

PAPEL DO INIBIDOR DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (CAPTOPRIL) NO MECANISMO DA VASOCONSTRICÇÃO PULMONAR HIPÓXICA. ESTUDO EXPERIMENTAL EM CÃES.

GESUALDO PEREIRA SOARES*, HÉLIO ROMALDINI**, MANUEL LOPES DOS SANTOS***, OCTÁVIO RIBEIRO RATTO****

Afim de avaliar a ação de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (captopril) sobre a vasoconstricção pulmonar hipóxica, vinte e um cães mestiços foram estudados. Os cães foram anestesiados, intubados, e tiveram sua artéria e veia femorais dissecadas e cateterizadas para amostras sanguíneas e registro de pressões. Os cães foram ventilados mecanicamente com mistura hipóxica (12,3% O₂ — 87,7% N₂): grupo I e normóxia — grupo II, aleatoriamente. Em ambos grupos foram medidos, antes e após administração de captopril 3 mg/kg intravenosamente, variáveis hemodinâmicas e de trocas gasosas, bem como níveis plasmáticos de renina e enzima conversora de angiotensina. Os resultados mostraram que os cães do grupo I sob ação do captopril diminuíram as resis-

tências vascular sistêmica e pulmonar, com pequenas variações nas pressões arteriais pulmonares, e sem variações significantes na razão entre as resistências vasculares pulmonar e sistêmica. Não houve variações significantes em quaisquer das variáveis dos cães do grupo II. As trocas gasosas não variaram nos dois grupos de animais.

Nos cães do grupo I captopril provocou vasodilatação pulmonar e sistêmica sem variações gasométricas ou nas relações ventilação/perfusão. Neste modelo experimental não poderíamos afirmar que o captopril inibe a vasoconstricção pulmonar hipóxica e/ou que a angiotensina II agisse sobre o mecanismo da vasoconstricção pulmonar hipóxica.

Arq. Bras. Cardiol. 52/6: 307-314—Junho 1989

Von Euler & Liljestrand¹, em 1946, foram os primeiros a observar, em gatos, que a exposição do animal a misturas gasosas pobres em oxigênio, elevava a resistência vascular pulmonar. Neste mesmo ano se percebeu, também que a resposta vasoconstritora pulmonar à hipóxia fazia parte de um mecanismo autorregulador, em que o fluxo sanguíneo capilar pulmonar era ajustado, de forma automática, pela ventilação alveolar². Este mesmo fato foi demonstrado para outros animais e para o homem³.

Todos esses experimentos demonstraram que as artérias pulmonares de mamíferos não se contraem espontaneamente à hipóxia ou ao estado acidótico, e há necessidade de um sistema complexo para iniciar e manter a resposta pressora⁴.

A resposta vasoconstritora hipercápnica, regulada através de íons hidrogênio, tem recebido menos atenção com respeito ao seu mecanismo de ação, talvez porque a hipóxia alveolar seja o principal regula-

dor do fluxo sanguíneo regional e, em menor extensão, a acidose hipercápnica. Portanto, o mecanismo mais importante da vasoconstricção pulmonar é a hipóxia, que é o maior responsável pela hipertensão pulmonar induzida artificialmente ou observada nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou nos habitantes de grandes altitudes^{2, 3, 5, 6}. O mecanismo pelo qual a hipóxia provoca um aumento na resistência vascular pulmonar, ainda é desconhecido⁷⁻¹¹.

Desta maneira, o mecanismo básico que leva a hipóxia a controlar a circulação pulmonar tem merecido muita atenção e interesse por parte dos pesquisadores e é profundamente discutido na literatura. Acredita-se que a hipóxia pode provocar liberação de mediadores químicos do parênquima pulmonar ou pode ter um efeito excitatório direto sobre o músculo liso das artérias pulmonares, favorecendo a vasoconstricção^{2, 3}.

Diante das controvérsias existentes entre muitos autores, resolvemos atestar uma das hipóteses que

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM).

* Professor Adjunto da Universidade Federal da Paraíba.

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

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

**** Professor Titular.

explica o mecanismo da vasoconstrição pulmonar hipóxica, ou seja, o papel da angiotensina II como possível mediador, através de sua inibição farmacológica.

O presente trabalho, portanto, teve como objetivo avaliar o desempenho de um mediador produzido no parênquima pulmonar — angiotensina — durante a vasoconstrição pulmonar hipóxica, através da ação de uma droga inibidora da enzima conversora de angiotensina I (captopril).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 21 cães mestiços de ambos os sexos, pesando entre 13,3 kg e 26,0 kg (média de 19,9 kg) e com superfícies corpóreas que variaram entre 0,62 m² e 0,96 m² (média de 0,80 m²), divididos aleatoriamente em dois grupos assim distribuídos: grupo I — 10 cães ventilados com mistura gasosa hipóxica com fração inspirada de oxigênio (FIO₂) variando entre 11,0% e 12,6% (média de 12,2%), de ambos os sexos, pesando entre 13,3 kg e 26,0 kg (média de 19,8 kg) e com superfícies corpóreas variando entre 0,62 m² e 0,96 m² (média de 0,80 m²); grupo II — 11 cães ventilados com ar comprimido, FIO₂ = 20,93%, de ambos os sexos, pesando entre 14,5 kg e 25,5 kg (média de 20,0 kg) e superfícies corpóreas variando entre 0,65 m² e 0,95 m² (média de 0,81 m²).

A respiração mecânica foi realizada com respirador ciclado à pressão (Bird M-7). O protocolo estabelecido para ambos os grupos, esquematizado, consistiu inicialmente de anestesia e preparo do cão. No grupo I, esperava-se pela estabilização do animal durante 15 minutos, caracterizada pelas condições adequadas de trocas gasosas, parâmetros hemodinâmicos e diurese; ventilado com ar comprimido.

A seguir era oferecida uma mistura gasosa hipóxica (FIO₂ média de 12,2%) até o final do experimento, quando o animal era sacrificado. Coletavam-se amostras de sangue para determinação do pH, gasometria, hemoglobina, atividade de renina plasmática e enzima conversora de angiotensina I e eram medidos os parâmetros hemodinâmicos e funcionais pulmonares após o período de estabilização com ar comprimido, 15 minutos após instalação da hipóxia e aos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração de captopril (4 mg/kg de peso, intravenoso, em bolo) ainda em hipóxia. Foi obedecido o mesmo protocolo para o grupo II, usando-se apenas ventilação com ar comprimido.

Os cães foram anestesiados com tiopental sódico na base de 20 mg/kg de peso, por via intravenosa. A seguir, colocados em decúbito dorsal na goteira de Claude Bernard foram intubados com cânula orotraqueal (Ohio-9 ID) provida de um balão para insuflação e submetidos à ventilação artificial com o respirador já mencionado.

Os animais foram curarizados com o brometo de pancurônio, na dose de 0,05 mg/kg de peso e o respirador regulado para manter volume corrente (VC) de 10 a 20 ml/kg de peso, frequência respiratória (f) de

12 a 20 respirações por minuto, com a relação tempo inspiratório/tempo expiratório (TI/TE) de 1/2.

A veia femoral direita foi dissecada e cateterizada com cateter de polietileno-8 F. acoplado a uma torneira de três vias. Esta veia foi utilizada para a hidratação parenteral, administração intermitente de anestésico e curare, quando necessário, do inibidor da enzima conversora de angiotensina I (captopril) e coleta de amostras de sangue para determinação da hemoglobina (Hb).

A artéria femoral direita foi dissecada e cateterizada com cateter siliconizado (Lehman-8F), acoplado a uma torneira de três vias. Uma das vias foi ligada ao transdutor de pressão (Stathan P23Db), para monitorização da pressão arterial sistêmica e a outra, foi utilizada na obtenção de amostras para gasometria, pH do sangue arterial e determinação da renina plasmática e enzima conversora de angiotensina I.

A veia jugular direita foi dissecada e cateterizada com cateter de Swan-Ganz (93A — 131 — 7F), atingindo-se a artéria pulmonar sob controle radioscópico e pressórico. Este cateter foi utilizado para determinar gasometria e pH do sangue venoso misto, colhido em artéria pulmonar, débito cardíaco, pressões hidrostática do capilar pulmonar, da artéria pulmonar e do átrio direito e temperatura sanguínea (T), em °C, cuja leitura foi feita através do computador de débito cardíaco, da “Edwards Laboratories Model 95 — 20 A”, ligado ao cateter de Swan-Ganz. Os parâmetros para o estudo da função pulmonar, das alterações hemodinâmicas e do sistema renina-angiotensina foram avaliados nos dois grupos.

Em todos os períodos controlou-se a ventilação através dos níveis de pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PaCO₂), mantidos entre 30 e 40 mHg, às custas da variação do VC e da f.

Os parâmetros de função pulmonar obtidos foram: pressão parcial do oxigênio, pressão parcial de gás carbônico e pH dos sangues arterial e venoso misto, determinados no analisador de pH e gases sanguíneos da “Instrumentation Laboratory — Modelo 213”. A partir destes dados foram extrapolados o bicarbonato plasmático (HCO₃⁻)¹² e a saturação da oxihemoglobina no sangue arterial (SaO₂)¹³.

Foram calculados a diferença alvéolo-arterial das pressões parciais de oxigênio (P(A-a)O₂) e a diferença de conteúdo artério-venoso de oxigênio (C(a-v)O₂)¹⁴. Os parâmetros hemodinâmicos estudados foram: pressão arterial média sistêmica (Pas) — cateter siliconizado na aorta abdominal, pressão média de átrio direito (PAD), pressão média de artéria pulmonar (Pap) e pressão hidrostática média de capilar pulmonar (Pcap) — cateter de Swan-Ganz.

As pressões foram registradas através do fisiógrafo FUNBEC 4-1PD, após passar através de transdutor de pressão Stathan P23 Db.

A resistência vascular sistêmica (RVS) e a resistência vascular pulmonar (RVP) foram determinadas em din.s.cm⁻⁵, pelas equações clássicas¹⁵.

O débito cardíaco (Q) foi determinado pelo méto-

do de termodiluição, injetando-se 5 ml de soro fisiológico à temperatura de 1°C a 30°C, no átrio direito, através do cateter de Swan-Ganz.

O computador de débito cardíaco, da "Edwards Laboratories-Modelo 95-20A", ligado ao cateter de Swan-Ganz, permitiu a leitura digital desse parâmetro.

Foram realizadas tantas medidas quantas necessárias para não se ter diferenças superiores a 10%, em geral não ultrapassando quatro medidas consecutivas em cada período. Considerou-se o valor médio das que diferiram menos do que 10% entre si, como o valor real do débito cardíaco, em 1/min.

O consumo de oxigênio (VO_2) foi medido através da fórmula de Fick¹⁶.

A frequência cardíaca (FC) foi determinada através do registro gráfico da pressão arterial sistêmica.

Os parâmetros do sistema renina-angiotensina estudados foram renina plasmática e enzima conversora da angiotensina I (ECA).

A atividade da renina plasmática, em ng/ml/h, foi determinada pelo método radioimunológico, que consiste na determinação dos níveis de angiotensina I, resultante da reação enzimática a 37°C entre a renina e seu substrato, na presença de inibidores das angiotensinas e enzima conversora¹⁷.

Para determinação da atividade da enzima conversora de angiotensina usamos a técnica baseada na quantificação fluorimétrica do dipeptídeo liberado após hidrólise de substrato sintético, pela ação da enzima conversora de angiotensina. A natureza dos dados sugeriu a aplicação dos seguintes testes estatísticos: Análise de variância para mesmos indivíduos, a fim de comparar os valores médios observados nos tempos controle (antes da administração de Captopril) e aos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos após administração de Captopril. Na presença de diferenças significantes, este método foi complementado pelo teste de Tukey. Os valores significativos foram assinalados com um asterisco^{19, 20}.

Em todos os testes, fixamos em 0,05 ou 5%, o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

São apresentados nas tabelas I a IV. As médias das variáveis de função pulmonar, variáveis hemodinâmicas, renina e enzima conversora da angiotensina são apresentadas antes da droga e 15, 30, 60 e 120 minutos após injeção de captopril. Os resultados da análise estatística são apresentados sumariamente nestas tabelas.

TABELA I - Médias (X) da pressão parcial de O_2 no sangue arterial (PaO_2), pressão parcial de O_2 no sangue venoso misto (PvO_2), da pressão parcial de CO_2 do sangue arterial ($PaCO_2$), pH do sangue arterial, concentração de íons bicarbonato no sangue arterial (HCO_3), saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SaO_2), diferença alvéolo-arterial das pressões parciais de O_2 ($P(A-a)O_2$), diferença de conteúdo artério-venoso de O_2 ($C(a-v)O_2$), atividade de renina e atividade de enzima conversora da angiotensina I (ECA), em 10 cães submetidos à hipóxia antes e aos 15, 30, 60 e 120 minutos após administração da droga (captopril). Resultado da análise estatística.

VARIÁVEL	TEMPO ANTES DA DROGA	APÓS DROGA				ESTATÍSTICA
		15 MIN.	30 MIN.	60 MIN.	120 MIN.	
PaO_2 (mmHg)	35,9	33,4	33,6	32,3	33,4	NS
PvO_2 (mmHg)	27,0	25,0	26,0	25,0	24,0	NS
$PaCO_2$ (mmHg)	28,4	31,1	30,5	31,1	30,1	NS
pH	7,42	7,38	7,39	7,39	7,41	NS
HCO_3 (mEq/l)	17,6	18,0	18,0	18,5	18,6	NS
SaO_2 (%)	68,7	62,2	62,4	61,3	64,8	NS
$P(A-a)O_2$ (mmHg)	15,6	15,3	15,8	16,2	16,3	NS
$C(a-v)O_2$ (vol %)	3,24	3,40	3,02	3,22	3,69	NS
RENINA (ng/ml/h)	2,2	8,20	-	8,20	6,60	X 15, 60 > X ANTES
ECA (n moles/min/ml)	7,2	4,30	-	4,10	5,2	X ANTES > X 15, X 60, X 120

TABELA II - Médias (X) da pressão parcial de O_2 no sangue arterial (PaO_2), pressão parcial de O_2 no sangue venoso misto (PvO_2), da pressão parcial de CO_2 do sangue arterial ($PaCO_2$), pH do sangue arterial, concentração de íons bicarbonato no sangue arterial (HCO_3), saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SaO_2), diferença alvéolo-arterial das pressões parciais de O_2 ($P(A-a)O_2$), diferença de conteúdo artério-venoso de O_2 ($C(a-v)O_2$), atividade de renina e atividade de enzima conversora da angiotensina I (ECA), em 11 cães ventilados com ar comprimido antes e aos 15, 30, 60 e 120 minutos após administração da droga (captopril). Resultado da análise estatística.

VARIÁVEL	TEMPO ANTES DA DROGA	APÓS DROGA				ESTATÍSTICA
		15 MIN.	30 MIN.	60 MIN.	120 MIN.	
PaO_2 (mmHg)	73,3	69,3	66,5	67,1	65,2	X ANTES > X 120
PvO_2 (mmHg)	43,0	41,0	39,0	39,0	37,0	X ANTES > X 120
$PaCO_2$ (mmHg)	30,5	29,9	31,7	30,4	31,6	NS
pH	7,41	7,39	7,40	7,40	7,39	NS
HCO_3 (mEq/l)	19,3	17,8	19,0	18,6	19,8	NS
SaO_2 (%)	94,5	93,4	92,8	93,4	92,5	NS
$P(A-a)O_2$ (mmHg)	31,6	38,1	37,4	36,9	39,9	NS
$C(a-v)O_2$ (vol %)	3,36	4,11	4,58	4,88	5,08	X ANTES < X 120
RENINA (ng/ml/h)	1,3	2,9	-	5,1	4,9	X ANTES < X 60, X 120
ECA (n moles/min/ml)	8,2	1,6	-	3,1	2,7	X ANTES > X 15, X 60, X 120

TABELA III - Médias (X) de pressão arterial sistêmica (Pas), pressão de átrio direito (PAD), pressão de artéria pulmonar (Pap), pressão de capilar pulmonar (Pcap), resistência vascular sistêmica (RVS), resistência vascular pulmonar (RVP), relação RVP/RVS, débito cardíaco (Q), consumo de O₂ (VO₂), frequência cardíaca (FC), em 10 cães submetidos à hipóxia antes e aos 15, 30, 60 e 120 minutos após administração da droga (captopril). Resultado da análise estatística.

VARIÁVEL	TEMPO		APÓS DROGA				ESTATÍSTICA
	ANTES DA DROGA		15 MIN.	30 MIN.	60 MIN.	120 MIN.	
PAS (mmHg)	140,4	108,9	119,3	124,3	128,2		X ANTES, 120 > X 15,30
PAD mmHg)	2,7	2,4	2,5	2,6	2,6		NS
Pap (mmHg)	20,75	18,1	21,0	20,6	20,9		NS
Pcap (mmHg)	5,1	5,4	5,8	4,4	5,3		NS
RVS din.s.cm ⁵	3331	2257	2460	2657	2679		X ANTES, 120 > X 15,30
RVP din.s.cm ⁵	377	251	307	346	330		X ANTES, 15
RVP/RVS	0,11173	0,12294	0,12714	0,13435	0,12629		NS
Q (l/min)	3,52	4,28	4,31	4,13	4,04		NS
VO ₂ (l/min)	0,114	0,144	0,127	0,128	0,144		NS
FC (bpm)	160	150	165	165	180		NS

TABELA IV - Médias (X) de pressão arterial sistêmica (Pas), pressão de átrio direito (PAD), pressão de artéria pulmonar (Pap), resistência vascular sistêmica (RVS), resistência vascular pulmonar (RVP), relação RVP/RVS débito cardíaco (Q), consumo de O₂ (VO₂), frequência cardíaca (FC), em 11 cães submetidos à ventilação com ar comprimido antes e aos 15, 30, 60 e 120 minutos após administração da droga (captopril). Resultado da análise estatística.

VARIÁVEL	TEMPO		APÓS DROGA				ESTATÍSTICA
	ANTES DA DROGA		15 MIN.	30 MIN.	60 MIN.	120 MIN.	
PAS (mmHg)	127,3	103,8	107,0	103,8	122,8		X ANTES, 15, 30, 60
PAD mmHg)	1,4	1,7	1,6	1,5	2,4		NS
Pap (mmHg)	18,675	16,3	16,7	18,3	16,9		NS
Pcap (mmHg)	4,3	4,2	4,2	4,8	5,6		NS
RVS din.s.cm ⁵	32041	3080	3173	3294	4666		X 120 > X ANTES, X 15, 30, 60
RVP din.s.cm ⁵	344	350	379	430	455		NS
RVP/RVS	0,10737173	0,1204	0,1266	0,1383	0,1061		NS
Q (l/min)	3,31	2,89	2,78	2,58	2,26		X ANTES > X 60, 120
VO ₂ (l/min)	0,108	0,107	0,118	0,115	0,102		NS
FC (bpm)	155	148	145	157	168		NS

DISCUSSÃO

O nosso modelo experimental, realizado em cães mestiços de ambos os sexos, compreendeu dois grupos distintos de animais, que, aleatoriamente, constituíram os Grupos I e II, com e sem hipóxia, respectivamente. Testamos inicialmente o nosso protocolo com os animais respirando mecanicamente várias frações de oxigênio inspirada, abaixo de 20,93%, bem como ar comprimido, a fim de familiarizarmos com a técnica a ser empregada e verificarmos em quais FIO₂ poderia haver maiores alterações hemodinâmicas. Após análise preliminar do nosso protocolo, usamos FIO₂ variando entre 10,5% e 13,5% no Grupo I, com as quais observamos marcada vasoconstrição pulmonar sem que ocorresse morte dos animais.

Quanto ao inibidor do sistema renina-angiotensina, é vasta a literatura que documenta a valiosa ação do captopril, um inibidor competitivo da dipeptidil-dipeptidase ou enzima conversora de angiotensina I, que vem sendo largamente utilizado na clínica. Foi esta a droga por nós escolhida, uma vez que o seu emprego tem provocado diminuição nos níveis de angiotensina II e/ou aumento nos níveis de bradiconinas circulantes, de forma bastante efetiva. Além de

sua eficácia por via oral, quando administrada por via intravenosa, segundo Rubin e col., 1978²¹, ela é mais potente do que outros inibidores da enzima conversora de angiotensina I. A dose de 3 mg/kg de peso foi baseada em trabalhos de Harris e col., 1978²².

Os animais ventilados com ar comprimido serviram para compararmos todos os parâmetros testados com aqueles dos cães hipóxicos, tentando, desta forma, verificar em que situação haveria um maior desempenho da angiotensina II.

Durante todo o experimento foi feita monitorização das pressões pulmonar e sistêmica, do débito cardíaco, da frequência cardíaca e dos gases arteriais.

O mecanismo exato que controla o tônus vascular pulmonar não é bem conhecido²³. Segundo Fishman (1980)² três mecanismos independentes poderão ser responsáveis pela contração ou dilatação dos vasos pulmonares: 1) o vago e a inervação simpática; 2) os agentes humorais; e 3) OS efeitos locais, que começam e terminam dentro dos pulmões. Sob condições experimentais, cada um deles é comumente testado individualmente, enquanto em circunstâncias mais naturais eles atuam conjuntamente.

Ainda não se sabe, com precisão, qual o mecanismo da vasoconstrição pulmonar hipóxica e quais

os segmentos mais atingidos³, havendo, todavia, inúmeras teorias para explicar este processo, como demonstrado anteriormente.

Embora não se conheça bem o metabolismo dos mediadores, eles também têm sido apontados como participantes da vasoconstrição pulmonar hipóxica, inclusive a angiotensina II. Sabe-se que na superfície das células endoteliais pulmonares existe enzima capaz de converter a angiotensina I, inativa, em angiotensina II, que é um potente vasoconstritor^{24,25} e que esta conversão se dá predominantemente em nível pulmonar^{23,26}.

Como o papel da angiotensina II, na regulação do tônus vascular pulmonar, tanto no homem quanto no animal, é assunto muito controvertido na literatura, sentimo-nos atraídos em investigar a sua participação na vasoconstrição pulmonar hipóxica.

Ainda se questiona o preciso mecanismo de ação do Captopril²¹. Trabalhos realizados em humanos e animais têm mostrado que após administração de Captopril há uma elevação dos níveis de atividade da renina plasmática^{28,29,30,31} e uma diminuição da atividade da enzima conversora de angiotensina^{29,32}.

A elevação dos níveis plasmáticos de renina, segundo a maioria dos investigadores, se deve essencialmente à diminuição dos níveis circulantes de angiotensina II, a qual é responsável pela inibição da liberação de renina^{32,33}. Além dessa inibição da angiotensina II, também pode contribuir para a elevação da atividade da renina plasmática, após o uso de Captopril, o aumento na atividade simpática, causado pela redução da pressão sanguínea^{34,35} e potencialização das cininas que, direta ou indiretamente, contribuem para a formação de prostaglandinas²⁹.

Uma segunda, bem discutida, explicação para a melhora hemodinâmica, observada com o uso de Captopril, é o aumento dos níveis circulantes de cininas e prostaglandinas (PGI₂)³⁶⁻³⁸.

Não foi possível, no nosso estudo, verificarmos os níveis plasmáticos destes agentes, mas com isto não podemos afastar os seus desempenhos favoráveis no sentido de promover uma vasodilatação, tão comentada entre a maioria dos autores.

Para nos assegurar de que em nossos animais a droga teve realmente a ação desejada, escolhemos, como teste, as dosagens plasmáticas da atividade de renina e de enzima conversora de angiotensina^{17,18}.

As tabelas I e II demonstram que houve, no presente trabalho, um aumento significativo da atividade da renina plasmática após uso de Captopril e uma diminuição significativa nos níveis da atividade da enzima conversora de angiotensina I. Como os níveis elevados de renina, após Captopril, refletem uma inibição da atividade da enzima conversora de angiotensina I³⁹ podemos afirmar que a droga levou a um bloqueio da enzima conversora de angiotensina I, nos dois grupos por nós pesquisados.

Como se pode observar, através dos nossos resul-

tados, provocamos hipertensão pulmonar no grupo hipóxico, inibimos o sistema renina-angiotensina em todos os animais, impedimos maiores distúrbios ácido-básicos e evitamos outras situações que pudessem deteriorar o nosso protocolo, daí deduzirmos que alcançamos lentamente os nossos propósitos.

A retenção, no organismo, de dióxido de carbono (CO₂) e de ácidos não voláteis, provocam um acúmulo de íons hidrogênio³. Os íons hidrogênio, embora menos importante em relação à hipóxia, podem regular a circulação pulmonar^{3,4,40} e quando chegam a baixar o pH têm condições de potencializar a vasoconstrição pulmonar induzida pela hipóxia, levando a um aumento da pressão de artéria pulmonar e resistência vascular pulmonar^{3,4,40,41}. Desta forma, procuramos, durante todo o nosso trabalho, manter os níveis de PaCO₂ entre 30 a 40 mmHg (tab. I e II), e sempre que houvesse diminuição dos íons bicarbonato, levando a uma acidose não respiratória, era feita correção através da administração de bicarbonato de sódio a 10%, de acordo com a necessidade, procurando manter o pH entre 7,38 e 7,42 (tab. I e II).

Tem-se observado que a administração de nitroprussiato de sódio, nitroglicerina e outros vasodiladores, que atuam sobre a rede vascular pulmonar, provocam uma redução na PaO₂^{42, 45}.

Acredita-se como os prováveis mecanismos desta redução na PaO₂: 1. vasodilatação pulmonar, resultando num aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar, levando ao aumento da perfusão em áreas pobremente ventiladas; 2. "shunt"; e 3. alteração na curva de dissociação da oxihemoglobina^{43,45,46}.

Desequilíbrios na relação ventilação/perfusão considerados como uma das causas de hipoxemia com o uso de vasodiladores da circulação pulmonar, têm sido freqüentemente observados com a administração de nitroglicerina e outras drogas com idêntica ação⁴⁶. Tavez haja, neste caso, comprometimento na habilidade do pulmão em promover vasoconstrição em áreas com hipóxia alveolar, e, com isso, redistribuir o fluxo sanguíneo para o pulmão menos hipóxico.

Naeije e col^{47,48} observaram, no entanto, que a nitroglicerina, isoproterenol e nifedipina, quando administrados a pacientes com hipertensão pulmonar, promovem pouca alteração da relação ventilação/perfusão sem efeitos deletérios sobre a oxigenação arterial, com aumento da PaO₂ secundário ao aumento da PvO₂ e do débito cardíaco.

As alterações da relação ventilação/perfusão, quanto à eficácia das trocas gasosas, podem ser quantificadas por diversos parâmetros, dentre eles a P(A-a)O₂.

Como podemos avaliar pelas tab. I e II, não houve variações significativas da P(A-a)O₂ entre os tempos estudados, tanto no grupo com hipóxia quanto no grupo com ar comprimido.

Não tendo havido alterações da P(A-a)O₂, podemos inferir que não houve variações da capacidade

de difusão, efeito "shunt" e "shunt", com o uso de Captopril, no decorrer do experimento.

Não houve outrossim, variações significativas do débito cardíaco, do $C(a-v)O_2$ e nem do VO_2 nos animais dos Grupo I e II, fazendo supor que, não houve alterações na extração do oxigênio periférico (tabelas I e II).

A maioria dos vasodilatadores pulmonares promove queda da pressão arterial média sistêmica. A redução da Pas após dose única de Captopril tem sido um achado consistente dos efeitos hemodinâmicos nos estudos a curto prazo³⁰. Esta diminuição da Pas pode ser devida a uma inibição da formação de angiotensina II e/ou acúmulo de bradicininas³⁹. A Pas diminuiu significativamente até aos 30 minutos após droga (21,7% e -14,6%) no grupo com hipóxia e até aos 60 minutos após droga (-19,4%, -15,9% e -18,5%) no grupo com ar comprimido (tab. III e IV).

Não observamos, entre os tempos do experimento alterações significativas na pressão média do átrio direito, pressão média da artéria pulmonar e pressão hidrostática média do capilar pulmonar, (tab. III e IV), em nenhum dos dois grupos. Isto demonstra que no nosso estudo o Captopril não exerceu uma ação importante sobre os vasos de capacitância venosa, ao contrário do que se tem observado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, onde a diminuição do retorno venoso provoca uma queda das pressões pulmonares, como demonstrado por Wenting e col (1983)⁴⁹ e Gavras e col. (1983)⁵⁰ e nos leva a deduzir, no nosso caso, que a melhora hemodinâmica se fez a expensa principalmente da ação da droga sobre os vasos de resistência, uma vez que esta ação mantém as pressões pulmonares inalteradas, fato já bem documentado⁵¹.

O Captopril provocou redução da resistência vascular pulmonar nos cães submetidos a hipóxia, alcançando níveis significativos aos 15 minutos (-33,3%). Como a Pap não se modificou em ambos os grupos, talvez esta diminuição tenha ocorrido pelo aumento concomitante, embora não significativo, no débito cardíaco (tab. III e-IV).

A resistência vascular sistêmica diminuiu significativamente aos 15 e 30 minutos após droga, no grupo I (-31,3% e -24,2%, respectivamente), enquanto no grupo II a redução logo após droga (-3,3%) não foi de grande monta, acontecendo surpreendentemente, um efeito rebote a partir da metade do tempo da experiência, com elevações significantes aos 90 e 120 minutos após droga (+ 47,2% e 73,2%), respectivamente (tab III e IV).

Análise mais precipitada sobre estes dados nos induziria a deduzir sobre efeito vasodilatador pulmonar específico do captopril no grupo I. Entretanto, analisando-se a relação resistência vascular pulmonar/resistência vascular sistêmica (RVP/RVS), chegamos a conclusão que esta não sofreu variação após uso da droga nos grupos I e II (tab. III e IV). Desta maneira podemos salientar que houve efeito vasodilatador do captopril tanto pulmonar, como sistêmico

em condições de hipóxia, porém não estamos autorizados a concluir sobre efeito específico da droga sobre a circulação pulmonar inibindo a vasoconstricção pulmonar hipóxica. O efeito vasodilatador pulmonar poderia ter sido apenas secundário à diminuição da RVS, levando a aumento de débito cardíaco (+24,8%) e aumento de fluxo sanguíneo pulmonar, provocando vasodilatação passiva da circulação pulmonar (tab. III).

Há controvérsias na literatura quanto ao efeito da hipóxia em causar ou não aumento na atividade da enzima conversora de angiotensina I. Segundo Alexander e col. (1976)⁵² a hipóxia aguda poderá provocar discreto aumento nos níveis desta enzima. Entretanto, Stalcup e col. (1979)⁵³, estudando cães respirando baixa fração de oxigênio inspirada, de sorte a manter uma PaO_2 em torno de 30 mmHg, notaram elevação de bradicininas plasmáticas, concluindo, a partir destas observações, de que havia redução nos níveis da atividade da enzima conversora de angiotensina I. É bom salientar entretanto, que não houve medidas diretas da enzima conversora de angiotensina I, por parte daqueles pesquisadores. Rose Jr., e col. (1983), trabalhando com cães submetidos à hipóxia, evidenciaram aumento significativo, da angiotensina II circulante. Quando medimos a atividade de tal enzima, no Grupo I, obtivemos 7,2 nmoles/min/ml e 4,3 nmoles/min/ml, antes e 15 minutos após oferta de mistura gasosa hipóxica, respectivamente, diferença esta que alcançou significância ($P \leq 0,01$) (tab. I e II).

Davidson & Stalcup⁵⁴, fazendo pesquisas em ovelhas não anestesiadas, respirando uma FIO_2 em torno de 0,1, encontraram níveis plasmáticos elevados de catecolaminas, epinefrina e norepinefrina. Sabe-se, por outro lado, que baixas concentrações destas aminas são capazes de provocar constrição em vasos sanguíneos periféricos⁵⁵.

Sendo a angiotensina II também um potente vasoconstritor sistêmico^{8, 56} e sabendo-se da ação constritora das catecolaminas com sua liberação aumentada durante o período de hipóxia aguda, faz-nos pensar que estes fatores estejam relacionados com aumento da RVS encontrada no Grupo I, com a sua reversão após o uso da droga, fato não verificado no Grupo II (tab. III e IV).

Chamamos a atenção, portanto, que nos cães submetidos à hipóxia, o Captopril provocou vasodilatação pulmonar e sistêmica, provavelmente não alterando a relação ventilação/perfusão, e, não ocorrendo, ainda, acentuação da hipoxemia. Não se pode, no modelo experimental estudado, afirmar definitivamente que a droga tenha inibido a vasoconstricção pulmonar hipóxica e/ou que angiotensina II tenha efeito mediador no mecanismo da vasoconstricção pulmonar hipóxica, embora haja evidências a favor desta hipótese através dos resultados obtidos.

SUMMARY

In order to evaluate the action of an angiotensin converting enzyme inhibitor (Captopril) on the pul-

monary hypoxic vasoconstriction, twenty one mongrel dogs were studied in two groups: group I with hypoxia, group II with normoxia. The dogs were anesthetized, intubated, and had their femoral vein and artery cannulated for blood-gas sampling and pressure records. They were mechanically ventilated with hypoxic gas mixtures (12.3% O₂ — 87.7% N₂) — group I and room air group II, at random. In both groups we measured, before and after administration of captopril 3 mg/kg intravenously, gas exchange and hemodynamic variables, as well as plasmatic levels of renin and angiotensin converting enzymes (ACE). Our results showed that the group I dogs decreased the systemic and pulmonary vascular resistances with small changes in pulmonary arterial pressures and no significant variations of pulmonary systemic resistances ratio. There were no significant variations of the same variables in the group II dogs. The gas exchange has not changed in either group of animals.

In the group I dogs Captopril provoked systemic and pulmonary vasodilatation, with no gasometric and ventilation/perfusion ratio changes. In our experimental model we could not conclude that Captopril inhibited the hypoxic pulmonary vasoconstriction and/or that the angiotensin II had some action on the hypoxic pulmonary vasoconstriction mechanism, but there are some evidences favoring that hypothesis.

REFERÊNCIAS

- Von Euler US, Liljestrand G — Observations on the pulmonary artery blood pressure in the cat. *Acta physiol scandi*, 12: 301, 1946.
- Fishman AP — Vasomotor regulation of the pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol*, 42: 211, 1980.
- Bergofsky EH — Active control of the normal pulmonary circulation. In: Moser KM — *Pulmonary Vascular Diseases*. New York, Marcel Dexter, 1979. p.233.
- Bergofsky EH — Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat: the necessary role of angiotensin II. *Circ Res*, 35: 256, 1974.
- Heath D, Smith P — Pulmonary vascular disease secondary to lung disease. In: Moser KM — *Pulmonary Vascular Diseases*. New York, Marcel Dekker, 1979. p.387.
- Rigatto M — *Fisiopatologia da Circulação Pulmonar*. São Paulo, Fundo Editorial Byk — Prociencx, 1973. p. 161.
- Ahmed T, Oliver Jr W, Wanner A — Variability of hypoxia pulmonary vasoconstriction in sheep: role of prostaglandins. *Am Rev Resp Dis*, 127: 59, 1983.
- Allison DJ, Stanbrook HS — A radiologic and physiologic investigation into hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog. *Invest Radiol*, 15: 178, 1980.
- Condorelli M, Rengo F, Trimarco B, Bonaduce D, Iodice F, Piscione F, Vigorito C, Marone G — Mechanisms underlying pulmonary hypertension by hypoxemia. *Adv exp Med Biol*, 164: 309, 1984.
- Mazal D, Niarchos A, Briscoe W, King T — The effect of captopril on hypoxic induced pulmonary hypertension in dogs. *Am Rev Resp dis*, 123: 238, 1981.
- Tierney JF, Lundquist LS, Will JA, Weir EK — Angiotensin I converting enzyme (kininase II) inhibitors do not reduce hypoxia pulmonary vasoconstriction. *Clin Res*, 28: 216 A, 1980.
- Siggaard-Andersen O — Blood acid-base alignment nomogram. *Scand J elin Lab Invest*, 15: 211, 1963.
- Severinghaus JW — Blood gas calculator. *J Appl Physiol*, 21: 1128, 1966.
- Comroe Jr JH, Forste RE, Dubois AB, Briscoe WA, Carlsen E — *The Lung Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*. 2 ed. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1962. p. 390.
- Guyton AC — *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. London, Saunders, 1963. p. 566.
- Howell CD, Horvath SM — Reproducibility of cardiac output measurements in the dog. *J Appl Physiol*, 14: 421, 1959.
- Vieira JO, Noguti KO, Russo EMK, Maciel RMB — Radioimunoensaio da atividade de renina plasmática aspectos metodológicos. *Rev Bras Patol Clin*, 17: 195, 1981.
- Santos RAS — Desenvolvimento de um método fenorimétrico para determinação da atividades da enzima conversora de angiotensina I no plasma de rato e sua aplicação no estudo da hipertensão renal experimental. Ribeirão Preto, 1983 (Tese Dout, Faculdade de Medicina USP).
- Snedecor GW, Cochran WG — *Métodos Estadísticos*. México, Continental, 1871. p 703.
- Sokal RR — *Biometry*. San Francisco, Frieman, 1969.
- Rubin B, Laffan RJ, Kotler DG et al — SQ-14225 A novel orally active inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J Pharmacol exp Ther*, 204: 271, 1978.
- Harris DN, Heran CL, Goldenberg HJ et al — Effects of SQ-14225, an orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme on blood pressure, heart rate and plasma renin activity of conscious normotensive dogs. *Europ J Pharmacol*, 51: 345, 1978.
- Meyrick B, Reid L — Pulmonary hypertension anatomic and physiologic correlates. *Clin Chest Med*. 4: 199, 1983.
- Herrmann HC, Dzan VJ — The feedback regulation of angiotensinogen production by components of the renin-angiotensin system. *Circ Res*, 52: 328, 1983.
- Studdy PR, Lapworth R, Bird R — Angiotensin converting enzyme and its clinical significance, a review. *J clin Path*, 36: 938, 1983.
- Molteni A, Zakhein RM, Mullis KB et al — The effect of chronic alveolar hypoxia on lung and serum angiotensin I converting-enzyme activity. *Proc Soc exp Biol*, 147: 263, 1974.
- Kaneta M, Abe K, Ito T — Juxtaglomerular cells in mice after long-term treatment with captopril an electron microscopic study. *Jap Circulat J*. 47: 1071, 1983.
- Goto A, Ishii M, Takeda T, Murao S — Inhibition of captopril-induced increase in plasma renin activity by propranolol. *Jap Heart J*. 24: 633, 1983.
- Lechi A, Covi G, Capuzzo MG et al — A discrepancy between the effects of a single oral dose of captopril on blood pressure, plasma renin activity and serum angiotensin-converting enzyme levels. *Int clin Pharmacol ther Toxicol*, 21: 569, 1983.
- Romankiewicz JA, Brogden RN, Heel RE et al — Captopril: an update review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in congestive heart failure. *Drugs*, 25: 6, 1983.
- Sinaiko AR, Mirkin BL, Hendrick DA et al — Antihypertensive effect and elimination kinetics of captopril in hypertensive children with renal disease. *J Pediat*, 123: 799, 1983.
- Roberts RJ — Captopril. *J Iowa St med Soc*, 73: 415, 1983.33. Walter NMA, Whiworth JA, Kincard Smith P - Clinical experience with the angiotensin converting-enzyme inhibitor captopril. *Clin exp Pharmacol Physiol*, 7: 117, 1982.
- Antonaccio MJ — Inhibitors of the renin-angiotensin system as new antihypertensive agents. *Clin exp Hypertens*, A4: 27, 1982.
- Fyhrrquist F, Giöhnagen-Riska C, Hortling L et al — The induction of angiotensin converting-enzyme by its inhibitors. *Clin exp Hypertens*, 5: 1319, 1983.
- O'Hara N, Ono H, Hashimoto K — Participation of Kinins or prostaglandins in SQ 14.551-induced immediate decrease of blood pressure in anesthetized dogs. *Jap J Pharmacol*, 33: 485, 1983.
- Kaplan IM — Newer antihypertensive agents: when to try them. *Post-grad Med*. 72: 213, 1983.
- Yasujima M, Abe K, Tanno M et al — Responses of the kallikrein-kinin system to angiotensin converting enzyme inhibitors in the rat. *Jap Circulat J*. 48: 173, 1984.
- Rasmussen S, Leth A, Ibsen H et al — Captopril in mild and moderate essential hypertension: physiological and biochemical monitoring. *Acta med scand*, 677: 105, 1983.
- Kelminson LL, Cotton EK, Vogel JHK — The reversibility of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis: observations on the effects of tolazoline hydrochloride. *Pediatrics*, 39: 24, 1967.
- Rose Jr CE, Kimmel DP, Godine Jr RL et al — Synergistic effect of acute hypoxemia and hypercapnic acidosis in conscious dogs:

- renal dysfunction and activation of the renin-angiotensin system. *Circ Res*, 53: 202, 1983.
42. Chick TW, Kochnkoshy KN, Matsumoto S et al — The effect of nitroglycerin on gas exchange, hemodynamics and oxygen transport in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*, 276: 105, 1978.
 43. Franciosa JA, Cohn JN — Hemodynamic responsiveness to short and long-acting vasodilators in left ventricular failure. *Am J Med*. 65: 126, 1978.
 44. Franciosa JA, Pierpont G — Cardiovascular clinical pharmacology of impedance reducing agents. *J Chron Dis*, 34: 345, 1981.
 45. Weygandt OR, Kopman EA, Barnes S — The cause of hypoxemia induced by nitroglycerin. *Am J Cardiol*, 43: 427, 1979.
 46. Hales CA, Westphal D — Hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. *Am J Med*. 65: 911, 1978.
 47. Naeije R, Mélot C, Mols P et al — Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man. *Chest*, 82: 404, 1982.
 48. Naeije R, Mélot C, Mols P et al — Reduction in pulmonary hypertension by prostaglandin E₂ in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Res Dis*, 125: 1, 1982b.
 49. Wenting GJ, Manintveld AJ, WoIttiefz AJ et al — Effects of captopril in acute and chronic heart failure: correlations with plasma levels of nonadrenaline, renin, and aldosterone. *Br Heart J*. 49: 65, 1983.
 50. Gavras H, Biollaz J, Waeber B — Clinical application of orally active angiotensin converting enzyme inhibitors. *Adv exp Med Biol*, 156: 1127, 1983.
 51. Chatterjee K, Massie B, Rubin S et al — Long-term outpatient vasodilator therapy of congestive heart failure: consideration of agents at rest and during exercise. *Am J Med*. 65: 134, 1978.
 52. Alexander JM, Nyby MD, Jasberg KA — effect of angiotensin on hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated dog lung. *J appl Physiol*, 41: 84, 1976.
 53. Stalcup SA, Lipset JS, Legant PM et al — Inhibition of converting enzyme activity by acute hypoxia in dogs. *J Appl Physio*, 46: 227, 1979.
 54. Davidson D, Stalcup AS — Systemic circulatory adjustments to acute hypoxia and reoxygenation in unanesthetized sheep: role of renin, angiotensin II, and catecholamine interactions. *J clin Invest*, 73: 317, 1984.
 55. Hzendahl P, Belfrage E, Daleskog M — Vascular and metabolic effects of circulating epinephrine and norepinephrine: concentration effect study in dogs. *J clin Invest*, 64: 1221, 1979.
 56. Davis R, Ribner HS, Keung E, Sonnenblick EH, Lejemtel TH — Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med*. 301: 117, 1979.