

## Teste de Esforço em Hipertensos em Uso de Diferentes Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

Maria Angela M. Q. Carreira, Leandro R. Tavares, Rafaela F. Leite, Jamila C. Ribeiro, Antônio C. Santos, Karla G. Pereira, Guilherme C. Velarde, Antonio Claudio L. Nóbrega

Niterói, RJ

**Objetivo** - Comparar a resposta da pressão arterial ao exercício dinâmico em hipertensos em uso de trandolapril ou captopril.

**Métodos** - Estudo prospectivo, randomizado, simples-cego, em 40 pacientes com hipertensão primária, sem outra doença associada, divididos em dois grupos ( $n=20$ ) pareados em idade, sexo, raça e índice de massa corporal e submetidos a dois testes de esforço máximo em esteira antes e após 30 dias de tratamento com captopril (75 a 150mg/dia) ou trandolapril (2 a 4mg/dia).

**Resultados** - Os grupos foram similares antes do tratamento ( $p<0,05$ ) e ambos os fármacos diminuíram a pressão arterial em repouso ( $p<0,001$ ). Durante o tratamento, trandolapril determinou maior aumento da capacidade funcional (+31%) que captopril (+17%;  $p=0,01$ ) e exerceu melhor controle da pressão arterial durante o exercício, observado na redução da variação da pressão arterial sistólica/MET (trandolapril:  $10,7\pm 1,9$  vs.  $7,4\pm 1,2$ ,  $p=0,02$ ; captopril:  $9,1\pm 1,4$  vs.  $11,4\pm 2,5$ mmHg/U,  $p=0,35$ ), diminuição da pressão arterial diastólica de pico (trandolapril:  $116,8\pm 3,1$  vs.  $108,1\pm 2,5$ ,  $p=0,003$ ; captopril:  $118,2\pm 3,1$  vs.  $115,8\pm 3,3$ mmHg,  $p=0,35$ ), e redução da interrupção de testes devido a elevação excessiva da pressão arterial (trandolapril: 50% vs. 15%,  $p=0,009$ ; captopril: 50% vs. 45%,  $p=0,32$ ).

**Conclusão** - A monoterapia com trandolapril é mais eficiente que captopril no controle da pressão arterial durante o exercício em hipertensos.

**Palavras-chave:** teste de esforço, hipertensão arterial, terapêutica anti-hipertensiva

Universidade Federal Fluminense

Correspondência: Maria Angela M. Q. Carreira – Rua Soldado João de Deus Araújo, 54 – 22765-380 – Rio de Janeiro, RJ – E-mail: carreira@cardiol.br

Recebido para publicação em 7/12/01

Aceito em 27/5/01

A atividade física regular está estabelecida como um importante adjuvante no tratamento da hipertensão, com base em três aspectos fundamentais: 1) o treinamento aeróbico e o treinamento de força diminuem a pressão arterial de repouso<sup>1</sup>; 2) exercícios aeróbicos regulares podem auxiliar no controle de fatores de risco para hipertensão<sup>2</sup>, como a hiperinsulinemia e peso corporal excessivo; 3) fatores de risco para doença coronariana, incluindo estilo de vida sedentário, colesterol elevado e hiperglicemia, são contraindicados por uma atividade física regular, reduzindo, desta forma, o risco de eventos coronarianos em pacientes hipertensos<sup>1-3</sup>. Portanto, o tratamento farmacológico de hipertensos deve ter por objetivo o controle da pressão arterial não somente em repouso, mas também durante o exercício e não deve interferir na sua capacidade física<sup>4</sup>. Como não é possível prever o comportamento da pressão arterial durante o exercício, através de medidas de repouso ou outras variáveis<sup>5</sup>, é necessário que o teste de esforço seja incluído na avaliação clínica do hipertenso<sup>6</sup>.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina são fármacos eficientes no controle da pressão arterial de repouso. Durante o exercício, está demonstrado que esses inibidores não interferem nas variáveis eletrocardiográficas, resposta cronotrópica, capacidade funcional ou arritmias cardíacas<sup>7,8</sup>. Entretanto, em relação a resposta pressórica durante o exercício, estudos prévios<sup>9,10</sup> têm demonstrado que o captopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina sulfidrílico, não reduz a pressão arterial sistólica ou diastólica de pico em pacientes hipertensos. Outros inibidores da enzima conversora da angiotensina com estrutura química modificada têm sido desenvolvidos. Estas alterações na estrutura química providenciaram diferentes características, incluindo maior lipofilia, maior tempo de ação e controle mais estável da pressão arterial nas 24h<sup>11</sup>. Entretanto, não tem sido bem determinado se inibidores da enzima conversora da angiotensina diferentes têm efeitos diferentes sobre a resposta da pressão arterial ao exercício. A proposta deste estudo foi comparar a resposta da pressão arterial ao exercício dinâmico de hipertensos em uso de cap-

topril ou trandolapril (um inibidor da enzima conversora da angiotensina não sulfidrílico de longa ação).

## Métodos

Adultos de ambos os sexos, com diagnóstico de hipertensão arterial primária, com indicação de tratamento farmacológico<sup>3</sup>, foram inicialmente selecionados, tendo como critérios de exclusão a presença de outras doenças sistêmicas; inabilidade para realizar o teste de esforço, alterações eletrocardiográficas que interferissem com a análise do segmento ST (bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda, anormalidades de condução), arritmias frequentes ou complexas em repouso ou durante o exercício, pressão arterial sistólica de repouso  $\geq 200$  e/ou pressão arterial diastólica de repouso  $\geq 120$  mmHg.

Estudo prospectivo, randomizado, simples-cego. Os indivíduos foram submetidos a exame físico, eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma, exame de fundo de olho e exame laboratorial de sangue. Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a teste de esforço após um período de *wash-out* de pelo menos três dias, de acordo com o tempo de ação do medicamento em uso previamente. Após o primeiro teste os pacientes foram randomizados em dois grupos de tratamento durante 30 dias: captopril (C; dose inicial de 75mg/dia, dividido em três doses/dia) ou trandolapril (T; dose inicial 2mg/dia dose única) Os paciente foram acompanhados semanalmente e as doses aumentadas quando necessárias para 150mg/dia (C) ou 4mg/dia (T), tendo como critérios para esse aumento: nas primeiras duas semanas pressão arterial sistólica  $\geq 180$  e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg e na terceira semana pressão arterial sistólica  $\geq 150$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 100$  mmHg. Após 30 dias de tratamento e ajuste de dose, os pacientes foram submetidos a um segundo teste de esforço em uso de C ou T. O maior intervalo entre a última dose do inibidor da enzima conversora da angiotensina e o teste de esforço foi de 6h (C) e 12h (T). Portanto, cada paciente realizou dois testes de esforço (um sem medicamento e outro com captopril ou trandolapril), utilizando o mesmo protocolo e no mesmo período do dia. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade e todos os pacientes assinaram o termo de informação e consentimento antes de participarem do estudo.

O teste de esforço foi realizado em esteira, usando os protocolos de Bruce ou Bruce modificado, com a escolha determinada pela idade e atividades habituais. A pressão arterial foi medida pelo método auscultatório usando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio no braço esquerdo, em posição ortostática, em repouso, a cada minuto durante o exercício e 1,2,3 e 5min da recuperação. A pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram medidas nos sons de Korotkoff I e V, respectivamente. O eletrocardiograma foi monitorado continuamente com sistema de três derivações (MC5, aVF e V2). O exercício foi continuado até a exaustão, identificado quando o indivíduo atingia o nível 10 da escala de Borg (0-10) de esforço subjetivo. Em re-

lação ao critério para elevação excessiva da pressão arterial, o exercício foi interrompido quando a pressão arterial sistólica  $\geq 250$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 130$  mmHg. A capacidade funcional foi determinada através do déficit funcional aeróbico, considerando a relação entre o  $VO_2$  máximo atingido e o  $VO_2$  máximo previsto para a idade, sendo os valores negativos determinantes de melhor capacidade funcional.

Os resultados são expressos em média  $\pm$  erro padrão. A análise estatística foi baseada na análise de variância (ANOVA) de fator duplo para medidas repetidas, na qual os principais fatores foram fármaco (captopril e trandolapril) e tempo (pré e pós fármaco em repouso, em diferentes níveis de esforço e de recuperação) acompanhada de análise *post-hoc* com teste de Bonferroni. Como a pressão arterial diastólica não foi normalmente distribuída, foi analisada por método não paramétrico, utilizando-se o teste de Wicoxon para amostras pareadas e Mann-Whitney para amostras independentes. Na análise de proporções foi utilizado o teste normal. Foi considerado, para a análise dos dados, o nível de significância de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Um total de 108 pacientes consecutivos encaminhados para nosso laboratório foram inicialmente recrutados e 40 deles completaram o estudo. Vinte foram excluídos após a avaliação inicial, 21 após o 1º teste de esforço, 23 durante a fase de acompanhamento ambulatorial e quatro após o teste com inibidor da enzima conversora da angiotensina. As razões mais frequentes de exclusão foram: presença de outra doença cardiovascular associada (n=10), arritmia complexa (n=7), hipertensão arterial leve que normaliza com o exercício (n=5), pressão arterial de repouso  $>200/120$  mmHg (n=4), alterações eletrocardiograma de repouso (n=3), e efeitos adversos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina prescritos (n=3). Treze pacientes afastaram-se voluntariamente do estudo.

Os dois grupos (C e T) foram similares em idade, sexo, raça, índice de massa corporal e tempo desde o diagnóstico, bem como em todas as variáveis obtidas no primeiro teste, isto é, pré-tratamento (tab. I).

Três pacientes foram afastados do estudo devido à intolerância ao fármaco. Um paciente de cada grupo apresentou hipersensibilidade cutânea ao inibidor da enzima conversora da angiotensina, revertida após suspensão dos fármacos e terapia adequada. Três pacientes apresentaram tosse após o uso de captopril, sendo necessária a interrupção do tratamento em um deles devido à intensidade do sintoma.

Em ambos os grupos (C e T), 55% dos pacientes apresentaram pressão arterial normal ( $<140/90$  mmHg) após tratamento. Não houve diferença entre a pressão arterial de repouso nos dois grupos (PAS – T:  $135 \pm 4$  mmHg; C:  $136 \pm 4$  mmHg; P=0,75; PAD – T:  $89 \pm 2$  mmHg; C:  $90 \pm 2$  mmHg; P=0,59).

Em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, a pressão arterial sistólica em posição ortostática antes do teste de esforço diminuiu em T (pré:

Tabela I – Características dos pacientes e resultados do teste de esforço pré-tratamento			
Variáveis	Trandolapril	Captopril	P
Pacientes (n)	20	20	1.00
Sexo masculino (%)	45	50	0.76
Raça branca (%)	40	50	0.54
Idade (anos)	55 ± 2	56 ± 2	0.79
Índice massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27.4 ± 0.7	27 ± 0.9	0.75
Fundoscopia normal (%)	56	40	0.10
Tempo diagnóstico (anos)	7 ± 2	7 ± 2	1.00
Frequência cardíaca (bpm)			
Pré-teste	82 ± 3	78 ± 3	0.34
Pico	138 ± 6	139 ± 6	0.91
PA sistólica (mmHg)			
Pré-teste	159 ± 4	161 ± 4	0.75
Pico	210 ± 4	215 ± 4	0.34
Recuperação (5min)	159 ± 4	157 ± 4	0.80
PA diastólica (mmHg)			
Pré-teste	107 ± 2	105 ± 1	0.20
Pico	117 ± 3	118 ± 3	0.80
Recuperação (5min)	102 ± 2	102 ± 2	0.83
Duplo produto (x10 <sup>3</sup> mmHg.bpm)			
Pré-teste	13.2 ± 0.7	12.5 ± 0.6	0.60
Pico	28.5 ± 1.4	29.7 ± 1.2	0.55
MET (unidades)	6.2 ± 0.8	7.5 ± 0.8	0.27
ΔPAS/MET (mmHg/U)	10.7 ± 1.9	9.1 ± 1.4	0.51

Valores são média ± EP; PA- pressão arterial; MET- equivalente metabólico; ΔPAS- variação da pressão arterial sistólica. P values comparando trandolapril vs. captopril.

159±4mmHg, pós: 145±2mmHg; P=0,003), mas não em C (pré: 161±4mmHg, pós: 150±1mmHg; P=0,10; fig. 1). Por outro lado, a pressão arterial diastólica em posição ortostática diminuiu nos dois grupos (T – pré: 107±2mmHg, pós: 98±3mmHg; P= 0,005; C – pré: 105±1, pós: 98±3mmHg; P=0,04). Ambos os fármacos aumentaram a capacidade funcional, com aumento de 31% no grupo T (pré: +21,3±9,6%, pós: -15,7±7,7%; p=0,0006) e de somente 17% no grupo C (pré: +4,4±9,3%, pós: -11,5±9,6%; p=0,03), sendo esta diferença significativa (p=0,001). A pressão arterial sistólica de pico aumentou em C (pré: 215±4, pós: 224±5mmHg; P=0,03), mas não se alterou em T (pré: 210±4, pós: 206±6mmHg; p=0,40; fig. 1). Entretanto, a pressão arterial sistólica/carga de trabalho não se alterou em C (pré: 9,1±1,4; pós: 11,4±2.5mmHg/MET; P= 0,41), mas diminuiu em T (pré: 10,7±1,9, pós 7,4±1.2mmHg/MET; p=0,02; fig. 2). A pressão arterial diastólica de pico foi reduzida em T (pré: 117±3, pós: 108±3mmHg; p=0,003), mas não em C (pré: 118±3, pós: 116±3mmHg; p=0,27; fig. 1). Durante o teste em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina houve menor ocorrência de pressão arterial limitante em T (pré: 50% vs. pós: 15%, p=0.009), mas não em C (pré: 50% vs. pós: 45%, p=0.32).

## Discussão

Os resultados mostram que trandolapril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina de longa ação, produz um melhor controle da pressão arterial durante o exercício que captopril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina de curta ação.

Captopril e trandolapril normalizaram a pressão arterial de repouso em 55% dos pacientes. Embora efeitos similares de captopril e trandolapril tenham sido previamente demonstrados por Richer e cols.<sup>12</sup> em ratos espontaneamente hipertensos, estes resultados estão em aparente contraste com aqueles obtidos por um estudo clínico em 180 pacientes com hipertensão arterial leve e moderada<sup>11</sup>. Esse estudo demonstra que captopril foi menos eficiente no controle da pressão arterial de repouso (44% com pressão arterial normal após tratamento) que trandolapril (61% com pressão arterial normal após tratamento). Entretanto, nesse estudo, captopril foi administrado 50mg somente duas vezes ao dia, enquanto nossos pacientes receberam 50mg três vezes ao dia. Estas diferentes dosagens podem explicar os resultados contrastantes.

Embora os fármacos tenham sido similares no controle da pressão arterial medida durante o acompanhamento ambulatório, trandolapril diminuiu, mas não captopril, a pressão arterial em posição ortostática, imediatamente antes da realização do teste de esforço. Esta diferença pode ser devida a maior capacidade de trandolapril para controlar a pressão arterial durante situações de estresse mental, como os momentos que precedem um teste de esforço. Em concordância com esta hipótese, Paran e cols.<sup>13</sup> demonstraram que o atenolol inibiu a resposta da pressão arterial ao estresse mental, em contraste com enalapril, que não foi eficiente em controlar as alterações da pressão arterial ao estresse mental. Similarmente, Grossman e cols.<sup>14</sup> não observaram alterações na resposta pressórica ao estresse mental em hipertensos tratados com o inibidor da enzima conversora da angiotensina fosinopril.

Trandolapril exerceu melhor controle da pressão arterial sistólica e diastólica durante o exercício e permitiu que um maior número de pacientes continuasse o exercício e alcançasse maior intensidade de esforço. Por outro lado, captopril não controlou o aumento excessivo da pressão arterial durante o exercício, levando a um número similar de interrupções devido a aumento da pressão arterial antes e após tratamento. Resultados similares foram obtidos por Knugawa e cols.<sup>15</sup> em pacientes hipertensos tratados com alacepril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina do mesmo grupo farmacológico do captopril. Embora o alacepril tenha diminuído a pressão arterial média em repouso e durante o exercício, o número de pacientes com pressão arterial limitante durante o exercício foi similar antes e após o tratamento com alacepril.

Em nosso estudo, tanto o grupo captopril quanto o trandolapril tiveram aumento da tolerância ao esforço, identificado por maior carga de trabalho, entretanto, trandolapril teve um efeito mais pronunciado. Em relação ao trandolapril, este efeito foi em parte devido a um menor número de pacientes que tiveram o esforço interrompido por elevação excessiva da pressão arterial após o tratamento. Entretanto, a carga de trabalho aumentou nos pacientes que chegaram à exaustão em uso de trandolapril, sugerindo um efeito específico da droga sobre a tolerância ao esforço. O mecanismo envolvido está provavelmente relacionado à diminuição da

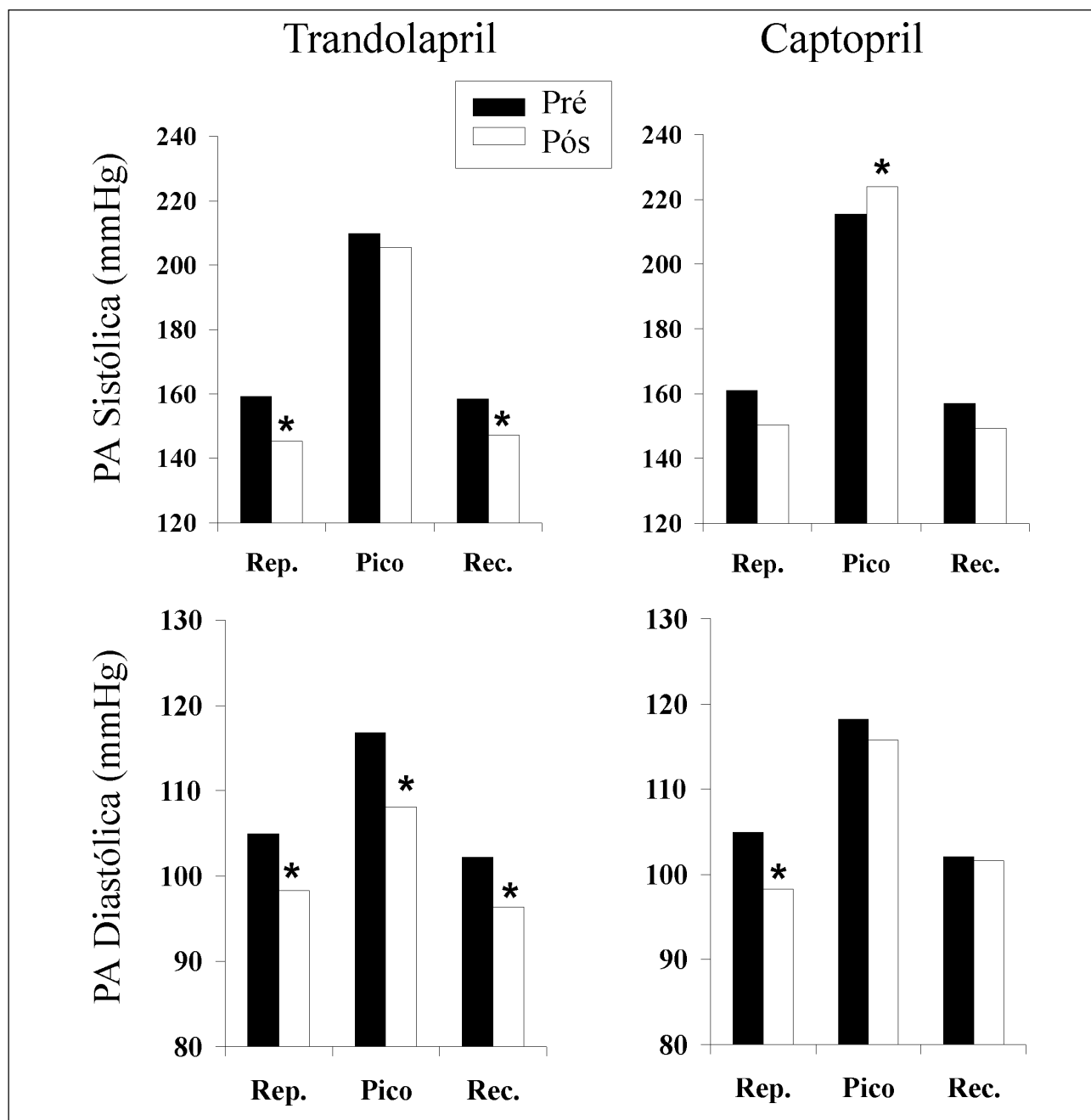


Fig. 1 – Pressão arterial sistólica (quadro superior) e diastólica (quadro inferior) antes (pré) e após (pós) tratamento com trandolapril (n=20, esquerda do quadro) ou captopril (n=20; direita do quadro) em repouso (Rep), pico do esforço e 5min pós-esforço (Rec.). Valores são média ±EP; \* p<0,05 vs. pré mesmo fármaco.

resistência vascular periférica total e a uma melhor perfusão da musculatura esquelética, como previamente demonstrado em ratos<sup>12</sup>.

No presente estudo a pressão arterial sistólica de pico aumentou após tratamento com captopril, mas não se alterou no grupo tratado com trandolapril. Entretanto, isto ocorreu provavelmente em consequência do aumento da carga de trabalho, uma vez que a variação da pressão arterial sistólica/MET não se alterou após tratamento com captopril e diminuiu após tratamento com trandolapril. Estes resultados contrastam com estudos prévios que têm demonstrado que o uso de captopril não modifica ou diminui a pressão

arterial no pico do esforço<sup>10,16</sup>. Entretanto, Handa e cols.<sup>16</sup> avaliaram indivíduos normotensos em cicloergômetros, o que torna difícil a comparação com nossos resultados. O estudo de Kostis e cols.<sup>10</sup> observou uma redução da pressão arterial sistólica no pico do esforço usando uma metodologia similar, isto é, pacientes hipertensos exercitados na esteira pelo protocolo de Bruce. Entretanto, os autores admitem que os pacientes não alcançaram o esforço máximo, em contraste com nosso estudo, onde todos os indivíduos alcançaram o esforço máximo, identificado pela escala de esforço subjetivo (escala de Borg), exceto quando o exercício foi interrompido por resposta exagerada da pressão arterial.

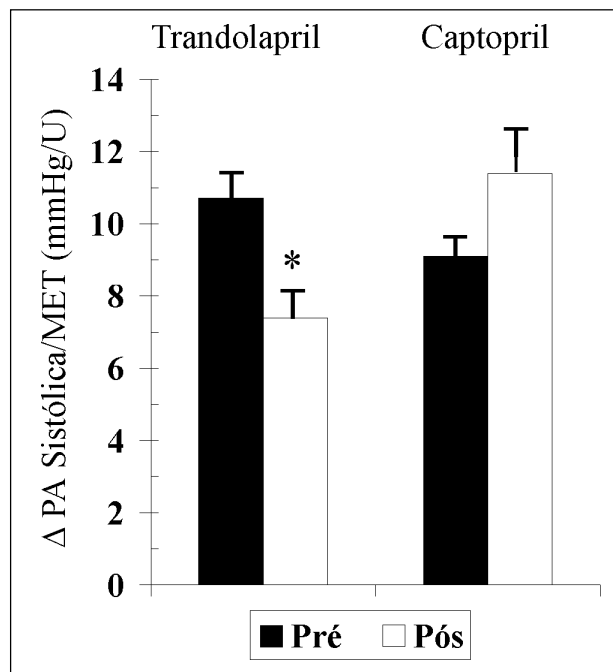


Fig. 2 – Variação da pressão arterial sistólica ( $\Delta$ PAS) corrigida pela carga de trabalho no pico do esforço (MET) antes (pré) e após (pós) tratamento com trandolapril (n=20) ou captopril (n=20). Valores são média  $\pm$  EP; \* p=0,02 vs. pré trandolapril.

Poucos são os estudos a respeito de trandolapril e exercício. Predel e cols.<sup>17</sup> avaliaram indivíduos normais, bem treinados, e concluíram que 2mg de trandolapril não altera a tolerância ao esforço ou a resposta da pressão arterial ao exercício. Nossos dados diferem desses resultados, especialmente em relação à pressão arterial diastólica, que diminui significativamente após tratamento com trandolapril. Uma comparação direta entre esses dois estudos é difícil devido às diferentes características dos indivíduos (normais treinados vs. hipertensos não treinados).

Os mecanismos envolvidos com o melhor controle da pressão arterial durante o exercício produzido por trandolapril quando comparado a captopril não estão bem compreendidos. Uma diferença básica entre os dois fármacos é a li-

pofilia, maior no trandolapril. O maior grau de lipofilia do fármaco determina menor variabilidade da pressão arterial nas 24h<sup>18</sup>. Além do que, maior lipofilia determina melhor capacidade de penetração nas membranas celulares, incluindo o tecido alvo da enzima conversora da angiotensina, providenciando uma inibição mais eficiente do sistema renina-angiotensina<sup>19</sup>.

Aldigier e cols.<sup>20</sup> observaram que o efeito inibitório do captopril sobre os níveis plasmáticos de angiotensina em repouso desaparece com o exercício, provavelmente devido à produção de angiotensina II por outras enzimas que não são bloqueadas pela droga. Estudos com trandolapril são necessários para determinar sua capacidade de bloquear a angiotensina II durante o exercício.

Em razão de trandolapril e captopril terem diferentes tempos de ação e a ingestão de alimentos interferir com a absorção do captopril, é possível que alterações nos níveis plasmáticos dos fármacos tenham ocorrido durante o exercício e possam explicar, parcialmente, os diferentes efeitos sobre a resposta da pressão arterial. No entanto, cuidamos para que o intervalo máximo entre a última dose e a realização do teste de esforço fosse de 6h para captopril e 12h para trandolapril. Além disso, os pacientes foram instruídos para fazer uso do captopril 1h antes das refeições, minimizando, desta forma, interferências decorrentes de variações da concentração plasmática da droga durante o teste. Muitos outros inibidores da enzima conversora da angiotensina estão disponíveis, com graus de lipofilia e tempos de ação intermediários e não podemos estender nossos resultados a esses outros compostos.

O exercício físico faz parte da atividade de vida diária e deve ser formalmente prescrito para pacientes hipertensos. No entanto, a falta de controle da pressão arterial durante o exercício nesses pacientes pode levar a lesão em órgãos-alvo, como demonstrado pela monitorização ambulatorial da pressão arterial<sup>21</sup>. Embora, trandolapril mostre-se mais eficiente que captopril no controle da pressão arterial durante o exercício, maiores estudos longitudinais são necessários para confirmação destes fatos.

## Referências

1. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Heart Lung and Blood Institute. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-45.
2. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation: Guidelines for Cardiac Rehabilitation Programs. 3<sup>rd</sup> ed. Champaign: Human Kinetics, 1999.
3. World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-78.
4. Rudd P, Hagar RW. Hypertension mechanisms, diagnosis, and therapy. In: Topol EJ (editor). Textbook of Cardiovascular Medicine. New York: Lippincott Raven; 1998: 109-43.
5. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise BP response in subjects with high-normal BP. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1626-31.
6. ACC/AHA Committee on exercise testing. Guidelines for exercise testing. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 260-315.
7. Palatini P, Bongiovanni S, Mario L, Mormino P, Raule G, Pessina AC. Effects of ACE inhibition on endurance exercise haemodynamic in trained subjects with mild hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1995; 48: 435-9.
8. González-Juanatey JR, Reino AP, García-Acuña JM, et al. Maintenance of blood pressure control and left ventricular performance with small doses of enalapril. Am J Cardiol 1999; 83: 710-23.
9. Manhem P, Brannert M, Hulthén UL, Hökfelt B. The effect of captopril on catecholamines, renin activity, angiotensin II and aldosterone in plasma during physical exercise in hypertensive patients. Eur J Clin Invest 1981; 11: 389-95.
10. Kostis JB, Shindles DM, Moreyra AE, Ruddy MC, Schneider S, Cosgrove N. Differential exercise effects of captopril and nadolol in patients with essential hypertension. Angiology 1992; 43: 647-52.
11. Pauly NC, Safar ME. Comparison of the efficacy and safety of trandolapril and captopril for 16 weeks in mild-to-moderate essential hypertension. Investigator study group. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23(suppl 4): S73-S6.
12. Richer C, Doussau M, Giudicelli JF. Systemic and regional haemodynamic

- profile of five angiotensin I converting enzyme inhibitors in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Cardiol* 1987; 59: 12D-17D.
13. Paran E, Neumann L, Cristal N, Lowenthal DT. Response to mental and physical stress before and during adrenoceptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1362-6.
  14. Grossman E, Messerli FH, Oren S, Soria F, Schmeider R. Disparate cardiovascular response to stress tests during isradipina and fosinopril therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 574-9.
  15. Kinugawa T, Kitamura H, Ogino K, et al. Effect of alacepril on blood pressure and neurohumoral factors at rest and during exercise in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 366-9.
  16. Handa K, Sasaki J, Tanaka H, et al. Effects of captopril on opioid peptides during exercise and quality of life in normal subjects. *Am Heart J* 1991; 122: 1389-94.
  17. Predel HG, Rohden C, Heine O, Prinz U, Rost E. ACE inhibition and physical exercise: studies on physical work capacity, energy metabolism, and maximum oxygen uptake in well-trained, healthy subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (suppl 1): S25-S8.
  18. Genes N, Lemoine G, Duguet A, et al. Comparative lipophilia of trandolapril and other converting enzyme inhibitors. *Therapie* 1995; 50: 131-6.
  19. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, Elliott HL. Blood pressure variability and its implications for anti-hypertensive therapy. *Blood Pressure* 1995, 4: 5-11.
  20. Aldigier JC, Huang H, Dalmay F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increased during exercise in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 289-95.
  21. Devereaux RB, Pickering TG. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1991; 9(suppl II): II53-II60.