

A NIFEDIPINA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR I - HIPERTENSÃO PULMONAR PRIMÁRIA

SÉRGIO MENNA BARRETO*, FLÁVIO MACIEL DE FREITAS**

Em condições normais, o leito vascular pulmonar oferece pouca resistência ao fluxo sanguíneo, sendo um sistema hidráulico de baixa pressão. A pressão arterial pulmonar normal, em indivíduo vivendo ao nível do mar, tem um pico sistólico de 18-25 mmHg, um valor diastólico final de 6-10 mmHg e um valor médio de 12-16 mmHg. A pressão venosa pulmonar média é usualmente 6-10 mmHg. A diferença de pressão arteriovenosa, que impulsiona o sangue pelo leito vascular, é de 2-10 mmHg. A resistência vascular pulmonar total em adultos normais é de 67 ± 23 dinas.s.cm⁻⁵.

Hipertensão arterial pulmonar está presente quando a pressão sistólica excede 30 mmHg e a pressão média excede 20 mmHg. Pode ser primária, ou idiopática, e secundária, ou seja, associada a condições causais.

A hipertensão arterial pulmonar resulta de redução do calibre ou área transversa dos vasos pulmonares ou de aumento do fluxo sanguíneo pulmonar^{1,2}. A resistência aumentada ao fluxo através do leito vascular pulmonar pode ser produzida por (quadro I): 1) redução da área transversa do leito vascular pulmonar secundário a doenças parenquimatosas; 2) redução da área transversa do leito vascular pulmonar secundário à síndrome de Eisenmenger; 3) outras condições relacionadas com a redução da área transversa do leito vascular pulmonar.

Hipertensão pulmonar primária

A hipertensão pulmonar primária (HPP) é uma condição progressiva, fatal em quase todos os casos, a morte ocorrendo em média 3 anos após a instalação dos sintomas, podendo haver casos de mais longa evolução. Habitualmente é diagnosticada entre 16 e 69 anos de idade, média 33, havendo predominância do sexo feminino (4:1). Estatisticamente, pode-se dizer que a HPP é uma doença que acomete principalmente adultos jovens do sexo feminino¹⁻³.

Os sintomas são de intolerância progressiva aos esforços, com fadiga, dispnéia, síncope e dores torácicas,

QUADRO I - Causas de aumento da resistência vascular pulmonar¹.

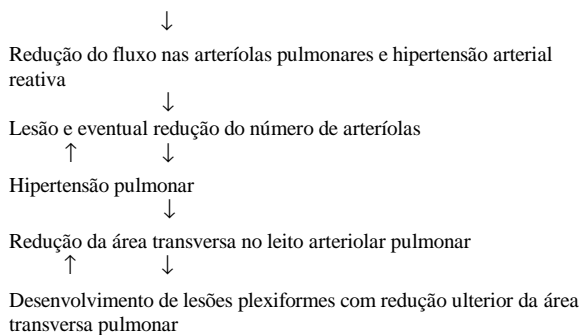
1. Redução da área transversa do leito vascular pulmonar secundário a doenças parenquimatosas.
 - 1.1 - Doença pulmonar obstrutiva crônica
 - 1.2 - Doença pulmonar restritiva
 - 1.3 - Doenças colágeno-vasculares
 - 1.4 - Reações fibróticas
 - 1.5 - Sarcoidose
 - 1.6 - Neoplasias
 - 1.7 - Estado pós-ressecção pulmonar
2. Redução da área transversa do leito vascular pulmonar secundário à síndrome de Eisenmenger.
3. Outras condições relacionadas com a redução da área transversa do leito vascular pulmonar.
 - 3.1 - Hipertensão arterial pulmonar primária
 - 3.2 - Cirrose hepática e ou trombose portal
 - 3.3 - Redução induzida, por produtos químicos
 - 3.4 - Persistência da circulação fetal no recém-nascido

progredindo até o repouso. Esses sintomas são provavelmente resultantes do baixo débito cardíaco, hipoxemia ou ambos. Ocasionalmente, ocorrem palpitações, tosse e hemoptise. O exame físico, os exames radiográficos de tórax, eletrocardiográfico, ecocardiográfico e hemodinâmicos refletem a hipertensão pulmonar pré-capilar e a sobrecarga das cavidades cardíacas direitas¹⁻³.

A causa da HPP permanece desconhecida, e a patogenia é hipotética¹ (quadro II).

QUADRO II - Provável patogenia da hipertensão pulmonar primária¹.

Vasoconstrição ou vasoespasmo em indivíduos suscetíveis.



Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Medicina-Cardiologia, Mestrado e Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

* Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Interna UFRGS. Pesquisador Bolsista do CNPq.

** Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Interna, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, UFRGS.

As conseqüências hemodinâmicas da HPP são: aumento da resistência vascular pulmonar, hipertensão arterial pulmonar e redução do débito cardíaco.

O diagnóstico de HPP só pode ser confirmado pela realização de cateterismo e angiografia pulmonares.

Os critérios diagnósticos podem ser assim definidos⁴: a) evidências clínicas, radiográficas e eletrocardiográficas de hipertensão pulmonar; b) pressões arteriais pulmonares e resistência vascular pulmonar anormalmente elevados em presença de pressão pulmonar capilar (em cunha) normal; c) ausência de causa para a hipertensão pulmonar nos pulmões ou coração.

Vasodilatadores no tratamento da hipertensão arterial pulmonar primária - Como a HPP é considerada essencialmente irreversível, a terapêutica dessa condição visa a reduzir a resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar e melhorar a resposta cardiovascular à sobrecarga de pressão do ventrículo direito. Até recentemente, os benefícios da terapêutica eram escassos, tanto em relação ao alívio dos sintomas, quanto ao curso ou prognóstico da doença. Atualmente, os vasodilatadores são considerados os agentes fundamentais dos esquemas terapêuticos testados na HPP. Clinicamente, sua eficácia é muito variável, com relatos contraditórios quanto às vantagens e complicações, mas a predominância de dados favoráveis levou a considerar seu emprego como de utilidade real.

Os agentes vasodilatadores usados na HPP pertencem aos seguintes grupos: a) agonistas beta-adrenérgicos: isoproterenol^{6,7}; b) bloqueadores alfa-adrenérgicos: fentolamina⁸, tolazoline⁹; c) bloqueadores dos canais de cálcio: verapamil^{10,11}, nifedipina^{12,13}, diltiazem⁴; d) drogas de ação direta sobre o músculo liso vascular, hidralazina^{15,16}, diazoxide^{17,18}, nitroglicerina¹⁹; e) outras: oxigênio²⁰, acetilcolina²¹.

O objetivo do tratamento com vasodilatadores é reduzir o trabalho do ventrículo direito, primariamente a pós-carga. Idealmente, os vasodilatadores usados na hipertensão pulmonar deveriam produzir vasodilatação pulmonar, com redução da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pressão média da artéria pulmonar (pAP) e aumento do débito cardíaco (DC), com pequena ou nula repercussão sobre as pressões sistêmicas. Até o momento, entretanto, não foi identificada uma droga vasodilatadora com ação pulmonar pura. Todos os vasodilatadores causam aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular pulmonar, independente da severidade da hipertensão pulmonar, mas em poucos casos ocorre redução de valores da pressão arterial pulmonar.

A redução da resistência arteriolar pulmonar tem sido considerada o fator hemodinâmico determinante da eficácia dos vasodilatadores na hipertensão pulmonar, não obstante a falta de resposta significativa da pressão arterial pulmonar, na maioria dos pacientes.

A resistência vascular pulmonar é uma variável hemodinâmica determinada por um conjunto de fatores, sendo o principal a área transversa das pequenas artérias musculares e das arteríolas pulmonares, além da viscosidade do sangue, da massa total do tecido pulmonar, da obstrução vascular proximal e da compressão extramural dos vasos¹. É calculada pela fórmula:

$RVP = (pAP \text{ mmHg} - pAE \text{ mmHg}) / DC (l \cdot \text{min}^{-1})$, na qual: pAP = pressão média da artéria pulmonar; pAE = pressão média do átrio esquerdo; DC = débito cardíaco.

A resistência vascular pulmonar é mais frequentemente representada no sistema cgs em $\text{dinas} \cdot \text{cm}^{-5}$, obtidos multiplicando-se os valores numéricos do cálculo em $\text{mmHg} / l \cdot \text{min}^{-1}$ por 79.9 ou 80¹.

O emprego da resistência vascular pulmonar como medida de vasodilatação é discutível. Através da resistência vascular pulmonar nem sempre é possível separar os efeitos vasoativos diretos sobre o tônus muscular dos efeitos mecânicos puramente passivos, resultantes de mudanças do fluxo e da pressão transmural²².

Os vasodilatadores até recentemente empregados produzem queda das resistências vasculares sistêmicas e pulmonar, pelo aumento significativo do débito cardíaco resultante da ação vasodilatadora sistêmica. As alterações que ocorrem no débito cardíaco correlacionam-se melhor com a variação da resistência vascular sistêmica do que com a variação da resistência vascular pulmonar. A redução da resistência vascular pulmonar é provavelmente uma manifestação passiva do aumento do débito cardíaco, desde que a resistência vascular não pode ser medida diretamente, mas é um cálculo a partir de pressões e fluxos, e a pressão arterial pulmonar não se altera⁵. Assim, a valorização isolada da redução da resistência vascular pulmonar em exames hemodinâmicos, na avaliação da eficácia dos agentes vasodilatadores, pode ser enganosa.

Rich e col.²³ fizeram uma revisão crítica dos trabalhos apresentados até 1981, abrangendo os efeitos de 7 drogas em 33 diferentes pacientes, com HPP.

As drogas avaliadas foram: acetilcolina (3 pacientes), tolazoline (5), isoproterenol (7), hidralazina, (4), diazóxido (14), fentolamina (1) e nifedipina (1 paciente). Ademais, testaram essas drogas, com exceção da acetilcolina e da nifedipina, em 5 pacientes com HPP. Esses autores identificaram um grupo de pacientes que apresentaram tanto aumento do débito cardíaco e redução da resistência vascular pulmonar, como redução da pressão arterial pulmonar. Em alguns pacientes, a queda porcentual da resistência vascular pulmonar excedeu à queda porcentual da resistência vascular sistêmica, com redução da pressão da artéria pulmonar, evidenciando efeito vasodilatador direto no território pulmonar.

A eficácia clínica dos vasodilatadores parecer exercer-se basicamente em casos nos quais a vasoconstrição ativa das pequenas artérias musculares ou

arteríolas esteja contribuindo significativamente para a hipertensão^{23,24}. Sabe-se que a hipertrofia da camada muscular, ao invés da hiperplasia da camada íntima dos vasos, é o achado mais precoce em pacientes desenvolvendo HPP²⁵. Nos estágios avançados ou finais da doença, os vasodilatadores não têm efeito sobre o leito vascular pulmonar, podendo mesmo ter efeito adverso, pelo predomínio da vasodilatação sistêmica⁶. Os vasodilatadores podem ter efeito variável na HPP, no tempo e de paciente a paciente, provavelmente relacionado às diferentes alterações da circulação pulmonar. Estreitamentos severos ou obstrução dos vasos pulmonares podem ser causados por fibrose da íntima, que limita substancialmente a ação vasodilatadora das drogas, além do risco de elevação da pressão arterial pulmonar conseqüente ao aumento do débito cardíaco em uma circulação pulmonar não dilatável²³. Segundo Klinker²⁶, as drogas empregadas no tratamento da HPP necessitam um teste de efeito agudo, antes de iniciar o tratamento crônico. A monitorização da pressão vascular pulmonar é mandatória, para evitar-se agravamento hemodinâmico. A correlação entre a resposta aguda e o efeito crônico deve ser considerada à luz da dose e da via de administração^{5,26}.

A nifedipina no tratamento da hipertensão pulmonar primária

Bases farmacológicas - A nifedipina pertence a um grupo heterogêneo de substâncias quanto a sua estrutura química, propriedades farmacológicas e mecanismos de ação, que se caracterizam por bloquear o influxo de cálcio ionizado em células excitáveis²⁷.

No tecido muscular, o influxo de cálcio pelo sarcolema desencadeia o acoplamento excitação-contração muscular. No miocárdio, as drogas deste grupo inibem o influxo lento de cálcio que ocorre durante a fase 2 do potencial de ação, após a despolarização, alterando, quer a cinética do cálcio, como o verapamil, quer a condutância total do cálcio, como a nifedipina e o diltiazem²⁷⁻²⁹.

No músculo liso vascular, essas drogas reduzem o cálcio intracelular interferindo com os dois mecanismos admitidos do acoplamento excitação-contração, a saber: o acoplamento eletromecânico, associado com modificações no potencial de ação e o acoplamento fármaco-mecânico, no qual o influxo de cálcio é mediado por ligação com um mediador hormonal, provavelmente a norepinefrina³⁰. O mecanismo operado por receptores é considerado o principal para o aumento do cálcio intracelular, resultando em vasoconstrição. O processo de relaxação do músculo liso não está claramente definido, parecendo depender tanto da redução da concentração intracelular de cálcio, como da mediação do monofosfato de adenosina cíclico (AMP) na fosforilação da miosina e seu afastamento da actina. A dificuldade de entendimento preciso do mecanismo de relaxação do músculo liso reside na complexidade dos mecanismos

subjacentes à sua contração³⁰.

A ação direta dos bloqueadores do influxo de cálcio corresponderia à redução do cálcio do meio celular à diminuição da produção de energia para o processo contrátil.

Os efeitos finais da nifedipina resultam de um complexo mecanismo de ação, compreendendo: vasodilatação arterial, efeitos inotrópico, cronotrópico e dromotrópico negativos (diretos) e efeitos reflexos. In vivo, a potente vasodilatação produzida pela nifedipina desencadeia uma reposta adrenérgica também potente, o que contrabalança seus efeitos cardíacos negativos. Em conseqüência, a nifedipina comporta-se principalmente como vasodilatador. A acentuada vasodilatação e a reposta beta-adrenérgica reflexa são responsáveis pela melhora do desempenho cardíaco. Os efeitos da nifedipina podem ser assim sintetizados^{4,31-33}: a) redução das pressões diastólicas e sistólicas finais do ventrículo esquerdo, previamente aumentadas; b) redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio; c) redução da pressão arterial sistêmica média; d) redução da resistência vascular periférica total e coronária; e) aumento do fluxo coronário; f) aumento do índice cardíaco; g) aumento da frequência cardíaca; h) redução da resistência vascular pulmonar; i) aumento da oferta periférica de oxigênio.

Há evidências também de ação vagolítica, por redução da descarga aferente dos baroreceptores intrapulmonares.

Nos últimos anos, a nifedipina tem sido testada no tratamento da hipertensão pulmonar.

Estudos clínicos - 1) Um estudo preliminar de Klugman e col.¹² avaliou os efeitos hemodinâmicos agudos da nifedipina em 9 pacientes com hipertensão pulmonar crônica (5 com doença pulmonar obstrutiva crônica, 2 com síndrome de Eisenmenger, 1 com estenose mitral, 1 com HPP). A nifedipina sublingual diminuiu as resistências vasculares pulmonar e sistêmica, paralelamente a aumento do índice cardíaco, não ocorrendo alteração significativa na saturação arterial de oxigênio. Efeitos hemodinâmicos benéficos foram observados em todos os pacientes. Após 30 minutos de uma dose sublingual de 20 mg de nifedipina, houve redução média do RVP total de 960 ± 615 para 596 ± 289 dinas.s.cm⁻⁵ ($p < 0,2$), redução da RVP de 1381 ± 968 para 837 ± 481 ($P < 0,2$), aumento do IC de $3,5 \pm 1,2$ para $4,5 \pm 1,2$ l/min/m² ($p < 0,0002$). Não houve alterações significativas da frequência cardíaca.

2) Camerini e col.¹³, relataram um caso de HPP e insuficiência cardíaca em mulher de 34 anos de idade, com evolução de 4 anos, em uso de digitálico, diurético, anticoagulante e oxigênio. Uma dose sublingual de 20 mg de nifedipina causou queda da resistência vascular pulmonar de 54% e da resistência vascular sistêmica de 49%, e elevação do débito cardíaco de 90%. As alterações agudas foram evidentes aos 30 minutos e alcançaram seu valor máximo na

3.^a hora. o uso prolongado de nifedipina em dose de 100 mg ao dia, via oral, mantida as demais medicações, associou-se a alívio da dispnéia de repouso e redução da dispnéia e cianose de esforço.

Após 3 meses de uso regular de nifedipina, novo estudo hemodinâmico evidenciou a manutenção da redução das RVP e da RVS e do aumento do débito cardíaco. Uma ulterior dose sublingual de 20 mg de nifedipina produziu queda de 40% da RVP, de 26,5% da RVS e aumento de 33% do DC.

A pAP diminuiu 19,3%, não tendo havido redução da pressão arterial sistêmica média. No mesmo paciente, um teste com diazóxido intrarterial, em doses crescentes de 45, 90, 180 e 300 mg, mostrou variações hemodinâmicas bem menos expressivas e sustentadas, tendo a pressão arterial sistêmica sido mais afetada que a pressão arterial pulmonar.

3) McLeod e col.³⁴, estudaram 4 mulheres jovens com HPP, acentuadamente sintomáticas. Após 20 minutos de uma dose sublingual de 20 mg de nifedipina os valores médios sistólicos e diastólicos da pAP baixaram de 95/63 mmHg para 72/30 mmHg. O DC médio elevou-se de 2,9 l/min para 3,9 l/min. A RVP média caiu de 1.370 para 771 dinas.s.cm⁻⁵. Exercícios em esteira rolante, realizados enquanto as pacientes estavam recebendo 10 mg de nifedipina, 4 vezes ao dia, via oral, evidenciaram aumento da capacidade total de trabalho de 404 para 3.335 kg/min. Em dois casos, o estudo hemodinâmico, repetido após 2 meses de medicação, mostrou benefícios sustentados tanto em repouso, como durante exercício.

4) Berkenboon e col.³⁵, referiram insucesso com o uso da nifedipina, em mulher de 36 anos de idade com dados clínicos e hemodinâmicos de HPP. A droga foi usada na dose de 20 mg via sublingual. Na mesma paciente, a administração intrarterial pulmonar de diazóxido, nas doses de 50 a 100 mg, diminuiu significativamente a resistência vascular pulmonar.

5) Wise³⁶ relatou o caso de uma mulher de 24 anos de idade, com HPP e ICC (evolução de 4 anos), em uso de isoproterenol, digital e diurético. Uma dose oral de 20 mg de nifedipina produziu, 2 horas depois, acentuada redução de resistência vascular pulmonar em repouso (35%) e durante exercício (56%). O DC aumentou 24% em repouso e 49% durante exercício. A pAP caiu em 20% em repouso e 35% durante exercício. A droga foi mantida na dose de 10 mg, 4 vezes ao dia, via oral. Após 2 meses de uso regular da nifedipina, a paciente estava assintomática e observou-se redução da cardiomegalia. Novo estudo hemodinâmico, após 4 meses de tratamento, evidenciou a persistência dos efeitos hemodinâmicos favoráveis.

6) De Feytes e Col.³⁷ relataram o caso de uma mulher de 27 anos de idade com HPP, acompanhada durante 6 meses sob ação da nifedipina. Em condições basais a pAP era 55 mmHg, a RVP 857 dinas.s.cm⁻⁵, o DC 4,2 l/min, a FC 80, a pressão arterial sistêmica (PAS) 110/65 mmHg, e a pressão capilar

pulmonar 10 mmHg. Após 3 dias de medição (20 mg, 6 vezes ao dia, via oral) a pAP apresentou redução de 36% e a RVP de 64%, o DC elevou-se 41% e a FC elevou-se 12,5%. A paciente continuou recebendo 120 mg diários de nifedipina, com melhora acentuada dos sintomas, sem paraefeitos apreciáveis. Novo estudo hemodinâmico após seis meses de terapêutica mostrou, em relação aos valores basais, redução de 45% da pAP, de 63% da RVP, elevação de 19% do DC e de 12,5% da FC. A pAP reduziu-se de 80 para 75 mmHg. A pressão capilar pulmonar não se alterou.

7) Melot e col.³⁸ investigaram os efeitos da nifedipina sobre a hemodinâmica e o intercâmbio de gases em duas pacientes com HPP. Após uma dose sublingual de 20 mg de nifedipina, as resistências vasculares pulmonar e sistêmica diminuíram, o DC aumentou e a oxigenação sanguínea arterial melhorou.

Paralelamente, houve deterioração da relação ventilação-perfusão, com aumento das áreas de espaço morto e de contaminação venosa. Não obstante esse efeito negativo da distribuição ventilatória perfusional, não houve reflexo sobre a oxigenação arterial, a P O aumentou de 42 para 49 mmHg em uma paciente e a $P_{a}O_2$ de 81 para 84 mmHg na outra, provavelmente como consequência do aumento da PO do sangue venoso, decorrente da redução da diferença artério-venosa de oxigênio pelo aumento do débito cardíaco. As pacientes receberam a seguir 20 mg de nifedipina via oral, 4 vezes ao dia, para tratamento prolongado, melhorando clinicamente e recuperando a capacidade de exercício.

8) Olivari e col.³⁸, estudaram os efeitos hemodinâmicos de nifedipina em repouso e durante exercício, em 7 pacientes com HPP. Uma hora após uma dose sublingual de 20 mg de nifedipina, as médias dos valores hemodinâmicos apresentaram as seguintes variações, todas significantes: pAS de $88,4 \pm 9,7$ para $72,6 \pm 10,2$ mmHg; pAP de $58,1 \pm 14,3$ para $48,6 \pm 16,3$ mmHg; RVP de 1070 ± 260 para 695 ± 266 dinas.s.cm⁻⁵; RVS de 1505 ± 234 para 940 ± 172 dinas.s.cm⁻⁵; IC de $2,6 \pm 0,6$ para $3,4 \pm 0,8$ l/min/m². A frequência cardíaca não se alterou. Em três pacientes, a nifedipina provocou aumento significativo do tempo de exercício, de $5,8 \pm 3,4$ para $7,6 \pm 4,3$ minutos. A pAP diminuiu de $88,6 \pm 33,8$ para $65 \pm 30,8$ (p < 0,05), o IC aumentou de $3,7 \pm 0,3$ para $4,8 \pm 0,3$ l/min/m² (p < 0,01), e a RVP reduziu-se de 992 ± 297 para 567 ± 243 dinas.s.cm⁻⁵ (p < 0,01).

9) Packer e col.⁴⁰ estudaram, por radioangiografia, cinco pacientes com HPP e severa disfunção ventricular direita. A nifedipina foi administrada, via oral, nas doses de 20 e 40 mg e as variáveis hemodinâmicas foram avaliadas 30 e 60 minutos após, além de terem seus efeitos comparados com os obtidos 10 e 30 minutos após administração de 20 mg de hidralazina via endovenosa. As resistências vasculares sistêmica e pulmonar foram reduzidas similarmente.

A nifedipina reduziu o DC em 13 % ($p < 0,05$) e o volume sistólico em 15,5% ($p < 0,05$), aumentou a pressão média do átrio direito em 38% ($p < 0,05$) e reduziu a pAP em 28% ($p < 0,05$) indicando redução da função ventricular. A hidralazina aumentou o DC em 39% ($p < 0,05$) e o volume sistólico em 27% ($p < 0,05$), sem alteração da pressão pulmonar e da pressão arterial direita. Após a primeira dose, um paciente apresentou severa hipotensão arterial sistêmica e necessitou o emprego de vasopressores. Outro paciente apresentou ritmo juncional. Ambos estavam em uso de verapamil, via oral, até 24 horas antes do teste com nifedipina. Em 3 pacientes foi instituído tratamento crônico com nifedipina. Todos apresentaram fadiga crescente e agravamento da insuficiência cardíaca, tendo que descontinuar a medicação.

10) Rubim e col.⁴¹, avaliaram os efeitos agudos da nifedipina em um grupo de 9 pacientes com HPP, 15 e 30 minutos após doses sublinguais de 10 e 20 mg. A nifedipina provocou as seguintes variações médias: aumento do DC de 47% ($p < 0,01$); aumento do IC de 40% ($p < 0,01$); redução da diferença artério-venosa de oxigênio de 32% ($p < 0,01$); redução da pressão aórtica média de 14% ($p < 0,01$); redução da RVP de 36% ($p < 0,05$) e da RVS de 42% ($p < 0,005$). A frequência cardíaca e a pressão pulmonar média não se alteraram significativamente. Oito pacientes foram avaliados por cintigrafia do "pool" sangüíneo. O volume diastólico final do ventrículo direito diminuiu 10% ($p < 0,02$), o volume sistólico diminuiu 15% ($p < 0,01$) e a fração de ejeção do ventrículo direito aumentou 18% ($p < 0,05$). Em 6 pacientes, após tratamento médio de 7 meses, com doses diárias variáveis de 40 a 120 mg de nifedipina, via oral, o DC aumentou 40% ($p < 0,01$), a RVP diminuiu 59% ($p < 0,025$), enquanto a pressão pulmonar média não se alterou.

11) Fischer e col.⁴² compararam os efeitos agudos e crônicos da nifedipina via sublingual e da hidralazina via endovenosa, em 5 pacientes com HPP, para determinar se a capacidade vasodilatadora pulmonar era generalizada ou droga-específica e qual droga exercia ação vasodilatadora pulmonar preferencial. Ambas reduziram a pressão arterial sistêmica média e a RVS. A nifedipina aumentou o débito cardíaco. Embora para o grupo nenhum dos agentes houvesse diminuído significativamente a pressão pulmonar e a RVP médias, 4 mostraram redução da pAP após uso de nifedipina, e 1 após hidralazina. A diferença média da pAP após nifedipina foi 7 ± 9 mmHg, e após hidralazina $0,2 \pm 9$ mmHg ($p < 0,05$). A nifedipina evidenciou efeitos vasodilatadores mais balanceados pelo quociente das resistências vasculares pulmonar e sistêmica.

Comentários - Os bloqueadores do influxo de cálcio têm sido indicados para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar desde a constatação de que o cálcio tem participação decisiva

na mediação da vasoconstrição pulmonar ativa em estados hipertensivos arteriais pulmonares.

Um estudo em pacientes com hipertensão arterial pulmonar secundária em diferentes condições, predominando as pneumopatias obstrutivas, mostrou efeito hemodinâmico agudo positivo da nifedipina em todos os 9 pacientes tratados, com redução da RVP e da RVS.

Na hipertensão pulmonar primária, a presente revisão de 11 publicações, abrangendo 37 pacientes, evidenciou que a nifedipina reduziu a resistência vascular pulmonar na grande maioria. Igualmente, na maioria dos casos relatados houve significativo aumento do DC associado a variáveis aumentos da FC, redução da RVS e da pressão arterial sistêmica, não tendo havido redução significativa da pAP.

Essas alterações exerceram-se durante terapias de curta e longa duração, em repouso e durante exercício, e foram acompanhadas de acentuada melhora clínica.

A nifedipina reduziu a RVP em proporção igual ou maior que a redução da RVS, sugerindo uma ação vasodilatadora pulmonar ativa e a capacidade potencial de reduzir as pressões arteriais pulmonares.

Os efeitos inotrópicos negativos diretos foram bem tolerados em pacientes com função ventricular direita preservada, os quais tiveram melhora da performance ventricular. Em pacientes cuja sobrecarga de pressão sustentada comprometera a função do ventrículo direito, a nifedipina reduziu o débito cardíaco, com efeitos clínicos que impuseram suspensão do tratamento.

A nifedipina apresentou resultados mais satisfatórios, quando comparada com outros vasodilatadores de uso clínico na hipertensão pulmonar.

A incorporação da nifedipina ao estreito arsenal terapêutico da hipertensão pulmonar primária é auspiciosa, mas não exclui as limitações teóricas e práticas do uso de vasodilatadores em tais situações, como a hipotensão arterial sistêmica decorrente da eventual predominância da vasodilatação sistêmica, o aumento da pressão arterial pulmonar conseqüente ao aumento do débito cardíaco sobre uma circulação pulmonar não dilatável, ou uma redução da performance cardíaca conseqüente à função ventricular direita muito comprometida.

REFERÊNCIAS

1. Grossman, W.; Alpert, J. S.; Braunwald, E. - Pulmonary hypertension. In: Braunwald, E. - Heart Disease. A Text-book of Cardiovascular Disease. 2nd ed. Philadelphia W. B. Saunders, 1984. p.1844.
2. Harris, P.; Health, D. - Human pulmonary circulation. Its form and function in health and disease. Edinburg, Churchill Livingstone, 1977, p. 712.
3. Fishman, A. P. - Primary pulmonary hypertension. In: Fishman, A. P. - Pulmonary Disease and Disorders. New York, McGraw-Hill. 1979, p. 1835.
4. Fishman, A. P.; Pietra, G. G. - Primary pulmonary hypertension. Ann. Rev. Med. 31: 421. 1980.
5. Hashimoto, K.; Kimura, E.; Kobayashi, T. (eds). - The First Nifedipine Symposium. Tokio. Tokui Press, 1975.

6. Daoud, E. S.; Reeves, J. T.; Kelly, D. B. - Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilator in primary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 42: 817, 1978.
7. Lee, T. D.; Roveli, G. C.; Ross, R. S. - The hemodynamic effects of isoproterenol in pulmonary hypertension in man. *Am. Heart J.* 65: 361, 1963.
8. Ruskin, J. N.; Hutler, A. M. - Primary pulmonary hypertension treat with oral phentolamine. *Ann. Intern. Med.* 90: 772, 1970.
9. Rudolph, A. M.; Paul, H.; Sommer, I. S.; Nadas, A. S. - Effects of tonazoline hydrochloride (Priscoline) on circulation dynamics of patients with pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 60: 435, 1960.
10. Leandmark, K.; Refsum, A. M.; Simonsen, S.; Storstein, O.; Verapamil and pulmonary hypertension. *Acta Med, Scand.* 204: 299, 1978.
11. Mc Murty, I. F.; Davidson, A. B.; Reeves, J. T.; Grover, R. F. - Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. *Circ. Res.* 38: 99, 1976.
12. Krugmann, S.; Fioretti, P.; Camerini, F. - Acute haemodynamic effects of nifedipine in pulmonary hypertension (abstract). *Circulation.* 62: III-134, 1980.
13. Camerini, F.; Alberti, E.; Krugmann, Salvi, A. - Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine. *Eur. Heart J.* 44: 352, 1980.
14. Kanabara, H.; Fujimoto, K.; Wakabayashi, A.; Kawai, C. - Primary pulmonary hypertension: beneficial therapy with diltiazem. *Am. Heart J.* 101: 230, 1981.
15. Lupi-Herrera, E.; Sandoval, J.; Seaoane, M.; Bialostozki, D. - The role of hydralazine therapy for pulmonary artery hypertension of unknown cause. *Circulation,* 65: 654, 1982.
16. Rubin, L. J.; Peter, R. H. - Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 302: 69, 1980.
17. Honey, M.; Cotter, L.; Davis, N.; Denison, D. - Clinical and hemodynamic effect of diazoxide in primary hypertension. *Thorax,* 35: 269, 1980.
18. Klinke, W. P.; Gilbert, J. A. L. - Diazoxide in primary pulmonary hypertension. *N. Eng. J. Med.* 302: 91, 1980.
19. Packer, M.; Halperin, J. L.; Brooks, K. M.; Rothlauf, E. B.; Lee, W. H. - Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders. *Am. J. Med.* 76: 67, 1984.
20. Nagasaka, Y.; Akuisu, H.; Lee, Y. S.; Fugimoto, S.; Chikamori, J. - Longterm favorable effects of oxygen administration on a patient with primary hypertension. *Chest,* 74: 299, 1978.
21. Samet, P.; Bemstein, W. H.; Widricho, H. - intracardiac infusion of acetylcholine in primary pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 60: 433, 1960.
22. Patel, O. J.; Mallos, A. J.; Freitas, F. M. - Importance of transmural pressure and lung volume in evaluating drug effects on pulmonary vasculature. *Cir. Res.* 9: 1217, 1961.
23. Rich, S.; Martinez, J.; Lann, W.; Levy, P. S.; Rosen, K. M. - Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary vasodilator response. *Am. Heart J.* 105: 119, 1983.
24. Wagenvoort, C. A.; Wagenwoort, N. - Pathology of Pulmonary Hypertension. 2nd ed. New York. Wiley and Sons 1977. p. 345.
25. Reeves, J. T. - Hope in primary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 302: 112, 1980.
26. Klinke, W. P. - Treatment for primary Pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 100: 587, 1980.
27. Zelis, R. F.; Flaim, S. F. - "Calcium influx blockers" and vascular smooth muscle: do we really understand the mechanism? *Ann. Intern. Med.* 94: 124, 1981.
28. millard, R. W.; Lathrop, D. A.; Group, G.; Ashral, M.; Grupp, I. L.; Schwartz, A. - Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: potential mechanism. *Am. J. Cardiol.* 49: 499, 1982.
29. Young, T. E.; Lunquist, L. J.; Chesler, E.; Wers, E. K. - Comparative effects of nifedipine, verapamil and diltiazem on experimental pulmonary hypertension, *Am. J. Cardiol.* 51: 195, 1983.
30. Adelstein, R. S.; Hathaway, D. R. - Role of calcium and cyclic adenosine, 3':5' monophosphate in regulating smooth muscle contraction. *Am. J. Cardiol.* 44: 783, 1970.
31. Lochner, W.; Braasch, W.; Kronberg, G. (eds) - The Second International Adalat Symposium. New York. Springer-Verlag. 1975.
32. Jatene, A. D.; Lichthen, P. E. (eds) - The Third International Adalat Symposium. Amsterdam. Excerta Medica. 1976.
33. Faraco, E. Z.; Freitas, F. M.; Manfro, W. C.; Goldim, J. R. - Efeitos agudos da nifedipina sobre a dinâmica ventricular esquerda em indivíduos normais e em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 41: 405, 1983.
34. McLeod, A. A.; Wise, J. R.; Daly, K.; Jewitt, D. E. - Nifedipine in primary and secondary pulmonary hypertension (abstract). *Circulation,* 64: IV-180, 1981.
35. Berkenboom, G.; Sobolski, J.; Stoupe, E. - Failure of nifedipine treatment in primary pulmonary hypertension (letter). *Br. Heart J.* 47: 511, 1982.
36. Wise, J. R. - Nifedipine in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 693, 1983.
37. De Feyter, P. J.; Kerckamp, H. J. J.; Jonge J. P. - Sustained beneficial effect of nifedipine in primary hypertension. *Am. Heart J.* 105: 333, 1983.
38. Mélot, C.; Naeije, R.; Nols, P.; Vandenbossche, J. L.; Denolin, H. - Effect of nifedipine on ventilation perfusion matching in primary hypertension. *Chest,* 83: 203, 1983.
39. Olivary, M. T.; Cohn, J. N.; Carlyle, P.; Levine, T. B. - Beneficial hemodynamic and exercise response to nifedipine in primary pulmonary hypertension (abstract). *J. Am. Coll. Cardiol.*
40. Packer, M.; Medina, N.; Yushak, M. - Adverse hemodynamic and clinical effects of nifedipine in patients with primary pulmonary hypertension (abstract). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1: 736, 1983.
41. Rubin, L. J.; Nicod, P.; Hillis, D.; Firth, B. G. - Treatment of primary pulmonary hypertension with nifedipine. A hemodynamic and scintigraphic evaluation. *Ann. Intern. Med.* 99: 433, 1983.
42. Fischer, J.; Bores, J. S.; Moses, J. W.; Golberg, H. L.; Niarchos, A. P.; Whitman, H. H. III; Mermelstein, M. - Hemodynamic effects of nifedipine versus hydralazine in primary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 54: 646, 1984.