

# INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NOVOS CONCEITOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

FÁTIMA CEIA, CÂNDIDA FONSECA, MARIETE PIRES, VASCO ARAÚJO, A. SALES LUÍS

Clínica Universitária de Medicina 1 do Hospital Egas Moniz e da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa. Serviço de Cardiologia do Hospital Egas Moniz.

## RESUMO

A abordagem das síndromes de Insuficiência Cardíaca constitui um desafio para o clínico, dada a evolução, rápida nos últimos anos, dos conceitos fisiopatológicos, da metodologia de diagnóstico, e da abordagem terapêutica com o aparecimento de novos fármacos com efeito inotrópico positivo, vasoativos, diuréticos ou antiarrítmicos. Os Autores apresentam uma nova classificação fisiopatológica e etiológica dinâmica, sobretudo baseada na recolha seriada de dados do exame clínico e dos métodos não invasivos convencionais, que pode orientar o uso adequado dos diferentes fármacos, tendo em conta a sua actuação sobre a frequência cardíaca, a pre-load, a afterload, a contractilidade, distensibilidade, consumo de oxigénio, bem como os efeitos acessórios, custo e adesão dos doentes à terapêutica.

## SUMMARY

### Heart Failure. New physiopathological approach to therapy

Nowadays Heart Failure becomes a challenge to clinicians, sometimes confused by changing pathophysiological concepts, so many different diagnostic procedures, either invasive or not and by a lot of new positive-inotropic, vasodilator, antiarrhythmic and diuretic drugs. The Authors present a new dynamic physiopathological and aetiological approach to the diagnosis of heart failure syndromes based on precise clinical and conventional non-invasive methods, data recording and monitoring with management implications according to drug effects on heart rate, pre-load, after-load, oxygen consumption, antiarrhythmic properties, side-effects, overall cost and patient compliance.

A insuficiência cardíaca é uma situação clínica frequente; estamos longe de poder defini-la com precisão.<sup>1-8</sup>

Alguns aspectos epidemiológicos e da história natural no Homem são mal conhecidos; a forma como o organismo humano se comporta em presença de uma má relação do coração como bomba e as necessidades metabólicas dos tecidos, tem sido amplamente estudada, em parte por influência do uso de terapêuticas diferentes da convencional com digitálicos e diuréticos.

Muitos dados novos surgiram neste campo, sobretudo na última década, levantando a esperança de permitir, em alguns casos, se não um maior tempo de vida, pelo menos um acréscimo de bem-estar e actividade.<sup>1, 7-10</sup>

Apesar dos progressos registados no campo do diagnóstico e da terapêutica, com recurso actual a uma diversidade de fármacos vasoativos,<sup>1</sup> dos que possuem efeito inotrópico positivo, eventualmente com menor toxicidade do que os digitálicos<sup>11,12</sup> e dos novos antiarrítmicos,<sup>13</sup> as situações de insuficiência cardíaca congestiva evoluídas continuam a ter prognóstico reservado. Pensamos que é necessário actuar antes que os chamados *mecanismos de compensação* (Figuras 1 a 4) se organizem de forma irreversível.<sup>6</sup>

Uma intervenção terapêutica exacta, em tempo correcto, depende, entre outros factores, da definição de grandes grupos fisiopatológicos e etiopatogénicos. Com o recurso a métodos simples, precisos, reproductíveis, não invasivos, esperamos conseguir esta definição para grande número de situações.

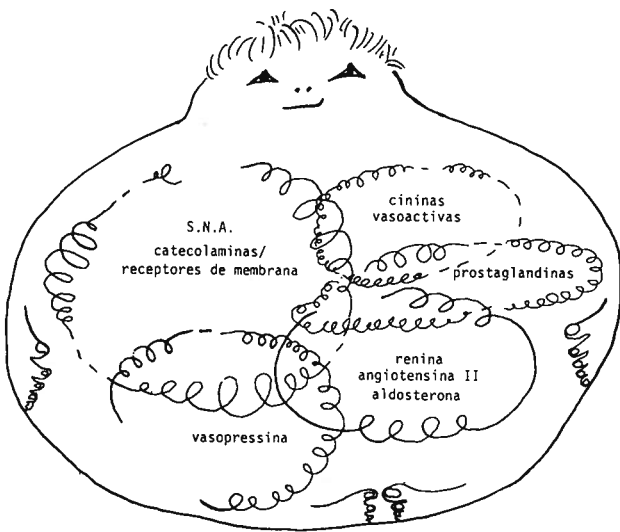


Figura 1: As síndromes de insuficiência cardíaca. Algumas possibilidades de adaptação conhecidas (mecanismos de compensação) — I — Conjuntos gerais de regulação, englobando todo o organismo, com a participação de variadíssimas respostas locais.<sup>5, 14-16</sup>

A metodologia que vimos seguindo assenta fundamentalmente:

- Na preponderância dos aspectos clínicos colhidos em repouso e, sempre que possível, após esforço (Quadro 1);<sup>24 - 25</sup>
- Com o apoio dos métodos complementares não invasivos correctamente padronizados, já bem conhecidos na Cardiologia moderna (Quadro 2);<sup>26 - 32</sup>
- Na prova da sobrecarga hídrica, sempre que indicada (perfusão rápida de 250 ml de soluto de dextrano de médio peso molecular, com monitorização clínica do aparecimento de dispneia, ferveores crepitantes, 3º ou 4º ruídos, variações da pressão arterial medida com braçadeira e da tensão venosa, avaliada a partir do ingurgitamento-pulso jugular ou mediante colocação de cateter);
- Nos dados das variáveis bioquímicas e de outras variáveis laboratoriais, com especial relevo para o hematócrito, ureia, natrémia, caliémia, Pa O<sub>2</sub> e concentração hidrogeniônica.

Existem limitações na aplicação dos métodos não invasivos ao estudo dos doentes em insuficiência cardíaca. Por vezes, torna-se necessário o recurso a métodos invasivos, com indicações precisas:

- Avaliação da função ventricular com *estetoscópio nuclear*;<sup>33</sup>
- Avaliação de pressões e de débitos em repouso, em resposta a fármacos e ao esforço.<sup>34</sup>

ÁGUA E ELECTRÓLITOS

Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Ca<sup>++</sup> Mg<sup>++</sup>  
Cl<sup>-</sup> fosfatos  
H<sup>+</sup>  
expansão da volémia

CARDIOVASCULAR

redistribuição do débito sanguíneo no organismo

SISTEMA NERVOSO CENTRAL  
SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO

PULMÃO como ESPONJA

CORAÇÃO

hipertrofia da parede  
dilatação de câmaras  
cinética/contractilidade  
relaxamento  
aumento da frequência cardíaca  
alt. n.º e função β-receptores

RIM FÍGADO

ÓRGÃOS — CIRC. ESPLÂNCNICA

VASOS arterioloconstricção

TRANSPORTE DE OXIGÉNIO

Alt. afinidade da hemoglobina

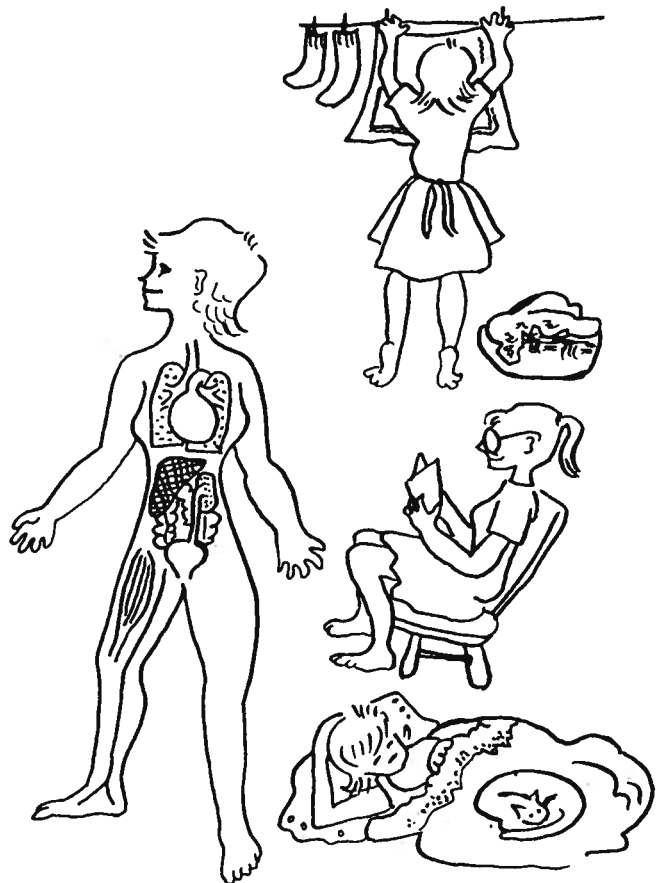
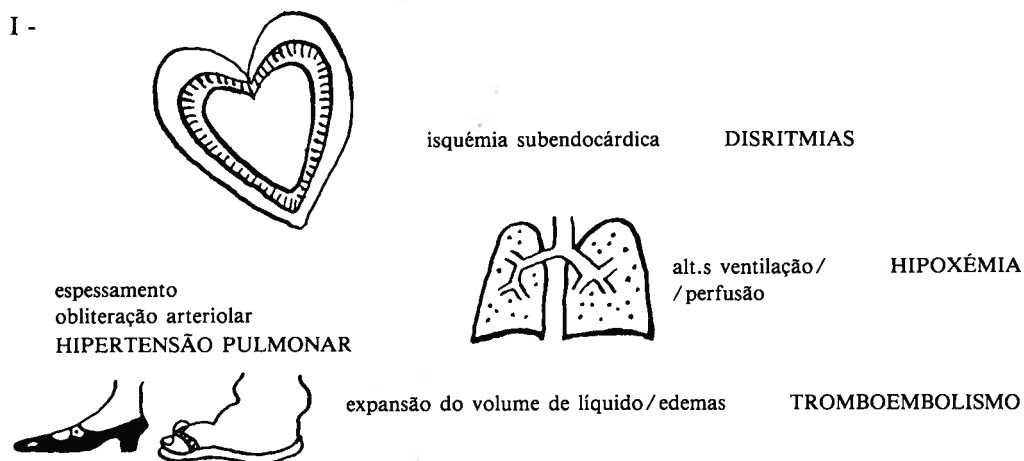


Figura 2: As síndromes de insuficiência cardíaca. Possibilidades de adaptação — II — Alguns sistemas, órgãos e estruturas que participam na adaptação.<sup>2-5, 7, 10, 14-22</sup>



II - 1. Alterações de número e de função dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos do coração | menor contractilidade não resposta a fármacos

*Também noutras estruturas?*

2. Alterações da função metabólica, não ventilatória, do pulmão
3. Alteração da função metabólica do fígado — hormonas, fármacos
4. Alteração na absorção intestinal dos fármacos
5. Alterações na energia do ecossistema humano
6. Outras

Figura 3: As síndromes de insuficiência cardíaca. Aspectos fisiopatológicos que levam ao agravamento e, ou, a irreversibilidade.

I — Aspectos bem conhecidos<sup>22, 23</sup>  
 II — Aspectos menos bem conhecidos.<sup>5-7, 14-18</sup>

**QUADRO 1 Preponderância dos aspectos clínicos**

Anamnese — Exame objectivo estático e dinâmico

edemas — ASCITE — ingurgitamento jugular  
 pulso jugular — hepatomegália

extremidades frias — palidez — cianose  
 frequência cardíaca — pulso carotídeo  
 tensão arterial — ferveres de estase  
 palpação do precórdio — impulsos  
 3.º e 4.º ruidos — sopros — frêmitos

**QUADRO 2 Métodos complementares não invasivos**

**ELECTROCARDIOGRAFIA** convencional e de Holter  
**TELERRADIOGRAFIA DO TÓRAX** em P.A., perfil esquerdo e P.A. penetrada  
**ECOFONOMEKANOCARDIOGRAFIA** diagnóstico — avaliação funcional comparativa — hipertensão pulmonar  
*ecocardiografia em modo — M ecocardiografia bidimensional fonomekanocardiografia*  
 precisar dados da auscultação — *função* ventricular esquerda sistólica  
*função* diastólica ventricular — *função* valvular  
 caracterização da hipertensão pulmonar  
**ESPIROMETRIA**

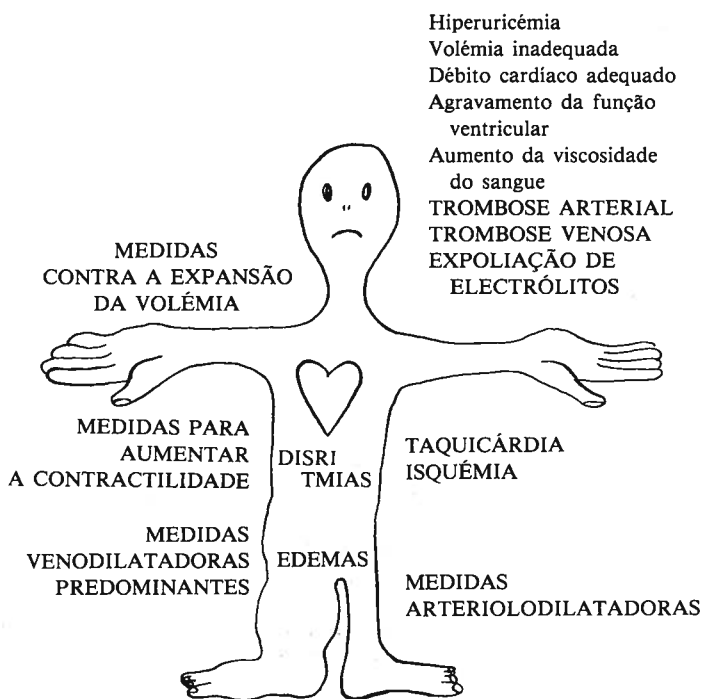


Figura 4: As síndromes de insuficiência cardíaca. Alguns aspectos iatrogénicos da desadaptação.

Parece-nos possível definir 6 grandes grupos fisiopatológicos com correlação etiopatogénica, numa classificação que deve ser entendida como essencialmente dinâmica (Figura 5).

Cada grupo etiológico pode apresentar aspectos fisiopatológicos diferentes, consoante a fase de evolução, a forma como os sistemas de adaptação interactivam, as respostas às intervenções terapêuticas efectuadas.

Por exemplo, um doente portador de estenose mitral de etiologia reumática pode apresentar sintomas, sinais, dados de exames complementares que levam a inclusão no grupo I — dificuldade de enchimento do ventrículo por barragem valvular. No decurso da sua evolução natural poderá instalar-se hipertensão pulmonar, inicialmente sem acentuada repercussão sobre as dimensões e sobre a cinética do ventrículo direito — grupo V. Mais tarde, poderá haver sintomas, sinais e dados de exames complementares que indiquem dilatação ventricular com redução do volume sistólico do ventrículo direito — grupo III. Estes aspectos podem ser encontrados em doentes que não aderem à terapêutica nos tempos correctos.

Uma outra situação que pensamos ser frequente pode ocorrer quando se utilizam diuréticos, muitas vezes com restrição marcada na ingestão de sal, no tratamento de doentes com disfunção a nível do relaxamento do miocárdio — portadores de formas restritivas de miocardiopatia, ou doentes com hipertensão arterial e miocardiopatia hipertrófica, grupo I ou grupo I e V. Nestes casos pode haver uma volémia inadequada à *compliance* ventricular, com volémia insuficiente para obter a distensão máxima possível e consequente diminuição do débito cardíaco. Este conceito de *volémia inapropriada* constitui o grupo VI na classificação.

Com base na experiência do nosso serviço (os internamentos por *insuficiência cardíaca* constituíram 13 % do total de doentes internados em 1982 — 32 do sexo feminino e 26 do masculino, e 12,5 % em 1983 — 24 do sexo feminino e 28 do masculino, na CUM 1 do HEM), consideramos que a classificação apresentada é útil para estabelecer um plano terapêutico diferenciado (Figura 6).

Da abordagem terapêutica fazem parte aspectos conhecidos desde há muitos anos e que são comuns a todos os doentes — pesquisa e correcção de factores responsáveis pela *refractoriedade* ao tratamento, (Figuras 3 e 4), dos quais destacamos:

- A presença de anemia, de hipoxémia, de perturbações do equilíbrio electrolítico e ácido-base, do metabolismo proteico, lipídico, glucídico, energético, carências vitamínicas, de hiperviscosidade;
- A possibilidade de erros no diagnóstico, no manejo terapêutico, a não aderência do doente ao esquema proposto, incluindo a desadaptação do doente ao seu *ecossistema*;
- A existência de disritmias e o seu diagnóstico preciso, sem o que não é possível o manejo adequado de fármacos e de atitudes antiarrítmicas;
- A necessidade de não esquecer o diagnóstico e a prevenção das embolias, o que implica conhecer bem os aspectos da terapêutica anticoagulante;
- A manutenção da volémia adequada para cada doente, em repouso e para permitir o esforço, manejando correctamente a ingestão do sal, da água e os fármacos com efeito diurético.

Para além destes aspectos comuns a todos os doentes, farão parte do plano terapêutico diferenciado para cada situação diferentes medidas com base fisiopatológica definida (Figura 6).

Não possuímos ainda um conhecimento preciso da forma como os vários fármacos actuam, isoladamente ou em combinações, no Homem em insuficiência cardíaca. Dispostos de uma vasta gama de fármacos que não actuam exclusivamente por aumentarem a contractilidade, diminuir a pré-load ou a after-load, embora exista, para cada um, um efeito predominante (Quadro 3). Não sabemos exactamente todas as circunstâncias em que obtemos melhor aproveitamento da energia ou quando, pelo contrário, vamos causar agravamento da isquémia. Devemos prever o efeito de cada fármaco ou combinação de fármacos sobre o cronotropismo, o dromotropismo, o batmotropismo e o relaxamento do miocárdio em cada doente.

Muitos fármacos são úteis na crise, mas quase todos parecem perder o efeito a longo prazo, excepto alguns, que permitem uma melhoria pelo menos sintomatológica e uma melhor tolerância ao esforço físico.<sup>1, 8 - 10, 39 - 41, 43</sup>

Como exemplos de medidas terapêuticas que intervêm no organismo doente considerando o mecanismo fisiopatológico do distúrbio e os efeitos dos fármacos ou associações, citamos:

- A utilidade de bradicardizar os doentes classificados no grupo I — dificuldade no enchimento ventricular por barragem valvular ou por alteração da distensibilidade ventricular;
- A vantagem de respeitar a taquicardia de adaptação, dentro de limites sensatos, nos doentes do grupo II, manejando arteriolodilatadores predominantes e antiarrítmicos que não bradicardizem, para manter o débito cardíaco;
- A importante indicação que parece manter-se para o emprego de inotrópicos positivos nos doentes do grupo III dado que, neste caso especificamente conduzem a um melhor aproveitamento da energia e redução da isquémia;
- Pelo contrário, nos doentes do grupo IV, é inútil ou desastroso o uso de fármacos inotrópicos positivos, sendo indispensável a remoção do obstáculo em tempo correcto, a par do emprego de medidas que diminuam a frequência cardíaca e reduzam o consumo de O<sub>2</sub>, por exemplo diltiazem em associação com amiodarona. Também não estão indicados fármacos vasoactivos;
- Os doentes do grupo V frequentemente têm aspectos comuns com os do grupo I, eventualmente com alguns do grupo II (grandes *shunts*). Os arteriolodilatadores predominantes são muito úteis, tendo sempre em conta a vantagem de manter a frequência cardíaca menos elevada ou mais elevada, conforme o grupo;

#### QUADRO 3 Efeitos predominantes dos fármacos

*Com efeito predominante inotrópico positivo*<sup>11, 12, 35, 44</sup>  
digitálicos, amrinona, milrinona, dopamina, dobutamina, efedrina  
*Com efeito inotrópico positivo e vasoactivo* (broncodilatadores)<sup>35</sup>  
 $\beta_2$  adrenérgicos — salbutamol, pirbuterol, prenalterol, ibopamina  
*Com efeito vasoactivo predominante sobre a pré-load*<sup>33, 36</sup>  
nitratos  
*Com efeito vasoactivo predominante sobre a after-load*<sup>9, 37, - 40</sup>  
hidralazina, endralazina, nifedipina, diltiazem, verapamil, clonidina  
*Com efeito vasoactivo mixto*<sup>10, 37, 38, 40 - 43</sup>  
nitroprussiato, prazosina, modulação da enzima de conversão (captopril, enalapril).

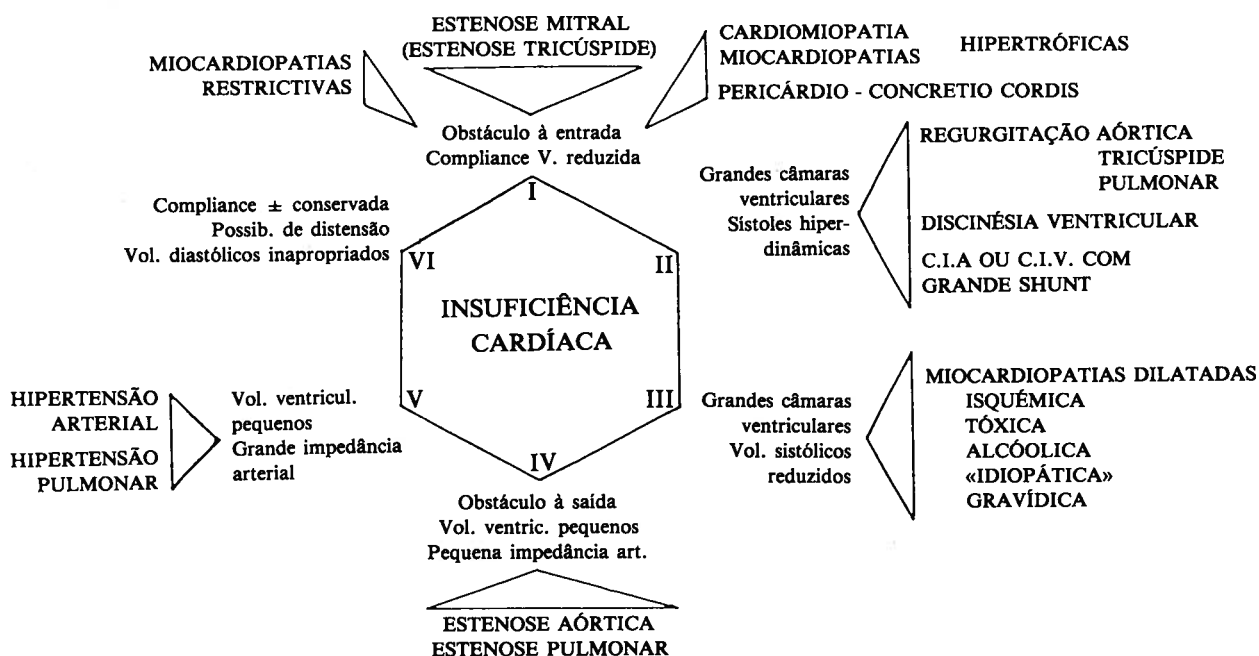


Figura 5: As síndromes de insuficiência cardíaca. Classificação fisiopatológica; correlações etiopatogénicas (comunicação às I Jornadas Luso-Brasileiras de Cardiologia, Portugal, 1982, A. Sales Luis).

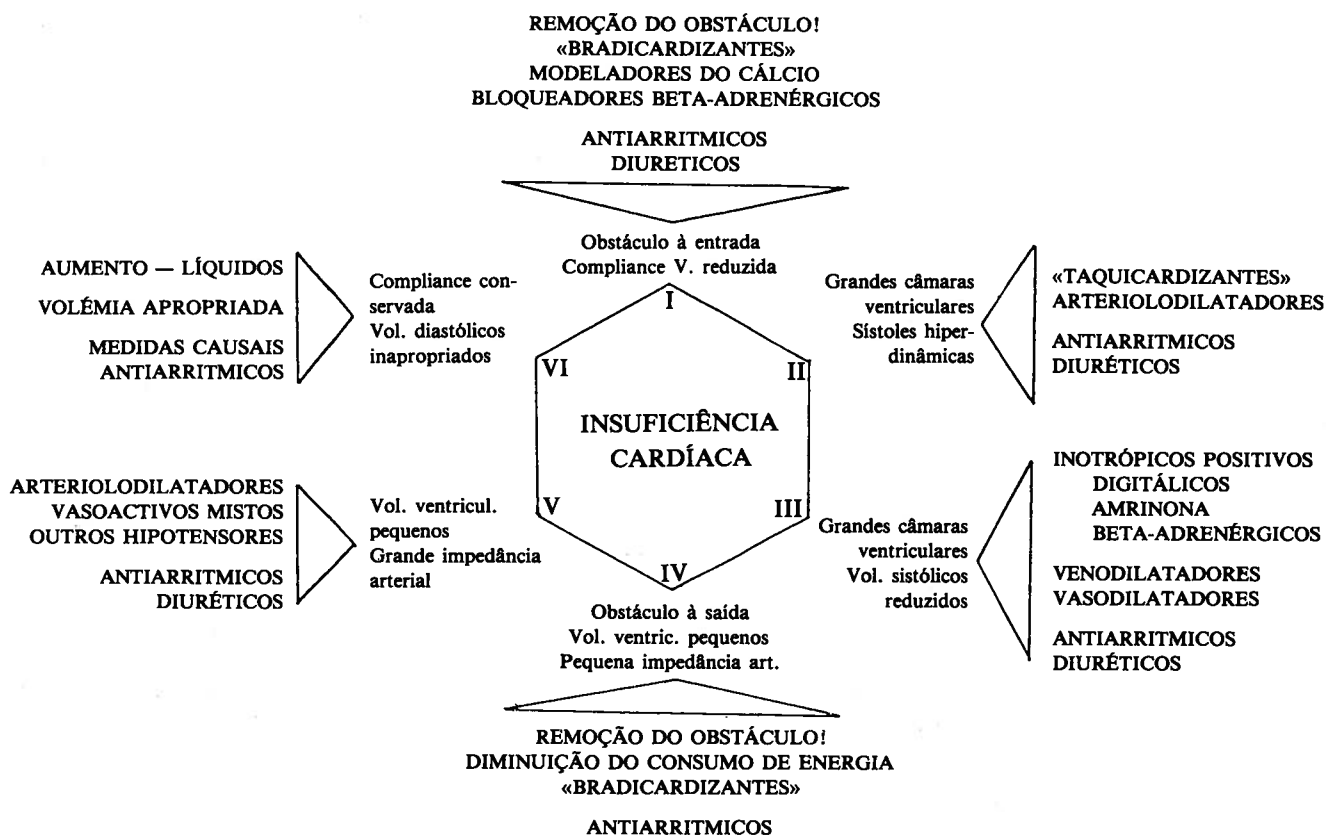


Figura 6: As síndromes de insuficiência cardíaca. Classificação fisiopatológica, correlações etiopatogénicas, aspectos terapêuticos (comunicação às I Jornadas Luso-Brasileiras de Cardiologia, Portugal, 1982, A. Sales Luis e I Jornadas do Hospital Egas Moniz, Lisboa, 1984, F. Ceia, C. Fonseca, M. Pires, V. Araújo e A. Sales Luis).

— Finalmente, no grupo VI incluímos as situações em que há possibilidade de distensão ventricular adequada à manutenção do débito cardíaco só em presença de volêmias superiores ao habitual, sendo possível corrigir a situação de insuficiência cardíaca pela administração de líquido em quantidade apropriada — doentes com miocardiopatias hipertróficas ou restritivas em determinadas fases de evolução, doentes com enfarte do ventrículo direito.

Esperamos que a presente classificação seja útil como mais um *utensilio* de trabalho para os que tratam doentes em insuficiência cardíaca. Esperamos sobretudo que estes saiam da crise aguda e que melhorem de forma a que possam viver um dia-a-dia produtivo e em bem-estar, com um mínimo de restrições, de medidas, de fármacos, de dosagem e de administrações, com a sensatez de não fazer correr riscos evitáveis, com uma boa monitorização clínica.

## BIBLIOGRAFIA

- BRAUNWALD, E. e COLUCCI W.S.: Vasodilator therapy of heart failure: Has the promissory note been paid? *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 459-61.
- SMITH, V. E. e KATZ, A. M.: Inotropic and lusitropic abnormalities in the genesis of heart failure. *Eur. Heart J.* 1983; 4-A: 7-10.
- ROSS JR., J.: Mechanisms of cardiac contraction. What roles for preload, afterload and inotropic state in heart failure? *Eur. Heart J.* 1983; 4-A: 19-28.
- VANHOUTTE, P. M.: Adjustments in the peripheral circulation in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1983; 4-A: 67-83.
- LEFKOWITZ, R. J., CARON, M. G. e STILES, G. L.: Mechanisms of membrane — receptor regulation: biochemical, physiological and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1570-79.
- GOLDBERGER, A. L., FINDLEY, L. J., BLACKBURN, M. R. e MANDELL, A.: Non — linear dynamics in heart — failure: implications of long — wave length cardiopulmonary oscillations. *Am. Heart J.* 1984; 107: 612-15.
- WILLERSON, J. T.: What is wrong with the failing heart. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 243-45.
- LEJEMTEL, T. H. e SONNENBLICK, E. H.: Should the failing heart be stimulated? *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1384-5.
- UNVERFERTH, D. V., MEHEGAN, J. P., MAGORIEN, R. D., UNVERFERTH, B. J. e LEIER, C. V.: Regression of myocardial cellular hypertrophy with vasodilator therapy in chronic congestive heart failure associated with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1983; 51: 1392-98.
- HIGGINBOTHAM, M. B., MORRIS, K. G., BRAMLET, D. A., COLEMAN, E. e COBB, F. R.: Long - term ambulatory therapy with prazosin versus placebo for chronic heart failure: relation between clinical response and left ventricular function at rest and during exercise. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 782-88.
- SCHOLZ, H.: Pharmacological actions of various inotropic agents *Eur. Heart J.* 1983; 4-A: 161-72.
- MULROW, C., FEUSSNER, J. R. e VELEZ, R.: Reevaluation of digitalis efficacy. New light on an old leaf. *Ann Intern. Med.* 1984; 101: 113-17.
- BLOCK, P. J. e WINKLE, R. A.: Hemodynamic effects of antiarrhythmic drugs. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 14-C.
- WEISS, R. J., TOBES, M., WERTZ, C. E., e SMITH, C. B.: Platelet  $\alpha_1$  — adrenoreceptors in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 101-5.
- PIERPONT, G. L., FRANCIS, G. S., de MASTER, E. G., LEVINE, B. T., BOLMAN, R. e COHN, J. N.: Elevated left ventricular myocardial dopamine in pre-terminal idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 1033-35.
- DZAU, V. J., PACKER, M., LILLY, L. S., SWARTZ, S. L., HOLLENBERG, N. K. e WILLIAMS, G. H.: Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 347-52.
- HAMILTON, R. W., e BUCKALEW, Jr., V. M.: Sodium, water and congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 902-4.
- SWEADNER, K. J. e GOLDIN, S. M.: Active transport of sodium and potassium ions. Mechanisms, function and regulation. *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 777-83.
- GLINSBURG, R., ESSERMAN, L. J., e BRISTEW, M. R.: Myocardial performance and extracellular ionized calcium in severely failing human hearts. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 603-9.
- VERED, Z., BATTLER, A., MOTRO, M., FRANK, M., INBAR, R. e NEUFELD, H.: Left ventricular function in patients with chronic hypophosphatemia. *Am. Heart. J.* 1984; 107: 796-98.
- HOLLENBERG, N. K. e RAPAPORT, E.: Cardiovascular implications of converting enzyme inhibition: regional perfusion in health and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 1984; 76-5 B: 1-2.
- UNVERFERTH, D. V., MAGORIEN, R. D., LEWIS, R. P., e LEIER, C. V.: The role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with non-ischemic congestive cardiomyopathy. *Am. Heart. J.* 1983; 105: 176-79.
- BERTRAND, M. E., LABLANCHE, J. M., THIEULEUX, F. A. e TILMONT, P. Y.: What is the role of the coronary circulation in congestive heart failure? *Eur. Heart. J.* 1983; 4-A: 131-5.
- ROTHMAN, A. e GOLDBERGER, A. L.: Aids to cardiac auscultation. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 346-53.
- EILEN, S. D., CRAWFORD, M. H. e O'ROURKE, R. A.: Accuracy of precordial palpation for detecting increased left ventricular volume. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 622-30.
- PISCO, J. M., SALDANHA, J. e SIMÕES RAPOSO, J.: Valor da radiografia simples do tórax no diagnóstico das cardiopatias. *Acta Med. Port.* 1984; 5: 179-88.
- SHAH, D. J., DE MARIA, A., KISSLO, J. e WEYMEN, A.: The Committee on M — mode Standardization of the American Society of Echocardiography — Recommendations regarding quantitation in M — mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
- ROELANDT, J. e GIBSON, D. G.: Recommendations for standardization of measurements from M — mode echocardiograms. *Eur. Heart. J.* 1980; 1: 375-78.
- ROELANDT, J. e LUBSEN, J.: Usefulness of quantitative echocardiography in congestive heart failure. *Eur. Heart. J.* 1983; 4-A: 95-99.
- TAVEL, M. E.: Phonocardiography: clinical use with and without combined echocardiography. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1983; 26: 145-75.
- KUNNEL, W. B., HUBERT, H., e LEW, E. A.: Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *Am. Heart. J.* 1983; 105: 311-15.

32. BRONSTET, J. P., PELLEGRIN, J. L., GROULIER, J. L., BARBIER, R. e PIC, A.: General considerations on the advantages and pitfalls of exercise testing in the evaluation of cardiac failure. *Eur. Heart. J.* 1983; 4-A: 107-14.
33. ABECASIS, P., SÁ NOGUEIRA, J. E., ALMEIDA, L., PATRÍCIO, L., ÉVORA, M., LOBO DA COSTA, N. e SALES LUÍS, A.: Efeitos do dinitrato de isossorbido na função cardíaca, avaliada pela sonda cardíaca nuclear («estetoscópio nuclear»). *Medicina Nuclear* 1984; 1: 51-59.
34. ROSKAMM, H., SCHNELLBACHER, K., SAMEK, L. e BETZ, P.: Does exercise testing with invasive measurements of cardiac output and pressure really contribute? *Eur. Heart. J.* 1983; 4-A: 127-30.
35. ROHEN, A. B. e CLARCK, L. T.: The new inotropic agents for congestive heart failure. *Prat. Cardiol.* 1984; 10: 63-76.
36. PACKER, M.: New perspectives on therapeutic applications of nitrates as vasodilator agents for severe chronic heart failure. *Am. J. Med.* 1983; Jun 27: 61-72.
37. BRAUNWALD, E.: Mechanisms of action of calcium — channel-blocking agents. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 1618-27.
38. VANHOUTTE, P. M. e COHEN, R. A.: Calcium-entry blockers and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 99-103-A.
39. WILSON, J. R., SUTTON, M. St. J., SCHWARZ, J. S., FERRARO, N. e REICHEK, N.: Determinants of the circulatory response to intravenous hydralazine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 299-303.
40. COLUCCI, W. S.: Alpha-adrenergic receptor blockade with prazosin: consideration of hypertension, heart failure and potential new applications. *Ann. Intern. Med.* 1982; 97: 67-77.
41. RUTISHAUSER, W.: A review of the long-term effects of prazosin and hydralazine in chronic congestive heart failure. *Eur. Heart. J.* 1983; 4-A: 149-52.
42. CHATTERJEE, K.: Vasodilator therapy in heart failure in Sleight, P. e Jones, J. V., *Scientific Basis of Cardiology*, London: Heinemann Med, 1983.
43. TURINI, G. V., WAEBER, B. e BRUNNER, H. R.: The renin-angiotensin system in refractory heart failure. Clinical, hemodynamic and hormonal effects of captopril and enalapril. *Eur. Heart. J.* 1983; 4-A: 189-97.

Pedido de separatas: Fátima Ceia  
Clínica Universitária de Medicina I  
Hospital Egas Moniz  
1300 Lisboa. Portugal