

FISIOPATOLOGIA DA CONTRACÇÃO DO MIOCÁRDIO ISQUÉMICO¹

R. Ferreira²

UTIC Arsénio Cordeiro - Hospital do Santa Maria

SUMÁRIO

A contracção miocárdica cessa após a laqueação de um vaso coronário e a área afectada toma-se cianótica e, eventualmente, procidente. Na clínica, episódios reversíveis de isquémica do miocárdio provocam falência ventricular esquerda transitória. A repercussão hemodinâmica e clínica da necrose do miocárdio, depende da extensão da área necrosada e da zona em sofrimento isquémico, tomando-se evidente quando a necrose é superior a 20%. Várias explicações têm sido invocadas para a perda da contractilidade do miocárdio isquémico: a acidose intracelular, dificultando a interacção do Ca⁺⁺, com as proteínas contrácteis, parece ser o mecanismo mais importante, embora não único, a invocar. A isquémia e necrose do miocárdio interferem igualmente com as propriedades diastólicas ventriculares. Há uma diminuição do relaxamento ventricular que se traduz por descida do dP/dt negativo e prolongamento do período do relaxamento isovolumétrico. Concomitantemente, alteram-se a rigidez e a distensibilidade do ventrículo esquerdo (em sentidos opostos). Deste conjunto de alterações resulta uma subida da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo, que inicia os mecanismos de compensação os quais, mais tarde, levarão a insuficiência cardíaca congestiva. Para além dos quadros clássicos de isquémia reversível (angor pectoris) e de isquémia irreversível, necrose (enfarte do miocárdio), consideram-se duas ou três situações, recentemente descritas: o miocárdio deprimido, disfunção ventricular prolongada, pós-isquémica, sem necrose do miocárdio, demonstrada no modelo experimental e cuja contrapartida clínica se encontra em situações de espasmo coronário prolongado, espontaneamente reversível e nos quadros de angina instável:

¹ Trabalho subsidiado, em parte, pelo Instituto Nacional de Investigação Científica. Centro de Cardiologia da Universidade do Lisboa. Linha de Acção nº 2

² Trabalho subsidiado, em parte, pelo Instituto Nacional de Investigação Científica. Centro de Cardiologia da Universidade do Lisboa. Linha de Acção nº 2

Palavras chave: Função ventricular; contractilidade do miocárdio; função diastólica; isquémia do miocárdio; miocárdio deprimido; coração em hibernação

coração em hibernação, disfunção ventricular persistente grave, secundária a isquémia crónica, ainda com miocárdio viável e susceptível de melhorar com medidas de revascularização coronária. Discute-se a patologia destas novas entidades, a sua individualização clínica e perspectivas terapêuticas.

INTRODUÇÃO

Carl Wiggers, célebre fisiologista norte-americano, foi o primeiro autor que, há pouco mais do 50 anos, chamou a atenção para as consequências, sobre a contractilidade do miocárdio, da laqueação dum vaso coronário principal, no animal de experiência. Escreveu ele que a zona irrigada por um vaso coronário laqueado sofria cianose, dilatação e se alterava na sua contractilidade [1]. Mais tarde foi possível estudar, em pormenor, graças à utilização de microsferas radioactivas, o padrão do fluxo sanguíneo da parede livre do ventrículo esquerdo após laqueação de vasos coronários [2]. Demonstramos então, que havia heterogeneidade do fluxo a qual permitia definir, ao lado de uma área necrosada de forma irreversível, uma zona circundante do miocárdio em sofrimento isquémico, a zona corpuscular do Edwards [3], susceptível de ser recuperada com medidas terapêuticas adequadas [4]. Assim nasceu o conceito da limitação da área do enfarte pela recuperação do miocárdio em risco, cujas implicações terapêuticas e prognósticas se têm feito sentir nos anos mais recentes.

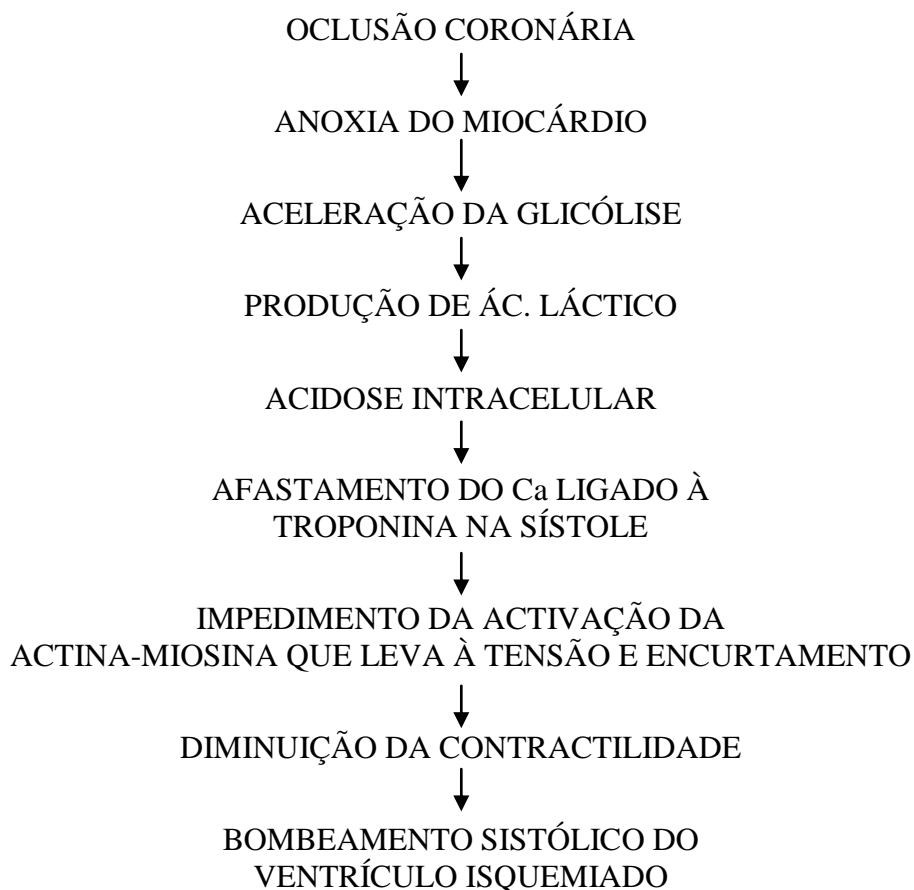
Na clínica, sabemos que episódios transitórios de isquémia do miocárdio provocam alterações da contractilidade com assínergia ou mesmo discinesia [5], por vezes com tradução clínica, sob a forma do falência ventricular esquerda, transitória, reversível. Uma perda significativa do miocárdio contractil na sequência de uma obstrução coronária prolongada, enfarte do miocárdio, conduz a perturbação significativa da função ventricular esquerda, desde uma diminuição da função diastólica (redução da distensibilidade) até à alteração de índices mais grosseiros, primeiro hemodinâmicos (elevação da pressão e volume telediastólicos e diminuição da fracção de ejeção) e depois, clínicos, nos casos de enfarte mais extenso, com graus progressivos de falência ventricular esquerda até ao shock cardiogénico [6].

ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO SISTÓLICA

Uma vez que o coração não possui depósitos de oxigénio e é o órgão com maior consumo de oxigénio no desempenho da sua função, a oclusão coronária provoca uma diminuição intensa e brusca da contractilidade do miocárdio [7], com anóxia subsequente, iniciando um ciclo, cujas linhas gerais definidas por Katz no final da década do 60 [8], ainda são actuais (Quadro I). Várias explicações têm sido avançadas para a patogenia da redução de contractilidade do miocárdio isquémico. A perda de excitabilidade tem sido invocada, mas a existência de um desfasamento temporal, que permite evidenciar que a excitabilidade é ainda normal quando a contractilidade já se encontra fortemente deprimida, afasta-a com causa primária deste fenómeno.

TABELA - I

ISQUÊMIA AGUDA POR OCLUSÃO CORONÁRIA
HIPÓTESE DE A. KATZ



Note-se, no entanto, que o potencial de acção se altera na sua fase de *plateau*, e que sugere modificação das correntes lentas moduladas pelo cálcio.

Uma outra possibilidade levantada para explicar a perda da contractilidade é a depleção dos depósitos intracelulares de fosfatos de alta energia, em particular em áreas mais sensíveis como o retículo sarcoplásmico ou o sarcolema onde essa descida de concentração se daria mais precocemente [9]. Outros autores falam em alterações estruturais das proteínas plasmáticas, hipótese que não parece ter suporte experimental concludente [10, 11].

Uma última possibilidade, a mais aceite na actualidade, realça o significado do pH intracelular, o qual iria interferir com a interacção do Cálcio com as proteínas plasmáticas. Com efeito, sabe-se que a contracção miocárdica é iniciada pela libertação do Ca^{++} do retículo sarcoplásmico, que se vai combinar com receptores específicos da troponina, seguindo-se a interacção actina-miosina que leva ao desenvolvimento de tensão e encurtamento [2]. O mecanismo desencadeador desta libertação da Ca^{++} -- e aumento dos iões Ca na vizinhança do retículo sarcoplásmico até um nível crítico -- seria alterado pela acidose, que iria diminuir a sensibilidade do retículo sarcoplásmico [3]. Por outro lado os próprios $[H^+]$, iriam competir com Ca^{++} ao nível dos receptores da troponina, diminuindo igualmente a interacção actina-miosina [14]. A

verosimilhança desta hipótese é apoiada por trabalhos que mostram que a inversão da acidose pela infusão de alcalinos melhora a resposta contráctil [15], resta acrescentar que pequenas descidas dos níveis de ATP, interferindo com o transporte iónico, podem acentuar o deficit de Ca^{++} nos locais de contracção,

Em resumo, podemos acentuar que a acidose intracelular subsequente à isquémia, peça fulcral no esquema de Katz [Quadro I], cria condições que levam à diminuição e perda da contractilidade do miocárdio, com os aspectos experimentais enunciados por Wiggers e as repercussões clínicas que hoje tão bem conhecemos.

ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO DIASTÓLICA

A isquémia do miocárdio altera não só as propriedades contrácteis do miocárdio mas igualmente a função diastólica, traduzindo-se na clínica, por um aumento da pressão e volume telediastólicos do ventrículo esquerdo [16]. De entre as propriedades diastólicas do ventrículo esquerdo [15], interessam-nos considerar, para esta exposição, e relaxamento ventricular e as propriedades elásticas passivas: a rigidez, (stiffness] e a distensibilidade (compliance).

O relaxamento ventricular é essencial ao processo pelo qual o ventrículo esquerdo volta à sua pressão e volume iniciais após a contracção. É um processo altamente dependente da energia, ao contrário do que se julgava antes [17]. De acordo com Langer [18] 15% de energia total libertada em cada batimento cardíaco é dispendido no processo do relaxamento. É, deste modo, lógico que a isquémia do miocárdio interfira com o processo do relaxamento, efeito esse evidenciado pela diminuição do dP/dt negativo e prolongamento do período de relaxamento isovolumico [19]. Esta diminuição do relaxamento do ventrículo esquerdo encurtando a diástole e aumentando a resistência ao enchimento ventricular, é, em porte responsável pela subida da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo que se encontra nos doentes com isquémia miocárdica evoluída (20).

Após completar-se o relaxamento, o comportamento da diástole ventricular é dominada pelas propriedades elásticas que já enunciamos: rigidez e distensibilidade são conceitos recíprocos que relacionam a variação do volume [ΔV] com a variação da pressão [ΔP] e representam-se num sistema de coordenadas com a variação de volume diastólico em abcissas e a variação da pressão diastólica em ordenadas. Determinações sucessivas ao longo da diástole permitem obter uma curva que exprima a relação pressão-volume na diástole [Fig. 1]. O desvio desta curva para cima e para a esquerda, significa aumento da rigidez da câmara ventricular e encontra-se na fase crónica do enfarte do miocárdio [21]. Este “endurecimento” do miocárdio enfartado impede o seu bombeamento sistólico e melhora a eficiência das porções indemnes do miocárdio [22]. Além disso, quando há lugar à formação de aneurisma e aumento da rigidez do segmento discinético, limitando a, expansão sistólica, tem efeito benefício sobre a função global do ventrículo esquerdo, conforme demonstraram Parmley e col. [23].

Nas formas crónicas da cardiopatia isquémica, as alterações das propriedades elásticas ventriculares resultam da heterogeneidade da composição da parede ventricular [fibrose, aneurisma] podendo levar a uma diminuição da distensibilidade responsável por quadros de edema pulmonar de doentes coronários sem cardiomegália [24]. Trabalhos recentes recorrendo a controlo duplo, hemodinâmico e ecocardiográfico, confirmam a diminuição da distensibilidade do miocárdio nos segmentos isquémicos, mostrando existir diminuição acentuada da velocidade do adelgaçamento da parede posterior no protodiástole [25].

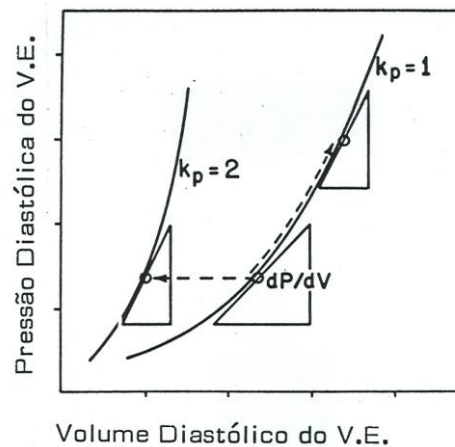


FIGURA 1

Representação, em diagrama, das relações pressão-volume na diástole do ventrículo esquerdo. Na curva da direita representa-se um aumento da rigidez [dP/dV] sem alteração da constante de rigidez. À esquerda, nota-se desvio da curva por aumento da constante de rigidez [Kp]. Reproduzido da referência 21, com autorização do editor.

Brutsaert e col. consideram, em editorial recente [26], que existe um controlo triplo do relaxamento dependente da carga, da inativação ou da heterogeneidade temporal e espacial resultante da distribuição, não uniforme da carga e inativação [Fig. 2]. Este aspecto da heterogeneidade decorre da natureza própria da doença isquémica, que é regional e segmentar, podendo agravar as anomalias, já existentes, da fase precoce do relaxamento, e acelerar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca [27].

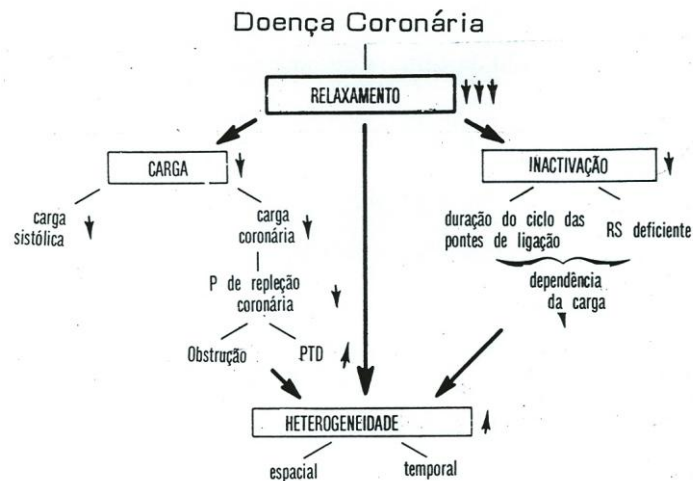


FIGURA 2

Relaxamento Descoordenado

P= pressão; PTD= pressão telediastólica; RS= retículo sarcoplásmico. Reproduzido, com autorização do editor

Dentro do conceito de controlo triplo do relaxamento a habitual subdivisão do ciclo cardíaco em sístole e diástole [Fig. 3] deve, segundo este autor, ser redefinida. Com efeito na subdivisão fisiológica clássica de Wiggers do ciclo cardíaco, a sístole termina com a abertura da válvula mitral, iniciando-se então a diástole. Na clínica esta interpretação foi ligeiramente modificada, passando a sístole a terminar na altura do 2º som cardíaco, com o encerramento da válvula aórtica. O que Brutsaert propõe é que o período de relaxamento [integrando a segunda metade da fase de ejeção, o período de relaxamento isovolúmico e a fase de enchimento rápido], seja considerado como parte integral da sístole. As implicações clínicas, daqui resultantes, em particular no campo da investigação, são evidentes: alguns índices usados para medir a função sistólica, como, por exemplo, a fracção de ejeção, já estão a incluir a parte inicial do relaxamento e, portanto, são incorrectas porque não separam contracção de relaxamento, embora úteis como índices globais de função ventricular.

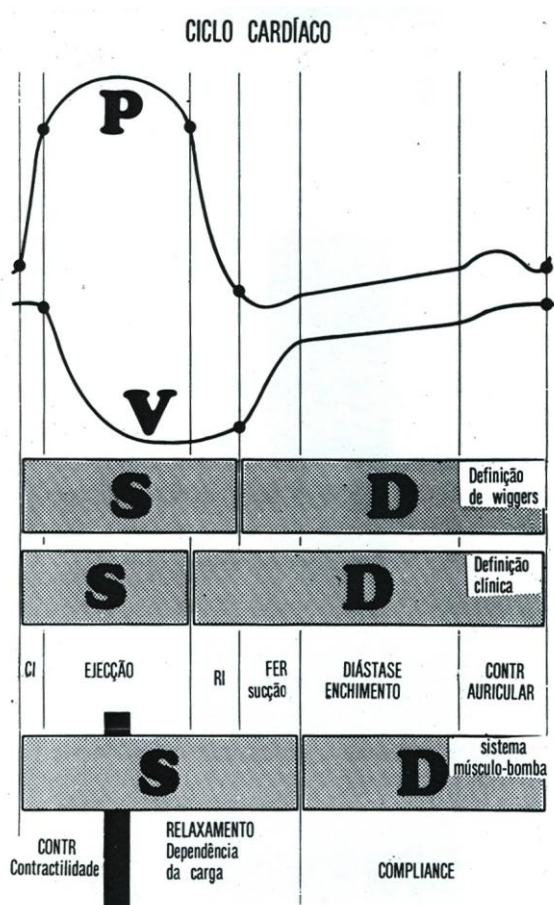


FIGURA 3

Subdivisão do ciclo cardíaco em sístole e diástole, P, V= curvas de pressão e volume, em função do tempo; S= sístole; D= diástole; CI= contração isovolúmica; RI= relaxamento isovolúmico; FER= fase de enchimento rápido; CONTR= contracção.

Reproduzido, da referência 26, com autorização do editor.

O MIOCÁRDIO DEPRIMIDO

Durante as últimas décadas, acreditou-se que a isquémia do miocárdio, conforme a sua duração e gravidade pode originar dois quadros distintos [28]: lesão irreversível, com necrose, quando a oclusão é total e prolongada; lesão reversível, com *restitutio ad integrum*, com períodos mais curtos da isquémia, seguidos do reperfusão. Sabe-se hoje, no entanto, que após breves períodos de isquémia as propriedades estruturais, metabólicas e funcionais do miocárdio lesionado de maneira reversível permanecem gravemente alteradas durante períodos longos, horas ou dias, antes de recuperarem. O miocárdio fica fatigado, atordoado, deprimido.

Trabalhos experimentais de isquémia miocárdica de duração variável, seguida de restabelecimento do fluxo, permitiram equacionar os principais problemas levantados pela reperfusão [29]: a necrose irreversível [função da duração da oclusão coronária], a hemorragia e as arritmias pós-reperfusão, o atraso no restabelecimento da função contráctil. Assim, foi possível verificar que a reperfusão não é seguida, na fase inicial, duma melhoria da função ventricular e da contractilidade do miocárdio e que a recuperação pode demorar largos dias [30] ou semanas, após uma fase inicial da instabilidade, por vezes de agravamento [31, 32]. Sabe-se hoje, após porfiados estudos histoquímicos que a depressão da função miocárdica está relacionada com o esgotamento dos depósitos do ATP, e que ela permanece deprimida até que os depósitos de ATP, directamente relacionados com o processo contráctil, tenham regressado a níveis normais [33].

O conceito de que a isquémia transitória deprime o miocárdio por períodos prolongados pode ter implicações clínicas importantes, em especial nos doentes submetidos a reperfusão farmacológica ou cirúrgica e ainda naqueles em que se tenta a limitação da área em risco por processos farmacológicos. Uma avaliação muito precoce da função ventricular após estas atitudes terapêuticas pode não mostrar qualquer melhoria da função ventricular esquerda, mesmo quando a terapêutica teve sucesso imediato [reperfusão controlada por coronariografia]. Um controle tardio, virá, em muitos casos mostrar o benefício da reperfusão sobre a contractilidade ventricular. A concordância com os estudos experimentais da década do 70 é flagrante e deve ser realçada.

A isquémia grave do miocárdio ocorre no decurso de muitas intervenções de cirurgia cardíaca, levando a quadros do baixo débito que implicam e recurso a suporte circulatório por meio de balão intra-aórtico. O conceito de depressão pós-isquémia, poderá levar ao prolongamento do suporte circulatório durante um período mais dilatado do tempo e chama a atenção para a necessidade de desenvolver técnicas que permitam distinguir o miocárdio deprimido do miocárdio irreversivelmente lesado [28], a fim de identificar os doentes que beneficiem do um apoio circulatório prolongado.

O conceito de miocárdio deprimido deve, por fim, levar a um novo exame das consequências de episódios comuns de isquémia do miocárdio, com ou sem tradução clínica, em que, de acordo com as hipóteses que vimos expondo, se pode observar uma depressão pós isquémica, muito para além do episódio fugaz consagrado pela clínica. Tal sucede, sem dúvida, nos quadros mais graves de angina de Prinzmetal, por espasmo coronário, com isquémia transmural e nas crises da angina instável, conforme demonstraram Nixon e col. [34], recorrendo à ecocardiografia. Ellis e col. [35], mostraram que a função do miocárdio deprimido pode ser melhorada pela infusão de fármacos inotrópicos.

MIOCÁRDIO EM HIBERNAÇÃO

A depressão do miocárdio, que se segue a um episódio de isquémia grave, transitória, deve ser separada da situação de disfunção ventricular esquerda persistente, principal manifestação de isquémia miocárdica crónica, que Rahimtoola cunhou com a designação de miocárdio em hibernação [36]. O miocárdio deprimido resulta de um episódio de isquémia transitória, com duração de minutos ou horas, e a disfunção contráctil prolonga-se por horas ou dias após cessar a isquémia. Pelo contrário, o miocárdio em hibernação resulta de meses ou anos de isquémia e a disfunção ventricular persiste até o fluxo sanguíneo ser restaurado.

Sabe-se hoje, após 20 anos da cirurgia coronária, que a disfunção ventricular esquerda crónica não é contra-indicação para cirurgia de revascularização e que a função do miocárdio em hibernação pode melhorar após revascularização bem sucedida. Constitui, deste modo, um desafio para os clínicos, identificar entre os doentes com cardiopatia isquémica crónica e disfunção ventricular esquerda os que apresentam um quadro de miocárdio em hibernação susceptível de ser corrigido por revascularização coronária.

A situação de miocárdio em hibernação deve ser suspeitada em doentes com cardiopatia isquémica em que exista desproporção entre o grau de disfunção ventricular esquerda e a gravidade da doença isquémica [enfartes prévios ou angor]. Nestes casos deve preceder-se a estimulação inotrópica e estudo da função ventricular esquerda global e regional por meio de angiografia de radionuclidos de equilíbrio [37]. Nesto demonstrou que, nestas circunstâncias, os doentes cuja fracção de ejeção melhorava 10% ou mais após estimulação com epinefrina ou norepinefrina, tinham melhor sobrevivência após revascularização do que aqueles que não tinham resposta significativa à estimulação inotrópica. Estes casos deveriam corresponder a situações de isquémia irreversível.

Os exames estáticos e dinâmicos [após esforço] com isótopos radioactivos, quer os estudos de perfusão com Tálcio-201 [38], quer os estudos da função ventricular esquerda com tecnésio-99m [39], constituem método de eleição para evidenciar zonas de miocárdio viável. A demonstração de um defeito de perfusão reversível, induzido pelo esforço, ou de uma área circunscrita de alteração da motilidade segmentar sugere que a disfunção miocárdica deve estar dependente da diminuição da perfusão e não da necrose.

Mais recentemente a topografia de emissão de positrões [40] permite, pela utilização simultânea de um marcador do metabolismo do miocárdio [FDG] e um marcador de perfusão miocárdica [N-13 amonia], a separação entre miocárdio necrosado e miocárdio isquémico, viável.

Em conclusão, poder-se-á dizer como Braunwald [33] que os efeitos da isquémia no miocárdico são mais complexos do que se julgava há uma década atrás. Para além dos dois síndromes principais: isquémia transitória com angor e isquémia prolongada com enfarte do miocárdio, reconhecem-se, presentemente dois outros síndromes [Quadro II]: disfunção miocárdica prolongada pós-isquémia aguda [miocárdio deprimido] e disfunção cardíaca secundária a isquémia crónica, com miocárdio viável [coração em hibernação]. O reconhecimento destes dois síndromes pode no futuro melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência do um grupo significativo de doentes com cardiopatia isquémica.

QUADRO II
SÍNDROMES ISQUÊMICAS DO MIOCÁRDIO

ISQUÊMIA TRANSITÓRIA	—————>	ANGOR PECTORIS
ISQUÊMIA PROLONGADA	—————>	ENFARTE DO MIOCÁRDIO
DISFUNÇÃO PROLONGADA PÓS- ISQUÊMIA AGUDA	—————>	MIOCÁRDIO “ATORDOADO”
DISFUNÇÃO PERSISTENTE PÓS-ISQUÊMIA CRÔNICA	—————>	MIOCÁRDIO EM “HIBERNAÇÃO”

BIBLIOGRAFIA

- 1 TENNANT R, ANC WIGGERE CJ. The effect of coronary occlusion en myocardial contracttion, Amen, J, *Physiol*, CXII:351, 1935
- 2 BECKER LC, FERREIRA R AND THOMAS M. Mapping of left ventricular blood flow with radioactive microspheres in experimental coronary artery occlusion, *Cardiovasc, Res*, 9:128, 1975
- 3 EDWARDS JE, What is myocardial infarction? *Circulation* 39:supl, IV-5, 1969
- 4 FERREIRA. Enfarte do miocárdio experimental. Estudo do circulação regional do miocárdio com microsferas marcadas com isótopos radioactivos, Efeito da digoxina e da neropinefrina. Tese de Doutoramento, Lisboa 1979
- 5 GORLIN R, KLEIN MO AND SULLIVAN JM. Prospective correlative study of ventricular aneurysm, *Am. J. Med.* 42:515, 1967
- 6 RUSSEL RO Jr AND RACKLEY CE. In *Hemodynamic monitoring in Coronary Intensive Care Unit*, Mount Kisco, NY - Futura Publishinh Company, 1974, pp 173-277
- 7 AMSTERDAM EA. Function of the hypoxic myocardium. Experimental and clinical aspects, *Am. J. Candid.* 32:451-171, 1973
- 8 KARDESCH M, HOGANCAMP LE AND BING RJ, The effect of complete ischemia on the intracellular electrical activity of the whole mammalion heart, *Circ. Res.* 6:715, 1958
- 9 BRAUNWALD E AND SOBEL BE. In *Heart Disease*, Braunwald E [editor] W.B. Saunders Philadelphia, 1980 pp 1279-1308
- 10 KAKO K AND BING RJ. Contractility of actomyosin bands prepared from normal and failing human hearts, *J. Clin. Invest.* 37:465, 1958
- 11 KATZ AM AND MAXWELL JB. Actin from heart muscle: sulphhydryl groups, *Circ. Res.* 14:345, 1964
- 12 KATZ AM AND HECHT HH. The early pump failure of the ischemic heart, *Am. J. Med.* 47:497, 1969
- 13 KATZ AM. Effects of ischemia on the contractile process of heart muscle. *Am. J. Cardiol.* 32:456-460, 1973
- 14 BRAUNWALD E. ROSS J Jr. AND SONNENBLICK EH. *Mechanisms of contraction of the normal and failing heart.* 2nd. ed. Lithe Browns - Boston. 1976

- 15 REGAN TJ. EFFROS RM. HAIDER B. OLDEWURTEL HA. ETTINGER PO AND AHMED SS. Myocardial ischemia and cell acidosis: modification by alkali and the effects on ventricular function and cation composition. *Am. J. Cardiol.* 37:501,1976
- 16 McCANS JL AND PARKER JO. Left ventricular pressure-volume relationship during myocardial ischemia in man. *Circulation* 48:775-785. 1973
- 17 GROSSMAN W AND McLAURIN LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Int. Med.* 84:316-326, 1975
- 18 LANGER GA. Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. *Physiol. Rev.* 48:708-757. 1968
- 19 MATHEY D. BLEIFELD W AND FRANKEN G. Left ventricular relaxation and diastolic stiffness in experimental myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 8:583-592. 1974
- 20 McLAURIN LP. ROLETT EL AND GROSSMAN W. Impaired left ventricular relaxation during pacing induced ischemia. *Am. J. Cardiol.* 32:751-757, 1973
- 21 GAASCH WH. LEVINE HJ. QUINONES MA AND ALEXANDER JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *A. J. Cardiol.* 38:647, 1976
- 22 DIAMOND G AND FORRESTER JS. Effect of coronary artery disease and acute myocardial infarction on left ventricular compliance in man. *Circulation* 45:11-19. 1972
- 23 PARMLEY WW; CHUCK L AND KIVOWITZ C. In vitro length-tension relations of human ventricular aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 32:889-894. 1973
- 24 DODEK A. KASSEBAUM DG AND BRISTON JD. Pulmonary edema in coronary artery disease without cardiomegaly. Paradox of the stiff heart. *N. Eng. J. Med.* 286:1347-1350. 1972
- 25 BOURDILLON PD. LORELL BH. MIRSKY I. PAULUS WJ. WYNNE J AND GROSSMAN M. Increased regional myocardial stiffness of the left ventricle during pacing induced angina in man. *Circulation* 67:316, 1983
- 26 BRUTSAERT DL. RADEMAKERS FE AND SYS SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 69:190,1984
- 27 KUMADA T. KARLINER JS. POULEUR H. GALLAGHER KP. SHIRATO K AND ROSS J Jr. Effects of coronary occlusion on early ventricular diastolic events in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 242: H 855. 1982
- 28 BRAUNWALD E. KLONER RA. The stunned myocardium: prolonged. post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66:1146-1149, 1982
- 29 FERREIRA R. Enfarte do miocárdio experimental. Estudo da circulação regional do miocárdio com microsferas marcadas com isótopos radioactivos. Efeito da digoxina e da norepinefrina. Tese de Doutoramento. Lisboa. 1979 pp 44-48
- 30 ROSS J. Jr. THEROUX P AND SASAYAMA S. Late recovery of cardiac function after coronary artery reperfusion. *Circulation* 52: supl 11-21, 1975
- 31 COSTANTINI C. CORDAYE AND LANG T-W. Revascularization after 3 hours of coronary artery occlusion: effects on regional cardiac metabolic function and infarct. *Am. J. Cardiol.* 36:368, 1975
- 32 THEROUX P. ROSS J. Jr AND FRANKLIN D. Coronary artery reperfusion. III - early and late effects on regional myocardial function and dimensions in conscious dogs. *Am. J. Cardiol.* 38:599, 1976
- 33 REIMER KA. HILL ML AND JENNINGS RB. Prolonged depletion of ATE and the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. *J. Molec. Cell Cardiol.* 13:229. 1981

- 34 NIXON JV. BROWN CN AND SMITHERMAN TC. Identification of transient and persistent segmental wall motion abnormalities in patients with unstable angina by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 65:1497, 1982
- 35 ELLIS SG. WYNNE J. BRAUNWALD E. HENSCHKE CI. SANDOR T AND KLONER RA. Response of reperfusion salvaged, stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J.* 107:13-19, 1984
- 36 RAHIMTOOLA SA. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 72:supl. V-123-135, 1985
- 37 NESTO RW. COHN LH. COLLINS JJ Jr. WYNNE J. HOLMAN L AND COHN PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of five years survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 50:39-44. 1982
- 38 BODENHEIMER MM. BANKA VS. FOOSHEE C. HERMANN GA AND HELFANT RH. Relationship between regional myocardial perfusion and the presence, severity and reversibility of asynergy in patients with coronary heart disease. *Circulation* 58:789-795, 1978
- 39 HIGGIBOTHAM MB. COLEMAN RE. JONES RH AND COBB FR. Mechanism and significance of a decrease in ejection fraction during exercise in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction at rest. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3:88-97, 1984
- 40 TILLISCH J. BRUNKEN R AND MARSHALL R. Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N. Engl. J. Med* 314:884,888, 1986