

## EFEITOS DO CAPTOPRIL NA HEMODINÂMICA, NAS TROCAS GASOSAS E NA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO EM PORTADORES DE HIPERTENSÃO PULMONAR SECUNDÁRIA A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

CARLOS EDUARDO PAITL\*, LUIZ EDUARDO NERY\*\*, HELIO ROMALDINI\*\*,  
JOÃO LOURENÇO VILLARI HERRMANN\*\*\*, OSCAR PIMENTEL PORTUGAL\*\*\*\*  
MANUEL LOPES DOS SANTOS\*\*\*\*\*, EULÓGIO EMILIO MARTINEZ FILHO\*\*\*\*\*

*Captopril, um potente inibidor da enzima convertora da angiotensina, foi utilizado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (média dos volumes expiratórios forçados no 1º segundo—VEFI = 0,73 L) e hipertensão pulmonar (média de pressão de artéria pulmonar—PAP = 41,3 mmHg). Na primeira fase da investigação, realizou-se teste de esforço por incrementos de carga, em cicloergômetro, até o limite de tolerância dos pacientes. Este estudo foi caracterizado como duplo-cego, cruzado e aleatório, onde os indivíduos receberam por via oral, placebo (Pl) ou captopril (Cp) 25 mg, em dias diferentes.*

*Na segunda fase, os pacientes foram submetidos a estudo hemodinâmico e gasimétrico (arterial e venoso misto) na posição supina, antes, 60 min após administração de placebo e imediatamente após o exercício (movimentos de pedalar com os membros inferiores). Após 30 min de descanso, o mesmo protocolo foi repetido substituindo-se o placebo por captopril 25 mg.*

*Na avaliação metabólica (cicloergométrica), o captopril aumentou significativamente o consumo máximo de oxigênio (média do consumo de O<sub>2</sub> no exercício máximo-V02 max, Cp = 0,81 l/min vs. Pl = 0,73*

*l/min) e isto esteve associado a uma menor frequência cardíaca e maior pulso de O<sub>2</sub> no exercício máximo.*

*No estudo hemodinâmico, os valores médios da PAP e RVP no repouso e com captopril foram similares aos obtidos com placebo, porém no exercício, estes valores foram significativamente menores quando os pacientes receberam captopril (PAP, Cp = 41,3 vs. Pl = 51,2 mmHg; RVP, Cp = 278 vs. Pl = 392 din.s. cm<sup>-5</sup>). Estes resultados foram associados a manifestações sistêmicas semelhantes, mas com efeitos mais pronunciados ao nível da circulação pulmonar (menor relação resistência vascular pulmonar/sistêmica no exercício com captopril).*

*O índice cardíaco, o transporte de O<sub>2</sub> sistêmico e os gases sanguíneos arterial e venoso misto, com captopril, foram semelhantes ao placebo tanto no repouso como no exercício.*

*Desta forma, concluímos que o captopril aumentou ou preservou a tolerância ao exercício da maioria dos pacientes com DPOC e hipertensão pulmonar. Estes efeitos estiveram associados a preservação hemodinâmica e das trocas gasosas, e aos menores valores da pressão da artéria pulmonar e da resistência vascular pulmonar durante o exercício após captopril, em relação ao placebo.*

Arq. Bras. Cardiol. 52/2: 59-67—Fevereiro 1988

As doenças cardíacas e pulmonares concomitantes são freqüentes. Desta forma, torna-se difícil demonstrar a contribuição relativa das alterações fisiopatológicas de cada uma, para limitar a tolerância ao exercício.

O conhecimento dos mecanismos responsáveis pela limitação física nos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), permite planejar tratamento e reabilitação em bases fisiopatológicas sólidas. Estes pacientes apresentam limitação ao exercício,

Trabalho realizado nas Disciplinas de Cardiologia e Pneumologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM)  
Trabalho parcialmente subsidiado pela FAPESP e CNPq.

\* Professor Adjunto da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da UFMS.

\*\* Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da EPM.

\*\*\* Professor Adjunto da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da EPM.

\*\*\*\* Professor Adjunto e Chefe do serviço de Hemodinâmica da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da EPM.

\*\*\*\*\* Professor Titular e Chefe da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da EPM.

\*\*\*\*\* Professor Adjunto e Chefe da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da EPM.

não só em decorrência de alterações da mecânica respiratória e das trocas gasosas pulmonares<sup>1-3</sup>, mas também pelas alterações cardiocirculatórias.

A limitação de causa cardiovascular ao exercício nos portadores de DPOC motivou vários estudos utilizando diferentes vasodilatadores, no sentido de melhorar o desempenho físico desses pacientes, com resultados não uniformes<sup>4-7</sup>.

O captopril, inibidor competitivo da enzima conversora da angiotensina I<sup>8</sup>, tem sido utilizado como medicação vasodilatadora em pacientes com hipertensão pulmonar primária, porém, somente nos últimos anos, surgiram relatos iniciais de seu uso na DPOC.

Em 1984, Martinez e Col<sup>9</sup>, empregando captopril (50 mg) em 15 pacientes com hipertensão pulmonar secundária a DPOC, concluíram que o captopril promoveu vasodilatação pulmonar sem interferir no transporte dos gases sanguíneos.

Burke e col em 1985<sup>10</sup>, estudando 5 pacientes com hipertensão pulmonar secundária a DPOC, submetidos a oxigenioterapia prolongada, demonstraram que o captopril (75 mg/dia), administrado durante três dias, proporcionou redução da pressão da artéria pulmonar, da resistência vascular pulmonar e aumento do débito cardíaco. Porém Powles e col<sup>11</sup> no transcorrer desse mesmo ano, submeteram 7 pacientes portadores de DPOC a um estudo duplo-cego, utilizando diltiazem (30 mg), dinitrato de isosorbida (20 mg), captopril (25 mg) e placebo; e não observaram modificações na resistência vascular pulmonar, tanto no repouso como no exercício, com nenhuma das drogas testadas.

Resultados semelhantes foram obtidos por Zielinski e col<sup>12</sup> em pacientes com DPOC e hipertensão pulmonar que receberam captopril (25 mg) e placebo durante o repouso.

Em 1986, Pison e Col<sup>13</sup>, empregando captopril em 11 portadores de DPOC, durante 8 semanas consecutivas, verificaram que, em baixas dosagens (12,5 mg 3x ao dia) e associado a oxigenioterapia com baixo fluxo, a droga produziu melhora na hemodinâmica pulmonar desses pacientes durante o exercício.

Os relatos sobre os efeitos do captopril na DPOC são recentes e controversos. Desta forma, propusmo-nos a estudar a ação deste fármaco na hemodinâmica pulmonar e sistêmica, trocas gasosas pulmonares e na capacidade de exercício de pacientes com "cor pulmonale" secundário a DPOC.

Nossa hipótese considera que, se os pacientes estudados apresentarem algum grau de limitação cardiovascular ao exercício e se o captopril exercer sua ação vasodilatadora predominantemente ao nível da **circulação pulmonar, preservando as** trocas gasosas pulmonares e o transporte de oxigênio sistêmico, a utilização deste fármaco torna-se-á benéfica, proporcionando um aumento da capacidade de exercício nos portadores de DPOC.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram selecionados 12 pacientes portadores de DPOC e de sinais clínicos ou laboratoriais de "cor pulmonale". O diagnóstico foi realizado por meio de exames clínico, radiológico, eletrocardiográfico e provas de função pulmonar.

Para a participação no estudo, os pacientes encontravam-se em fase estável da doença, com hipoxemia [pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>) menor que 60 mmHg] e sem alteração da dinâmica brônquica [variação menor que 20% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF) em um teste com bronco dilatador beta 2 adrenérgico], realizado previamente. Foram excluídos os portadores de cardiopatia isquêmica, valvopatia e de alteração física ou clínica que interferisse no desempenho do exercício.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Controle Ético de Pesquisas Clínicas da Escola Paulista de Medicina. Foi obtida autorização do paciente antes dos testes, tendo sido explicado detalhadamente os riscos e possíveis benefícios do experimento.

Dos 12 pacientes selecionados, um apresentou hipotensão arterial e sudorese após o uso do captopril; e outro, arritmia supraventricular com o exercício, independente do captopril, sendo ambos excluídos do protocolo.

Dos 10 pacientes estudados, apenas um pertencia ao sexo feminino. As idades variavam de 37 a 63 anos ( $\bar{x} = 51 \pm 8$  anos), as alturas de 1,46 a 1,73  $\bar{x} = 1,62 \pm 0,07$ m), os pesos de 43,5 a 91,0 kg ( $\bar{x} = 57,5 \pm 15,0$  kg) e a superfície corpórea, calculada por intermédio do nomograma de DuBois, 1,32 a 2,06 m<sup>2</sup> ( $\bar{x} = 1,62 \pm 0,21$  m<sup>2</sup>).

O estudo desenvolveu-se nas fases A e B.

Fase A: realizada no Laboratório de Pesquisas Clínicas da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina e constituiu-se de estudo duplo-cego, cruzado e casual, onde os pacientes receberam por via oral (VO), através de sorteio, em dias diferentes, captopril 25 mg (Cp) ou placebo (P1). Aos 15, 30, 45 e 60 min após a administração do Cp ou P1, com o paciente em posição sentada foram obtidos traçados eletrocardiográficos, verificadas a frequência cardíaca e a pressão arterial em membro superior direito.

Sessenta min após a ingestão do Cp ou P1, os pacientes eram submetidos a teste de esforço, em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (FUNBEC, modelo 455), modificado para proporcionar incrementos contínuos de cargas entre zero e trezentos Watts. As cargas tiveram duração de um minuto cada, com velocidade de 60 ciclos por min, iniciando-se por carga livre (zero Watt) e sucessivamente aumentadas (incrementos variáveis de 5 a 10 Watt) até o limite de tolerância do paciente.

Para a colheita de ar expirado o paciente usava um prendedor nasal e respirava através de uma válvula bidirecional de baixa resistência (RUDOLF 2700)

com espaço morto de 90 ml. Esta era, então, conectada a um balão de neoprene-látex, por meio de um tubo corrugado. As frações de oxigênio ( $\overline{F\bar{E}O_2}$ ) e de gás carbônico ( $\overline{F\bar{E}CO_2}$ ) no ar expirado misto foram obtidas em analisadores de oxigênio (Beckman C1) e de gás carbônico (Beckman LB1). A medida do volume de ar expirado foi obtida por meio da passagem do gás do balão para um gasômetro de Tissot com capacidade de 120 litros.

No repouso e no exercício máximo foram obtidas as seguintes variáveis, utilizando-se equações tradicionais<sup>3,14-16</sup>: ventilação pulmonar (VE), consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), consumo de oxigênio máximo em relação ao previsto ( $VO_2 \text{ max/prev}$ ), equivalente ventilatório para oxigênio ( $EqO_2$ ), frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica (PS) e diastólica (PD), pulso de oxigênio (pulso O<sub>2</sub>), carga máxima atingida (CM) e a relação entre volume minuto expiratório máximo e ventilação voluntária máxima ( $VEmax/VVM$ ).

Antes da ingestão da droga ou placebo e após o teste de esforço, os pacientes foram submetidos a uma avaliação funcional cardiorrespiratória, por meio da espirometria e da eletrocardiografia.

O estudo espirométrico consistiu nas determinações da capacidade vital (CV), capacidade vital forçada (CVF), ventilação voluntária máxima (VVM), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), volume residual (VR) e capacidade pulmonar total (CPT).

Para os registros da CVF e VVM foi utilizado um espirômetro de marca Godart com campânula de 9 litros de capacidade e inscrição indireta. A realização dos testes, seguiu a padronização do Laboratório de Função Pulmonar da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina. Calculamos também os valores percentuais em relação ao previsto da CVF, VEF1 e da VVM utilizando-se as equações de Morris<sup>17</sup> e Goldman & Becklake<sup>18</sup>.

Para a medida do VR, foi utilizado um espirômetro de marca Collins com campânula de 7 litros de capacidade e inscrição indireta.

A CPT foi calculada somando-se a CV ao VR. Calculamos também os valores percentuais em relação ao previsto da CPT<sup>19</sup>.

Todas as medidas espirométricas, obtidas dos traçados, foram corrigidas para BTPS (condições de temperatura corporal, pressão ambiente e saturado de vapor d'água).

Fase B: Decorridos um período de 3 a 7 dias após a realização dos testes de esforço com captopril e placebo, os pacientes eram encaminhados ao Laboratório de Hemodinâmica da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina e então submetidos a cateterismo cardíaco direito e arterial periférico. O estudo hemodinâmico foi realizado utilizando-se equipamento Cinepulse Médio 550 (Phillips). Os dados de pressão foram registrados no polígrafo VR-6 (Electronics for Medicine, Inc).

O débito cardíaco foi determinado por termodiluição, utilizando-se cateter de Swan-Ganz (modelo

93 a 131-7F) e debitômetro de Edwards Laboratories (modelo 9520).

Os registros das curvas de pressão, a determinação do débito cardíaco e as dosagens gasimétricas foram realizados em repouso (pré e 60 min após a administração de placebo via oral) e imediatamente após o exercício (movimento de pedalar suportando as pernas durante um minuto), permanecendo o paciente em decúbito dorsal. As colheitas de sangue venoso misto para a determinação das atividades de renina plasmática e da enzima conversora de angiotensina I foram realizadas previamente e aos 60 min pós-placebo, em repouso. Trinta min após a colheita desses dados, foi repetida a mesma seqüência, substituindo-se o placebo pelo captopril.

O estudo hemodinâmico e das trocas gasosas consistiu na determinação da frequência cardíaca (FC) pressão arterial média sistêmica (PAS), pressões médias capilar pulmonar (PCAP), da artéria pulmonar (PAP) e do átrio direito (PAD).

A resistência vascular sistêmica (RVS), resistência vascular pulmonar (RVP), índice cardíaco (IC) e índice sistólico (IS) foram determinados pelas equações<sup>20</sup>:  $RVS = \frac{(PAS - PAD)}{Q} \times 80$ ;  $RVP = \frac{(PAP - PCAP)}{Q} \times 80$ ;  $IC = Q \times SC^{-1}$ ;  $IS = x \times FC^{-1}$ : onde 80 = constante de conversão para o sistema CGS e SC = superfície corpórea. Calculamos também a relação entre a resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica ( $RVP/RVS$ )<sup>10</sup>.

O índice de transporte de oxigênio sistêmico ( $ITO_2$ S) foi calculado pela equação<sup>3</sup>:  $ITO_2 = IC \times CaO_2$ , onde:  $CaO_2$  = conteúdo de oxigênio do sangue arterial.

A pressão parcial de oxigênio do sangue arterial ( $PaO_2$ ), pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto ( $PvO_2$ ) e a pressão parcial de gás carbônico do sangue arterial ( $PaCO_2$ ) foram determinadas utilizando-se o analisador de pH e gases sanguíneos Instrumentations Laboratory<sup>213</sup>.

A hemoglobina (Hb) foi determinada pelo fotocolorímetro (Coleman Junior II) e o hematócrito (Htc) pelo método micrométrico. As porcentagens de saturação da hemoglobina pelo oxigênio do sangue arterial ( $SaO_2$ ) e do sangue venoso misto ( $SvO_2$ ) foram extrapoladas no nomograma de Severinghaus<sup>20</sup>, relacionando-se o pH com a pressão parcial de oxigênio.

A seguir, utilizando-se as equações habituais<sup>14-19</sup> calculamos: a pressão parcial de oxigênio no gás alveolar ( $PAO_2$ ), diferença alveolo-arterial das pressões parciais de oxigênio [ $P(A-a)O_2$ ], diferença de conteúdo arteriovenoso de oxigênio [ $C(a-v)O_2$ ] e diferença de bases (DB), nas várias etapas do estudo.

A atividade de renina plasmática (RP) foi determinada pelo método radioimunológico<sup>21</sup> e a atividade da enzima conversora de angiotensina I (ECA), pelo método fluorimétrico<sup>22</sup>.

A natureza dos dados sugeriu a aplicação dos seguintes testes estatísticos: a) análise de variância para postos de Friedman, que quando significativo, foi complementada com o teste de comparações múlti-

plas: b) teste de Wilcoxon para amostras pareadas e c) coeficiente de correlação de Spearman<sup>22-24</sup>. Em todos os casos fixamos em 0,05 ou 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade e assinalamos com um asterisco os valores significantes.

## RESULTADOS

**Função pulmonar**—A análise estatística não detectou diferenças significantes entre os períodos pré e pós-placebo o mesmo se verificando em relação ao captopril. Da mesma forma, não detectamos diferenças significantes ao compararmos os períodos pré-placebo com pré-captopril e pós-placebo com pós-captopril (tab. I).

**Teste de esforço máximo**—A análise estatística mostrou que os valores do  $VO_2$  max,  $VO_2$  max/prev e pulso  $O_2$  max, obtidos na condição captopril, foram significantemente maiores que os obtidos na condição placebo. Evidenciou também valores da PS significantemente menores na condição captopril, quando comparados com a condição placebo (tab. II).

**TABELA I**—Valores médios da CVF, VEFI, WM e CPT em relação ao previsto, obtidos nos períodos pré e pós-placebo e pré e pós captopril

Variáveis n = 10	Placebo		Captopril	
	pré	pós	pré	pós
% CVF	50	53	55	57
% VEFI	25	28	27	27
% VVM	33	34	29	31
% CPT	100	—	101	—

CVF — capacidade vital forçada; VEF, — volume expiratório forçado no primeiro segundo; VVM — ventilação voluntária máxima; CPT — capacidade pulmonar total.

**TABELA II**—Valores médios do VE max, VE max/VVM,  $VO_2$  max,  $VO_2$  max/prev, Eq  $O_2$  max, FC max, FC max/prev, Pulso  $O_2$  max, PS, PD e CM, obtidos no exercício máximo, nas condições placebo e captopril.

Variáveis n = 10	Placebo	Captopril
	médias	médias
VE max (l/min)	27,8 *	29,9
VE max/VVM (%)	93	101
$VO_2$ max (l/min)	0,73	0,81
$VO_2$ max/prev (%)	34 *	38
Eq $O_2$ max	40,9	40,2
FC max (baVmin)	144	140
FC tmax/prev (%)	85	82
Pulso $O_2$ max (ml/bat)	5,19 *	5,90
PS (mmHg)	172 *	159
PD (mmHg)	81	81
CM (Watts)	39	44

\* = diferença significante para  $p < 0,05$  (teste de Wilcoxon). VE—ventilação pulmonar;  $VO_2$ —consumo de oxigênio, FC—frequência cardíaca; pulso  $O_2$ —pulso de oxigênio; PS—pressão sistólica PD — pressão diastólica; CM—carga máxima; Eq $O_2$ —equivalente ventilatório para oxigênio

**Trocias gasosas pulmonares**—A análise estatística não detectou diferenças significantes entre os três

períodos estudados, tanto na condição placebo como na captopril. Embora os valores da  $PaO_2$  e  $P\bar{V}O_2$  no período pré-captopril, tenham sido estatisticamente diferentes dos obtidos no período pré-placebo, a diferença não apresentou significância fisiológica (tab. III).

**Avaliação hemodinâmica**—Na condição placebo com exercício, o valor médio da RVS foi significantemente menor que o obtido no repouso e os da PAS, PAP, PAD, ITO<sub>2</sub>S e FC significantemente maiores (tab. IV).

A PAS, 60 min pós-captopril, diminuiu significantemente, retornando, no exercício, a valores similares ao período pré-droga. Os valores médios da RVS obtidos 60 min pós captopril e no exercício foram significantemente menores que os do período pré-droga.

**TABELA III**—Valores médios do pH e DB do sangue arterial, Hb,  $PaO_2$ ,  $PVO_2$ ,  $PaO_2$ , P (A-a) $O_2$ , eC (a-v) $O_2$ , obtidos nos períodos pré, pós 60 minutos e no exercício, nas condições placebo e captopril.

Variáveis n = 10	pré		60 minutos		exercício	
	Pl	Cp	Pl	Cp	Pl	Cp
pH	7,36	7,34	7,35	7,37	7,33	7,33
$PaO_2$ (mmHg)	44,1 *	47,8	44,2	46,5	51,2	50,9
$PaCO_2$ (mmHg)	52,6	51,2	52,9	49,3	51,0	49,4
DB (m q/l)	1,1	-0,1	0,6	0,6	-0,9	-0,1
Hb (g%)	16	¾	16	—	16	¾
$P\bar{V}O_2$ (mmHg)	33,5 *	34,6	35,2	35,2	37,3	35,7
P (A-a) $O_2$ (mmHg)	39,0	36,2	38,6	39,9	33,5	35,3
C(a-v) $O_2$ (vol.%)	3,93	3,9	3,13	3,75	3,56	4,11

\* = diferença significante para  $p < 0,05$  (teste de Wilcoxon).  $PaO_2$  — pressão parcial de oxigênio no sangue arterial  $PaCO_2$ —pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; DB — diferença de bases; Hb—taxa de hemoglobina;  $P\bar{V}O_2$ —pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto; P (A-a) $O_2$ —diferença alveolo arterial das pressões parciais do oxigênio; C (a-v) $O_2$ —diferença de conteúdo arteriovenoso de oxigênio Pl—placebo Cp—captopril.

**TABELA IV**—Valores médios da PAS, PCAP, PAP, PAD, RVP, RVS, da relação RVP/RVS, IC, IS, ITO<sub>2</sub>S e da FC obtidos nos períodos pré, pós, 60 minutos e no exercício, nas condições placebo e captopril.

Variáveis n = 10	pré		60 minutos		exercício	
	Pl	Cp	Pl	Cp	Pl	Cp
PAS (mmHg)	92,2	92,4	89,8*	76,5	102,3	91,6
PCAP (mmHg)	14,9	15,3	14,6	15,6	19,2	18,3
PAP (mmHg)	41,3	40,8	39,6	38,2	51,2*	41,7
PAD (mmHg)	12,1	12,1	13,0	12,3	15,7*	13,9
RVP (din.s.cm)	388	373	374	305	392*	278
RVS (din.s.cm)	1229	1258	1183*	912	1129*	936
RVP/RVS	0,35	0,33	0,34	0,36	0,40*	0,32
IC (l/min/m)	3,54	3,48	3,53	3,72	4,16	4,39
IS (ml/bat/m)	37,8	36,6	38,3	42,4	35,2*	40,9
ITO <sub>2</sub> S (ml/min/m)	604	610	601	668	752	793
FC (bat/min)	93	94	92	88	118	107

\* = diferença significante para  $p < 0,05$  (teste de Wilcoxon) PAS—pressão arterial sistólica; Pl—placebo PCAP—pressão do capilar pulmonar PAP—pressão em artérias pulmonar Cp—captopril; PAD—pressão em átrio direito RVP—resistência vascular pulmonar RVS—resistência vascular sistêmica; IC—índice cardíaco IS —índice sistólico; ITO<sub>2</sub>S—índice de transporte de oxigênio sistêmico; FC—frequência cardíaca.

O IC e ITO<sub>2</sub>S com captopril elevaram-se durante o exercício de maneira similar ao placebo, porém os

valores médios do IS obtidos 60 min pós-captopril e no exercício foram significativamente maiores que o placebo.

A FC, na condição captopril, embora tenha se elevado com o exercício, foi significativamente menor que com placebo. Da mesma forma, os valores médios da  $\overline{\text{PAP}}$ ,  $\overline{\text{PAD}}$ , RVP, RVS e da relação RVP/RVS no exercício com captopril foram significativamente menores que os valores obtidos quando os pacientes receberam placebo.

Sistema renina-angiotensina—Os valores da RP, aos 60 min pós-captopril, foram significativamente maiores que os do período pré-captopril (0,69 vs. 1,43 ng/ml/h). Os valores da ECA, aos 60 min pós-captopril, foram significativamente menores que os do período pré-captopril (26,4 vs. 21,0 nmoles/ml/min).

Os valores da RP, aos 60 min pós-captopril, foram significativamente maiores que os obtidos aos 60 min pós-placebo (0,52 vs. 1,43 ng/ml/h). Os valores da ECA, aos 60 min pós-captopril foram significativamente menores que os obtidos aos 60 min pós-placebo (25,3 vs. 21,0 nmoles/ml/min).

## COMENTÁRIOS

Os distúrbios fundamentais da função pulmonar na DPOC resultam da obstrução brônquica e da alteração da retração elástica pulmonar<sup>1-3,25</sup> levando a uma limitação ventilatória. Estes distúrbios puderam ser evidenciados em nossos pacientes pela espirometria, onde ocorreu redução predominante do VEF1 e da VVM (tab. I).

Na fisiopatologia do “cor pulmonale” em pacientes com DPOC, a hipóxia é um fator importante na determinação da hipertensão pulmonar<sup>4,25</sup> e há evidências de que a vasoconstrição hipóxica é mediada pelo sistema renina-angiotensina<sup>26</sup>. Como a inibição da ECA é capaz de liberar substâncias vasoativas que também têm ação na dinâmica brônquica<sup>27</sup>, avaliamos sua ação na função pulmonar (tab. I) e verificamos que o captopril não produziu alterações na mecânica respiratória.

Um dos principais propósitos deste estudo foi avaliar a ação do captopril na circulação pulmonar, tanto no repouso como no exercício. Para isso, submetemos nossos pacientes a dois estudos hemodinâmicos com intervalo de 30 min entre um e outro, utilizando placebo e captopril (tab. IV).

Embora o mecanismo de ação do captopril envolva a participação de diversos fatores<sup>8-27</sup> ainda não totalmente elucidados, sabe-se que após sua administração há elevação dos níveis plasmáticos da atividade de renina conseqüente a queda dos níveis circulantes de angiotensina II<sup>28</sup>, resultados estes que foram observados em nosso estudo.

A FC durante o repouso comportou-se de maneira semelhante nas duas condições estudadas (placebo e captopril), porém no exercício, a FC com captopril foi **significativamente menor que com** o placebo (tab

IV e fig. 1). Estes achados são similares aos relatos de Fouad e col<sup>29</sup> e de Levine, Olivare e Cohn<sup>30</sup> (fig. 1).

Os mecanismos responsáveis pela elevação da FC no exercício são complexos e incluem a redução da atividade vagal e aumento da atividade simpática no coração<sup>31</sup>. Desta forma, a menor elevação da FC poderia ter ocorrido por ação da droga no sistema nervoso simpático ou parassimpático<sup>30-32</sup>, ou ainda porque os pacientes realizaram menor esforço físico nesta fase. No entanto, na elevação do IC (tab. IV e fig. 1) foi semelhante nas duas condições de estudo, evidenciando que a intensidade do exercício foi similar.

O IS (tab. IV e fig. 1), na condição placebo, não variou com o exercício em decorrência da limitação cardiovascular destes pacientes, que, ao contrário de indivíduos normais, não apresentam elevações significantes do IS durante o esforço físico<sup>33</sup>. Com captopril no repouso e no exercício, o IS elevou-se em relação à condição pré-droga. Acreditamos que tal fato deve-se a: 1) diminuição da resistência a ejeção do ventrículo direito (redução da pós-carga) com conseqüente aumento do volume sistólico; 2) menor elevação da FC propiciando diástoles mais longas e maiores volumes diastólicos ventriculares; e 3) diminuição da resistência vascular periférica, levando a maior retorno venoso para o ventrículo direito.

A  $\overline{\text{PAS}}$  com placebo não variou durante o repouso, mas elevou-se durante o exercício. Esta elevação considerada uma resposta dentro dos níveis normais, ocorreu em função de um aumento do IC proporcionalmente mais acentuado em relação ao decréscimo da RVS (fig. 2)<sup>34,35</sup>. Com captopril, a PAS diminuiu significativamente durante o repouso voltando a elevar-se no exercício, atingindo níveis comparáveis aos observados antes da administração da droga (fig. 2). Este decréscimo da PAS no repouso deu-se em virtude da diminuição da RVS, corroborando os achados de Martinez e col<sup>9</sup> e Burke e col<sup>10</sup> (fig. 2).

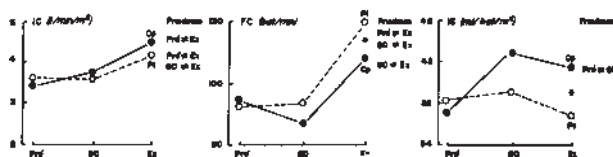


Fig. 1—Índice cardíaco (IC), frequência cardíaca (FC) e índice sistólico (IS) nos pacientes com “cor pulmonale” secundário à DPOC, nos períodos pré-placebo (Pl) e captopril (Cp): 60 minutos pós Pl e Cp (60) e no exercício (Ex). \* = diferença significativa para  $p < 0,05$  entre Cp e Pl Teste de Wilcoxon; Friedman = análise de variância para postos de Friedman.

Segundo Cournand e Col<sup>36</sup> a circulação pulmonar em indivíduos normais é um sistema de alta complacência e habitualmente não se verifica aumento da pressão na artéria pulmonar durante o esforço moderado, apesar do aumento do débito cardíaco. Entretanto, pacientes com “cor pulmonale” apresentam hipertensão pulmonar moderada em repouso, sendo que no exercício esta hipertensão torna-se grave<sup>33</sup>.

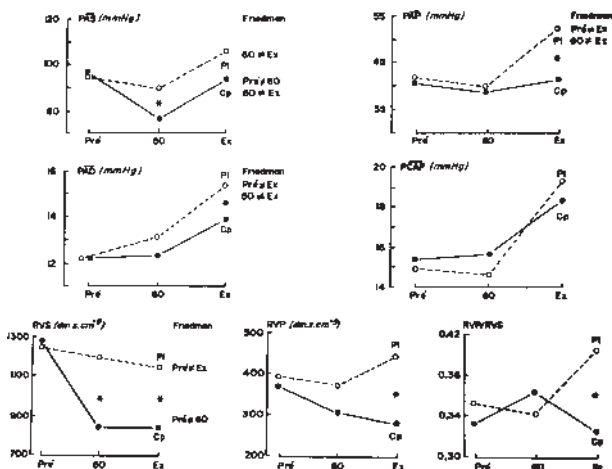


Fig. 2—Pressão arterial média sistêmica ( $\overline{PÁS}$ ), pressão média do átrio direito ( $\overline{PAD}$ ), pressão média da artéria pulmonar ( $\overline{PAP}$ ), pressão média do capilar pulmonar ( $\overline{PCAP}$ ), resistência vascular sistêmica ( $\overline{RVS}$ ), resistência vascular pulmonar ( $\overline{RVP}$ ) e relação  $\overline{RVP}/\overline{RVS}$  nos pacientes com “cor pulmonale” secundário a DPOC, nos períodos pré (PRE) placebo (Pl) e captopril (Cp); 60 minutos pós Pl e Cp (60) e no exercício (EX). \* =  $\frac{3}{4}$  diferença significativa para  $p < 0,05$  entre Cp e Pl (Teste de Wilcoxon); Friedman = análise de variância para postos de Friedman.

Nossos pacientes tinham  $\overline{PAD}$  e  $\overline{PAP}$  elevadas e quando submetidos ao exercício, na condição placebo, estas pressões aumentaram consideravelmente (tab. IV e fig. 2), provavelmente porque na DPOC as alterações anatômicas e funcionais tornam a circulação pulmonar pouco complacente em virtude da diminuição do leito vascular, do menor diâmetro dos vasos pelas lesões anatômicas e do efeito vasoconstritor da hipóxia<sup>25</sup>.

Ao compararmos o efeito do captopril com o placebo não detectamos diferenças significantes entre as variáveis hemodinâmicas durante o repouso (fig. 1 e 2): achados estes, também observados por outros pesquisadores<sup>11,12</sup> e que poderiam ser considerados como resultados negativos do captopril nestes pacientes com DPOC e hipertensão pulmonar. Entretanto, no exercício, verificamos que o captopril impediu o aumento da pressão arterial pulmonar, mantendo o índice cardíaco (fig. 1) e o transporte de O<sub>2</sub> sistêmico (tab. IV) resultados estes semelhantes aos observados por Pison e col<sup>13</sup>.

Segundo Packer<sup>37</sup>, a RVP pode diminuir passivamente após a administração de drogas que exercem somente efeitos vasodilatadores sistêmicos. Visando este fator, Rich e col<sup>38</sup> propuseram que a ação direta de uma droga na circulação pulmonar pode ser evidenciada se a magnitude da diminuição da RVP exceder a magnitude do declínio da RVS. Desta forma, verificamos que, embora o captopril tenha diminuído a RVS, a relação RVP/RVS, no repouso, foi semelhante nas duas condições estudadas, porém, no exercício esta relação foi significativamente menor com captopril (tab. IV e Fig. 2), denotando uma ação mais intensa da droga a nível da circulação pulmonar.

Segundo Fishman<sup>39</sup>, a pressão do capilar pulmonar em pacientes com “cor pulmonale” é normal, uma

vez que as lesões vasculares ocorrem a nível pré-capilar. Por outro lado, o aumento da pressão alveolar, assim como o desvio do septo interventricular para dentro da cavidade do ventrículo esquerdo, podem contribuir para a disfunção do ventrículo esquerdo, com conseqüente aumento da PCAP nestes pacientes<sup>40</sup>. Outro aspecto a ser considerado é que a veno-constricção pulmonar, induzida pela hipóxia, pode determinar, nestes pacientes, um aumento da PCAP, com pressão de átrio esquerdo normal, caracterizando um gradiente de pressão entre o capilar pulmonar e o átrio esquerdo<sup>41</sup>.

Desta forma, embora nossos pacientes apresentassem PCAP elevada (tab. IV), torna-se difícil afirmar que os mesmos tinham algum grau de disfunção cardíaca esquerda. Porém, o fato de não detectarmos aumentos significantes da PCAP com o esforço (tab. IV e fig. 2) sugere que o exercício realizado não modificou a função ventricular esquerda de nossos pacientes.

Durante o estudo hemodinâmico não houve alterações importantes na Hb, pH e DB (tab. III), evidenciando que os procedimentos experimentais não interferiram de forma significativa no equilíbrio ácido-básico e volemia dos pacientes.

Estudos realizados com vasodilatadores como a nitroglicerina<sup>5</sup>, nitroprussiato<sup>6</sup> e nifedipina<sup>7</sup> têm demonstrado acentuação da hipoxemia com DPOC. Com o objetivo de verificarmos se o captopril também produziria esse efeito indesejável, comparamos as condições pós-placebo com pós-captopril no repouso e no exercício (tab. III), onde não detectamos diferenças significantes da PaO<sub>2</sub> e da P(A-a)O<sub>2</sub> entre as duas condições mostrando que o captopril não produziu efeitos deletérios nas trocas gasosas pulmonares e na oxigenação sanguínea.

A PaCO<sub>2</sub> com captopril comportou-se de maneira semelhante ao placebo (tab. III), sugerindo que a droga não alterou significativamente a ventilação alveolar dos pacientes, tanto no repouso como no exercício, corroborando os achados de Pison e col<sup>13</sup>.

A  $\overline{P\bar{v}O_2}$ , o  $\overline{C(a-\bar{v})O_2}$  e  $\overline{ITO_2S}$  não diferiram quando comparamos as condições placebo e captopril, tanto no repouso como no exercício (tab. III e IV), denotando que o captopril não modificou nem a oxigenação tecidual e nem o transporte de oxigênio.

As doenças pulmonares obstrutivas são caracterizadas por aumento da necessidade ventilatória e diminuição da capacidade ventilatória, levando os pacientes a limitação da capacidade de exercício e dispnéia<sup>42</sup>.

Os pacientes estudados apresentaram grande limitação ao esforço físico, evidenciada pelo baixo consumo de oxigênio no exercício máximo suportado (tab. II). Para caracterizar a dispnéia relacionada a limitação ventilatória, tem-se utilizado a relação VE-max/VVM<sup>2,3,42</sup>, onde os valores deste parâmetro estão habitualmente elevados (acima de 80%). Como podemos verificar na tabela II, quando os pacientes se exercitaram, os valores médios da VE<sub>max</sub>/VVM, com captopril e com placebo, estiveram bem próximos da

unidade, indicando importante utilização de sua capacidade de reserva ventilatória em um curto período de exercício. Este fato é corroborado pelos valores semelhantes do equivalente ventilatório para oxigênio no exercício máximo (tab. II).

Os poucos relatos sobre o uso do captopril na DPOC<sup>9,13</sup> não analisam a capacidade de exercício desses pacientes, tornando-se questionável se as referidas alterações hemodinâmicas poderiam interferir no desempenho físico destes indivíduos.

Neste estudo, os valores do  $\dot{V}O_2\max$ , na condição captopril, foram significativamente maiores que os obtidos pós-placebo (tab. III e fig. 3). Na análise dos valores individuais o captopril promoveu aumento do  $\dot{V}O_2\max$  em 8 pacientes, sendo que em 3 esse aumento foi superior a 20%. Em um caso o  $\dot{V}O_2\max$  não variou e, apenas um dos 10 pacientes apresentou diminuição do  $\dot{V}O_2\max$  com captopril (fig.3).

Quando comparamos a FC no exercício máximo, nas condições placebo e captopril, notamos uma resposta contrastante da FCmax em relação ao  $\dot{V}O_2\max$ . Assim, 8 dos 10 pacientes tiveram valores da FCmax similares ou menores, quando receberam captopril, em relação ao placebo (fig.3).

O melhor desempenho físico destes pacientes, pós-captopril, foi acompanhado de um maior valor do pulso de oxigênio no exercício máximo (tab. II e fig. 3). O pulso de O<sub>2</sub> é definido como a quantidade de oxigênio consumido por batimento cardíaco, podendo ainda, segundo Wasserman e Whipp<sup>2</sup> e Nery e col<sup>3</sup>, ser expresso pela equação: pulso O<sub>2</sub> =  $\dot{V}O_2 = C(a-v)O_2 \times VS$ . Assim, podemos inferir que, nos nossos pacientes, o aumento desta variável no exercício máximo, pós-captopril, resultou de um maior volume sistólico ou de uma maior extração periférica de O<sub>2</sub>.

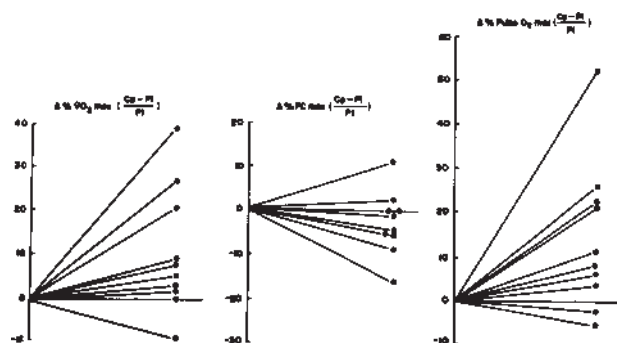


Fig. 3—Efeito do captopril (Cp) durante o exercício nos pacientes com "cor pulmonale" secundário à DPOC. Pl = placebo;  $\dot{V}O_2\max$  = consumo de oxigênio máximo; FCmax = frequência cardíaca máxima; Pulso O<sub>2</sub> max = pulso de oxigênio máximo; % = variação percentual (Cp—Pl).

Ainda que os níveis de esforço, no estudo hemodinâmico e no teste ergométrico máximo, tenham sido diferentes, sentimo-nos tentados a estabelecer possíveis associações entre as alterações hemodinâmicas encontradas com a melhora da capacidade de exercício dos nossos pacientes. Assim, ao correlacionarmos

a PÁP e a RVP com o  $\dot{V}O_2\max$  (fig.4), verificamos que na condição captopril, o consumo de oxigênio máximo foi inversamente proporcional a RVP ( $r = -0,75$ ), o que não ocorre na condição placebo ( $r = 0,14$ ). Embora a correlação entre a PÁP e  $\dot{V}O_2\max$  não tenha sido significativa na condição captopril, a figura 4 evidencia uma tendência igualmente inversa da associação destas duas variáveis ( $r = 0,62$ ) o que não foi verificado na condição placebo ( $r = 0,06$ ).

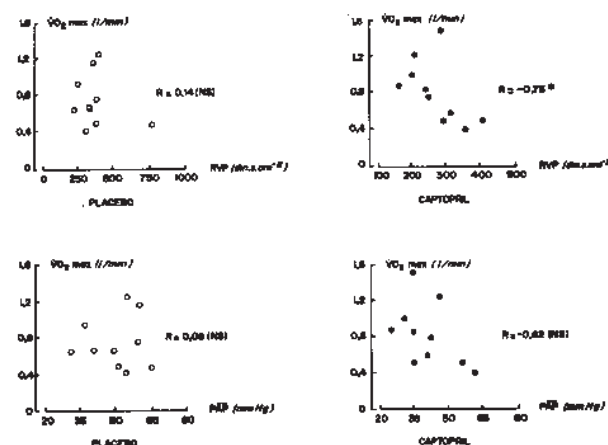


Fig. 4—Correlação entre resistência vascular pulmonar (RVP) e pressão média da artéria pulmonar (PÁP) durante o exercício, com o consumo de oxigênio máximo ( $\dot{V}O_2\max$ ) nas condições placebo (Pl) e captopril (Cp).

Um dos nossos pacientes foi excluído do estudo em decorrência de hipotensão postural após a administração de captopril, e na literatura são relatados casos de efeitos hemodinâmicos adversos após a administração de vasodilatadores orais a pacientes portadores de hipertensão pulmonar<sup>56</sup>. Assim, acreditamos ser aconselhável uma avaliação clínica e hemodinâmica de pacientes em "cor pulmonale", (no repouso e no exercício), antes e após a administração de drogas vasodilatadoras.

Concluindo, verificamos que o captopril produziu efeitos agudos benéficos na circulação pulmonar, aumentando ou preservando a capacidade de exercício na maioria de nossos pacientes. Acreditamos, entretanto, que futuros estudos abordando o seu emprego a longo prazo, devam ser realizados para justificar a utilização desta promissora droga em pacientes com "cor pulmonale".

## SUMMARY

*Captopril, a potent inhibitor of angiotensin converting enzyme, was tested in patients with COPD (x forced expired volume in the first second—FEV1 = 0.73 l) and pulmonary hypertension ( $\overline{PAP} = 41.3$  mmHg). In the first phase of the experiment, patients underwent and incremental exercise test to the limit of tolerance. These were double blind, randomized, cross-over studies, where the patients received oral placebo (Pl) or captopril (Cp) 25 mg, on different days.*

In a second phase, the patients were submitted to hemodynamic and gasometric studies in the supine position, before placebo, the 60 min after and immediately after exercise (cycling-like leg movements). After 30 min of rest the same protocol was repeated with oral administration of 25 mg of captopril.

In the metabolic evaluation (cycloergometry) captopril increased significantly exercise tolerance ( $\bar{x}$   $VO_2$ -uptake at maximal exercise:  $CP = 0.81^*$  vs  $Pl = 0.731/min$ ), associated with a slower heart rate and higher  $O_2$ -pulse at maximal exercise.

In the hemodynamic study, when the effects of  $C_p$  and  $Pl$  were compared, the mean values of pulmonary artery pressure ( $\bar{P}AP$ ) and pulmonary vascular resistance ( $PVR$ ) were similar at rest, but significantly lower during exercise, After captopril ( $\bar{x}$   $\bar{P}AP$   $C_p = 41.3^{**}$  vs  $Pl = 51.2$  mmHg;  $XPVR$   $C_p = 278^*$  vs  $Pl = 392$  dyn.  $sec. cm^5$ ). There were similar systemic hemodynamic effects after  $C_p$ , but these were more intense in the pulmonary circulation (lower  $PVR/SVR$  ratio post- $C_p$  in relation to post- $Pl$ , during exercise).

The cardiac index, systemic  $O_2$  transport and arterial and mixed venous blood gases were similar at rest and during exercise, with  $Pl$  or  $C_p$ .

We concluded that captopril increased or preserved the exercise tolerance of most of the patients with COPD and pulmonary hypertension. This was associated with hemodynamic and gas exchange preservation and with lower  $\bar{P}AP$  and  $PVR$  during exercise, after captopril in relation to placebo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos Drs. Neil Ferreira Novo e Yara Juliano pelas sugestões na análise estatística e a Squibb do Brasil, pelo apoio técnico na realização do estudo.

## REFERÊNCIAS

- Jones NL, Jones G, Edwards HT—Exercise tolerance in airway obstruction. Am Rev Respir Dis, 103: 477,1971.
- Wasserman K, Whipp BJ—Exercise physiology in health and disease. Am Rev Respir Dis, 112: 219,1975.
- Nery LE, Wasserman K, French W, Oren A, Davis JA—Constrating cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve and chronic obstructive pulmonary disease. Chest, 83: 446,1983.
- Rubin LJ, Peter RH—Hemodynamics at rest and during exercise after oral hydralazine in patients with cor pulmonale. Am J Cardiol, 47: 116,1981.
- Matthay RA, Brent BN, Berger HJ, Mahler DA, Langou R, Zaret BL—Hemodynamic effects of nitroglycerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease pulmonary hypertension, and decreased right ventricular function. Am Rev Respir Dis, 123: 78, 1981.
- Brent BN, Matthay RA, Mahler DA, Berger HJ, Zaret BL, Lister G—Relationship between oxygen uptake and oxygen transport in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease: physiologic effect of nitroprusside and hydralazine. Am Rev Respir Dis, 129: 682, 1984.
- Kennedy TP, Michael JR, Huang CK, Kallman CH, Zahka K, Schloot W, Summer W—Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients chronic obstructive pulmonary disease: a controlled double-blind study. Am Rev Respir Dis, 129: 544, 1984.
- Ferreira SH—A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venon of "bothrops jararaca". Br J Pharmacol, 24: 163, 1965.
- Martinez BJ, Rodriguez RR, Torres A, Roca J, August VA—Captopril produces a short-term pulmonary vasodilation in patients with pulmonary hypertension secondary to COPD. Am Rev Respir Dis, 129: A-88, 1984.
- Burke CM, Harte M, Duncan J, Connolly HM, Horgan JH—Captopril and domiciliary oxygen in chronic airflow obstruction. Br Med J, 290:1251,1985.
- Powles ACP, Basalygo M, Guyatt G, Pugsley SO, Sutton JR—Comparison of the effects of diltiazem, isosorbide dinitrate and captopril on the pulmonary vascular response to hypoxia and exercise in chronic obstructive lung disease (COLD). Am Rev Respir Dis, 131: A65, 1985.
- Zielinski J, Hawryckiewicz I, Gorecka D, Gluskowshi J, Koscinska M—Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. Chest, 90: 562,1986.
- Pison C, Eolf JE, Levy P, Dubois F, Brambila C, Denis B, Paramele B—Acute and chronic effects of low dose of captopril, at rest and during exercise in oxygen treated chronic obstructive pulmonary disease patients. Am Rev Respir Dis, 133: A 402, 1986.
- Alvarez P—Efeito da aminofilina no desempenho de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, durante o exercício. São Paulo, 1985. Dissertação de Mestrado, Escola Paulista de Medicina.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ—Principles of exercise testing and interpretation Philadelphia, Lea & Febiger, 1987. p. 253.
- Hansen JE—Exercise testing. In: Clausen JL—Pulmonary Function Testint Guidelines and Controversies. Orlando, Grune & Stratton, 1984. p. 259.
- Morris JF—Spirometry in the evaluation of pulmonary function. West J Med. 125: 110, 1976.
- Goldman HI, Becklake MR—Respiratory function tests. Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. Am Rev Tuberc, 79: 457, 1959.
- Guyton AC—Circulation Physiologic: Cardiac Output and Its Regulation. London, Saunders, 1963. p. 556.
- Severinghaus JW—Blood gas calculator. J Appl Physial, 21: 1108, 1966.
- Vieira JG, Noguti KO, Russo EMK, Maciel RMB—Radioimunoensaio da atividade de renina plasmática: aspectos metodológicos. Rev Bras Patol Clín, 17: 195,1981.
- Santos RAS—Desenvolvimento de um método fluorimétrico para determinação da atividade da enzima conversora de angiotensina I no plasma do rato e sua aplicação no estudo da hipertensão renal experimental. Ribeirão Preto, 1983. (Tese Dout. Faculdade de Medicina USP).
- Siegel S—Estatística no Paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta. 2 ed México, Trillas, 1975. p. 346.
- Hollander M, Wolfe DA—Nonparametric Statistical Methods. New York, John Wiley & Lons, 1973. p. 503.
- Ratto OR—Aspectos da circulação pulmonar no enfisema. São Paulo, 1954. (Tese Livre Doc, Escola Paulista de Medicina).
- Soares GP—Considerações sobre a modulação da vasoconstricção pulmonar hipóxica, utilizando uma droga inibidora da enzima conversora de angiotensina I: estudo experimental em cães. São Paulo, 1984. (Tese Dout, Escola Paulista de Medicina).
- Vidt DG, Bravo EL, Fouad FM—Captopril. N Engl J Med. 306: 214, 1982.
- Saragoça M, Tarazi RC, Bravo EL, Fouad FM—Contrast between acute and long term responses to oral Converting enzyme inhibitor (CEI). Clin Res, 27: 317A, 1979.
- Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL, Hart NJ, Castle LW, Salcedo EE—Long-term control of congestive heart failure with captopril. Am J Cardiol, 49: 1489,1982.
- Levine TB, Olivari MT, Cohn JN—Hemodynamic and regional blood flow responses to captopril in congestive heart failure. Am J Med. 76: 38, 1984.
- Folkow B, Neil E—The heart as a pump: myocardial metabolism. In: Circulation. London, Oxford University Press, 1971. p. 170.



32. Degli Esposti E, Chiarini C, Nasi A, Santoro A, Sturani A, Umile A, Zuccala A, Suchelli P—The effects of captopril on blood pressure in essential hypertensive patients with low or normal plasma renin activity: interference with autonomic nervous system. *Clin Hypertens*, 3: 439, 1981.
33. Khaja F, Parker JO—Right and left ventricular performance in chronic obstructive lung disease. *Am Heart J*, 82: 319, 1971.
34. Jones NL, Campbell EJM—*Clinical Exercise Testing*. 2 ed. Philadelphia, Saunders, 1982. p. 268.
35. Duarte GM—Fisiologia do exercício. In: *Teste Ergométrico Bases Fisiopatológicas: Aplicações Clínicas*. Rio de Janeiro, Atheneu, 1978. p. 7.
30. Cournand A, Riley RL, Himmelstein A, Austrian R—Pulmonary circulation and alveolar ventilation-perfusion relationship after pneumonectomy. *J Thorac Surg*, 19: 80, 1950.
37. Packer M—Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension: limitations and hazards. *Ann Intern Med*. 103: 258, 1985.
38. Rich S, Martinez MD, Law W, Levy PS, Rosen KM—Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary hypertension: guidelines for determining a pulmonary vasodilator response. *Am Heart J*. 105: 119, 1983.
39. Fishman AP—Cor pulmonale: general aspects. In: *Pulmonary Diseases and disorders*. New York, McGraw-Hill, 1980. p. 853.
40. Matthay RA, Berger HJ—Cardiovascular performance in chronic obstructive pulmonary diseases. *Med Clin North Am*, 65: 489, 1981.
41. Rivera-Estrada C, Saltzman PW, Singer D, Katz LN—Action of hypoxia on the pulmonary vasculature. *Circ Res*, 6: 10, 1958.
42. Brown HV, Wasserman K—Exercise performance in chronic obstructive pulmonary diseases. *Med Clin North Am*, 65: 525, 1981.