

## Vasodilatadores na Insuficiência Cardíaca. Bases Para o Uso

Evandro Tinoco Mesquita, Charles Mady  
São Paulo, SP

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é uma síndrome clínica por disfunção do coração como bomba, resultando hipoperfusão de tecidos e congestão de órgãos. Este conceito vem se modificando por recentes conhecimentos morfológicos e fisiopatológicos observados na falência miocárdica.

Insuficiência miocárdica é, do ponto de vista anatomofisiopatológico, um estado de desequilíbrio dos três compartimentos do miocárdio (muscular, vascular e intersticial) desencadeado por resposta (adaptativa) frente a diferentes agressões<sup>1-3</sup>, determinando aumento das pressões intracavitárias (média do átrio direito maior que 6mmHg e/ou média atrial esquerda superior a 12mmHg), decorrente de disfunção sistólica ou diastólica predominante, estando associada ou não a reduzida captação máxima de oxigênio (VO<sub>2</sub>).

Os miócitos cardíacos, as células endoteliais, as da musculatura lisa vascular e os fibroblastos cardíacos formam a população de células responsáveis pelo respectivo crescimento e pela remodelagem dos compartimentos muscular, vascular e intersticial. Diferentes estímulos promovem a produção de fatores de crescimento, determinando hipertrofia (concêntrica ou excêntrica) e maior síntese de colágeno<sup>4</sup>. O tecido vascular não apresenta igual potencial proliferativo, podendo ocasionar isquemia e fibrose. O desequilíbrio intercompartimental induz modificações no inotropismo (disfunção sistólica), nas propriedades diastólicas-lusitropismo (disfunção diastólica) nas propriedades-cronotrópica, dromotrópica e batmotrópica (disfunção elétrica). A apresentação clínica poderá refletir o padrão anatomofisiopatológico predominantemente instalado: dispnéia (lusitropismo/inotropismo), palpitação-morte súbita (disfunção elétrica) e dor precordial (isquemia miocárdica).

Ao lado das modificações no compartimento central, a circulação periférica pode participar na gênese da ICC (hipertensão arterial), na sua compensação (vasoconstrição arterial e venosa, mantendo a pressão arterial e aumentando o retorno venoso) e no agravamento da insuficiência cardíaca<sup>5</sup>.

### Circulação periférica e tolerância ao esforço

Na ICC acredita-se que haja uma vasoconstrição exagerada na musculatura esquelética<sup>6</sup>, devido ao estímulo do sistema nervoso simpático, ao lado de capacidade vasodilatadora intrínseca diminuída-aumento do sódio na parede vascular, reduzindo a luz arterial e redução da produção do fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), importantes na redução da VO<sub>2</sub>, ou seja, limitariam a tolerância ao esforço<sup>7</sup>.

Evidências recentes têm questionado a importância do fluxo sanguíneo anterógrado como fator primário limitante do desempenho ao esforço na falência cardíaca. A fadiga estaria relacionada a alteração no metabolismo do músculo esquelético acompanhada por redução da massa e força, provavelmente relacionada ao descondiçãoamento físico crônico<sup>8-10</sup>.

### Anormalidades da função diastólica no falência miocárdica

A função sistólica nos portadores de ICC guarda pobre correlação com a tolerância ao esforço. Recentes estudos apontam que a capacidade ao exercício é limitada pelo comprometimento da pressão de enchimento ventricular<sup>11</sup>. Em apoio a esta idéia encontramos: estreita relação com a pressão de enchimento; relação com a fração de ejeção do ventrículo direito (VD), possivelmente porque somente esta se correlaciona com a pressão capilar pulmonar; drogas que reduzem a pressão de enchimento do VD e ventrículo esquerdo (VE) têm demonstrado melhora na tolerância ao exercício (digital, diuréticos, nitratos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA); drogas que aumentam o débito cardíaco (DC) como hidralazina, minoxidil e nifedipina não melhoram a tolerância<sup>12-14</sup>.

Na ICC, a função diastólica mostra-se deprimida, estando as pressões aumentadas desproporcionalmente para a magnitude da dilatação do VE, como resultado de alterações em diferentes fatores: lusitropismo, constrição externa a distensão do VE (influência pericárdica e interdependência ventricular-papel do VD) e maior rigidez muscular devido a fibrose intersticial e hipertrofia, ocasionando dispnéia<sup>2,3,15</sup>. Portanto, os pacientes cardiopatas restringiriam sua atividade física devido à dispnéia, redu-

Quadro I - Mecanismos neuro-parácrino-autócrino humorais

Vasoconstritivo/antidiurético	Vasodilatador/natriurético
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Fator natriurético atrial Prostaglandina
Sistema nervoso simpático	Dopamina
Vasopressina	Calicreína, cininas
Tromboxano	Fator relaxante derivado do endotélio (EDRF)
Endotelina	Sistema opiáceo endógeno
Serotonina	

ziriam o esforço voluntário, acentuariam o grau de descondicionamento muscular com maior fadiga dos membros e queda da tolerância ao esforço<sup>16</sup>.

### Influências neuro-parácrino-hormonais na ICC

Atividade sistêmica neuro-humoral aumentada e mecanismos autócrinos-parácrinos regionais (sistema renina-angiotensina local, prostaglandinas) são achados característicos na ICC<sup>1</sup>, a partir da classe funcional (CF) II. Da combinação dos mecanismos compensatórios ativadas, divididos em duas categorias, vasoconstritor-antidiurético e vasodilatador-natriurético (quadro I), resulta a resposta final em cada ponto da circulação.

A ação deletéria da hiperativação desses mecanismos, além dos efeitos hemodinâmicos que serão discutidos mais adiante-desempenham papel importante na remodelagem cardíaca e vascular.

A intensa atividade neurohumoral na ICC tem sido implicada como marcador de mau prognóstico, particularmente os achados de hiponatremia e níveis séricos elevados de norepinefrina e vasopressina<sup>8,17</sup>. Resposta arterial à influência neuro-humoral

A função básica desses mecanismos é a de redistribuição do débito cardíaco que se encontra limitado pelo coração em falência<sup>18,19</sup>. Observamos diminuição do fluxo sanguíneo para órgãos não essenciais, que estão sob maior controle neurohumoral: pele, intestinos, rins, mantendo o fluxo normal para o cérebro e coronárias, bem como a redistribuição do fluxo sanguíneo no interior dos órgãos, notadamente rins e músculos esqueléticos. Numa fase mais avançada, a ativação neurohumoral é importante na manutenção da pressão arterial e pode ocasionar aumento da pós-carga.

### Resposta venosa à influência neuro-humoral

A maior parte do volume sanguíneo pode ser encontrada em três sistemas: veias da pele, esplâncnicas e drenagem dos músculos esqueléticos. Na insuficiência cardíaca ocorre aumento do tônus venoso esplâncnico, que associado a aumento do volume sanguíneo, determina elevação do retorno venoso, ocasionando elevação das pressões intracavitárias, maior estiramento do

sarcômero e maior força de contração (lei de Frank-Starling), podendo, por outro lado, ocasionar edema periférico e/ou pulmonar.

### Resposta renal à influência neuro-humoral

A redução da filtração glomerular e a retenção hidrossalina expandem a volemia. Nos casos avançados encontramos síndrome congestiva associada com insuficiência renal pré-renal.

### Interação pré e pós-carga. Desajustes da pós-carga na insuficiência cardíaca sistólica

A pós-carga é definida como a força desenvolvida durante a ejeção, dependente de fatores de carga interna (raio e espessura) e fator de carga externa (pressão intraventricular) que é influenciado pela impedância arterial. Portanto, quando o nível da pós-carga torna-se impróprio para ejeção ventricular, para um dado nível de desempenho cardíaco está presente desajuste da pós-carga (*after-load mismatch*) que acentua a disfunção sistólica, ocasionando redução do volume sistólico, aumentando a ativação neuro-humoral e agravando a vasoconstrição, criando um ciclo vicioso que deverá ser interrompido na falência miocárdica, sendo o principal fenômeno que justifica o emprego dos vasodilatadores<sup>1,19,22</sup>. No coração normal, o aumento na pós-carga reduz transitariamente o volume ejetado que, por sua vez, deflagra ajustes complexos, aumentando o volume diastólico final, e através de reserva de pré-carga (Starling) restaura o volume sistólico. No coração insuficiente, a reserva da pré-carga está toda utilizada e o seu aumento não aumenta o estiramento do sarcômero (limite 2,2 micra), apenas distende o interstício e determina aumento da pós-carga interna (aumento do raio) e redução da perfusão coronária (isquemia subendocárdica). A combinação de incremento da pós-carga interna e isquemia miocárdica determinam a diminuição da ejeção ventricular.

### Como atuam os vasodilatadores

Durante anos temos aprendido que as pressões e volumes diastólicos estão elevados devido à diminuição do débito anterógrado e aumento do retorno venoso<sup>2,13,20</sup>. Esta hipótese tem sido utilizada também para explicar os efeitos dos vasodilatadores, porém é fisicamente impossível, pois a quantidade de sangue ejetado por unidade de tempo deve ser igual à quantidade que retorna, portanto, nenhuma situação clínica ou intervenção terapêutica pode atuar modificando essas duas variáveis em direções diferentes.

O seqüestro de sangue periférico resultante da ação

do venodilatador terá como resposta a queda do DC. O aumento do DC observado na prática provavelmente é devido à dilatação dos vasos de resistência em associação à redução da regurgitação mitral, de tal forma que o aumento do volume ejetado supera qualquer diminuição do DC. Outro possível efeito dos venodilatadores seria a translocação do volume sangüíneo da circulação pulmonar e do VE para a circulação pulmonar e do VE para a circulação sistêmica<sup>1,7</sup>.

Nos pacientes com dilatação cardíaca pronunciada, o pericárdio atua como força externa mecânica que aumenta as pressões diastólicas intraventriculares. Qualquer aumento de volume ou pressão do VD elevaria a pressão diastólica do VE, ao reduzir o enchimento do VD, o venodilatador melhoraria a função diastólica do VE, determinando melhora dos sintomas<sup>1,14</sup>.

Os vasodilatadores podem interferir com os processos adaptativos (remodelagem e hiperativação neuro-humoral) ocasionando diminuição do estresse diastólico e/ou sistólico. A queda do estresse sistólico e diastólico poderia, desta forma, interromper a estimulação dos genes responsáveis pela maior síntese de colágeno e de proteínas contráteis (proto-oncogenes), justificando a sua utilização e ampliação das indicações dos vasodilatadores na insuficiência cardíaca.

### O porquê dos vasodilatadores

A ICC apresenta prognóstico pobre com mortalidade ao redor de 40 a 50% ao final de 2 anos após o diagnóstico. A terapêutica clássica não afeta importantemente a sobrevida, nem evita a progressão da enfermidade. A partir desses dados, que demonstram o pequeno impacto das drogas na história natural da ICC, tornou-se imperiosa a procura de um fármaco ideal, que tenha o seguinte perfil: melhorar a função sistólica e diastólica; reduzir o trabalho cardíaco; reduzir o consumo de oxigênio pelo miocárdio; retardar a progressão da doença; não possuir potencial arritmogênico; melhorar os sintomas (qualidade de vida); interromper a estimulação neuro-parácrino-humoral; ser bem tolerado; eficaz como monoterapia e aumentar a expectativa de vida.

Os vasodilatadores preenchem vários desses requisitos. Por isso, observamos grande expansão do seu uso na última década.

### Classificação dos vasodilatadores

A utilização da digital e do diurético como esquema padrão no tratamento da ICC, mesmo sem estudos pré-vidos randomizados e controlados, somente foram questionados a partir da última década, com o emprego mais amplo dos vasodilatadores em estudos multicêntricos<sup>5,6,8,23,24</sup>.

O estudo dos vasodilatadores na ICC (V-HEFT I) e

#### Quadro II - Classificação farmacodinâmica - modo de ação I - Vasodilatação receptor-dependente

A) Inibidores da enzima conversora	
Captopril	Cilazapril
Enalapril	Fosinopril
Lisnopril	Ramipril
B) Inibidores do sistema nervoso simpático	
<i>Inibidores adrenérgico central</i>	
Clonidina	
Metildopa	
Guanabeno	
<i>Inibidores da síntese ou liberação de norepinefrina</i>	
Bromocriptina	
Guanetidina	
<i>Antagonista do receptor <math>\alpha</math>-adrenérgico</i>	
Fenoxibenzamina	
Prazosin	
Doxazosin	
Urapidil	
<i><math>\beta</math> bloqueadores</i>	
Propranolol	
Metoprolol	
Xamoterol	
C) Agonista dopamina	
Ibopamina	
Dopamina	
II - Bloqueadores de canais de cálcio	
Verapamil	
Nifedipina	
Diltiazem	
Nitrendipina	
Isradipina	
Amlodipina	
Felodipina	
III - Agonista dos canais de potássio	
Pinacidil	
Diasóxido	
Minoxidil	
Hidralazina	
IV - Vasodilatadores de ação direta	
Nitroprussiato de sódio	

o Estudo Cooperativo Escandinavo sobre Enalapril na ICC (Consensus) representaram esforços fundamentais na terapêutica da ICC, pois demonstraram o impacto benéfico da hidralazina-nitrato e o enalapril na redução da mortalidade.

Portanto, grande potencial terapêutico deste grupo farmacológico levou à identificação de cerca de 80 drogas diferentes, de tal forma que a classificação tornou-se mais complexa.

Do ponto de vista farmacodinâmico, a subdivisão dos fármacos vasodilatadores em relação ao seu modo e local de ação é uma abordagem prática e objetiva (quadros II e III).

Abordaremos em seguida as principais drogas vasodilatadoras usadas no manuseio da insuficiência miocárdica.

### Venodilatadores

**Nitratos** - Todas as drogas desta classe (mono, di, tetranitratos e molsidonina) exercem seus efeitos vasodilatadores por ativação da guanilato-ciclase. O aumento da guanosina monofosfato cíclico (GMPc) no músculo liso

Quadro III - Classificação quanto ao local de ação

Quadro III - Classificação quanto ao local de ação		
<b>A - Vasoseletivos</b>		
Venoso	Arterial	Mistos
Molsidomina	Hidralazina	Flosequinam
Dinitrato de isosorbida	Minoxidil	Prazosin
5' mononitrato	Antagonista dos canais Ca <sup>++</sup>	Inibidores ECA
	Agonista dos canais de K <sup>+</sup>	
<b>B - Inibidores</b>		
<i>Inibidores fosfodiesterase</i>		
Amrinona		
Milrinona		
Enoximona		
Vesnarinona		
<i>Agonistas beta-adrenérgicos</i>		
Prenalterol		
Pirbuterol		
Xamoterol		
<i>Agonista dopaminérgico</i>		
Levodopa		
Ibopamina		
Dopexamina		

vascular leva à produção de maior quantidade do seu metabolito-5GMP que ativa os canais de potássio e reduzem o cálcio intracelular.

O principal efeito hemodinâmico a curto prazo é a redução das pressões de enchimento do VD e VE<sup>17</sup>.

A perda da atividade farmacológica a longo prazo (tolerância ao nitrato) é importante problema clínico. Está provavelmente ligado à frequência da dose, podendo ser parcial ou totalmente resolvida com o uso intermitente, separando-se as doses com intervalo mínimo de 8 a 12h.

O uso isolado de nitratos na ICC, objetivando a melhora sintomática e da sobrevida permanece incerto. O estudo do *Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial* (V-HeFT), dinitrato de isossorbida (40mg, 4 vezes ao dia), quando usado em combinação com hidralazina (300mg), reduziu a mortalidade em 36% em pacientes com sintomas leves a moderados<sup>5</sup>.

### Vasodilatadores arteriais. Drogas que atuam sobre vasos de resistência

**Drogas agonistas dos canais de potássio** - As drogas desta classe: pinacidil, hidralazina, dihidralazina, endralazina e minoxidil atuam primariamente dilatando os vasos de resistência, ativando canais de potássio ATP sensíveis<sup>10</sup>. Sua utilização pode levar a incremento da resposta neuro-humoral com aumento da frequência cardíaca e retenção hidrossalina, que poderão atenuar a resposta ao tratamento.

A hidralazina em combinação com os nitratos possui efeitos em relação à melhora da tolerância ao exercício e redução da CF. Porém, quando comparados ao IECA são inferiores em relação ao aumento da sobrevida - VHeFIL.

Um novo e promissor vasodilatador direto, o flosequiram, foi recentemente investigado prospecti-

vamente através do estudo PROFILE, evidenciando efeito negativo sobre a mortalidade no grupo tratado<sup>9</sup>.

**Bloqueadores dos canais de cálcio** - Todos os bloqueadores dos canais lentos de cálcio exercem efeitos dilatadores diretos sobre vasos de resistência e podem exercer efeito importante inotrópico negativo nos pacientes com insuficiência cardíaca<sup>25</sup>.

O uso de antagonistas dos canais de cálcio não tem proporcionado benefício terapêutico na disfunção sistólica, inclusive tendo sido observado aumento da mortalidade dos pacientes com disfunção ventricular na fase aguda do infarto agudo do miocárdio (IAM) com o uso do diltiazem.

Um recente estudo com amlodipina, antagonista do cálcio vasoseletivo associada ao digital, diurético e do IECA mostrou ser bem tolerada e proporcionando uma melhora dos sintomas e da tolerância ao exercício, porém, o efeito benéfico, sobre a mortalidade, das novas drogas bloqueadores de cálcio vasoseletivos - amlodipina e fenlodipina estão sendo avaliadas no estudo PRAISE e V-HeFTIII<sup>9</sup>.

Antagonistas neuro-humorais - **Inibidor da enzima conversora - Os agentes farmacológicos disponíveis na atualidade podem interferir com o sistema renina-angiotensina em três níveis: conversão da renina inativa em ativa, conversão da angiotensina I em II e receptor da angiotensina II. Reduzem de maneira sustentada a pressão de enchimento do VE em repouso e durante o exercício, além de marcada diminuição da resistência arterial periférica. Não produzem aumento acentuado do débito cardíaco ou fração de ejeção e reduzem a frequência cardíaca<sup>6</sup>.**

Produzem melhora clínica a longo e a curto prazo, diminuindo a dispnéia, prolongando a tolerância ao exercício, a necessidade de hospitalização dos pacientes. Aproximadamente 60-70% dos enfermos melhoram sintomaticamente com o tratamento a longo prazo.

No estudo *Consensus* a terapêutica a longo prazo reduziu em 27% a mortalidade dos pacientes em CF IV, tratados com enalapril comparados com placebo<sup>7</sup>. Mais recentemente o estudo SOLVD<sup>8</sup>-VE demonstrou redução da mortalidade de 26% na ICC CF II e III.

Novo horizonte da terapêutica com vasodilatadores é a demonstração do uso profilático dos IECA no pós-infarto em animais de experimentação e no homem<sup>17</sup>. Observou-se diminuição da dilatação após o IAM (parede anterior), demonstrando um novo papel de agente profilático na gênese da insuficiência miocárdica ao interferir com a remodelagem miocárdica<sup>11</sup>. Dados recentes oferecidos pelos estudos multicêntricos - SAVE e o ramo preventivo do SOLVD permitiram ampliar sua utilização profilática em indivíduos assintomáticos com disfunção ventricular esquerda, observando aumento da sobrevida,

redução do reinfarcto e um efeito em impedir a progressão da disfunção ventricular. Infelizmente, não

temos ainda resposta definitiva quanto a seu valor na fase hiperaguda do IAM, necessitando cautela quanto a sua indicação nas primeiras 48h do IAM<sup>6,12,26,27</sup>.

*Aspectos práticos* - Os IECA deverão ser iniciados em baixas doses, particularmente naqueles indivíduos com falência renal hemodinâmica (creatinina sérica >1,5mg/dl) e/ou com hiponatremia pelo risco de causarem acentuada hipotensão arterial e agravamento da falência renal. O incremento da dose deverá ser semanal e a resposta ou não à terapêutica será verificada após 4 semanas. No início da terapêutica damos preferência aos de meia-vida mais curta e o surgimento de complicações poderá mais facilmente ser controlado. Recentemente tem surgido na literatura artigos mostrando superioridade de alguns IECA sobre os outros na melhora dos sintomas, na tolerância ao esforço e no aumento da fração de ejeção<sup>11</sup>. Entretanto, maior número de estudos torna-se necessário para definições.

Os efeitos adversos observados são a tosse seca, hipotensão arterial, glomerulopatia membranosa (doses elevadas), gosto metálico e hiperpotassemia (utilizar com cuidado associado aos diuréticos poupadores de potássio).

**Inodilatadores - Os inibidores da fosfodiesterase, os agentes simpaticomiméticos e os fármacos dopaminérgicos combinam efeitos inotrópicos positivos e vasodilatadores periféricos, daí a designação inodilatadores.**

Os inibidores da fosfodiesterase mostram efeito inotrópico positivo atenuado nos pacientes com falência miocárdica (níveis AMPc diminuídos). Alguns estudos a longo prazo demonstraram aumento da frequência e complexidade das arritmias ventriculares, agravamento da isquemia e aceleração da cardiopatia de base. O seu papel permanece a ser elucidado.

Os agentes simpaticomiméticos apresentam respostas atenuadas com o uso crônico (*down regulation* dos  $\beta_1$ -receptores), bem como piora das arritmias e da isquemia miocárdica<sup>28</sup>.

Os agonistas dos receptores da dopamina, especialmente a ibopamina<sup>29</sup>, cujo metabólito ativo, interagindo com b-receptores cardíacos levam ao efeito inotrópico positivo) e com receptores dopaminérgicos ( $DA_1$  e  $DA_2$ ) produzem efeito vasodilatador e aumentam a excreção urinária de sódio. Recentes estudos observaram melhora clínica a longo prazo, a despeito de discreto efeito de *down-regulation* de receptores adrenérgicos<sup>30</sup>.

### Indicações da terapêutica vasodilatadora

O uso da terapêutica vasodilatadora estaria indicado em presença de maior estimulação neuro-parácrino-hu-

moral, ou seja, de maior tônus vasoconstritor e menor reserva miocárdica, esta assertiva dos anos 80 não é mais válida no presente estágio dos conhecimentos da insuficiência cardíaca e do impacto das drogas IECA que demonstraram de maneira definitiva o seu papel impedindo a evolução da disfunção miocárdica e o conceito da sobrevida mesmo nas formas menos grave da falência sistólica.

A CF serve ao clínico como ponto de referência, quanto ao impacto na qualidade de vida e à resposta ao tratamento, estando bem demonstrada por diferentes ensaios terapêuticos controlados o papel dos vasodilatadores nos indivíduos em todas as CF.

Os seguintes processos benéficos podem resultar da terapia vasodilatadora bem sucedida: venodilatação e redução das pressões de enchimento ventricular; redução dos hormônios vasoconstritores e antinatriuréticos/antidiuréticos; vasodilatação renal e melhora do fluxo renal; diurese, redução do volume extracelular, melhora hemodinâmica muscular; diminuição da regurgitação mitral e da pós-carga e conseqüente aumento do volume sistólico; aumento da atividade física pela diminuição da dispnéia; capacidade vasodilatadora/metabólica do músculo esquelético aumentada, induzida pelo condicionamento; capacidade aeróbica aumentada.

Na década passada comprovou-se que a hipertrofia era resposta adaptativa a diferentes estímulos que aumentam a tensão da parede ventricular. Esforços atuais buscam comprovar o papel da terapêutica vasodilatadora na prevenção e regressão da hipertrofia miocárdica e, com isso, impedir o desequilíbrio intercompartimental, elemento básico na gênese e progressão da insuficiência miocárdica<sup>3,5,6,8,26,27</sup>.

Atualmente, os IECA têm o melhor desempenho, no tocante à melhora dos sintomas e à redução da mortalidade a curto e longo prazos<sup>8</sup>, sendo a droga vasodilatadora que mais se aproxima do fármaco ideal na insuficiência cardíaca.

### Referências

1. Anversa P, Ricci R, Olivetti G - Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: a review. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1140-9.
2. Weber KT - Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 1637-52.
3. Wikman-Coffet J, Parmley WN, Mason DT - The cardiac hypertrophy process: analysis of factors determining pathologic versus physiologic hypertrophy. Circ Res 1979; 45: 697-707.
4. Carrol JD, Lang RM, Neumann AL, Borow WM, Raffer SI - The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 1986; 74: 815-5.
5. Cohn JN, Achibald DG, Liesche S et al - Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans' Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986; 314: 1547-52.
6. Consensus Trial Study Group - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
7. Drexler H - Medical management chronic heart failure. Curr Opin Cardiol 1990; 5: 285-90.

8. The SOLVED investigators - Effect of Enalapril on Survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
9. Goldsmith SR, Dick C - Differentiation between systolic from diastolic heart failure: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993; 95: 645-55.
10. Hathaway DR, March KL, Lash JA, Adam LP, Wilensky RL - Vascular smooth muscle - A review of the molecular basis of contractility. *Circulation* 1991; 83: 382-90.
11. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson R - The Multicenter Lisinopril-Captopril Congestive Heart Failure Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1240-7.
12. Packer M, Meller J, Medina N, Gorlin R, Herman MV - Importance of left ventricular chamber size in determining the response to hydralazine in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1980; 303: 250-5.
13. Packer M - Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 81(Suppl III): 78-86.
14. Packer M - How should we judge the efficacy of drug therapy in patients with chronic congestive heart failure? The insights of six blind men. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 433-8.
15. Weber KT, Janicki J, Shoff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RL - Collagen remodeling of the pressure overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res* 1988; 67: 757-65.
16. Wilson JR, Ferraro N - Exercise intolerance in patients with chronic left heart failure. Relation to oxygen transport and ventilatory abnormalities. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1358-63.
17. Franciosa JA, Blank RC, Cohn JN - Nitrates effects on cardiac output and left ventricular outflow resistance in chronic congestive heart failure. *Am J Med* 1978; 64: 207-13.
18. Packer M - Vasodilator and inotropic therapy for severe chronic heart failure: passion and skepticism. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 841-52.
19. Wilson JR, Wilner DH, Fink LI, Ferraro N - Vasodilatory behavior of skeletal muscle arterioles in patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 1985; 110: 807-13.
20. Matsubara BB, Tucci PJF - A interação entre pré e pós-carga. Os desajustes de pós-carga: implicações clínicas. *Arq Bras Cardiol* 1987; 48: 135-6.
21. Swynghedawn B - Heart failure: a disease of adaptation. *Heart Failure* 1990; 6: 57-62.
22. Zelis R, Sinauay L, Mush T, Davis D - Mecanismos vasoconstritores na insuficiência cardíaca congestiva. *Conc Mod Doenças Cardiovasc* 1989; 3: 3.
23. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group - Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988; 259: 539-44.
24. Yusuf S, Dphil M, Gary R - Design, results and interpretation of randomized, controlled trials in congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; (supp 87): 115-21.
25. Lading R, Kissinger B - Medical management of chronic heart failure: inotropic, vasodilator, or inodilator drugs? *Am Heart J* 1990; 120: 1558-64.
26. Linz W, Sholkens BA, Ganten D - Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11: 1325-50.
27. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Branwald WE - Effects of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction *N Engl J Med* 1988; 319: 80-6.
28. Simonton CA, Chatterjee K, Cody RJ et al - Milrinone in congestive heart failure: acute and chronic hemodynamic and clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 453-9.
29. Guffanti EE, Mazzola C, Cantoni V, Marchetti G - Double blind evaluation of ibopamine in Chronic heart failure of elderly. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987; 1: 243.
30. Harden TH - Agonist induced desensitization of the beta-adrenergic receptor linked adenylate cyclase. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 5-32.