

J. A. Marin-Neto *
Antonio L. Secches **
Benedito C. Maciel **
L. Gallo Júnior *
J. Terra-Filho ***
J. Carlos Manço *
Dalmo S. Amorim *

CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA - USO DE VASODILATADORES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

Em 10 cardiopatas chagásicos crônicos em situação clínica de descompensação circulatória, examinam os autores os efeitos hemodinâmicos de drogas vasodilatadoras: hidralazina (administração central) e nitroprussiato de sódio (administração periférica). Em comparação com a hidralazina, o nitroprussiato de sódio produziu redução mais apreciável das pressões vasculares na circulação pulmonar e efeitos menos notáveis sobre o fluxo sangüíneo. Esses resultados indicam efeitos hemodinâmicos benéficos nessa doença, em termos de redução de "pré-carga" e "pós-carga".

Na cardiopatia chagásica crônica, a insuficiência cardíaca de tipo hipodinâmico é complicação das mais freqüentes e temíveis¹⁻⁵. Não raro, a insuficiência cardíaca mostra-se refratária ao tratamento habitual otimizado, à base de repouso, cardiotônicos e diuréticos^{6,7}. Por outro lado, ainda que se demonstre benefício hemodinâmico imediato em resposta à administração aguda de glicosídeos cardiotônicos^{8,9}, devido à freqüente concomitância de graves arritmias ventriculares, muitos cardiopatas chagásicos crônicos, em fase de descompensação circulatória, são privados dos efeitos potencialmente favoráveis desse tipo de estimulação inotrópica^{4,10}. Em cada uma dessas circunstâncias clínicas, o emprego de agentes vasodilatadores sistêmicos poderia constituir medida coadjuvante ou alternativa eficaz.

A presente investigação teve por escopo fundamental estudar, por meio de avaliação hemodinâmica, a resposta de cardiopatas chagásicos crônicos com insuficiência cardíaca descompensada, em repouso, à administração aguda de vasodilatador sistêmico de ação arteriolar e de vasodilatador arteriolar e venular.

Como vasodilatador arteriolar, para administração endovenosa, selecionou-se a hidralazina *, de farmacologia clínica relativamente bem conhecida, em variada gama de pesquisas terapêuticas e experimentais¹¹⁻¹⁵.

* Cedida por Biogalência, Quim. Fram. Ltda.

O vasodilatador de ação venular e arteriolar escolhido foi o nitroprussiato de sódio, sobre o qual também já se firmou amplo e aprofundado tirocínio clínico de aplicações¹⁶⁻²¹.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 10 pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de grave insuficiência cardíaca congestiva, em geral refratária ao esquema terapêutico habitual baseado no emprego de digitálicos e/ou diuréticos. Todos os indivíduos participaram do estudo voluntariamente, após orientação quanto aos propósitos básicos da investigação. Os princípios éticos que devem nortear e balizar a experimentação humana foram sempre observados e obedecidos²².

Sete dos pacientes eram do sexo masculino e a idade variou de 17 a 59 anos (média = 38,9).

O diagnóstico etiológico da cardiopatia foi firmado, a par de elementos epidemiológicos, pela positividade das reações sorológicas de fixação de complemento e de imunofluorescência para moléstia de Chagas.

Em três pacientes, foi possível diagnosticar também megaesôfago e/ou megacolo de etiologia chagásica. Em todos os casos, havia manifestações clínicas de severa congestão sistêmica e pulmonar. Sinais semiológicos de refluxo mitral foram detectados em 7 pacientes, com associação de insuficiência tricúspide em 4 deles.

Trabalho realizado sob os auspícios da FAPESP (Proc. 78/0271), do CNPq (Proc. 2222.8144/78) e da FINEP (Proc. B/39/79/349/00/00).
Seção de Hemodinâmica e Função Pulmonar, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP.

*Professor- Livre-Docente. Departamento de Clínica Médica da Fac. Med. de Ribeirão Preto - USP.

**Médico do Hospital das Clínicas da Fac. Med. de Ribeirão Preto - USP.

***Professor-Assistente. Departamento de Clínica Médica da Fac. Med. de Ribeirão Preto - USP.

A tabela I apresenta a duração da vigência de insuficiência cardíaca e os medicamentos em uso por ocasião do estudo (mantidos sem modificações em todos os casos). Nessa tabela são também encontradas as alterações eletrocardiográficas, bem como os valores do índice cardiotorácico calculados a partir da telerradiografia. Pode-se verificar, ainda, que 5 indivíduos

pertenciam à classe III e outros 5 à classe IV da classificação da New York Heart Association, (1964). A ventriculografia esquerda com contraste radiológico revelou, em 6 pacientes, importante dilatação e intenso grau de hipocinesia difusa. A fração de ejeção correspondeu a valores de 0,22 a 0,38. Imagens típicas de aneurisma apical foram documentadas em 4 casos.

TABELA I - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados.

Indivíduo	Duração insuf. cardíaca	Medicações em uso (mg)	ECG	Telerradiografia da área cardíaca (ICT)	Classe funcional	Ventriculografia (F. ejeção)
1	>5 a	Dig. 0,25; HCT 50 KCl	Flut. Atr.; BAV 3.º; EV; ARV	AG — 0,69	IV	—
2	3 a	Dig. 0,25; Fur. 40; Espir. 150	RS; BCRD; HBAE; EV; ARV	AG — 0,70	IV	—
3	1 a	Dig. 0,25; Fur. 80; KCl	RS; BCRD; HBAE; BAV; 1.º; SAE; NA; ARV	AG — 0,62	III	Dil. + Hipocinesia dif.; AA — 0,30
4	3 m	Dig. 0,25; Fur. 80; Espir. 150	RS; BRD; BAV 1.º; EV; SAE; ARV	AG — 0,64	III	Dil. + Hipocinesia dif.; AA — 0,22
5	>5 a	Fur. 40; Espir. 100	Fibr. Atr.; BAV 3.º; ARV	AG — 0,77	IV	—
6	>3 a	HCT 50; KCl	RS; HBAE; SAE; EV; NAS; ARV	AG — 0,56	III	Dil. + Hipocinesia dif.; 0,38
7	4 m	Fur. 80; Espir. 100; Amiod. 400	RS; BCRD; SAE; SVE; EV; NAS; ND; ARV	AG — 0,60	III	Dil. + Hipocinesia dif.; AA + tromb. — 0,25
8	>2 a	Dig. 0,25; Fur. 40; KCl	RS; BCRD; HBAE; BAV 1.º; EV; NAS; ARV	AG — 0,61	IV	—
9	6 m	Dig. 0,25; Fur. 40; KCl; Amiod 600	RS; BRD; SAE; EV; NA; NL; ARV	AG — 0,65	III	Dil. + Hipocinesia dif.; AA + tromb. — 0,22
10	1 a 6 m	Dig. 0,25; HCT 50; KCl	RS; HBAE; SAE; SVE; ARV	AG — 0,66	III	Dil. + Hipocinesia dif.; 0,32

Medicações: Dig. = digoxina; HCT = hidroclorotiazida; KCl = cloreto de potássio; Fur. = furosemida; Espir. = espironolactona; Amiod. = amiodarona. ECG: flut. Atr. = flutter atrial; fibr. Atr. = fibrilação atrial; RS = ritmo sinusal; BAV 3.º = bloqueio átrio-ventricular completo; BAV 1.º = bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau; BCRD = bloqueio completo de ramo direito; HBAE = hemibloqueio anterior esquerdo; EV = extra-sístole ventricular; ARV = alterações de repolarização ventricular; SAE = sobrecarga de átrio esquerdo; SVE = sobrecarga de ventrículo esquerdo; NA = necrose ântero-septal; ND = necrose difrágmatca; NL = necrose lateral. Telerradiografia: AG = aumento global; ICT = índice cárdio-torácico. Classe funcional: New York Heart Association, 1964. Ventriculografia: Dil. = dilatação; AA = aneurisma apical; tromb. = trombo mural.

Em 5 pacientes, após determinações hemodinâmicas em período controle inicial, iniciou-se infusão endovenosa periférica de nitroprussiato de sódio. A dose inicial, em todos os casos, foi de 1,0 µg/kg/min, sendo aumentada, a intervalos de 5 min, de 1,0 µg/kg/min, até atingir-se efeito redutor, sobre o valor sistólico da pressão arterial sistêmica, de magnitude correspondente a 10-20 mm Hg. O gotejamento endovenoso, uma vez alcançado o efeito hipotensor desejado era, então, estabilizado de forma a manter-se equilíbrio circulatório nessa nova condição. Isso foi conseguido em 3 pacientes, com 2,0 µg/kg/min e em outros 2, com 0,3 µg/kg/min.

Decorridos 5 min do ajuste da dose de nitroprussiato de sódio infundida continuamente, foram repetidas as determinações hemodinâmicas do período inicial.

Em seqüência, fez-se a interrupção da infusão endovenosa de nitroprussiato de sódio, seguindo-se período de 20 min. Observadas condições de estabilidade circulatória, com o restabelecimento de níveis de pressão arterial sistêmica semelhantes aos do período de controle inicial, repetiram-se as determinações hemodinâmicas (de controle intermediário).

Seguiu-se a administração endovenosa, via cateter em localização central, de hidralazina, em doses fracionadas de 5 mg a intervalos de 3-5 min, até completar-se a dose total de 20 mg ou, alternativamente, até que se registrasse efeito de redução do valor sistólico da pressão arterial sistêmica, de magnitude correspondente a 10-20 mm Hg.

Em 4 indivíduos, a dose final foi de 20 mg, ao passo que em 1 outro paciente, ao atingir-se a dose de 15 mg, já o efeito hipotensor sistêmico foi julgado adequado, interrompendo-se a injeção de hidralazina. Dez minutos decorridos do término da administração de hidralazina, foram repetidas as determinações hemodinâmicas, novamente observadas as condições de estabilidade circulatória (julgada com base nos níveis de pressão arterial sistêmica).

Nos outros 5 indivíduos, realizou-se apenas a administração endovenosa de hidralazina, como acima descrito, logo após as determinações hemodinâmicas de controle inicial, cumprindo-se o protocolo já exposto.

Todos os pacientes foram estudados em posição supina, em repouso, seja após jejum noturno, seja em período pós-prandial consecutivo e refeição leve. Todos receberam 5 mg de diazepam por via oral, como pré-medicação para o estudo hemodinâmico. A temperatura ambiental durante as sessões experimentais manteve-se sempre constante, entre 20°C e 22°C.

Mediante dissecação venosa, ou por introdução percutânea à Seldinger, cateteres cardíacos tipo Lehman 7F ou tipo Swan-Ganz, de tríplice luz para termodiluição, foram manipulados até a circulação pulmonar.

As pressões em átrio direito, artéria pulmonar, “capilar” arterial pulmonar, assim como em artéria sistêmica (agulha de Cournand 19-G percutânea ou cateter intra-arterial introduzido após dissecação) foram medidas utilizando-se “strain-gauges” convencionais, do tipo Statham

P23 De e P23 Dd, ou do tipo Hewlett-Packard, 1280 C, calibrados em milímetros de mercúrio, antes de cada sessão experimental, por meio de colunas hidrostáticas de solução fisiológica. O nível zero de referência correspondeu à metade do diâmetro ântero-posterior torácico, medido na articulação da 4.^a costela, com o esterno. Todos os valores medidos correspondem a determinações selecionadas durante 2-3 ciclos respiratórios, registrados em polígrafo MR-105, Waters Instr. Inc. ou polígrafo 7754-A, Hewlett-Packard.

A frequência cardíaca (FC) foi medida sempre por contagens de complexos ventriculares em períodos de 30s, para cada condição experimental, a partir do registro de derivação eletrocardiográfica convencional, simultâneo ao das pressões cardiovasculares.

O débito cardíaco (DC) foi determinado segundo os métodos de diluição de indicador químico Cardiogreen^{23,24} de Fick, com determinação direta do consumo de oxigênio²⁵ e de termodiluição²⁶. Em cada fase experimental, efetuou-se colheita simultânea de sangue arterial e venoso sistêmico misto (circulação pulmonar), para conhecimento da diferença arteriovenosa sistêmica de conteúdo oximétrico [$\Delta(a-v)O_2$], após análise em aparelho gasométrico do tipo IL-213 (Instr. Lab., Inc).

Cálculo de variáveis hemodinâmicas derivadas - As seguintes variáveis hemodinâmicas foram calculadas a partir das determinações diretas²⁷: Índice cardíaco (IC); Índice sistólico (IS); Resistência vascular sistêmica (RVS); Resistência vascular pulmonar (RVP); Resistência "arteriolar" pulmonar (RaP); Trabalho sistólico ventricular esquerdo (τ (VE)); Trabalho sistólico ventricular direito (τ (VD))^{sist}.

$$\begin{aligned} \text{IC (l/min/m}^2\text{)} &= \frac{\text{DC}}{\text{SC}} \quad \left(\frac{\text{l/min}}{\text{m}^2} \right) \\ \text{IS (ml/bat/m}^2\text{)} &= \frac{\text{IC}}{\text{FC}} \quad \left(\frac{\text{l/min/m}^2}{\text{bat/min}} \right) \\ \text{RVS (din x s x cm}^{-5}\text{)} &= 80x \frac{(\text{P} - \text{P} -) \text{mm Hg}}{\text{DC (l/min)}} \\ \text{RVP (din x s cm}^{-5}\text{)} &= 80x \frac{\text{P} - \text{ (mm Hg)}}{\text{DC (l/min)}} \\ \text{RaP (din x s x cm}^{-5}\text{)} &= 80x \frac{(\text{P} - \text{P} -) \text{ m Hg}}{\text{AP Cap}} \\ \tau_{\text{SIST}} \text{ (VE)} &= \frac{(\text{ml/m}^2) \times (\text{P} - \text{P} -) \times 0.0136}{\text{AS Apd}} \text{ g.m/m}^2 \\ \tau \text{ (VD)} &= \frac{(\text{ml/m}^2) \times (\text{P} - \text{P} -) \times 0.0136 \text{ sist}}{\text{AP AD}} \text{ g.m/m}^2 \end{aligned}$$

Para comparar os valores hemodinâmicos, antes e após cada intervenção farmacológica, recorreu-se ao teste "t" de Student para a diferença média entre amostras populacionais pareadas. O nível de significância foi de 5%.

RESULTADOS

A) Administração de hidralazina - As tabelas II e III ilustram, respectivamente, os valores das variáveis hemodinâmicas obtidas antes e após a administração endovenosa do vasodilatador arteriolar. A FC aumentou, em média, apenas 3%. Não se verificaram alterações significativas nos valores de P / AD (-4%), P / APS (-4%), P^{Cap} (-6%). Por outro lado, foram estatisticamente significativos os decréscimos observados nos valores de: P / APd (-19%), P / AP(-17%), P / ASs (-7%), P / ASD (11%) e P / AS(-10%).

Tanto o IC como o IS experimentaram majorações significativas de +46% e 40+, respectivamente.

Quanto às variáveis oximétricas, a variação média de SaO₂ foi de +1%, ao passo que a SvO₂ elevou-se de +20% e a $\bar{A}-VO_2$ decresceu, correspondentemente, 30%.

Foram também estatisticamente significativas as reduções observadas nos valores calculados de RVS (-36%), RVP (-45%) e RaP (-54%). No que tange ao trabalho sistólico, foi significativa apenas a elevação correspondente ao ventrículo esquerdo (+27%), sendo que, embora em média o acréscimo de τ sist (VD) tenha sido de magnitude apreciável (+25%), ocorreu considerável dispersão, no comportamento individual dessa variável tornando não significativa sua alteração.

B) Administração de nitroprussiato de sódio - A tabela IV contém os valores hemodinâmicos em condição-controle, nos 5 pacientes que participaram deste tipo de estudo. Os correspondentes valores observados no mesmo grupo, em vigência de administração endovenosa contínua de nitroprussiato de sódio, constam da tabela V.

A FC não se alterou significativamente. Ocorreram decréscimos substanciais nos valores de pressões em AD (33%), APs (-19%), APd (20%), AP (-25%), ASs (-9%), ASd (-22%), AS(-16%). Não houve elevação significativa estatisticamente nos valores de índice cardíaco e índice sistólico, ao passo que as resistências vasculares experimentaram notáveis decrementos: RVS = 25%, RVP = -32, %.

A saturação oximétrica de sangue venoso misto tendeu a aumentar, decrescendo a diferença arterio - venosa sistêmica, enquanto que o trabalho sistólico de ambos os ventrículos mostrou discretas majorações.

As figuras 1 e 2 demonstram os efeitos individuais, nesse grupo de pacientes, da hidralazina e do nitroprussiato de sódio, respectivamente, sobre as variáveis definidoras da função ventricular esquerda (IS e P^{Cap}) e direita (IS e P / AD).

É possível comprovar, com base nesses resultados, que a hidralazina tendeu a produzir efeitos sempre marcantes sobre o volume ejetado de cada ventrículo, em associação a discretos decrementos das pressões de enchimento ventricular (aqui representadas pela pressão diastólica em artéria pulmonar e pressão média do átrio direito).

TABELA II - Determinação hemodinâmicas de controle para administração endovenosa de hidralizana.

Variável	Pressões cardiovasculares (mm Hg)						
Paciente	FC	AD	AP	CaP	AS	IC	
1	39	18	50/28	36	25	105/60	76
2	90	30	65/35	46	30	132/80	95
3	98	5	40/15	27	—	112/63	80
4	112	18	60/30	43	32	110/80	85
5	42	7	48/22	28	20	125/72	80
6	82	2	30/10	16	5	150/88	105
7	68	24	—	—	—	110/70	80
8	80	18	52/25	38	27	100/75	85
9	72	2	55/30	40	28	105/65	75
10	75	2	30/15	20	11	135/80	94
X	75,8	12,6	47,8/23,3	32,7	21,1	118,4/73,3	85,5
se	7,2	3,3	4,1/2,8	3,5	3,7	5,2/2,8	3,0

Paciente	Variável	IS	% SaO ₂	% SvO ₂	Δ(a-v)O ₂	RVS	RVP	RaP	τ Sist. (VD)
1		41,0	95,0	60,3	7,0	2156	1021	312	10,0
2		16,0	95,2	33,0	10,9	2724	1319	459	3,5
3		40,8	94,0	65,0	4,4	1212	410	—	12,2
4		17,1	95,0	57,0	7,7	2112	1068	273	5,8
5		46,0	94,3	58,0	6,8	2098	734	210	13,1
6		37,2	97,1	72,0	3,4	1584	242	181	7,1
7		23,8	—	—	—	2462	—	—	—
8		17,3	95,2	60,0	5,5	3049	1363	395	4,7
9		27,6	95,0	54,5	6,3	2000	1067	320	14,3
10		26,7	—	—	—	2686	571	257	6,5
X		29,4	95,1	57,5	6,50	2108	866	278	7,5
Se		3,5	0,3	4,0	0,8	205	132	27	1,4

FC = frequência cardíaca (bat/min); AD = átrio direito; AP = artéria pulmonar; CaP = “capilar” arterial pulmonar; AS = artéria sistêmica; IC = índice cardíaco; IS = índice sistólico; % SaO₂ = saturação oximétrica arterial; % SvO₂ = saturação oximétrica sangue venoso misto; Δ(a-v)O₂ = diferença artério-venosa sistêmica de conteúdo oximétrico; RVS = resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar; RaP = resistência “arteriolar” pulmonar; τ sist. (VE) (VD) = trabalho sistêmico ventricular (esquerdo ou direito). Valores de pressões: AD e CaP = médias; AP e AS = sistólico/diastólico, média. X, se: média, erro-padrão da média.

TABELA III - Determinações hemodinâmicas após administração endovenosa de hidralizana.

Variável	Pressões cardiovasculares (mm Hg)						
Paciente	FC	AD	AP	CaP	AS	IC	
1	40	15	40/18	25	20	80/42	55
2	92	28	75/25	32	—	135/70	87
3	105	5	35/12	22	15	107/55	70
4	110	20	50/25	35	30	110/80	84
5	45	6	50/18	25	20	125/60	75
6	87	3	20/10	14	4	125/80	95
7	68	23	—	—	—	100/62	75
8	78	18	50/23	35	28	92/70	77
9	81	1	62/26	35	26	102/55	65
10	78	2	32/13	20	11	125/75	90
X	78,4	12,1	46,0/18,9	27,0	19,9	110,1/64,9	77,3
se	7,2	3,1	5,5/2,1	2,6	3,6	5,5/3,9	3,8

Paciente	Variável	IS	% SaO ₂	% SvO ₂	Δ(a-v)O ₂	RVS	RVP	RaP	τ Sist. (VE)	τ Sist. (VD)
1		61,8	98,0	74,0	5,0	1011	460	92	31,3	8,4
2		31,4	96,2	45,0	7,1	1243	457	—	26,5	1,7
3		57,6	93,0	75,0	2,8	700	220	70	45,4	13,3
4		22,2	96,8	67,0	5,5	1639	683	98	17,8	4,5
5		64,4	96,3	65,0	5,9	1304	437	87	49,9	16,6
6		40,5	98,0	79,0	2,5	1240	183	131	46,8	6,1
7		32,2	—	—	—	1714	—	—	—	—
8		26,6	98,0	76,0	3,9	1828	831	166	19,5	6,1
9		40,4	95,0	70,3	3,9	1055	568	146	21,4	18,6
10		35,9	—	—	—	1837	410	184	37,6	8,8
X		41,3	96,4	68,9	4,58	1357	472	129	32,9	9,3
Se		4,7	0,6	3,8	0,56	122	68	14	4,2	1,9

Abreviações, símbolos e unidades como na Tabela II.

Em contraste, verifica-se que o vasodilatador de ação mista, arteriolar e venular, provocou reduções bastante acentuadas das pressões de enchimento ventricular, com incrementos relativamente discretos do volume ejetado por sístole.

DISCUSSÃO

A administração endovenosa de vasodilatador com ação predominantemente arteriolar em pacientes com

insuficiência cardíaca determinou elevação substancial do débito cardíaco e, como não há variação cronotrópica, os incrementos do débito cardíaco são expressão direta do maior volume ejetado por sístole.

É plausível admitir-se que os efeitos hemodinâmicos são decorrentes, essencialmente, de redução de um dos determinantes básicos da pós-carga ventricular esquerda - a resistência vascular sistêmica - mediante dilatação arteriolar sistêmica pela hidralizina.

TABELA IV - Determinações hemodinâmicas no período de controle para a administração endovenosa de nitroprussiato de sódio.

Paciente	Variável	Pressões circulatórias (mm Hg)					AS	IC
	FC	AD	AP	CaP	AS			
3	98	6	48/20	34	22	115/65	80	3,87
4	115	20	67/30	42	32	115/75	90	2,43
7	70	19	50/30	40	32	115/75	85	1,72
9	84	15	48/30	37	30	100/75	84	1,63
10	72	3	32/12	18	9	137/77	95	1,99
X	87,8	12,6	49,0/24,4	34,2	25,0	116,4/73,4	86,8	2,33
se	8,4	3,8	5,5/4,0	4,2	4,4	5,9/2,1	2,6	0,41

Paciente	Variável	% SaO ₂	% SvO ₂	Δ(a-V)O ₂	RVS	RVP	RaP	τ Sist. (VE)	τ Sist. (VD)
	IS								
3	39,5	96,0	69,0	4,4	1255	532	188	32,2	15,0
4	21,1	97,0	64,0	6,1	1756	822	195	17,2	6,3
7	24,6	92,8	52,0	7,7	2429	1143	600	18,4	7,0
9	19,4	98,0	56,0	5,6	2584	1121	154	14,2	5,8
10	27,6	—	—	—	2734	518	259	31,2	5,6
X	26,4	96,9	60,2	6,0	2152	827	279	22,6	7,9
se	3,6	1,0	3,8	0,7	279	136	82	3,8	1,8

Abreviações, símbolos e unidades como na Tabela II.

TABELA V - Determinações hemodinâmicas durante a administração endovenosa de nitroprussiato de sódio (1-3 ug/kg/min).

Paciente	Variável	Pressões circulatórias (mm Hg)					AS	IC
	FC	AD	AP	CaP	AS			
3	96	4	30/10	16	—	100/50	70	5,39
4	112	12	55/18	35	13	95/55	75	2,72
7	66	14	47/26	32	—	105/55	68	2,07
9	81	10	40/25	33	25	90/70	80	1,95
10	68	2	27/8	13	5	100/55	72	1,79
X	84,5	8,4	39,8/17,4	25,6	14,3	98,0/57,0	73,0	2,78
se	8,7	2,3	5,2/3,7	4,6	5,8	2,6/3,4	2,1	0,7

Paciente	Variável	% SaO ₂	% SvO ₂	Δ(a-V)O ₂	RVS	RVP	RaP	τ Sist. (VE)	τ Sist. (VD)
	IS								
3	56,1	90,0	73,0	2,7	788	180	—	45,8	9,2
4	24,3	96,5	69,0	4,8	1313	613	385	18,8	7,6
7	31,4	—	—	—	1644	773	—	17,9	7,7
9	24,1	96,0	64,0	4,2	2025	835	203	18,0	7,5
10	26,3	—	—	—	2304	416	256	22,9	3,9
X	32,4	94,1	68,6	3,9	1615	563	281	24,7	7,2
se	6,1	2,1	2,6	0,6	266	120	54	5,4	0,9

Abreviações, símbolos e unidades como na Tabela II.

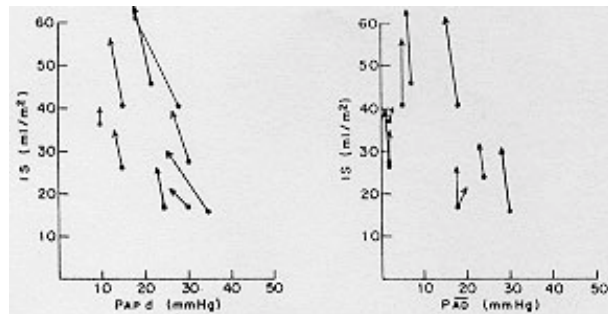


Fig. 1 - Efeitos da administração endovenosa de hidralazina sobre os valores de índice sistólico (IS), correlacionados com os de pressão diastólica em artéria pulmonar (P_{APd}) - painel esquerdo - e de pressão média de átrio direito (P/AD) - painel direito -, em cardiopatia chagásica com insuficiência cardíaca, na situação de repouso, posição de decúbito supino. Circuitos indicam os valores hemodinâmicos na condição controle e as pontas das setas assinalam os valores correspondentes aos efeitos do vaso dilatador.

Realmente, o grupo estudado é composto, com duas exceções (3,6 tab. I), de pacientes em avançado estado de descompensação cardiovascular, enquadrando-se perfeitamente nos critérios hemodinâmicos de insuficiência cardíaca “refratária”:

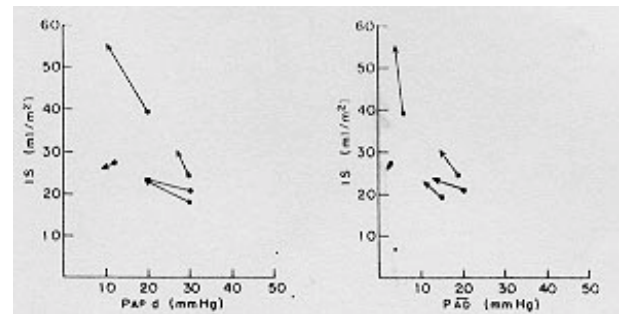


Fig. 2 - Efeitos da administração endovenosa de nitroprussiato sobre os valores de índice sistólico (IS), correlacionados com os de pressão diastólica em artéria pulmonar (P_{APd}) - painel esquerdo - e de pressão média de átrio direito (P/AD) - painel direito -, em cardiopatia chagásica com insuficiência cardíaca, na situação de repouso, posição de decúbito supino. Circuitos indicam os valores hemodinâmicos na condição controle e as pontas das setas assinalam os valores correspondentes aos efeitos do vaso dilatador.

valores de índice cardíaco inferiores a 25 l/min/m², com trabalho sistólico de ventrículo esquerdo geralmente abaixo de 20 25 g-m/m², e pressão de enchimento desse ventrículo em nível superior a 15 mm Hg, em condições de repouso²⁸.

É bem conhecido o fato de o miocárdio deprimido contrair-se sob condição de sobrecarga imposta pelos vários mecanismos compensatórios atuantes: a) aumento de pré-carga ventricular, representado pela dilatação cardíaca, com valores de volemia e de pressões de enchimento muito elevados; b) aumento de pós-carga ventricular, na dependência não somente da dilatação cardíaca (impondo amplificação da tensão mural desenvolvida, de acordo com a Lei de Laplace), como, principalmente, em consequência de intensa vasoconstrição arteriolar ocasionada entre outros mecanismos, por ativação reflexa do sistema nervoso simpático com excessiva elevação da resistência vascular sistêmica.

Ainda que os mecanismos íntimos dessas alterações não sejam suficientemente esclarecidos²⁹, é razoável especular, em termos teleológicos, que elas se destinem a assegurar, nas condições vigentes de reduzido débito cardíaco, circulação efetiva em órgãos como o coração e o sistema nervoso central, cuja perfusão é criticamente dependente de pressão arterial. Todavia, a compensação assim providenciada tem sua contrapartida deletéria no sentido de acarretar excessiva elevação da impedância à ejeção ventricular.

De fato, se o coração normal é capaz de suportar incrementos consideráveis de pós-carga, com manutenção do volume ejetado por sístole, o miocárdio cuja contratilidade está deprimida comporta-se, nessas circunstâncias, de maneira inteiramente diversa³⁰, ocorrendo imediata e importante redução da fração de ejeção. Nesse sentido, verifica-se um ciclo vicioso de consequências funcionais previsivelmente perniciosas: a maior impedância imposta à ejeção ventricular engendra diretamente condições desfavoráveis para contração miocárdica, tendentes a diminuir ainda mais o volume expulso por sístole. Em outros termos, em vigência de queda do estado contrátil, a pós-carga ventricular torna-se determinante precipício da função ventricular³¹⁻³³.

Em sentido inverso, pareceria lógico que, a vasodilatação arteriolar reduziria a impedância à ejeção ventricular, elevando o débito cardíaco. Isso significaria, de acordo com conhecimentos derivados de experimentos com músculo cardíaco isolado³⁴, que as condições de contração propiciadas pela vasodilatação arteriolar permitiriam que menos energia fosse empenhada em gerar tensão e maior fração energética fosse dirigida para o encurtamento da fibra miocárdica, (com aumento do volume sistólico).

Os presentes resultados em cardiopatas chagásicos crônicos conformam-se ao previsto nessas considerações teóricas. De fato, a administração de hidralazina foi seguida de diminuição da resistência vascular sistêmica, e elevação do débito cardíaco. A modesta redução de pressão arterial sistêmica, em face do intenso grau de vasodilatação, decorre, justamente, de o fluxo sistêmico ter aumentado tão manifestamente.

É provavelmente mais complexo o conjunto de fatores que contribuíram para a discreta redução das pressões no circuito pulmonar. Parece lógico considerar, como na literatura³⁵, que esse efeito hemodinâmico seja favorecimento da contração do

ventrículo esquerdo após a vasodilatação arteriolar: menor necessidade de estiramento diastólico da fibra miocárdica e valores menos elevados de pressão de enchimento ventricular esquerdo.

Além disso, em praticamente todos os pacientes, eram nítidas as manifestações clínicas e angiocardiógráficas de regurgitação mitral apreciável, na condição-controle. Assim sendo, é possível que a vasodilatação arteriolar sistêmica, tenha concorrido para aumentar a fração de ejeção ventricular anterógrada, com menor refluxo atrioventricular, de acordo com previsão baseada em experimentação animal³⁶ e em conformidade com resultados obtidos em estudos correlatos, em pacientes com lesões valvares^{37,38}. É provável que outro fator tenha contribuído para a diminuição da pressão arterial pulmonar: vasodilatação pulmonar por ação direta da droga e por via reflexa. Em apoio a essa possibilidade depõe a resistência vascular pulmonar, nitidamente elevada em condição controle e diminuída após administração da droga.

Os presentes resultados sugerem que essa diminuição de resistência vascular pulmonar total deve-se tanto ao decréscimo de pressão venosa (“capilar” arterial) pulmonar, como ao decréscimo do valor calculado de resistência “arteriolar”.

Por isso, embora não haja dados conclusivos a respeito das ações da hidralazina sobre circulação pulmonar normal ou patológica¹³⁻¹⁴, a resistência vascular pulmonar costuma diminuir em indivíduos normais e hipertensos tratados com essa droga^{12,13,39}. É verdade que, em indivíduos normais e hipertensos sem insuficiência cardíaca, a pressão pulmonar pode, diferentemente do que ocorre em vigência de insuficiência cardíaca, não cair, ou até mesmo experimentar discreta elevação, devida à elevação concomitante do débito cardíaco, mas a resistência sempre se encontra reduzida, por efeito vasodilatador provavelmente direto. Também na condição de hipertensão pulmonar primária, a hidralazina parece ser ativa, segundo resultados preliminares muito recentes⁴⁰. É bastante razoável supor que, além de efeito direto da droga, a vasoconstrição arterial pulmonar tenha cedido também por diminuição de estímulos reflexos e humorais.

Não pode ser negligenciado o benefício que a redução da resistência vascular pulmonar ocasiona propiciando melhores condições de pós-carga para a contração do ventrículo direito (cuja contratilidade também está deprimida).

Não obstante, pode-se constatar que a pressão de enchimento diastólico dessa câmara quase não se reduz sob ação da hidralazina. Esse tipo de comportamento deve-se à mínima atuação da droga sobre o território venoso sistêmico^{13,14}.

Os estudos divulgados na literatura⁴¹⁻⁴⁸ sobre os efeitos hemodinâmicos da hidralazina em pacientes com insuficiência cardíaca de várias etiologias concordam com os presentes resultados em cardiopatas chagásicos descompensados. Apenas a redução dos valores de resistência vascular pulmonar, em nossos resultados foi mais intensa. Um fator potencialmente contribuinte poderia ser a injeção da hidralazina di-

retamente na circulação pulmonar na presente investigação, ao passo que nos trabalhos mencionados a administração foi feita por via oral. É possível que os efeitos tenham sido quantitativamente diversos, em virtude de características farmacodinâmicas distintas, relacionadas com o metabolismo hepático e com particularidades de biotransformação da droga.

Os presentes resultados demonstram que o nitroprussiato de sódio alivia a sobrecarga vigente durante a contração cardíaca.

Os resultados presentes corroboram estudos divulgados na literatura^{43,49} sobre comparação entre a infusão endovenosa de nitroprussiato e a administração oral de hidralazina, no mesmo grupo de pacientes. Atuando sobre o território venular, o nitroprussiato de sódio ocasiona estancamento de sangue na periferia, com diminuição das pressões de enchimento ventricular; a tendência de aumentar o débito cardíaco, em virtude de dilatação arteriolar concomitante é contrabalançada, nessas condições, pela diminuição do retorno venoso decorrente do represamento sanguíneo a nível venular.

O nitroprussiato de sódio induziu menores incrementos de volume sistólico e reduções mais pronunciadas nas pressões pulmonares e em átrio direito. Isso significa atenuação da sobrecarga cardíaca não somente em termos de pós-carga como também de pré-carga. A redução da pressão arterial sistêmica (comparativamente à ação da hidralazina) foi discretamente mais intensa. Em contraste com o que sucede após a hidralazina, a vasodilatação venular limita manifestamente o aumento de débito cardíaco que poderia ocorrer por força da dilatação arteriolar também promovida pelo nitroprussiato de sódio.

Para explicar a diminuição da pressão de enchimento ventricular que se associa à administração de nitroprussiato de sódio, alguns pesquisadores admitem o deslocamento da curva de complacência miocárdica, de forma a manter-se o enchimento diastólico adequado. Embora os mecanismos responsáveis por essa alteração de complacência ventricular sejam obscuros, há indícios experimentais de que também esse tipo de efeito contribui para o mais favorável desempenho miocárdico, redundando em menor dispensa do mecanismo de Frank-Starlin^{50,51}, mas desejando melhores condições circulatórias no território pulmonar.

Como se pode ver nas figuras 1 e 2, tanto a hidralazina como o nitroprussiato de sódio promovem deslocamento dos pontos pertencentes às curvas de função ventricular: a hidralazina ocasiona mais conspícuas alterações de volume ejetado por sístole, com menores reduções da pressão de enchimento diastólico, enquanto o nitroprussiato condiciona elevações menos pronunciadas de volume sistólico ejetado, acompanhadas de mais acentuadas quedas na pressão de enchimento ventricular.

A análise mais detida dos efeitos sobre cada ventrículo pode revelar aspectos aparentemente insuspeitados de ambas as drogas. Assim, para cada intervenção farmacológica, dois pontos foram obtidos; o primeiro correspondente à condição-controle, e o segundo às

influências hemodinâmicas da vasodilatação. A vasodilatação induzida por ambas as drogas ocasionou aumento do volume ejetado, em associação com pressão de enchimento diastólico diminuída.

Se os vasodilatadores não produzissem senão efeitos periféricos (sobre a “resistência arteriolar” e a “capacitância venosa”) e, conseqüentemente, se a curva de função ventricular permanecesse a mesma, antes e após a vasodilatação⁵², a conclusão inescapável seria que o coração estaria operando na chamada fase descendente da curva de Starling prevista teoricamente e verificada em fibra miocárdica isolada, em virtude de desarranjo estrutural ao nível dos sarcômeros.

Por dispormos apenas de dois pontos de função ventricular para cada condição, torna-se impossível descartar a hipótese de funcionamento ventricular em curva descendente de Starling. Entretanto, é possível admitir-se uma explicação alternativa sob a ação do vasodilatador, o inotropismo é incrementado, passando a contração a processar-se sob outra curva de função ventricular. Restaria determinar os mecanismos pelos quais a contratilidade seria magnificada.

Quanto ao nitroprussiato de sódio, sem evidências de ações diretas sobre o miocárdio^{16,19,53}, se poderiam invocar efeitos de estimulação adrenérgica induzida, reflexamente pela queda de pressão arterial.

Com relação à hidralazina, são controversas as opiniões a respeito de ações intrínsecas sobre o miocárdio. Assim, enquanto estudos anteriores concluíam pela ausência de efeitos miocárdicos diretos, em concentrações terapêuticas^{17,18} mais recentemente, surgiram evidências de atuação inotrópica positiva desse vasodilatador^{54,55}, não somente por via adrenérgica reflexamente estimulada, como também através de liberação de catecolaminas localmente induzida⁵⁶.

Em síntese, permanece discutível a hipótese de o desempenho ventricular, tão manifestamente alterado pela administração de vasodilatadores sistêmicos, ser afetado, em adição aos reconhecidos fatores indiretos de pré-carga e pós-carga alteradas, também por modificação do estado contrátil. É inegável a conveniência de estudos destinados ao esclarecimento de tão relevantes questões.

Os resultados da presente investigação são animadores em relação à perspectiva de se melhorar a condição hemodinâmica de repouso e durante o exercício, mesmo em pacientes chagásicos com avanço estado de descompensação circulatória, mediante tratamento com vasodilatadores sistêmicos. Em especial, reveste-se de alento a expectativa de emprego de drogas como a hidralazina, que não se parece associar à taquifilaxia precoce^{45,46}, em pacientes impedidos de receber o estímulo inotrópico do digital. Evidentemente, se deverão ter em mente não apenas os efeitos colaterais nocivos já bem conhecidos³³, como também os riscos potenciais, em combinações particulares de doenças/drogas. Atenção primordial deve ser dispensada ao comportamento das arritmias ventriculares durante administração desses vasodilatadores, em cardiopatas chagásicos crônicos, já que em pa-

cientes com cardiomiopatia congestiva o uso prolongado de hidralazina por via oral associou-se (embora sem relação causal definida) à ocorrência de taquicardia ventricular⁴⁶.

SUMMARY

Ten chagasic patients in chronic congestive heart failure received 15-20 mg of hydralazine by injection directly in the pulmonary circulation. Significant increases in cardiac output and stroke volume were accompanied by fall in the systemic and pulmonary arterial pressures.

Five of these patients also received peripheral intravenous infusions of 1-3 µg/kg/min of sodium nitroprusside. Comparatively to the effect of hydralazine, this vasodilator induced more marked decreases in the pulmonary pressures, and less marked increases of the cardiac output and stroke volume.

These results indicated to the administration of /vasodilators in Chagas' patients with heart failure in terms of reducing preload and afterload.

REFERÊNCIAS

- Chagas, C.; Vilella, E. - Forma cardíaca da tripanossomíase americana. Mem. Inst. Osw. Cruz. 14: 5, 1922.
- Laranja, F. S.; Dias, E.; Nobrega, E.; Miranda, A. - Chagas' disease. A clinical epidemiologic and pathologic study. Circulation 14: 1035, 1956.
- Amorim, D. S.; Godoy, R. A.; Manço, J. C.; Gallo Jr., L. - Doença de Chagas. Enfermidade do sistema nervoso? Arq. Bras. Cardiol. 21: 203, 1968-a.
- Amorim, D. S.; Manço, J. C.; Gallo Jr., L.; Marin- Neto, J. A. - Forma crônica cardíaca. In Brener, Z.; Andrade, Z. (eds.) - Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. Guanabara-Koogan, RJ, 1979 p. 265.
- Amorim, D. S. - Cardiopatia chagásica. Ciência e Cultura, 31 (supl.): 61, 1980.
- Chiaverini, R.; Cerqueira, R. V.; Rebocha, P. R.; Rev. C. - Cardiopatia crônica chagásica. Ver. Paul. Med. 36: 273, 1950.
- Godoy, R. A. - Aspectos clínicos da moléstia de Chagas. Medicina (C.A.R.L.) 1: 99, 1962.
- Kushnir, E.; Montenegro, E.; Gutierrez, C.; Cordoba C.; Moscone, R. O. - Valoración hemodinámica del efecto cardiotónico agudo en pacientes chagásicos. Proceedings of the seventh International Congress on Tropical Medicina and Malaria. Vol. 2: 228, 1964.
- Manço J. C.; Gallo Jr. L.; Godoy R. A.; Marin-Neto, J. A.; Carneiro, J. J.; Amorim, D. S. - Efeitos hemodinâmicos do digital na cardiopatia chagásica, crônica. Arq. Bras. Cardiol. 27: 25, 1974.
- Soubiê, N. V.; Vichi, F. L. - Ação de digitálicos na cardiopatia chagásica crônica. Rev. Paul. Med. 70: 210, 1967.
- Freis, E. F.; Rose, J. C.; Higgins, T. F.; Finnerty Jr., F. A.; Kelley, R. T.; Partenope, E. A. - The hemodynamic effects of hypotensive drugs in man IV. 1-hydralazino-phthalazine. Circulation, 8: 199, 1953.
- Rowe, G. G.; Huston, J. H.; Maxwell, G. M.; Crosley, A. P.; Crumpton, C. W.; - Hemodynamic effects of 1-hydrazinophthalazine in patients with arterial hypertension J. Clin. Invest. 34: 115, 1955.
- Ablad, B. - A study of the mechanism of the hemodynamic effects of hydralazine in man. Acta Pharmacol. Toxicol 20 (Supl. 1): 1, 1963.
- Koch-Weser, J. - Drug therapy: hydralazine. N. Engl. J. Med. 295: 320, 1976.
- Barron K.; Carrier O.; Haegle, K. D.; McLean A. J.; McNay, J. L.; Du Sovich, P. - Comparative evaluation of the in vitro effects of hydralazine and hydralazine acetone on arterial smooth muscle. Brit. J. Pharmacol. 61: 345, 1977.
- Schlant R. C.; Tsagaris, T. S.; Robertson R. J., Jr. - Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside. Am. J. Cardiol. 9: 51, 1962.
- Page, I. H.; Corcoran, A. C.; Dustan, H. P.; Koppányi, T. - Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients. Circulation, 11: 188, 1955.
- McDowall, D. G.; Keaney, N. P.; Turner J. M.; Lane, J. R.; Okuda, Y. - The toxicity of sodium nitroprusside. Brit. J. Anaesth 46: 327 1974.
- Palmer, R. F.; Lasseter K. C. - Sodium nitroprusside. N. Engl. J. Med. 292: 294, 1975.
- Kreye V. A.; Baron G. D.; Mith, J. B.; Gayk, H. S. - Mode of action of sodium nitroprusside on vascular smooth muscle. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 288: 381, 1975.
- Wildsmith, J. A. W.; Drummond, G. B.; MacRae W. R. - Blood-gas changes during induced hypotension with sodium nitroprusside. Brit. J. Anaesth 47: 1205 1975.
- Amorim, D. S. - Experimentação humana. Arq. Bras. Cardiol. 28: 117 1975.
- Fox, I. J.; Brooker, L. G. S.; Heseltine, D. W.; Essex, H. E.; Wood, E. H. - Atriacarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation Proc. Staff. Meet. Mayo clinic 32: 478, 1957.
- Hetzen P. S.; Swan, H. J. C.; Ramirez de Arellano A. A.; Wood, E. H. - Estimation of cardiac output from first part of arterial dye-dilution curves J. Appl. Physiol. 13: 92, 1958.
- Barratt-Boyes B. G.; Wood E. H. - Cardiac output and related measurements and pressure valves in the right heart and associated vessels together with an analysis of the hemodynamic response to the inhalation of high oxygen mixtures in healthy subjects J. Lab. Clin. Med 51: 72, 1958.
- Ganz, W.; Donoso, R.; Marcus, H. S.; Forrester, J. S.; Swan, H. J. C. - A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man Am. J. Cardiol. 27: 392 1971.
- Yang, S. S.; Bentivoglio, L. G.; Maranhão, V.; Goldberg, H. - From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters. F.A. Davis Co., Philadelphia Penn., 1978.
- Packer, M.; Meller, J. - Oral vasodilator therapy for chronic heart failure: A plea for caution. Am. J. Cardiol. 42: 686 1978.
- Zelis, R.; Nellis, S. H.; Longhurst, J.; Lee, G.; Masom, D. T. - Abnormalities in the regional circulations accompanying congestive heart failure. Prog. Cardiovasc. Dis. 18: 181, 1975.
- Ross Jr., J.; Braunwald, E. - The study of left ventricular function in man by increasing resistance to ventricular ejection with angiotensin. Circulation 29: 739, 1964.
- Cohn, J. N. - Vasodilator therapy for heart failure -the influence of impedance on left ventricular performance (Editorial). Circulation, 48: 5, 1973.
- Braunwald, E. - Vasodilator therapy - A Physiological Approach to the Treatment of Heart Failure. N. Engl. J. Med. 297: 331, 1977.
- Mason, D. T. - Afterload reduction and cardiac performance physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. Am. J. Med. 65: 106, 1978.
- Braunwald, E.; Sonnenblick, E. H.; Ross Jr., J. - Contraction of the normal heart In: Braunwald E. (ed) Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Co., 1980-c. p. 413.
- Ginks, W. R.; Redwood, D. R. - Hemodynamic effects of hydralazine at rest and during exercise in patients with chronic congestive heart failure Br. Heart J. 44: 259 1980.
- Braunwald, E.; Welch, G. H.; Sarnoff S. J. - Hemodynamic effects of quantitatively varied experimental mitral regurgitation. Circ. Res. 5: 539, 1957.
- Harshaw, C. W.; Grossman, W.; Munro, A. B.; McLaurin L. P. - Reduced systemic vascular resistance as therapy for severe mitral regurgitation of valvular origin. Ann. Intern. Med. 83: 312, 1975.
- Goldberg, S.; Mann, T.; Grossman, W. - Nitrate therapy of heart failure in valvular heart disease. Importance of resting level of peripheral vascular resistance in determining cardiac output response. Am. J. Med. 65: 161, 1978.
- Judson, W. E.; Hollander, W.; Wilkins, R. W. - The effects of intravenous apresoline (hydralazine) on cardiovascular and renal function in patients with and without congestive heart failure. Circulation, 13: 664 1956.
- Rubin, L. J.; Peter, R. H. - Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension N. Engl. J. Med. 302: 69, 1980.
- Chatterjee, K.; Parmley, W. W.; Massie, B.; Greenberg, B.; Werner, J.; Klausner, S.; Norman, A. - Oral hydralazine therapy for chronic refractory heart failure. Circulation, 54: 879, 1976-b.
- Chatterjee, K.; Parmley, W. W. - Vasodilator treatment for acute and chronic heart failure. Brit. Heart. J. 39: 706, 1977.
- Franciosa, J. A.; Pierpont, G.; Cohn, J. N. - Hemodynamic improvement after oral hydralazine in left ventricular failure - A comparison with nitroprusside infusion in 16 patients. Ann. Intern. Med. 86: 388, 1977.
- Franciosa J. A.; Cohn, J. N. - Hemodynamic responsiveness to short and long acting vasodilators in left ventricular failure. Am. J. Med. 65: 126, 1978.

45. Chatterjee, K.; Ports, T. A.; Arnold, S.; Brundage, B.; Parmley, W. - Comparison of haemodynamic effects of oral hydralazine and prazosin hydrochloride in patients with chronic congestive heart failure. *Br. Heart J.* 42: 657, 1979-a.
46. Fitchett, D. H.; Marin-Neto, J. A.; Oackley, C. M.; Goodwin, J. F. - Hydralazine in the management of left ventricular failure. *Am. J. Cardiol.* 44: 303, 1979.
47. Hindman, M. C.; Slohaky, D. A.; Peter, R. H.; Newman, G. E.; Jones, R. H.; Wallace, A. G. - Rest and exercise hemodynamic effects of oral hydralazine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 61: 751, 1980.
48. Deglin, S. M.; Jain, A. C.; Harris, W. S. - Noninvasive assessment of left ventricular effects of hydralazine in heart failure. *Cardiology* 66: 193, 1980.
49. Mehta, J.; Iacona, M.; Pepine, C. J.; Conti, R. - Comparison of hemodynamic effects of oral prazosin, oral hydralazine and intravenous nitroprusside in same patients with chronic heart failure. *Brit. Heart. J.* 42: 664, 1979.
50. Grossman, W.; Brodle, B.; Mann, T.; McLaurin, L. - Effects of sodium nitroprusside on left ventricular diastolic pressure-volume relations. *Circulation*, 52: II-35, 1975 (Abstract).
51. Alderman E., Glantz, S. A. - Acute hemodynamic interventions shift the diastolic pressure-volume curve in man. *Circulation*, 54: 662, 1976.
52. Rahimtoola, S. H. - Oral vasodilators should not be used routinely in the treatment of congestive heart failure. In Rappaport, E. (ed.) *Current controversies in cardiovascular disease*. W.B.; Saunders Co., 1980. p. 613.
53. Adams, A. P.; Clarke, T. N. S.; Edmond-Seal, J.; Foex, P.; Prys-Roberts, C.; Roberts, J. G - The effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and hemodynamics. *Br. J. Anaesth.* 46: 807, 1974.
54. Riggs, K.; Mason, D. T.; Lee, G. - Direct inotropic effects of the afterload reducing agents, hydralazine and prazosin, evaluated in isolated cat papillary muscle preparation. *Am. J. Cardiol.* 41: 366, 1978 (Abstract).
55. Lexier, C. V.; Desch, C. E.; Magorien, R. D.; Triffon, D. W.; Unverferth, D. V.; Boudovias, H.; Lewis, R. P. - Positive inotropic effects of hydralazine in human subjects: comparison with prazosin in the setting of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 46: 1039, 1980.
56. Khatri, I.; Uemura, N.; Notargiacomo, A.; Freis, E. D. - Direct and reflex cardiostimulating effects of hydralazine. *Am. J. Cardiol.* 40: 38, 1977.