas mesmas proporções, a pressão aórtica mínima; não alterou o DC, a FC e a PAD; não diminuiu o VDF, mas reduziu o VSF do VE, aumentando a FE e a VCF, parâmetros que avaliam o desempenho do VE. Em relação ao efeito do medicamento sobre a motilidade segmentar do VE, verificamos que o mesmo normalizou a motilidade de todos os segmentos hipocinéticos, não alterou a motilidade dos acinéticos e melhorou a motilidade segmentar de um grande número dos segmentos discinéticos.

Ao comparar esses resultados com os obtidos em trabalhos anteriores, pode-se identificar que o mononitrato de isosorbíto tem ação semelhante ao propatil-nitrato, nos seus efeitos sobre a PAD e na FC, pois, ambos não alteram essas variáveis⁴⁵⁻⁴⁷ e, quando comparados ao dinitrato de isosorbíto e à nitroglicerina, constata-se que os três medicamentos diminuem a PAD e aumentam a FC. Em relação ao efeito dos 4 medicamentos sobre a circulação pulmonar, VE, pressão aórtica, DC, volumes ventriculares, motilidade segmentar, FE e VCF, eles têm a mesma expressão em ação e magnitude.

Concluindo, o mononitrato de isosorbíto, quando injetado por via sistêmica, teve ação rápida sobre a circulação, motilidade segmentar e desempenho do VE em portadores de alteração da sinergia de contração do miocárdio ventricular por cardiopatia isquêmica, não diminuindo a PAM e não aumentando a FC, como se observa quando comparado com dinitrato de isosorbíto e nitroglicerina, usados por via sublingual. Demonstra, entretanto, os mesmos efeitos dos outros 2 medicamentos em relação à pressão na AP, no VE, na Ao, nos volumes ventriculares, na motilidade segmentar e no desempenho do VE, quando avaliado pela FE e a VCF. O mononitrato de isosorbíto é produto eficaz, que age rapidamente, quando por via venosa, podendo ser utilizado para avaliar a isquemia miocárdica reversível, pela análise da motilidade segmentar do VE, através das ventriculografias obtidas em situação basal e durante a ação do medicamento.

Agradecimentos

A Murilo Foppa pela análise estatística do trabalho.

Referências

1. Bruton PR - On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1767; 2: 9.
2. Murrell W - Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879; 81: 113-5.
3. Armstrong PW, Walker DC, Burton JR et al - Vasodilator therapy in acute myocardial infarction. A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 1975; 52: 1118-22.
4. Aviado DM, Folle LE, Bellet S - Cardiopulmonary effects of glyceryl trinitrate and isosorbide dinitrate. *Cardiology* 1960; 52: 287-303.
5. Bernstein L, Friesinger GC, Lichtlen PR et al - The effects of nitroglycerin on systemic and coronary circulation in man and dogs. *Circulation* 1966; 33: 107-16.
6. Boyer NH, Green HD - The effects of nitrites and xanthines on coronary inflow and blood pressure in anesthetized dogs. *Am Heart J* 1941; 21: 199-204.
7. Bruton PR - On the use of nitrate of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1767; 2: 9.
8. Honig CR, Tenney SM, Gabel PV - Clinical studies: The mechanism of cardiovascular action of nitroglycerin. An example of integrated response during the unsteady state. *Am J Cardiol* 1960; 29: 910-23.
9. Mason DT, Zelis R, Amsterdam EA - Action of nitrates on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption. *Chest* 1971; 59: 296-305.
10. Mason DT, Braunwald E - The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar venous tone in the human forearm. *Circulation* 1965; 32: 755-65.
11. Wegria R, Nickerson JL, Case RB et al - Effects of nitroglycerin on the cardiovascular system of normal persons. *Am J Cardiol* 1951; 10: 414-18.
12. Armstrong PW, Walker DC, Burton JR et al - Vasodilator therapy in acute myocardial infarction. A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 1975; 52: 1118-22.
13. Bolen JL, Lopes MG, Harrison DL et al - Analysis of left ventricular function in response to afterload changes in patients with mitral stenosis. *Circulation* 1975; 52: 894-900.
14. Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W et al - Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 18: 1183-8.
15. Flaherty JT, Reid PR, Kelly DT et al - Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1975; 51: 132-9.
16. Harf C, Welter R - Emergency treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with intravenous isosorbide-5 mononitrate. *Am J Cardiol* 1988; 61: 22E-7E.
17. Johnson JB, Gross JF, Halle E - Effects of sublingual administration of nitroglycerin on pulmonary pressure in patients with failure of left ventricle. *N Engl J Med* 1957; 230: 1114-7.
18. Mikulic E, Franciosa JA, Cohn JN - Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1975; 52: 477-82.
19. Myers RW, Scherer JL, Goldstein RS et al - Effects of nitroglycerin and nitroglycerin methoxamine during acute myocardial ischemia in dogs with pre-existing multivessel coronary occlusive disease. *Circulation* 1975; 51: 632-45.
20. Rezakovic DE, Goldner V, Batinic Z et al - Intravenous isosorbide-5-mononitrate in the treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 50J-6J.
21. Schneeweiss A - Comparative evaluation of isosorbide-5-mononitrate and nitroglycerin in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 61: 19E-21E.
22. Flaherty JT, Reid PR, Kelly DT et al - Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1975; 51: 132-9.
23. Becker LC, Fortuin NJ, Pitt BS - Effect of ischemic and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ Res* 1971; 28: 263-9.
24. Bing RJ, Bennis A, Bluenchen G et al - The determination of coronary flow equivalent with coincidence counting technique. *Circulation* 1964; 29: 833-46.
25. Brachfeld N, Bozer J, Gorlin R - Action of nitroglycerin on the coronary circulation in normal and mild cardiac subjects. *Circulation* 1959; 19: 697-704.
26. Cowan C, Duran PVM, Corsini G et al - The effects of nitroglycerin on myocardial blood flow in man. Measured by coincidence counting and bolus injection of Rubidin. *Am J Cardiol* 1969; 24: 154-60.
27. Horwitz LD, Gorlin R, Taylor WJ et al - Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *J Clin Invest* 1971; 50: 1578-81.
28. Kattus AA, Gregg DE - Some determinants of coronary collateral blood flow in the open-chest dog. *Circ Res* 1959; 7: 628-42.
29. Lang TWW, Meerbaum S, Corday E et al - Regional and global myocardial effects of intravenous and sublingual nitroglycerin treatment after experimental acute coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1976; 37: 533-43.
30. Likoff W, Kasparian K, Lehan JS et al - Evaluation of coronary vasodilators by coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1964; 17: 7-9.
31. Moir TW - Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circ Res* 1972; 30: 621-7.
32. Parker JO, West RO, Digiorgi S - The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1971; 27: 59-65.
33. Winbury MM - Redistribution of left ventricular blood flow produced by nitroglycerin. *Circ Res* 1971; 28(suppl): 1.140-1.46.
34. Cohen MV, Downey JM, Sonnenblick EH et al - The effects of nitroglycerin on coronary collateral and myocardial contractility. *J Clin Invest* 1973; 52: 2836-47.
35. Cohen MV, Sonnenblick EH, Kirk ES - Comparative effects of nitroglycerin and isosorbide dinitrate on coronary collateral vessels and ischemic myocardium in dogs. *Am J Cardiol* 1976; 37: 244-9.
36. De Maria AN, Vismara LA, Auditore K et al - Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. *Am J Med* 1974; 57: 754-60.
37. Dove JT, Shah PM, Schreiner BF - Effects of nitroglycerin on left ventricular wall motion in coronary artery disease. *Circulation* 1974; 49: 682-8.
38. Domesnil JG, Ritman EL, Davis GD et al - Regional left ventricular wall dynamics before and after sublingual administration of nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1975; 36: 419-21.
39. Fam WM, McGregor M - Effects of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ Res* 1964; 15: 355-65.
40. Goldstein RE, Stinson EB, Scherer RP et al - Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. Nitroglycerin responsiveness and angiographic correlation. *Circulation* 1974; 49: 298-308.
41. Hardarson T, Henning H, Drouke RA - Prolonged salutary effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin ointment on regional left ventricular function. *Am J Cardiol* 1977; 40: 90-8.
42. Henning H, Grawford MH, Karlinger JS et al - Beneficial effects of nitroglycerin on abnormal ventricular wall motion at rest and during exercise in patients with previous infarction. *Am J Cardiol* 1976; 37: 623-9.
43. McAnulty JH, Hattenhauer MT, Rosch J et al - Improvement of left ventricular wall motion following nitroglycerin. *Circulation* 1975; 51: 140-8.
44. Pimentel WA, Souza JEMR, Furtado RJC et al - Ação da nitroglicerina sobre a contratilidade regional do ventrículo esquerdo, no período precoce do infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 1978; 31(suppl II): 296.
45. Manfroi WC, Freitas FM - Ação da nitroglicerina sobre a circulação e sobre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com comprometimento anátomo-funcional do miocárdio ventricular. *Arq Bras Cardiol* 1982; 39: 315-20.
46. Vieira SRR, Manfroi WC, Freitas FM et al - Efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos do dinitrato de isosorbíto sublingual na cardiopatia isquêmica. *Revista do HCPA* 1985; 2: 39-44.
47. Manfroi WC, Kopp V, Vieira SMR et al - Efeitos hemodinâmicos e cineangiográficos do propatilitrato na cardiopatia isquêmica sintomática.

- Arq Bras Cardiol 1987; 18: 147-51.
48. Eitman D, Al-Aovar Z, Kanter HL et al - Clinical outcome of patient with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559-65.
 49. Gould KL - Does positron emission tomography improve patients selection for coronary revascularization? *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 566-68.
 50. Forrester JS, Ganz W, Diamond G et al - Clinical communication thermodilution cardiac output determination with single flow directed catheter. *Am Heart J* 1972; 83: 307-14.
 51. Sones FM, Shirey EK - Cinecoronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1961-62; 30-1: 735-6.
 52. Dodge HT, Sandler H, Ballew et al - The use of byplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1960; 60: 762-9.
 53. Gault JH - Angiography estimation of left ventricular volume. *Cath Cardiovasc Diag* 1975; 1: 7-14.
 54. Karlner JS, Gault JH, Ecker D et al - Mean velocity of fiber shorting. A simplified of left ventricular myocardial contractility. *Circulation* 1971; 44: 323-30.
 55. La Canna G, Alfieri D, Giubbini R et al - Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-26.
 56. Tillisch J, Brunken R, Marshall et al - Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
 57. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT et al - Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-6.
 58. Sawada S, Segar DS, Ryan T et al - Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-14.
 59. Pierard LA, DeLandsheere CM, Berthe C et al - Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1021-31.
-