

## A NIFEDIPINA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO PULMONAR. II - HIPERTENSÃO PULMONAR HIPÓXICA

SÉRGIO MENA BARRETO \*, FLÁVIO MACIEL DE FREITAS \*\*

Está atualmente bem estabelecido que a hipertensão pulmonar resultante da hipóxia é devida à contração da musculatura lisa vascular pulmonar. Na circulação sistêmica, ao contrário, a hipóxia causa vasodilatação, pelo relaxamento da musculatura lisa vascular conseqüente à redução do suprimento normal de ATP produzido pela via aeróbica. Essa resposta divergente expressa o comportamento contrátil desigual do músculo liso vascular, sugerindo que os requerimentos para a contração podem diferir conforme o sítio e os diferentes mecanismos bioquímicos envolvendo seja o ATP, o íon cálcio ou a interação entre ambos <sup>1,2</sup>.

Admitem-se dois mecanismos como possivelmente responsáveis pela vasoconstrição pulmonar hipóxica <sup>2</sup>: a) um mecanismo indireto, operando via mediadores bioquímicos intracelulares. A hipóxia, atuando sobre as células parenquimatosas, levaria à liberação de mediadores que se difundiriam para o músculo liso vascular, ligar-se-iam a receptores e transmissores celulares e ativariam o processo de contração muscular, com a conseqüente vasoconstrição. Há algumas evidências de que a liberação local de histamina dos mastócitos, induzida pela hipóxia, poderia desempenhar um papel importante na vasoconstrição pulmonar, secundária à estimulação de receptores H dos músculos lisos dos vasos pulmonares; b) um mecanismo direto, pelo efeito da hipóxia sobre o músculo liso vascular, afetando um ou mais estágios do processo de acoplamento excitação-contração. A hipóxia aumentaria a permeabilidade da membrana plasmática ao influxo de cálcio, elevando sua concentração ao nível de desencadeamento do processo contrátil.

A inervação simpática motora não parece necessária à resposta pressórica vascular do pulmão adulto sob hipóxia.

Admite-se que as pequenas artérias, ou artérias pulmonares sejam o sítio principal da resistência vascular aumentada durante a hipóxia, com um componente contributivo subsidiário por parte das pequenas veias pulmonares.

O músculo liso vascular pulmonar pode ser afetado pela redução da liberação de oxigênio (fluxo e conteúdo de oxigênio) em suas duas fontes, a ventilação e a circulação, ou seja, pela redução da pressão parcial alveolar de oxigênio (P O ) e da pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto. A tensão de oxigênio alveolar parece ser o principal determinante fisiológico do tônus arteriolar pulmonar mas a tensão de oxigênio do sangue venoso misto, circulando no lado arterial da circulação pulmonar, exerce ação vasomotora nas arteríolas, em condições de hipoxemia.

A hipercapnia não parece ter efeito isolado significativo sobre a circulação pulmonar do homem, mas a acidemia freqüentemente resultante potencializa o efeito da hipóxia, enquanto a alcalemia se opõe ao efeito vasoconstritor.

Durante a hipóxia crônica, como ocorre em grandes altitudes, a camada muscular lisa dos vasos pulmonares é hipertrofiada, com aumento da espessura da parede arterial, verificando-se ainda extensão da camada muscular às artérias periféricas, nas quais não está normalmente presente. O tônus muscular mantém-se aumentando, com elevação persistente da resistência vascular e da pressão arterial pulmonares.

O oxigênio relaxa a vasoconstrição pulmonar hipóxica. A resposta pulmonar à hipóxia e à oferta de oxigênio é muito mais pronta que a resposta sistêmica.

### **Os bloqueadores do influxo de cálcio na inibição da vasoconstrição hipóxica <sup>3-6</sup>.**

O papel do cálcio ionizado no processo de contração muscular e as hipóteses sobre o mecanismo de ação da hipóxia na produção da vasoconstrição arterial pulmonar envolvendo direta e/ou indiretamente a elevação sarcoplásmica do íon cálcio, levaram à seguinte proposição: se o mecanismo depende do influxo de cálcio extracelular, então a resposta contrátil à hipóxida poderia ser eficientemente inibida por

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, UFRS. Pesquisador-Bolsista do CNP. \*\*Professor-Adjunto do Departamento de Medicina Interna. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, UFRGS.

agentes que reduzissem a permeabilidade da membrana ao íon, e impedissem o desencadeamento do acoplamento excitação-contrção.

No músculo liso vascular, como já foi visto, o acoplamento excitação-contrção é subdividido em: a) acoplamento eletromecânico, no qual o influxo de cálcio está associado com alterações do potencial de membrana; b) acoplamento farmacomecânico, no qual o influxo do cálcio é mediado por ligação com receptores. O mecanismo operado por receptores é o mecanismo primário para aumentar o cálcio intracelular, resultando em vasoconstrição.

Ocorre relaxação quando a desfosforilação da miosina mediada pela fosfatase predomina sobre a reação de fosforilação mediada pela miosino-cinase. A atividade da miosino-cinase diminui quando o complexo cálcio clamodulina-miosino-cinase é dissociado pela redução do cálcio sarcoplasmico.

Os bloqueadores do influxo de cálcio constituem uma classe de drogas cardiovasculares que diminuem a concentração intracelular de cálcio ionizado. O verapamil parece inibir a cinética do cálcio através dos canais operados por receptores. A nifedipina e o diltiazem alterariam a condutância total do cálcio. O diltiazem parece estimular a bomba sódio-potássio com o reduzido sódio intracelular dirigindo passivamente o intercâmbio sódio-cálcio. A nifedipina também produz uma descarga adrenérgica reflexa, o que poderia aumentar sua potência farmacológica, com conseqüências sobre a vasculatura pulmonar.

Os bloqueadores do influxo de cálcio atuam de maneira semelhante àquela em que se eliminariam os íons cálcio do meio intracelular, conduzindo à inativação da ATPase, ao deficit de desdobramento do trifosfato de adenosina (ATP) e à redução da produção de energia para o processo de contração.

**Investigações experimentais** - McMurtry e Col.<sup>7</sup>, obtiveram inibição da vasoconstrição pulmonar hipóxica pelo verapamil, em pulmões de ratos isolados e perfundidos com sangue. A inibição da resposta pressórica à hipóxica alveolar (25% de 0) pelo verapamil. ( $2 \times 10^{-5}$  a  $2 \times 10^{-1}$  MM) contrastou com a resposta pressórica provocada pelos vasoconstritores humorais, angiotensina II (0,5 - 1 µg) e prostaglandina F<sub>2α</sub> (10 µg). A resposta pressórica à hipóxica não foi inibida por antagonista competitivo da angiotensina II, nem por inibidor da síntese de prostaglandinas, o que sugeriu que esses vasoconstritores humorais não estavam envolvidos no mecanismo hipóxico.

A ordem de suscetibilidade da resposta pressórica pulmonar à inibição pelo verapamil foi: hipóxica > angiotensina II > prostaglandina F<sub>2α</sub>, sugerindo que o mecanismo hipóxico era criticamente dependente do influxo transmembrana do cálcio extracelular.

Kennedy e col.<sup>8</sup> objetivaram determinar se a nifedipina inibiria local ou reflexamente a hipertensão pulmonar hipóxica, investigando a capacidade de doses crescentes da droga em reverter a resposta

pulmonar hipóxica. Foi avaliado o efeito da nifedipina sobre a relação entre a pressão arterial pulmonar e o fluxo sanguíneo pulmonar durante hiperóxica (P O<sub>2</sub> 200 mmHg) e hipóxica (P O<sub>2</sub> 50 mmHg) em pulmões<sup>1</sup> dérvados de porcos, ventilados e perfundidos "in situ" com o próprio sangue do animal. Dez pulmões foram ventilados (controles = 5, nifedipina = 5) com períodos alternados de 15 minutos de hiperóxica e hipóxica. A hipóxica desviou a curva da relação pressão/fluxo para a direita e diminuiu sua inclinação, indicando vasoconstrição. A nifedipina, dada em doses de 0,1, 1,0 e 10 µg/kg, em injeção direta na artéria pulmonar, causou redução dose-dependente da vasoconstrição pulmonar hipóxica, com diferenças altamente significativas do grupo controle. Em doses de 1 µg/kg, houve inibição de cerca de 50% da resposta hipóxica, enquanto que em doses de 10 µg/kg, ocorreu inibição quase completa.

Young e col.<sup>9</sup> estudaram comparativamente os efeitos da nifedipina, verapamil e diltiazem na hipertensão pulmonar experimental.

Os efeitos desses três agentes foram comparados em 3 grupos de cães anestesiados (n = 6 em cada grupo). Foram registrados os valores de variáveis hemodinâmicas em normóxica antes e depois de doses crescentes de cada droga: dose baixa ( $5 \times 10^{-8}$  M/kg), média ( $10^{-7}$  M/kg) e alta ( $10^{-6}$  M/kg), administradas por via endovenosa periférica em 2 minutos. Mediuse, adicionalmente o efeito dessas doses sobre as respostas pulmonares pressóricas à hipóxica (F.O 12%) e à prostaglandina F<sub>2α</sub> (5µg/kg/min, via EV).<sup>2</sup>

Durante normóxica, doses altas de nifedipina e verapamil diminuíram a pressão aórtica média e a resistência vascular sistêmica, enquanto aumentaram o débito cardíaco em todos os cães (p < 0,01). A resistência vascular pulmonar, entretanto permaneceu inalterada. Doses altas de diltiazem não alteraram significativamente o débito cardíaco ou a resistência vascular pulmonar.

Durante hipertensão pulmonar hipóxica aguda, o verapamil diminuiu o DC em 30% (p < 0,01) sem alterar apreciavelmente a pressão pulmonar média. A RVP aumentou ligeiramente. A nifedipina diminuiu a resistência vascular pulmonar hipóxica aos valores de normóxica (p < 0 01). O DC aumentou 71%, enquanto a pAP permaneceu inalterada. O diltiazem não produziu alterações nas variáveis hemodinâmicas induzidas pela hipóxica.

Os efeitos das três drogas durante a vasoconstrição pulmonar aguda induzida pela prostaglandina foram similares àqueles observados sob regime de hipóxica.

De um modo geral, os vasodilatadores usados na hipertensão pulmonar de recém-nascidos não melhora o fluxo sanguíneo pulmonar e o intercâmbio de gases<sup>10</sup>.

Redding e col.<sup>11</sup>, estudaram os efeitos hemodinâmicos agudos da nifedipina em leitões recém-nascidos, não anestesiados, para testar a hipótese de que a

nifedipina atenuaria a vasoconstrição pulmonar associada com a hipóxia alveolar em animais recém-nascidos.

Foram realizadas mensurações hemodinâmicas e de gases arteriais em 24 leitões, com  $10 \pm 3$  dias de vida, submetidos a cateterismo, enquanto respiravam ar ambiente e uma mistura de 12% O<sub>2</sub> + 4% CO<sub>2</sub> e 84% N<sub>2</sub>. Treze leitões foram submetidos a infusões de 15 a 40  $\mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1}$  de nifedipina, antes da hipóxia, para testar a inibição da vasoconstrição pulmonar à hipóxia. Em 7 animais, a nifedipina foi administrada após a instalação da hipóxia, para testar a capacidade da droga em reduzir a vasoconstrição hipóxica estabelecida. Durante a normóxia, a nifedipina aumentou significativamente a frequência cardíaca em  $56 \pm 28\%$  e o débito cardíaco  $48 \pm 45\%$  e diminuiu a pAS em  $11 \pm 7\%$  e a resistência vascular sistêmica (RVS) em  $37 \pm 18\%$ , em comparação com os valores pré tratamento. A pAP aumentou em  $28 \pm 21\%$ , após a administração de nifedipina enquanto a resistência vascular pulmonar permaneceu inalterada.

Durante a hipóxia a nifedipina não reduziu a pressão pulmonar comparada com os valores prétratamento, mas atenuou a elevação da resistência vascular pulmonar associada à hipóxia em 45 a 99%, de maneira dose-dependente.

A nifedipina reduziu as alterações de resistência vascular pulmonar (RVP) e da RVS associadas à hipóxia, nas mesmas proporções ( $30 \pm 4\%$  e  $35 \pm 3\%$ , respectivamente). Sob normóxia, a droga reduziu preferentemente a resistência vascular sistêmica.

Investigações clínicas com a nifedipina - Klugman e col.<sup>12</sup> avaliaram o efeito da nifedipina em 9 pacientes com hipertensão pulmonar crônica, 5 dos quais com doença pulmonar obstrutiva crônica, 2 com complexo de Eisenmenger, 1 com estenose mitral, e 1 com hipertensão pulmonar primária.

Trinta minutos após uma dose sublingual de 20 mg de nifedipina, houve queda da RVP de  $960 \pm 615$  para  $596 \pm 289$ , queda da RVS de  $1381 \pm 968$  para  $837 \pm 481$  e aumento do índice cardíaco de  $3,5 \pm 1,2$  para  $4,5 \pm 1,2$  l/min/m<sup>2</sup>. Não houve alterações significativas da frequência cardíaca e da saturação arterial.

Simonneau e col.<sup>13</sup> estudaram a inibição da vasoconstrição pulmonar hipóxica pela nifedipina em 13 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência respiratória aguda, com P O<sub>2</sub> inferior a 50 mmHg, em ar ambiente. Sete pacientes receberam 20 mg sublinguais de nifedipina respirando ar ambiente, 6 pacientes foram avaliados com inalação de oxigênio (P O<sub>2</sub> média de  $277 \pm 55$  mmHg) e a seguir com nifedipina e inalação de oxigênio. Uma hora após a administração de nifedipina em ar ambiente, a pAP reduziu-se, em média de  $38 \pm 4$  para  $31 \pm 4$  (p < 0,001). A pressão capilar pulmonar em cunha não se alterou significativamente. A diferença entre a pressão pulmonar média e a pressão capilar caiu de  $31 \pm 3$  para  $24 \pm 2$  mmHg (p < 0,001).

A RVP reduziu-se em todos os pacientes (média de  $5 \pm 0,5$  para  $3,4 \pm 0,4$  mmHg/l/min). Em 11 pacientes, houve aumento do débito cardíaco: média de  $7,0 \pm 0,5$  para  $7,8 \pm 0,5$  l/min.

A redução da resistência pulmonar correlacionou inversamente com a pressão arterial de oxigênio controle (r = 0,65, p < 0,01). As quedas da pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar foram da mesma magnitude com a nifedipina, com oxigênio e com oxigênio mais nifedipina, não se observando o efeito vasodilatador da droga quando o tônus inicial do vaso pulmonar estava baixo. A pressão de oxigênio no sangue arterial reduziu-se levemente no grupo da nifedipina em ar ambiente, mas a pressão de oxigênio do sangue venoso misto não se alterou, indicando o efeito compensador da elevação do débito cardíaco.

A RVS reduziu-se de  $11,8 \pm 1$  mmHg/l/min e a pAS baixou de  $82 \pm 6$  para  $69 \pm 5$  mmHg. A pressão de impulsão através do leito vascular pulmonar, no grupo da nifedipina, reduziu-se de  $38 \pm 5$  para  $27 \pm 5$  mmHg (p < 0.001).

As reduções das variáveis hemodinâmicas induzidas pela nifedipina (pressão pulmonar, resistência vascular pulmonar e pressão de impulsão através do leito vascular pulmonar) foram máximas na primeira hora após a administração e, então, retornaram gradualmente aos níveis-controle dentro de 4 horas. O débito cardíaco, que aumentou significativamente após a nifedipina, mantinha-se elevado, acima dos valores-controle, 4 horas após a administração da droga.

Naeije e Col.<sup>14</sup> estudaram os efeitos dos vasodilatadores sobre a vasoconstrição pulmonar hipóxica em 23 homens normais submetidos à hipóxia inspiratória aguda. Foram avaliados os efeitos sobre variáveis hemodinâmicas e gases sanguíneos, da nitroglicerina endovenosa, do nitroprussiato endovenoso e da nifedipina sublingual, em doses usualmente empregadas na prática clínica, em condições de normóxia e hipóxia inspiratória aguda. A inalação da atmosfera hipóxica produziu vasoconstrição em todos os indivíduos.

A infusão contínua de nitroglicerina não influenciou a resposta da pressão pulmonar enquanto a infusão contínua de nitroprussiato e a nifedipina via sublingual (20 mg) diminuíram a resposta vasoconstritora, sem aboli-la.

Em todos os indivíduos nos quais a vasoconstrição pulmonar hipóxica foi parcialmente inibida pela administração do vasodilatador, o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio permaneceu significativamente diminuído, sugerindo que a adaptação do tono vascular pulmonar ainda era efetivo na manutenção da relação ventilação-perfusão. Em condições de normóxia e de hipóxia aguda, a nifedipina aumentou significativamente a pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto, como consequência de um acentuado aumento no transporte de oxigênio.

Kastonos e col.<sup>15</sup> trataram 6 pacientes com hipertensão pulmonar hipóxica secundária a pneumopatia obstrutiva crônica, com nifedipina oral. Em dois pacientes com obstrução mais acentuada, ocorreu aumento da resistência vascular pulmonar porque a nifedipina diminuiu a pressão de enchimento ventricular direito e o débito cardíaco. Em 4 outros pacientes, houve redução da pAP de 41 para 34 mmHg, aumento do DC de 5,6 para 6,6 l/min, e diminuição da RVP de 8,7 para 6,6 mmHg/l/min. A liberação de oxigênio elevou-se de 784 para 895 ml por minuto.

Kennedy e col.<sup>16</sup> estudaram o efeito da nifedipina sobre a vasoconstrição pulmonar hipóxica em seis pacientes clinicamente estáveis (5 com pneumopatia obstrutiva crônica e 1 com cifoescoliose). A média do volume expiratório forçado no primeiro segundo era  $0,69 \pm 0,2$  litros e a P O<sub>2</sub> média era  $49 \pm 7$  mmHg, em ar ambiente. Os pacientes foram estudados em repouso e durante exercício em bicicleta, posição supina, em carga de 25 watts, respirando ar ambiente, ou com suplementação de oxigênio de baixo fluxo. Comparada com placebo, uma dose oral de 40 mg de nifedipina diminuiu a RVP em 26%, em repouso e em 44%, durante o exercício, com respiração do ar ambiente. Quando os pacientes respiraram oxigênio a baixos fluxos, a nifedipina produziu uma redução adicional da RVP de 18%, em repouso e de 27%, durante exercício.

Uma complicação potencial da terapia vasodilatadora em pacientes com pneumopatia é o eventual agravamento da hipoxemia, em consequência da perda da regulação hipóxica sobre a circulação pulmonar. Melot e col.<sup>17</sup> estudaram seis pacientes com hipertensão pulmonar secundária a pneumopatia obstrutiva crônica. Uma hora após a administração sublingual de 20 mg de nifedipina, a RVS reduziu-se em 36% e a pO<sub>2</sub> em 16%, caracterizando ocorrência de vasodilatação sistêmica. O IC aumentou em 29%. A RVP diminuiu em 28%, sem que houvesse alteração na pressão arterial média. A P O<sub>2</sub> diminuiu de  $52 \pm 4$  para  $47 \pm 3$  mmHg, tendo havido redistribuição do fluxo dentro do pulmão.

### Comentários

Hipóxia é causa bem definida de hipertensão arterial pulmonar e de hipertrofia ventricular direita. A hipertensão pulmonar desenvolve-se porque a vasoconstrição de longa duração produzida pela hipóxia causa hipertrofia muscular das artérias e arteríolas pulmonares. A correção da hipóxia alveolar e da hipoxemia arterial podem reverter o quadro.

A constatação de que a vasoconstrição hipóxica requer o influxo de cálcio propiciou o emprego de drogas bloqueadoras do acúmulo sarcoplásmico de cálcio na inibição da vasoconstrição. Estudos experimentais têm demonstrado que a nifedipina é um vasodilatador que atua também nos pulmões, e que

é um potente inibidor da resposta pulmonar à hipoxia, independente da descarga adrenérgica. Sua ação sobre a circulação pulmonar parece mais efetiva que a de outros bloqueadores de cálcio. A discreta hipoxemia determinada pela nifedipina expressa uma inibição parcial da vasoconstrição hipóxica.

No manejo clínico da hipertensão pulmonar de qualquer etiologia, a resposta ideal à terapia é a redução da pressão da artéria pulmonar e a elevação do débito cardíaco a níveis normais. A redução da resistência vascular pulmonar pela nifedipina, durante hipóxia, está mais relacionada ao aumento do débito cardíaco do que à redução das pressões da artéria pulmonar.

Um efeito deletério potencial dos vasodiladores é a redução da oxigenação arterial, atribuída à deterioração da relação ventilação-perfusão, decorrente do prejuízo da regulação hipóxica da circulação pulmonar. A nifedipina, em doses hemodinamicamente efetivas, não reduz importantemente a saturação arterial e, pelo aumento do débito cardíaco, amplia a oferta de oxigênio aos tecidos e a pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto. Outro efeito indesejável dos vasodiladores sobre a hipertensão arterial pulmonar, nas pneumopatias obstrutivas com vasodilatação sistêmica predominante, seria a redução do fluxo coronário para o ventrículo direito hipertrofiado, com disfunção ventricular direita e isquemia sinoatrial aumentando o risco de arritmias.

A nifedipina exerce efeito adicional sobre a redução da resistência vascular pulmonar quando associada à oxigenoterapia de baixos fluxos. Os efeitos clínicos agudos e a médio prazo têm sido favoráveis, com melhora dos sintomas decorrentes do baixo débito cardíaco. Mas como o aumento do rendimento cardíaco sem redução concomitante da pressão pulmonar acarreta uma sobrecarga de trabalho do ventrículo direito, não existem evidências de que esses efeitos sejam benéficos a longo prazo.

### REFERÊNCIAS

1. Bohr, D. F. - The pulmonary hypoxic response. State of the field. *Chest*, 71: 244.
2. Fishman, A. P. - Hypoxic on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ. Res.* 38: 221, 1976.
3. Adelstein, R. S.; Hathaway, D. R. - Role of calcium and cyclic adenosine 3': 5' monophosphate in regulating smooth muscle contraction. Mechanisms of excitation-contraction coupling in smooth muscle. *Am. J. Cardiol.* 783, 1979.
4. Zelis, R.; Flaim, S. F. - "Calcium influx blockers" and vascular smooth muscle: do we really understand the mechanisms? *Ann. Intern. Med.* 94: 124, 1981.
5. Somlyo, A. P. - Excitation-contraction coupling in vertebrate smooth muscle; correlation of ultrastructure with function. *Physiologist*, 15: 338, 1972.
6. Bohr, D. F. - vascular smooth muscle updated. *Circ. Res.* 32: 665, 1973.
7. McMurtry, I. F.; Davidson, A. B.; Reeves, J. T.; Groover, R. F. - Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat *Circ. Res.* 38: 99, 1976.
8. Kennedy, T.; Summer, W. - Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *Am. J. Cardiol.* 50: 864, 1982.
9. Young, T. H.; Lundquist, L. J.; Chesler, E.; Weir, E. K. - Comparative effects of nifedipine, verapamil, and diltiazem on

- experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 51,195.1983.
10. Tripp, M. E.; Drummond, W. H.; Heymann, M. A.; Rudolph, A. M. - Haemodynamic effects of pulmonary arterial infusion of vasodilators in newborn. *Pediatr. Res.* 14: 1311, 1980.
  11. Redding, G. J.; Tuck, R.; Escourrou, P. - Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in awake piglets. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129: 785, 1984.
  12. Klugmann, S.; Floretti, P.; Camerini, F. - Acute haemodynamic effects of nifedipine in pulmonary hypertension (abst.). *Circulation*, 62: III-134, 1980.
  13. Simonneau, G.; Escourrou, P.; Duroux, P.; Lockhart - Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N. Eng. J. Med.* 304: 1582, 1981.
  14. Naeije, R.; Mélot, C.; Mols, P.; Hallemans, R. - Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man. *Chest*, 82: 404, 1982.
  15. Kastonos, N.; Estopa, R.; Rodrigues-Roisin, R. et al. - Vasodilators in pulmonary hypertension (letter). *N. Eng. J. Med.* 307: 1215, 1982.
  16. Kennedy, T.; Michael, J.; Huang, C. K. et al. - Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease (to be published), citado in Kennedy, T. B., Michael, J. R., Summer, W. - Calcium channel blockers in hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Med.* 78 (suppl. 2B): 18, 1985.
  17. Melot, C.; Hallemans, R.; Naeije, R.; Mols, P.; Lejeune, P. - Deleterious effects of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130: 612, 1984.