

COR PULMONALE

COR PULMONALE

Jaquelina S. Ota¹ & Carlos Alberto de Castro Pereira²

Médica Assistente¹ da Disciplina de Cirurgia Torácica da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP); Médico Assistente² da Disciplina de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Carlos Alberto de Castro Pereira – Disciplina de Pneumologia EPM-UNIFESP - Rua Botucatu, 740 - 3º Andar; CEP: 04023-062 - São Paulo - SP - Telefone: (011) 5491830

OTA JS & PEREIRA CAC. Cor pulmonale. **Medicina, Ribeirão Preto**, 31: 241-246, abr./jun. 1998.

RESUMO: Nesta revisão, são discutidos aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos da hipertensão pulmonar, levando a cor pulmonale.

UNITERMOS: Doença Cardiopulmonar. Hipertensão Pulmonar.

1. INTRODUÇÃO

A presença de hipertensão pulmonar e cor pulmonale geralmente está associada a um pior prognóstico, independente da doença de base. A sobrevida estimada, na presença de cor pulmonale, é de 45% em dois anos, contra 69% na sua ausência^(1,2).

Apesar de a progressão dos níveis da pressão da artéria pulmonar, na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com hipoxemia e hipercapnia leve a moderada, ser lenta, em média, há um aumento de 3 mmHg/ano e raramente se atingem os níveis pressóricos encontrados na hipertensão pulmonar primária; existe uma relação de pior prognóstico, quando há hipertensão pulmonar. Weitzenblum et al.⁽³⁾ mostraram uma sobrevida de 72% em quatro (4) anos, em indivíduos sem hipertensão pulmonar (PAP < 20mmHg) contra 49% quando apresentavam hipertensão pulmonar⁽³⁾. France et al.⁽⁴⁾, em um estudo de cento e quinze (115) pacientes com DPOC, encontraram um número de variáveis que correlacionaram-se com a mortalidade, como a PaO₂, PaCO₂, VEF₁ e presença de edema periférico. Então, talvez a presença de hipertensão pulmonar possa refletir a gravidade da doença e não necessariamente estar influenciando diretamente na sua mortalidade. Além disso, há controvérsias quanto a ori-

gem do edema periférico, na DPOC, estar relacionada à insuficiência cardíaca direita ou haver envolvimento de outros mecanismos extracardíacos, como renais e humorais⁽⁵⁾. É evidente, então, a importância da definição de cor pulmonale, sua caracterização clínica e laboratorial e conseqüente melhor abordagem terapêutica.

O termo cor pulmonale foi definido pela Organização Mundial de Saúde como uma síndrome, caracterizada pela hipertrofia do ventrículo direito, resultante de doenças que afetam a função e/ou a estrutura dos pulmões, exceto quando as alterações pulmonares são secundárias a doenças que afetam o lado esquerdo do coração ou a cardiopatias congênitas⁽⁶⁾. Frente ao limitado uso clínico desta definição, por basear-se em um aspecto anatomopatológico, Behnke et al.⁽⁷⁾ o redefiniram, substituindo o termo hipertrofia por alteração na estrutura e função do ventrículo direito. Essa definição ainda é imprecisa, pois engloba desde um comprometimento leve à franca falência do ventrículo direito. Recentemente, tem sido proposto que o termo cor pulmonale seja abandonado e substituído por uma descrição mais clara, distinguindo a hipertrofia, a dilatação, a alteração funcional e a falência do ventrículo direito^(8,9)

2. ETIOLOGIA

O cor pulmonale pode ser agudo ou crônico. A causa mais comum de cor pulmonale agudo é o tromboembolismo pulmonar maciço e a DPOC é a principal responsável pelo cor pulmonale crônico (Tabela 1).

Entre outras causas de hipertensão pulmonar e conseqüente cor pulmonale em nosso meio, é importante ressaltar a etiologia esquistossomótica. Clinicamente, o comprometimento crônico da esquistossomose pode manifestar-se como formas leves, sem hipertensão pulmonar, geralmente assintomáticas, associadas a achados radiográficos de infiltrado pulmonar micronodular, preferencialmente nas bases; como formas graves com hipertensão pulmonar e cor pulmonale; ou na forma de hipertensão pulmonar leve^(10,11).

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O diagnóstico clínico de cor pulmonale nem sempre é simples, pois, muitas vezes, os próprios sinais e sintomas da doença de base podem dificultar ou mascarar a avaliação da presença de hipertensão pulmonar e o conseqüente comprometimento funcional ou estrutural do ventrículo direito. Na DPOC, por exemplo, a hiperinsuflação pulmonar pode prejudicar a ausculta cardíaca, bem como a presença de edema periférico pode não ser secundária a descompensação cardíaca direita⁽⁵⁾. É difícil também constatar clinicamente que a piora da dispnéia, na fibrose pulmonar idiopática, por exemplo, seja secundária à instalação de hipertensão pulmonar e baixo débito cardíaco e não ao agravamento das alterações primárias da doença.

Os principais sintomas são dispnéia, dor torácica, taquicardia e síncope, geralmente relacionados ao exercício. Em casos mais graves, com falência ventricular direita e congestão hepática, podem-se apresentar plenitude gástrica e desconforto abdominal. A tosse, hemoptise e rouquidão (devido à compressão do nervo laríngeo recorrente, por dilatação aneurismática da artéria pulmonar) são sintomas menos frequentes.

Ao exame físico, pode-se apresentar hiperfonesia da segunda bulha, que pode ser palpável. Há a possibilidade de haver desdobramento da segunda bulha, que pode ser mais alargado na presença de bloqueio de ramo direito. Em casos mais graves, apresentam-se galope (S3), que aumenta com a inspiração, e sinais de insuficiência tricúspide e pulmonar. A quarta bulha (S4) também pode estar presente, representando um au-

Tabela 1 - Causas de hipertensão pulmonar e cor pulmonale

1. <u>Doenças alveolares e de vias aéreas</u>
– DPOC
– Fibrose Cística
– Doenças infiltrativas e granulomatosas
Sarcoidose
Fibrose pulmonar idiopática
Colagenoses
Radiação
Pneumoconiose
– Obstrução de vias aéreas superiores
– Pneumopatia secundária a alta altitude
– Pneumopatias congênitas (fístula arteriovenosa)
2. <u>Doenças da caixa torácica</u>
– Cifoescoliose
– Doença neuromuscular
– Síndrome da apnéia do sono
– Hipoventilação idiopática
– Fibrose pleural
3. <u>Doenças vasculares do pulmão</u>
– Hipertensão pulmonar primária
– Arterite pulmonar granulomatosa (Sarcoidose, Esquistossomose)
– Induzida por drogas
Anorexígenos
Cocaína
L-Tryptophano
– Anemia falciforme
– Tromboembolismo pulmonar
– Vasculites
– Doença pulmonar venoclusiva
4. <u>Compressão vascular pulmonar extrínseca</u>
– Tumores mediastinais
– Aneurismas
– Granulomatose
– Fibrose mediastinal

mento da pressão de enchimento das câmaras cardíacas direitas. A presença de cianose pode indicar um comprometimento importante do débito cardíaco ou a presença de “shunt D-E”. Com a falência ventricular direita, ocorre hipertensão venosa, com conseqüente estase jugular, e, em casos mais avançados, ascite, hepatomegalia, icterícia, e edema periférico.

4. EXAMES SUBSIDÁRIOS

É interessante tentar o diagnóstico mais precoce da hipertensão pulmonar e não apenas quando a falência ventricular direita já está estabelecida, o que limitaria a abordagem terapêutica nesta fase. Diferente da hipertensão arterial sistêmica, precisamos, muitas vezes, de métodos invasivos para o diagnóstico e quantificação da hipertensão pulmonar. Geralmente, no momento do diagnóstico da hipertensão pulmonar, os níveis estão aumentados em três (3) a cinco (5) vezes os valores normais⁽¹²⁾.

4.1. Radiografia de tórax

Na presença de hipertensão pulmonar, há um alargamento hilar das artérias pulmonares, associado à pobreza vascular periférica. Estudos mostram a relação da largura do ramo descendente da artéria pulmonar direita com a presença de hipertensão pulmonar em DPOC. Chetty et al.⁽¹³⁾ constataram que a largura do ramo descendente da artéria pulmonar direita maior que 20mm, em doentes com DPOC, indicava a presença de hipertensão pulmonar. Além disso, a radiografia de tórax pode trazer a informação quanto à presença de doenças intersticiais, enfisema, deformidades torácicas, sinais de edema pulmonar que, obrigatoriamente, na presença de hipertensão pulmonar deve levantar a possibilidade diagnóstica de cardiopatia associada ou doença venoclusiva pulmonar⁽¹⁴⁾.

4.2. Eletrocardiograma

A especificidade das alterações eletrocardiográficas, na presença de hipertrofia ventricular direita, são altamente específicas, porém a sensibilidade é baixa. As alterações encontradas na presença de hipertensão pulmonar e cor pulmonale são: o desvio do eixo QRS para direita; ondas R amplas em V1, V2 (R/S > 1 em V1); ondas S em V5, V6; tempo de ativação ventricular aumentado em V1, V2; S profundas em V1, V2; alterações de ST-T; Q em V1, V2; RS em muitas precordiais; bloqueio de ramo direito; aumento da onda P em amplitude (> 2,5 mm em D2 e V1).

4.3. Ecocardiograma

O ecocardiograma bidimensional, além das medidas das câmaras direitas, fornece dados da espessura da parede do ventrículo direito e também seu volume diastólico final, possibilitando a avaliação quanto à presença de hipertrofia e dilatação do ventrículo direito, com sensibilidade e especificidade de 100%⁽¹⁵⁾. Em casos de DPOC, com hiperinsuflação

pulmonar, a sensibilidade do exame cai para 65 a 80%^(16,17). Na presença de hipertensão pulmonar e hipertrofia da parede do ventrículo direito, pode haver movimento paradoxal do septo interventricular para a esquerda, durante a sístole. Em uma fase mais avançada da doença, com dilatação do ventrículo direito, pode haver movimento paradoxal diastólico do septo interventricular. Com os avanços do ecocardiograma doppler, passou a ser possível estimar a pressão da artéria pulmonar de forma não invasiva, proporcionando, também, melhor avaliação das respostas terapêuticas. Para se obter o pico de pressão sistólica da artéria pulmonar, soma-se a pressão média do átrio direito e o gradiente sistólico entre o ventrículo direito e o átrio direito. É possível, também, estimar a pressão diastólica final da artéria pulmonar, através da soma da pressão média atrial direita, e o gradiente diastólico final entre a artéria pulmonar e o ventrículo direito. Outra forma de estimar a pressão da artéria pulmonar pelo ecocardiograma doppler é através da medida da velocidade de refluxo máximo através da tricúspide que, geralmente, está presente na hipertensão pulmonar. Utilizando-se a fórmula de Bernoulli, modificada, estimamos a pressão da artéria pulmonar sistólica⁽¹⁸⁾:

$PAP \text{ sistólica} = 4 (\text{velocidade tricúspide})^2 + \text{pressão atrial média}$

A sensibilidade do exame pode ser aumentada através do uso de contraste de solução salina para detectar o refluxo tricúspide.

4.4. Ressonância magnética

A ressonância magnética é um bom exame para avaliar o ventrículo direito de forma não invasiva, porém ainda de custo elevado, limitando o seu uso clínico.

4.5. Cateterismo cardíaco direito

O cateterismo cardíaco direito está indicado na hipertensão pulmonar primária ou secundária, quando o ecocardiograma doppler não foi capaz de dar todas as informações necessárias e/ou para :

1. avaliar se a hipertensão pulmonar é pré ou pós-capilar, através da medida de pressão de oclusão do capilar pulmonar;
2. afastar definitivamente a possibilidade de cardiopatia associada, ou mesmo diagnosticar e quantificar “shunt” intracardíaco;
3. avaliação pré-transplante pulmonar;
4. avaliação da resposta a vasodilatadores;
5. indicações de cateterismo cardíaco esquerdo.

As complicações do cateterismo cardíaco, em pacientes com hipertensão pulmonar grave, são importantes. Eles podem apresentar reação vasovagal com bradicardia e hipotensão e arritmias cardíacas, geralmente relacionadas à manipulação do cateter através das câmaras cardíacas. Eventualmente, uma fibrilação atrial pode comprometer de forma significativa o débito cardíaco, já limitado pela doença. No teste agudo a vasodilatadores, pode ocorrer efeito sistêmico, recomendando-se, portanto, preferencialmente, drogas de ação curta.

5. TRATAMENTO

O tratamento do cor pulmonale já instalado, além do tratamento da doença de base, baseia-se na melhora da oxigenação e contratilidade do ventrículo direito, com conseqüente melhora do débito cardíaco e transporte de O₂.

5.1. Oxigenoterapia contínua

A oxigenoterapia contínua, em pacientes com DPOC e hipoxemia, melhora a sobrevida, apesar da progressiva obstrução ao fluxo aéreo e hipoxemia^(19,20). Os prováveis mecanismos envolvidos são a reversibilidade da vasoconstrição hipóxica, com melhora do débito cardíaco⁽²¹⁾. Zielinski et al.⁽²⁰⁾ avaliaram o efeito da oxigenoterapia domiciliar prolongada (14 a 15h/dia) em trinta e nove (39) pacientes com DPOC, tendo trinta e um (31) completado quatro (4) anos e dezenove (19) totalizado seis (6) anos de oxigenioterapia prolongada. Eles observaram melhora do débito cardíaco de 4,75±1,5 L/min para 5,21 ±2,0 L/min após dois (2) anos de oxigenoterapia domiciliar prolongada, porém tal melhora não foi estatisticamente significativa. Aos quatro (4) e seis (6) anos de oxigenoterapia, mantinham estabilização do débito cardíaco⁽²⁰⁾.

O “Medical Research Council” realizou um estudo controlado, comparando os resultados da oxigenoterapia prolongada (15h/dia) vs sem uso de oxigênio, em pacientes com DPOC. O grupo com oxigenoterapia mostrou estabilização da pressão da artéria pulmonar (PAP) durante dois (2) anos, enquanto que o grupo não tratado apresentou aumento de 2,8 mmHg/ano⁽²²⁾. Outro estudo controlado comparou a oxigenoterapia noturna (18 h/dia) e a oxigenoterapia por 12 hs/dia. No grupo da oxigenoterapia noturna, demonstrou-se queda de 3 mmHg da PAP, enquanto não houve alterações nos níveis da PAP, nos pacientes que receberam oxigênio durante 12h/dia por um período de seis (6) meses⁽²³⁾. Não há ainda estudos controlados, demons-

trando aumento da sobrevida com oxigenoterapia em cor pulmonale secundário a outras doenças.

5.2. Diuréticos

Pode haver melhora da função ventricular direita e esquerda com uso de diuréticos, quando a pressão de enchimento do ventrículo direito estiver elevada. A melhora da função ventricular esquerda é explicada pela diminuição da dilatação ventricular direita que desvia o septo interventricular e comprime o ventrículo esquerdo. Recomenda-se o uso de furosemide 40 a 120 mg/dia. Não havendo melhora, está indicada a associação de aldactone. A depleção hídrica excessiva pode acarretar piora, pois o débito cardíaco na falência do ventrículo direito é muito dependente da pré-carga. Outro inconveniente do balanço hídrico negativo é o aumento da viscosidade sanguínea, que pode piorar o fluxo sanguíneo no leito vascular pulmonar. O uso excessivo de diuréticos pode levar também a alcalose metabólica, que pode suprimir a ventilação.

5.3. Digital

O uso do digital só deve ser considerado quando houver associação de insuficiência ventricular esquerda. A falência do ventrículo esquerdo pode ocorrer no cor pulmonale, principalmente na hipertensão pulmonar grave, com grande aumento do ventrículo direito e conseqüente aumento da tensão no septo interventricular, comprometendo a complacência do ventrículo esquerdo.

5.4. Vasodilatadores

O uso de vasodilatadores, na hipertensão pulmonar, baseia-se na hipótese de existir um componente de vasoconstrição pulmonar na sua patogênese. Além da vasoconstrição, vários outros fatores são responsáveis pelo aumento da resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar, como a proliferação e fibrose da íntima, hipertrofia e hiperplasia da média e adventícia, presença de trombos e tromboembolismo de pequenas artérias. Cada um desses fatores exerce um efeito extremamente variável na gênese da hipertensão pulmonar, justificando a grande variabilidade na resposta a vasodilatadores⁽²⁴⁾.

Em 1980, Rubin & Peter⁽²⁵⁾ relataram a redução de 52% na resistência vascular pulmonar, em quatro pacientes com hipertensão pulmonar primária, com o uso de hidralazina⁽²⁵⁾. A resposta desejada a vasodilatadores, com diminuição da PAP, redução da resistência vascular pulmonar (RVP), aumento do débito cardíaco, sem acarretar hipotensão arterial sistêmica sintomática,

é observada em aproximadamente 25% dos pacientes portadores de hipertensão pulmonar primária⁽²⁴⁾.

Em 1987, Rich & Brundage⁽²⁶⁾ demonstraram que o uso de bloqueadores de canais de cálcio, na hipertensão pulmonar primária, era associado a uma queda da PAP e RVP. Mostraram, também, que, em alguns pacientes, foram necessárias altas doses de bloqueador de canal de cálcio para haver redução significativa da PAP e RVP. Com a manutenção do tratamento, a redução dos níveis pressóricos foi sustentada por um período mínimo de um ano, inclusive com redução da hipertrofia do ventrículo direito⁽²⁶⁾. Posteriormente, em 1992, Rich et al.⁽²⁷⁾ sugeriram que o uso prolongado de altas doses de bloqueador de canal de cálcio pode aumentar, de forma significativa, a sobrevida, na hipertensão pulmonar primária, por um período maior que cinco (5) anos⁽²⁷⁾.

Apesar desses resultados iniciais, encorajadores, o uso de vasodilatadores, na hipertensão pulmonar, seja primária ou secundária, não deve ser feito de forma empírica. É importante identificar os pacientes respondedores e não respondedores aos vasodilatadores. Os pacientes sem componente vasorreativo, além de não terem benefício algum com o uso de vasodilatadores, estão sujeitos a vários efeitos adversos, como a hipotensão arterial sistêmica, piora da troca gasosa, efeito inotrópico negativo e até óbito em pacientes com disfunção grave do ventrículo direito. No nosso meio, é freqüente o uso empírico de vasodilatadores na hipertensão pulmonar, seja primária ou secundária, e, geralmente, em subdoses.

É importante, então, definir, de forma segura, o grupo de pacientes com hipertensão pulmonar que respondem a vasodilatadores, que possam vir a se beneficiar com o uso crônico dessas drogas. O teste agudo ideal de vasorreatividade pulmonar deve ser realizado com vasodilatadores seletivos, com rápida ação e curta duração, minimizando o risco dos diversos efeitos colaterais. Vários vasodilatadores têm sido utilizados, como a acetilcolina, prostaglandinas e adenosina. A resposta a esses testes agudos tem correspondido à resposta observada com os vasodilatadores orais^(28,29,30). Atualmente, um vasodilatador seletivo pulmonar, promissor no uso clínico para o teste agudo, é o óxido nítrico (NO). O NO apresenta ação rápida, de curta duração.

Na DPOC, vários estudos com vasodilatadores, teste agudo e uso crônico, já foram realizados, mas a maioria não tem mostrado benefícios e com potencial risco de apresentar piora da troca gasosa.

5.5. Flebotomia

Pacientes com policitemia grave (hematócrito acima de 55%), submetidos a flebotomia, apresentam queda da PAP e RVP, e também da capacidade ao exercício. Mas a indicação de flebotomia passará a ser cada vez menos freqüente, desde que se indique a oxigenoterapia prolongada nos pacientes com DPOC e hipoxemia, exceto nas descompensações agudas do cor pulmonale, ou quando houver persistência da policitemia, apesar da oxigenoterapia domiciliar prolongada adequada.

OTA JS & PEREIRA CAC. Cor pulmonale. **Medicina, Ribeirão Preto**, 31: 241-246, apr./june 1998.

ABSTRACT: In this review, we discuss the ethiology, clinical manifestations, diagnosis, therapeutics and prognosis of pulmonary hypertension leading to cor pulmonale.

UNITERMS: Pulmonary Heart Disease. Hypertension, Pulmonary.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - REZENTTI AD; MCCLEMENT JH & LITT BD. The veterans administration cooperative study of pulmonary function III. Mortality in relation to respiratory function in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Med** 41: 115-119, 1996.
- 2 - MACNEE W. The clinical importance of right ventricular function in pulmonary hypertension. In: WEIR EK; ARCHER SL & REEVES JT, eds. **The diagnosis and treatment of pulmonary hypertension**. Futura, New York, p. 13-40, 1992.
- 3 - WEITZENBLUM E et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax** 36: 752-758, 1981.
- 4 - FRANCE AJ et al. Does right ventricular function predict survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease? **Thorax** 43: 621-626, 1988.
- 5 - MACNEE W & SKWARSKI K. The pathogenesis of peripheral edema in chronic obstructive pulmonary disease. **Clin Pulm Med** 4: 309-315, 1997.

- 6 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chronic cor pulmonale. A report of the expert committee. **Circulation** 2: 594-598, 1963.
- 7 - BEHNKE RH et al. Primary prevention of pulmonary heart disease. **J Am Osteopath Assoc** 69: 1139-1146, 1970.
- 8 - JEZEK V & MORPURGO M. Right heart failure in chronic lung disease. Where are we now? In: JEZEK V; MORPURGO M & TRAMARIN R, eds. **Current topics in rehabilitation: Right ventricular hypertrophy and function in chronic lung disease**. Springer-Verlag, Verona, p. 1-9, 1992.
- 9 - MACNEE W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. **Am J Respir Crit Care Med** 150: 833-852, 1994.
- 10 - SANTIAGO JM & RATTON JL. Quadro clínico. Formas pulmonares. In: CUNHA AS, org. **Esquistossomose mansoni**. EDUSP, São Paulo, p. 170-183, 1970.
- 11 - SANTIAGO JM & RATTON JL. Formas clínicas da esquistossomose pulmonar crônica. Subsídios para sua classificação. **Rev Assoc Minas Gerais** 19: 62-81, 1968.
- 12 - SALVATERRA CG; BRUNDAGE BH & RUBIN LJ. Is the early diagnosis of pulmonary hypertension possible, useful, and cost-effective? In: WEIR EK; ARCHER SL; REEVES JT, eds. **The diagnosis and treatment of pulmonary hypertension**. Futura, New York, p. 3-12, 1992.
- 13 - CHETTY KG; BROWN SE & LIGHT RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. **Am Rev Resp Dis** 126: 338-341, 1982.
- 14 - SWENSEN SJ et al. Pulmonary venoocclusive disease. CT findings in eight patients. **AJR** 167: 937-940, 1996.
- 15 - CACHO A et al. Usefulness of two-dimensional echocardiography in diagnosing right ventricular hypertrophy. **Chest** 84: 154-157, 1983.
- 16 - WEITZENBLUM E; ZIELINSKI J & BISHOP JM. The diagnosis of "cor pulmonale" by noninvasive methods: a challenge for pulmonologists and cardiologists. **Bull Eur Physiopathol Resp** 19: 423-426, 1983.
- 17 - DANCHIN N et al. Two dimensional echocardiographic assessment of the right ventricle in patients with chronic obstructive lung disease. **Chest** 92: 229-233, 1987.
- 18 - YOCK PG & POPP RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. **Circulation** 70: 657-662, 1984.
- 19 - WEITZENBLUM E et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Resp Dis** 131: 493-498, 1985.
- 20 - ZILINSKI J et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. A 6-year prospective study. **Chest** 113: 65-70, 1998.
- 21 - COOPER CB; Waterhouse J & Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long-term domiciliary oxygen therapy. **Thorax** 42: 105-110, 1987.
- 22 - MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. **Lancet** 1: 681-686, 1981.
- 23 - TIMMS RM et al. Hemodynamic response of oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. **Ann Intern Med** 102: 29-36, 1985.
- 24 - WEIR EK et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: results from a National Prospective Registry. **Ann Intern Med** 115: 343-349, 1991.
- 25 - RUBIN LJ & PETER RH. Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. **N Engl J Med** 302: 69-73, 1980.
- 26 - RICH S & BRUNDAGE BH. High dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. **Circulation** 76: 135-141, 1987.
- 27 - RICH S; KAUFMANN E & LEVY PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. **N Engl J Med** 327: 76-81, 1992.
- 28 - BARST RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with pulmonary hypertension. **Chest** 89: 493-503, 1986.
- 29 - RUBIN LJ et al. Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilatation in primary pulmonary hypertension. **Circulation** 66: 334-338, 1982.
- 30 - UREN N et al. Response of the pulmonary circulation to acetylcholine, calcitonin gene-related peptide, substance P and oral nicardipine in patients with primary pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 19: 835-841, 1992.

Recebido para publicação em 13/05/98

Aprovado para publicação em 10/06/98