

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIA HELENA DOMINGUES GARCIA

**A CLONIDINA REDUZ A
PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR EM
PORTADORES DE ESTENOSE MITRAL**

**ARACAJU/SE
2005**

MARIA HELENA DOMINGUES GARCIA

**A CLONIDINA REDUZ A
PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR EM
PORTADORES DE ESTENOSE MITRAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de
Sergipe como pré-requisito para a obtenção do
grau de Mestre em Ciências da Saúde [Área de
concentração: Estudos Clínicos e Laboratoriais em
Saúde]

Orientador: PROF. DR. VALDINALDO ARAGÃO DE MELO

**ARACAJU/SE
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

G216c Garcia, Maria Helena Domingues
A clonidina reduz a pressão arterial pulmonar em portadores de estenose mitral / Maria Helena Domingues Garcia. -- Aracaju, 2013.
00 f. : il.

Orientador (a): Prof. Dr. Valdinaldo Aragão de Melo.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

1. Clonidina. 2. Hipertensão - Tratamento. 3. Agentes cardiovasculares. 4. Circulação pulmonar. 5. Medicamentos. I. Título.

CDU 616.12-008.331.1
612.133

Aos meus filhos Eduardo e Patricia, que despertam em mim, a cada instante, o gosto pela vida, fazendo-me aprender muito mais sobre valores morais, amor ao próximo, responsabilidade e ética, do que lhes pude ensinar.

Ao meu esposo e companheiro Eduardo, cúmplice de todos os momentos, exemplo de cientista incansável, homem de fé cristã, sensível ao sofrimento humano, responsável maior pelo interesse que desenvolvi na busca do conhecimento científico.

À minha mãe Helena (in memoriam), exemplo de que o lirismo é absolutamente imprescindível para se cultivar o amor, a harmonia e a bondade.

“Jamais deixaste morrer a poesia” (Carlos Garcia)

Ao meu pai Carlos (in memoriam), exemplo de retidão, de respeito ao ser humano e de socialismo cristão.

À minha irmã Verinha (in memoriam), exemplo de meiguice, inteligência e sensibilidade poética infantil.

Aos meus irmãos Vasco e Luiz Carlos, exemplos de amor à cultura e de defesa dos valores morais.

Aos meus irmãos paternos, Carlos e Kátia, que preencheram com o amor a lacuna da ligação materna.

Para vocês, esta criação.

Por causa de vocês, o esforço constante

para manter a coerência do meu pensar e do meu viver.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Eduardo, pelo grande respaldo científico, permanente disponibilidade para as sugestões, eliminação de dúvidas, revisão de textos e dedicação à análise estatística deste trabalho, sendo um competente orientador extra-oficial.

Ao Prof. Dr. Valdinaldo Aragão de Melo, meu estimado orientador, pelo constante estímulo, auxílio e reconhecimento a este trabalho, usando da sua capacidade científica e grande experiência acadêmica para as orientações, discussões e revisão dos textos.

Aos Drs. José Augusto Soares Barreto Filho, Antonio Alves Junior e José Barreto Neto, componentes da Banca Examinadora na Prova de Qualificação deste Mestrado, pelo elevado nível da discussão e pela imprescindível contribuição ao enriquecimento científico desta dissertação.

À Prof^a Dra. Maria Virgínia Tavares, ao Prof. Dr. José Augusto Soares Barreto Filho e ao Prof. Dr. Valdinaldo Aragão de Melo, pela participação na Banca Examinadora desta Dissertação de Mestrado. O reconhecido valor destes mestres, como professores e médicos de amplo conhecimento científico, veio trazer inestimável engrandecimento a esta pesquisa.

Ao grande amigo Dr. Marcos Ramos Carvalho, que tornou possível este trabalho usando de especial habilidade no cateterismo dos pacientes e aguardando, com paciência, a coleta de dados, como se sua fosse esta investigação, para somente então dar início ao ofício de cirurgião de alta estirpe que sempre foi.

Aos cardiologistas e hemodinamicistas Dr. Acelino de Oliveira Souza Junior, pelo respaldo teórico que deu à análise deste ensaio, e Dr. Aelson Fonseca Costa, por haver colocado o Serviço de Hemodinâmica da Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia à disposição para a obtenção de dados, oferecendo importante colaboração à monitorização hemodinâmica vídeo-assistida nos primeiros pacientes estudados.

Ao Dr. Luiz Flávio Andrade Prado, residente dedicado, por suas sugestões, pelo empenho visando à coleta de dados e pelas excelentes fotografias.

À Prof^a Dra. Maria Elena Santos Taqueda, pela enriquecedora análise estatística deste ensaio. Com o perfeccionismo e a paciência peculiares aos cientistas, trouxe importantes ensinamentos, engrandecendo sobremodo esta investigação.

Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile, pela delicada atenção à análise metodológica deste ensaio.

Ao Dr. Antonio José de Almeida, proprietário da OMNIMED Ltda., pelo distinto tratamento a mim dirigido e pelo patrocínio na aquisição do material técnico necessário a esta pesquisa, bem como à sua gentil secretária Heloísa Maria de Oliveira, que, com empenho, agilizou os contatos.

Ao Dr. Rodrigo César de Moraes Tavares, competente engenheiro da “Divisão de Softwares” da OMNIMED Ltda., aos técnicos Rogério Brioschi e Eduardo José da Silva Luz, bem como ao acadêmico e estagiário Marcus Flávio de Lima, que desenvolveram uma nova versão do programa WINPACIE, especialmente para a recuperação de dados do presente trabalho.

Ao Sr. Domingos Pereira Guimarães, proprietário da DMG Comércio e Representações Ltda., que patrocinou a aquisição dos cateteres de Swan-Ganz, material imprescindível à coleta de dados desta casuística, assim como às suas cordiais secretárias, Andréia Marcondes e Rosângela Pinto de Santana, que agilizaram, por algumas vezes, a remessa dos cateteres.

Aos competentes cirurgiões do Serviço de Cirurgia Cardiorácica de Sergipe, meus colegas Prof. Dr. José Teles de Mendonça, Dra. Rika Kakuda da Costa, Dr. José Edivaldo dos Santos e Dr. Roberto Cardoso Barroso, pela solidariedade e paciência que permitiram a realização deste ensaio, além de terem contribuído fornecendo fontes atualizadas para a revisão da literatura.

Às eficientes perfusionistas, Dra Lícia Rezende Mendonça e Josemaria dos Santos Ferreira, pelo importante apoio e auxílio na coleta dos dados.

À Dra Lícia Rocha Souza Magalhães, pelo adequado preparo pré-operatório dos pacientes.

Às amigas e competentes auxiliares e técnicas de enfermagem do Centro Cirúrgico da Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia, Adeil dos Santos Rocha, Cristiane Pereira, Maria Giselda Porfírio Ramos Campos, Aurileide Pereira Casado Campos, Júlia Messias Santos, Virgínia Rodrigues Lopes e Geiza Moreira de Jesus Carvalho, pela inestimável ajuda na coleta de dados e na manutenção da infra-estrutura necessária à execução desta pesquisa.

Ao Dr. Fábio do Nascimento Abud, à Dra. Verônica Gonçalves de Araújo e ao Dr. Jarbas Amorim Marques, residentes de Cardiologia do Serviço de Cirurgia Cardiorácica de Sergipe, pelo auxílio na coleta dos dados pessoais dos pacientes.

Às amigas Francisca, Eutênia, Marilene, Nadja e Socorro, pelo cuidado com a Unidade Cirúrgica e com os materiais utilizados neste estudo.

Às minhas amigas e secretárias do Serviço de Cirurgia Cardiorácica, Débora Silva Anjos do Vale, Luciana Almeida Machado Silva e Kátia Shirley Gonçalves Santos, pela insubstituível colaboração na busca dos arquivos dos pacientes estudados e dos documentos necessários à pesquisa epidemiológica das cirurgias valvares em Sergipe.

A toda a equipe de auxiliares de enfermagem do Serviço de Cirurgia Cardiorácica de Sergipe, pela gentil interação e pelos cuidados pré-operatórios prestados aos pacientes que compuseram esta casuística.

A todo o Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, nas pessoas dos seus diretores Dr. Ricardo Queiroz Gurgel e Dr José Augusto Soares Barreto Filho, e dos professores do Mestrado, que, com sua dedicação, contribuíram para o meu crescimento científico.

À Profª Drª Maria Jésia Vieira, pelo empenho em fazer a análise crítica deste trabalho, pelos grandes ensinamentos e pela interação amiga com os mestrandos.

A Martha Suzana Nunes de Azevedo, secretária do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe, pela dedicação amiga na formatação deste trabalho, passando-me tranquilidade e confiança, e a Bruna Brito da Silva, pela constante disposição em ajudar na impressão de tantos documentos.

À amiga Márcia Rosário Teixeira de Souza, bibliotecária do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, pela grande colaboração na pesquisa das publicações internacionais.

À prezada Cleide Lopes Queirós, secretária do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, pela digitação do projeto de pesquisa com o qual me candidatei a este Mestrado, e pela sintonia com os mestrandos.

Aos meus colegas deste Mestrado, que transformaram em pleno prazer o exercício de um trabalho árduo e de tantas responsabilidades.

À competente Dra. Edméa Oliva Costa, médica amiga que, com sabedoria, capacidade científica e serenidade, ajudou-me a encontrar o equilíbrio e a autoconfiança indispensáveis à execução desta pesquisa.

Aos meus filhos Eduardo e Patricia, pela busca de fontes de pesquisa tão necessárias a este ensaio, pelo aperfeiçoamento técnico de muitas das figuras aqui utilizadas e pela confecção do “Abstract”.

Às amigas Creuza, Célia, Elza e Ivaneide, exemplos a serem seguidos, pelos grandes atributos morais e competência profissional, a minha gratidão pela contribuição à paz, tão necessária para que eu pudesse elaborar este trabalho.

A Ti, Senhor, minha gratidão eterna por tudo ter assim acontecido...

*“Um galo sozinho não tece uma manhã:
ele precisará sempre de outros galos.
De um que apanhe esse grito que ele
e o lance a outro; de um outro galo
que apanhe o grito que um galo antes
e o lance a outro; e de outros galos
que com muitos outros galos se cruzem
os fios de sol de seus gritos de galo,
para que a manhã, desde uma teia tênue,
se vá tecendo, entre todos os galos”*

João Cabral de Melo Neto

RESUMO

A circulação pulmonar é um sistema de alto fluxo, baixa resistência e baixa pressão. Patologias diversas, dentre elas a estenose mitral, podem elevar a impedância desse circuito, desencadeando a síndrome de hipertensão arterial pulmonar. Esta cursa com elevada morbidade, podendo levar ao óbito pela falência isquêmica do ventrículo direito. A utilização de drogas vasodilatadoras periféricas no tratamento dessa síndrome ficou limitada pela simultânea hipotensão arterial sistêmica que provoca. Agentes mais seletivos sobre a vasculatura pulmonar, como os análogos sintéticos da prostaciclina, os inibidores dos receptores de endotelina e os inibidores da fosfodiesterase III, têm sido as drogas de eleição para o tratamento de médio e de longo prazo. O mais seletivo dos agentes hipotensores pulmonares, o óxido nítrico inalado, aplicado ao tratamento de curto prazo, exige equipamento especial e oneroso para a sua administração, tornando-o inacessível a muitos nosocômios. Paralelamente, possui potencial toxicidade. A inexistência de um fármaco ideal que apresente, simultaneamente, seletividade sobre a pequena circulação, atoxicidade, fácil manuseio e disponibilidade, além de ser pouco oneroso, conduziu ao estudo da clonidina sobre a árvore circulatória pulmonar. Este agente terapêutico é um agonista alfa-2 adrenérgico, com efeitos favoráveis reconhecidos sobre o equilíbrio circulatório sistêmico por modular a descarga adrenérgica em níveis central e periférico. É atóxico quando utilizado em doses clínicas. Além disso, oferece fácil manuseio, boa acessibilidade e baixo custo. Os estudos a respeito da sua ação pulmonar são escassos. Assim, a presente investigação teve como objetivo avaliar os efeitos da clonidina sobre a pressão arterial pulmonar, sobre os demais parâmetros hemodinâmicos da pequena circulação e sobre a função ventricular direita. Paralelamente, analisou as ações sobre a hemodinâmica sistêmica, a frequência cardíaca, o índice cardíaco e o índice de ejeção. Foi também investigado o grau de seletividade pulmonar desse agente, bem como a presença de um efeito bifásico sobre a pressão arterial pulmonar, pois este efeito tem

sido amplamente relatado no sistema vascular periférico. Para a execução dos objetivos propostos, um ensaio clínico prospectivo, realizado antes da indução anestésica, mas sob sedação, foi desenvolvido num grupo de 16 pacientes, todos portadores de hipertensão pulmonar resultante de estenose mitral de origem reumática. Durante a fase controle foram analisadas as variações dos parâmetros hemodinâmicos sob a ação de um placebo. Durante a fase teste foi avaliado o comportamento dos mesmos parâmetros sob a ação da clonidina. A padronização dos tempos nos quais se fez a coleta de dados foi a seguinte: T0 (controle inicial); T1 (10 min após a administração do placebo); T2 (20 min após o placebo); T3 (10 min após a administração da clonidina); T4 (20 min após a clonidina). A análise estatística dos resultados demonstrou não haver alteração das variáveis estudadas durante a fase controle. Todavia, sob o efeito da clonidina houve variações estatisticamente significantes dos mesmos parâmetros nos seus valores médios: redução da pressão arterial pulmonar média (27,1%) e da pressão arterial sistêmica média (20%), dos índices de resistência vascular pulmonar (34%) e sistêmica (14,6%), dos índices de trabalho sistólico dos ventrículos direito (19,9%) e esquerdo (10%), da pressão do átrio direito (11,5%), da pressão de oclusão da artéria pulmonar (21,5%), da frequência cardíaca (15,8%) e do índice cardíaco (7,9%), ao lado de uma elevação significativa do índice de ejeção (10,2%). O efeito bifásico sobre a pressão arterial sistêmica ficou evidente em 50% dos pacientes estudados, enquanto que o mesmo efeito sobre a pressão arterial pulmonar ocorreu em 20% da amostra estudada. A clonidina também exerceu uma ação moderadamente seletiva sobre a circulação pulmonar, demonstrada através da diminuição do quociente obtido entre o valor médio do índice de resistência vascular pulmonar e valor médio do índice de resistência vascular sistêmica, ambos avaliados nos tempos T2 e T3.

PALAVRAS-CHAVE: clonidina; bloqueadores alfa-2 adrenérgicos; hipertensão pulmonar; estenose mitral; circulação pulmonar; hipotensores pulmonares.

ABSTRACT

Pulmonary circulation is a high flow, low resistance, and low pressure system. Several pathologies, including mitral stenosis, may elevate the impedance of this blood circuit and lead to a pulmonary arterial hypertension. Such syndrome is usually related to a high morbidity and patient's death may occur because of the ischemic failure of right ventricle. The use of systemic vasodilating drugs to treat this syndrome is limited by the simultaneous systemic arterial hypotension they often produce. More selective agents to the pulmonary vasculature, such as synthetic analogs of prostacyclin, endothelin receptor inhibitors, and phosphodiesterase III inhibitors, have been chosen for medium and long-term treatment. Unfortunately, the most selective pulmonary hypotensive agent, the inhaled nitric oxide, which is used for short-term treatment, requires special and costly equipment for its administration, making it inaccessible to many hospitals. Furthermore, some degree of toxicity was associated with that substance. The lack of an ideal substance that simultaneously shows pulmonary selectivity, atoxicity, easy handling, accessibility and low cost, motivated the present study to test the effects of clonidine on pulmonary circulation. Clonidine is an α -2 adrenergic agonist. It promotes a systemic cardiocirculatory balance by modulating the adrenergic discharge at both central and peripheral levels. When used in clinical doses it presents no toxicity. Furthermore, it is easy to handle, accessible, and inexpensive. However, little has been reported about its pulmonary effect. Therefore, this work aimed to evaluate the effects of clonidine on the pulmonary arterial pressure, on the hemodynamics parameters concerned to the pulmonary circulatory system, as well as on the right ventricular function. At the same time, the action of clonidine on the systemic hemodynamics, cardiac rate, cardiac index and stroke index was also evaluated. This investigation took into account the degree of selectivity of this agent to the pulmonary vessels as well as the presence of a biphasic effect

on the pulmonary arterial pressure. This effect has been largely reported on the vascular peripheral system. The present research was performed as a prospective clinical trial developed on a group of 16 patients with pulmonary hypertension caused by mitral stenosis of rheumatic origin. Data were obtained before the anesthetic induction, but under the patient sedation. During the control phase, the variations of hemodynamic parameters under the action of a placebo were evaluated. During the test phase, the behavior of these parameters was evaluated under the clonidine effect. The time schedule for data measurements was the following: T0 (initial control); T1 (10 minutes after placebo administration); T2 (20 minutes after placebo administration); T3 (10 minutes after clonidine administration); T4 (20 minutes after clonidine administration). T2 was used as the control time to study the clonidine effects. Statistical analysis showed that during the control phase the variables remained unchanged, but under the effect of clonidine there was a significant reduction of the mean values concerned to the following parameters: pulmonary arterial mean pressure (27.1%) and systemic arterial mean pressure (20%), pulmonary vascular resistance index (34%) and systemic vascular resistance index (14.6%), right and left ventricular systolic work indexes (19.9% and 10%, respectively), right atrium pressure (11.5%), pulmonary arterial wedge pressure (21.5%), heart rate and cardiac index (15.8% and 7.9%, respectively). Besides that, a significant increase of the stroke index (10.2%) occurred. The biphasic effect on the systemic arterial pressure occurred in 50% of the studied patients, whereas the same effect on the pulmonary arterial pressure was observed in 20% of the same sample. Clonidine also exerted a moderately selective action on the pulmonary circulation, demonstrated through the reduction of the relationship between mean value of the pulmonary vascular resistance index and mean value of the systemic vascular resistance index evaluated at the times T2 and T3.

KEYWORDS: clonidine; alpha-2 adrenergic blockers; pulmonary hypertension; mitral stenosis; pulmonary circulation; pulmonary hypotensive agents.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico

AMP: Monofosfato de adenosina

ATP: Tri-fosfato de adenosina

BMPR2: Proteína morfogenética óssea.

CEC: Circulação extracorpórea

CT: Tomografia computadorizada

DC: Débito cardíaco

FC: Frequência cardíaca

FCE: Fator de crescimento endotelial

GMP: Monofosfato de guanosina

HP: Hipertensão pulmonar

IC: Índice cardíaco

IE: Índice de ejeção

IRVP: Índice de resistência vascular pulmonar

IRVS: Índice de resistência vascular sistêmica

ITSVD: Índice de trabalho sistólico do ventrículo direito

ITSVE: Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo

NO: Óxido nítrico

NPS: Nitroprussiato de sódio

NTG: Nitroglicerina

NYHA: New York Heart Association

PAD: Pressão de átrio direito

PAPm: Pressão arterial pulmonar média

PASm: Pressão arterial sistêmica média

PGE1: Prostaglandina E1

PGI2: Prostaciclina

POAP: Pressão de oclusão da artéria pulmonar

RVP: Resistência vascular pulmonar

RVS: Resistência vascular sistêmica

SNA: Sistema nervoso autônomo

SNC: Sistema nervoso central

VD: Ventrículo direito

VE: Ventrículo esquerdo

VIP: Peptídeo vasoativo intestinal

LISTA DE TABELAS DO APÊNDICE

Tabela 1. Dados demográficos da amostra estudada.....	106
Tabela 2. Patologia de base, co-morbididades e drogas em uso pré-operatório.....	107
Tabela 3. Frações de ejeção de cada elemento da amostra.....	108
Tabela 4. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para PAPm.....	111
Tabela 5. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IRVP.....	112
Tabela 6. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para ITSVD.....	113
Tabela 7. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para PAD.....	114
Tabela 8. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para PASm.....	115
Tabela 9. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IRVS.....	116
Tabela 10. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para ITSVE.....	117
Tabela 11. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para POAP.....	118
Tabela 12. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para FC.....	119

Tabela 13. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IC.....	120
Tabela 14. Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IE.....	121
Tabela 15. Variação temporal dos valores médios dos diversos parâmetros hemodinâmicos, antes e após a administração de placebo (T0, T1 e T2) e de 3 µg/kg de clonidina (T2, T3 e T4).....	122

LISTA DE TABELAS DO TEXTO

Tabela 16. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre o delta PAPm e o delta IRVP.....	79
Tabela 17. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre o delta PAPm e o delta ITSVD.....	81
Tabela 18. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre o delta PASm e o delta IRVS.....	82
Tabela 19. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre o delta PASm e o delta ITSVE.....	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Valores da pressão arterial pulmonar média (PAPm) em diferentes tempos.....	66
Figura 2. Valores do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em diferentes tempos.....	67
Figura 3. Valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD) em diferentes tempos.....	68
Figura 4. Valores da pressão de átrio direito (PAD) em diferentes tempos.....	69
Figura 5. Valores da pressão arterial sistêmica média (PASm) em diferentes tempos.....	70
Figura 6. Valores do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em diferentes tempos.....	71
Figura 7. Valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) em diferentes tempos.....	72
Figura 8. Valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) em diferentes tempos.....	73
Figura 9. Valores da frequência cardíaca (FC) em diferentes tempos.....	74
Figura 10. Valores do índice cardíaco (IC) em diferentes tempos.....	75
Figura 11. Valores do índice de ejeção (IE) em diferentes tempos.....	76
Figura 12. Evolução temporal da curva de pressão arterial pulmonar média de 14 pacientes da amostra, 5 min antes e 5 min após a administração intravenosa de 3µg/kg de clonidina.....	77

Figura 13. Evolução temporal da curva de pressão arterial sistêmica média de 14 pacientes da amostra, 5min antes e 5min após a administração intravenosa de 3µg/kg de clonidina.....	78
Figura 14. Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial pulmonar média (delta PAPm) e as variações do índice de resistência vascular pulmonar (delta IRVP).....	80
Figura 15. Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial pulmonar média (delta PAPm) e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (delta ITSVD)	82
Figura 16. Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial sistêmica média (delta PASm) e as variações do índice de resistência vascular sistêmica (delta IRVS).....	83
Figura 17. Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial sistêmica média (delta PASm) e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (delta ITSVE)	85

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Hipertensão pulmonar: conceito e epidemiologia	21
1.2 Aspectos anatomofisiológicos do ventrículo direito e da circulação pulmonar	22
1.2.1 O ventrículo direito	22
1.2.2 A macrocirculação arterial e venosa pulmonar	23
1.2.3 A microcirculação arteriolar e capilar pulmonar	24
1.2.3.1 Remodelamento fisiológico	24
1.2.4 A impedância vascular pulmonar	25
1.2.5 O volume sanguíneo pulmonar	25
1.2.6 As pressões vasculares pulmonares	26
1.2.7 Metabólitos vasoativos	27
1.2.8 A importância das vias adrenérgicas no controle pressórico vascular pulmonar	27
1.3 Aspectos fisiopatológicos da hipertensão arterial pulmonar	29
1.3.1 Aspectos fisiopatológicos gerais	29
1.3.2 Remodelamento patológico dos vasos pulmonares	32
1.3.3 Aspectos metabólicos, imunológicos e genéticos da hipertensão pulmonar	33
1.4 Etiologia da hipertensão pulmonar	34
1.4.1 Agentes etiológicos em geral	34
1.4.2 A estenose mitral como causa de hipertensão pulmonar	35
1.5 Recursos diagnósticos na hipertensão pulmonar	38
1.6 Agentes hipotensores pulmonares disponíveis para uso experimental e clínico	42
1.6.1 Oxigênio	42
1.6.2 Vasodilatadores sistêmicos	43
1.6.3 Prostaglandina E1	44
1.6.4 Prostaciclina e seus derivados	44
1.6.5 Óxido nítrico	45
1.6.6 Doadores de óxido nítrico	46
1.6.7 Peptídeo vasoativo intestinal	46
1.6.8 Inibidores da fosfodiesterase III	47
1.6.9 Opiáceos	47
1.7 Enfoque terapêutico atual da hipertensão pulmonar	48
1.8 Seletividade pulmonar das diferentes drogas hipotensoras pulmonares disponíveis para uso clínico	49
1.9 A clonidina e seus efeitos	50
1.10 Justificativa da pesquisa	55
2 OBJETIVOS	56
2.1 Objetivo principal	56
2.2 Objetivos secundários	56
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	57
3.1 Desenho do estudo	57
3.2 Critérios para inclusão de pacientes na amostra estudada	58
3.3 Critérios para exclusão de pacientes da amostra estudada	58
3.4 Características da amostra investigada	59

3.4.1 Caracteres demográficos.....	59
3.4.2 Caracteres patológicos, terapêutica pré-operatória e frações de ejeção	59
3.5 Materiais empregados e metodologia.....	59
3.6 Análise estatística.....	64
4 RESULTADOS.....	65
4.1 Avaliação temporal das variáveis hemodinâmicas.....	65
4.1.1 Avaliação temporal do efeito da solução-placebo sobre as variáveis hemodinâmicas.....	65
4.1.2 Avaliação temporal do efeito da clonidina sobre as variáveis hemodinâmicas.....	65
4.1.2.1 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão arterial pulmonar média.....	65
4.1.2.2 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de resistência vascular pulmonar.....	66
4.1.2.3 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de trabalho sistólico do ventrículo direito.....	68
4.1.2.4 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão do átrio direito.....	69
4.1.2.5 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão arterial sistêmica média.....	70
4.1.2.6 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de resistência vascular sistêmica.....	71
4.1.2.7 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo.....	72
4.1.2.8 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão de oclusão da artéria pulmonar.....	73
4.1.2.9 Avaliação do efeito da clonidina sobre a frequência cardíaca.....	74
4.1.2.10 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice cardíaco.....	75
4.1.2.11 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de ejeção.....	76
4.1.3 Representação da evolução temporal das variáveis estudadas, vistas em conjunto.....	77
4.1.4 Avaliação do efeito bifásico da clonidina sobre a pressão arterial pulmonar média.....	77
4.1.5 Avaliação do efeito bifásico da clonidina sobre a pressão arterial sistêmica média.....	78
4.1.6 Análise do grau de seletividade da clonidina sobre a circulação pulmonar.....	78
4.2 Análise de correlação entre as variáveis hemodinâmicas estudadas.....	79
4.2.1 Variações da pressão arterial pulmonar média <i>versus</i> variações do índice de resistência vascular pulmonar, induzidas pela administração de clonidina.....	79
4.2.1.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial pulmonar média e as variações do índice de resistência vascular pulmonar, induzidas pela administração de clonidina.....	80
4.2.2 Variações da pressão arterial pulmonar média <i>versus</i> variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito, induzidas pela administração de clonidina.....	81
4.2.2.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial pulmonar média e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito, induzidas pela administração de clonidina.....	81
4.2.3 Variações da pressão arterial sistêmica média <i>versus</i> variações do índice de resistência vascular sistêmica, induzidas pela administração de clonidina.....	82
4.2.3.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial sistêmica média e as variações do índice de resistência vascular sistêmica, induzidas pela administração de clonidina.....	83
4.2.4 Variações da pressão arterial sistêmica média <i>versus</i> variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, induzidas pela administração de clonidina.....	84

4.2.4.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial sistêmica média e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, induzidas pela administração de clonidina.....	84
4.2.5 Variáveis não correlacionadas.....	85
5 DISCUSSÃO.....	87
6 CONCLUSÕES.....	97
REFERÊNCIAS.....	99
APÊNDICES.....	104
ANEXOS.....	123

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão pulmonar: conceito e epidemiologia

A elevação aguda ou crônica da pressão na artéria pulmonar é uma síndrome grave que cursa com altas taxas de morbimortalidade. Desencadeia inúmeros eventos fisiopatológicos que levam à sobrecarga do ventrículo direito, culminando com a sua falência. O afastamento precoce do fator etiológico pode evitar a evolução natural dessa patologia, que resulta de uma inadequada relação entre a impedância vascular na pequena circulação e o débito cardíaco (DC).

Em indivíduos sadios e ao nível do mar, a pressão sistólica na artéria pulmonar (PAPs) varia de 18 a 25 mmHg e a pressão média (PAPm) se situa entre 12 e 16 mmHg. A medida do gradiente transpulmonar, que corresponde à diferença entre a PAPm e a pressão de átrio esquerdo (PAE), é de 9 mmHg, sendo a resistência vascular pulmonar (RVP) menor que 4 Unidades Wood (MARTINEZ FILHO; KAJITA; CADÊ, 2005).

As diretrizes mais recentes consideram que existe hipertensão pulmonar (HP) quando: a pressão arterial sistólica e a pressão arterial média pulmonar ultrapassam, respectivamente, 30 mmHg e 25 mmHg no repouso ou 35 mmHg e 30 mmHg em condições de esforço; a resistência vascular pulmonar (RVP) ultrapassa 4 unidades Wood ($320 \text{ dinas.s.cm}^{-5}$); o gradiente transpulmonar é superior a 12 mmHg. Na avaliação hemodinâmica a HP pode ser quantificada em leve (PAPm entre 25 e 40 mmHg), moderada (PAPm entre 41 e 55 mmHg) ou severa (PAPm acima de 55 mmHg). A HP é considerada pré-capilar se a PAP e a RVP estão elevadas ao lado de uma PCP normal; pós-capilar se a PAP e a PCP estão

elevadas ao lado de uma RVP normal; ou mista se todos esses parâmetros estão elevados (CARVALHO; ALMEIDA; LOPES, 2005; MARTINEZ FILHO; KAJITA; CADÊ, 2005).

A estenose mitral adquirida, objeto do presente estudo, é patologia freqüente no Brasil e tem, quase que exclusivamente, origem reumática; apresenta-se em 25% dos pacientes como lesão única, mas em muitos casos associa-se à insuficiência mitral e não raramente à insuficiência aórtica, sendo duas vezes mais freqüente na mulher do que no homem (JACKSON; THOMAS, 1993).

Em Sergipe, cuja população, estimada pelo censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, censo 2000), era de 1.784.475 habitantes no ano 2000, cerca de 140 cirurgias valvares foram realizadas anualmente entre os anos 2002 e 2005. Destas, aproximadamente 50% visaram à correção de valvopatia mitral, sendo que dois terços dos procedimentos cirúrgicos foram propostos para o tratamento de estenose mitral (Serviço de Cirurgia Cardiotorácica de Sergipe).

1.2 Aspectos anatomofisiológicos do ventrículo direito e da circulação pulmonar

1.2.1 O ventrículo direito

Diferentemente do ventrículo esquerdo (VE), que por sua desenvolvida massa muscular se encontra apto a vencer elevadas impedâncias, o ventrículo direito (VD), de parede muscular mais delgada, é incompetente para operar de modo contínuo contra pressões superiores a 40 mmHg na artéria pulmonar. Acima deste nível, sobrevém a sua disfunção. Caso se instale de maneira aguda, o incremento da pós-carga acaba por acarretar em curto intervalo de tempo, a falência desse ventrículo. Pode sobrevir o óbito do paciente caso uma

intervenção terapêutica não seja pronta e adequadamente realizada. O VD difere também do VE por sua maior complacência. Isso implica um menor aumento da pressão ao final da diástole (pré-carga) decorrente da elevação do volume sanguíneo nessa câmara cardíaca. Em condições de normalidade da pós-carga e da contratilidade miocárdica, o estiramento das fibras do músculo cardíaco produz aumento do volume de ejeção ventricular (lei de Frank-Starling). O fluxo sanguíneo através da rede vascular pulmonar guarda relação direta com o gradiente pressórico existente entre o VD e o átrio esquerdo. Assim, obstáculos que se interponham ao livre escoamento do sangue, desencadeiam uma resposta fisiológica que acaba por elevar a pressão no território arterial pulmonar.

1.2.2 A macrocirculação arterial e venosa pulmonar

De acordo com Naeije e Lejeune (1989), as artérias e veias pulmonares, juntamente com os linfáticos, ramificam-se progressivamente, envolvidos por tecido conjuntivo, até formar a rede capilar pulmonar que está situada entre os territórios arteriolar e venular, existindo uma relação anatomofisiológica estreita entre a vasculatura e a árvore brônquica. A uma área de secção transversa de 280 cm^2 nos bronquíolos terminais corresponde uma área de secção transversa de 400 cm^2 nas arteríolas pré-capilares. O leito arterial pulmonar responde mais adequadamente do que a árvore brônquica ao controle da relação ventilação-perfusão. As arteríolas que acompanham os bronquíolos respiratórios são dotadas de camada muscular, o que as torna aptas à alteração ativa dos seus diâmetros, ajustando-os às necessidades de cada momento. As terminações nervosas adrenérgicas e colinérgicas localizam-se na adventícia das arteríolas e vênulas que possuem calibre de até $30 \mu\text{m}$.

1.2.3 A microcirculação arteriolar e capilar pulmonar

1.2.3.1 Remodelamento fisiológico

No feto a termo, os vasos pulmonares de resistência já atingiram o completo desenvolvimento da camada muscular; durante a vida intra-uterina mantêm-se em estado de constrição fisiológica devido ao ambiente de baixa saturação de oxigênio. Após o nascimento, em resposta à expansão torácica, ocorre recrutamento das arteríolas de menor calibre, bem como relaxamento das arteríolas mais calibrosas. Essas alterações promovem progressiva redução da resistência vascular pulmonar até a oitava semana de vida extra-uterina. Aproximadamente dois terços dos vasos pulmonares periféricos desenvolvem-se nos dois primeiros anos de vida. O terço restante completa o desenvolvimento fisiológico da camada muscular até os cinco anos de idade. Paralelamente, ocorre aumento do número de alvéolos não proporcional ao número de artérias, de modo que a relação, que no neonato é de vinte alvéolos por artéria, passa, na adolescência e na idade adulta, para dez alvéolos por artéria. A esse processo dá-se a denominação de remodelamento fisiológico dos vasos pulmonares. A ramificação capilar, a partir da árvore arteriolar, torna-se quatro vezes maior do que a da árvore bronquiolar, o que permite uma estreita proximidade entre as paredes dos pequenos vasos e o ar alveolar adjacente. No pulmão humano, cada arteríola pré-capilar origina cerca de 1000 segmentos capilares com comprimento médio de 12 μm e diâmetro de 8 μm . Estes segmentos capilares se distribuem de modo a manter estreito contato com o ar alveolar, dele se distanciando menos que 1 μm . O tempo de trânsito do sangue pelos capilares pulmonares varia entre 0,3 e 1,2 s, na dependência direta das pressões e dos fluxos vasculares pulmonares, sendo que o menor desses tempos é suficiente para permitir as trocas gasosas normais entre os alvéolos e o sangue dos capilares (NAEIJ; LEJEUNE, 1989).

1.2.4 A impedância vascular pulmonar

A pressão na entrada da artéria pulmonar é gerada para vencer um elemento resistivo, mas também para distender o componente complacente do leito vascular, vencer a inércia do sangue e produzir acelerações próprias de um débito pulsátil. A impedância vascular pulmonar leva em conta estes diferentes fatores. É definida como a relação das oscilações de pressão e do débito a cada situação do leito vascular (NAEIJJE; LEJEUNE, 1989).

A pequena circulação é, em situação de normalidade, um sistema de alto fluxo, baixa resistência e baixa pressão. A massa muscular do VD, apesar de pouco desenvolvida, gera força suficiente para vencer a impedância do circuito pulmonar.

Em virtude da grande elasticidade e extensibilidade do leito arterial pulmonar, o fluxo sangüíneo pulsátil existente na saída do VD se transforma num fluxo contínuo na rede capilar.

1.2.5 O volume sangüíneo pulmonar

O volume de sangue contido nos pulmões, em situação normal, oscila entre 10 e 12% da volemia, sendo quase igualmente repartido entre os compartimentos arterial, capilar e venoso. Devido à alta elasticidade e capacidade de recrutamento do leito capilar, os pulmões, em situações fisiológicas, podem abrigar maiores volumes sem que ocorra importante elevação das pressões vasculares. Todavia, em situações patológicas, tal como ocorre na estenose mitral, o aumento do volume sangüíneo pulmonar pode desencadear um quadro de HP.

1.2.6 As pressões vasculares pulmonares

A curva de pressão arterial pulmonar se assemelha morfológicamente à da pressão aórtica, com um pico sistólico, um mínimo diastólico e uma chanfradura dicrótica na fase descendente, correspondente ao evento de fechamento da valva pulmonar.

Segundo Naeije e Lejeune (1989), da vida fetal até à idade adulta ocorrem mudanças pressóricas na pequena circulação: a pressão arterial pulmonar média (PAPm) encontra-se elevada na vida fetal pela falta do oxigênio alveolar, assim permanecendo logo após o nascimento, chegando a igualar-se à pressão arterial média sistêmica (em torno de 60 mmHg) até meia hora após a abertura das vias aéreas; ao final do primeiro, terceiro e décimo quinto dias, sofre redução para valores que, em média, correspondem a 30, 24 e 14 mmHg, respectivamente; na idade adulta, contudo, aumenta progressivamente, atingindo 16 mmHg entre 60 e 80 anos; a cada $L \cdot min^{-1}$ de elevação do DC a PAPm sofre um incremento de 1 a 2 mmHg. Também aumenta com a elevação da pressão do átrio esquerdo, desde que esta ultrapasse a pressão crítica média de abertura dos vasos pulmonares. A pressão de oclusão da artéria pulmonar varia pouco ou nada durante um esforço moderado, mas alcança valores em torno de 16 mmHg após um esforço físico importante, chegando a 35 mmHg nos esforços extremos. Eleva-se pouco na velhice. Devido à grande capacidade do leito capilar pulmonar, pouca resistência é por ele oferecida ao fluxo sangüíneo. Assim, raramente a pressão diastólica da artéria pulmonar excede a pressão do átrio esquerdo em mais que alguns poucos milímetros de mercúrio. A pressão na artéria pulmonar pode sofrer incrementos em função do aumento da pressão venosa a jusante, da elevação da resistência ao fluxo ou do aumento do DC. Fisiologicamente, este último pode atingir valores cinco a dez vezes maiores que no repouso sem que acarrete grandes variações da pressão no território arterial pulmonar. Isto se deve à elevada complacência dessa rede vascular. Concorre também para o equilíbrio

pressórico a difusão de líquidos do espaço intravascular para o interstício e alvéolos pulmonares. Essa é uma das razões pelas quais o VD, em situação de normalidade, necessita desenvolver uma força de bombeamento relativamente pequena para vencer a impedância do circuito pulmonar.

1.2.7 Metabólitos vasoativos

Vários metabólitos são responsáveis pela vasoconstrição ou vasodilatação pulmonar. A resistência vascular ideal, bem como o equilíbrio pressórico nesse território, depende da perfeita interação desses agentes com as exigências hemodinâmicas e biológicas de cada momento. A prostaglandina E1 (PGE1), a prostaciclina (PGI2), o óxido nítrico (NO), a adrenomedulina e o peptídeo vasoativo intestinal (VIP) são metabólitos vasodilatadores, enquanto que a endotelina, a serotonina, o tromboxano A2 e a angiotensina II apresentam propriedades vasoconstrictoras.

Estudos realizados em pacientes com HP têm evidenciado a redução dos níveis plasmáticos da PGI2 e da sintase de NO, assim como a elevação dos níveis plasmáticos de endotelina, serotonina e tromboxano A2 (FARBER; LOSCALZO, 2004).

1.2.8 A importância das vias adrenérgicas no controle pressórico vascular pulmonar

As vias adrenérgicas exercem suas variadas ações sobre os vasos pulmonares por meio de estímulos aos receptores alfa (α) e beta (β) que se encontram distribuídos no leito vascular pulmonar tanto arterial quanto venoso.

Fishman (1976) afirma que o SNA simpático desempenha importante papel no desencadeamento de vasoconstrição pulmonar durante o estresse.

Revisões realizadas por Alves, Braz e Vianna (2000), Simonetti (1997) e Mizobe e Maze (1995) permitem afirmar o que a seguir se descreve.

A subdivisão dos receptores adrenérgicos em α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 foi estabelecida a partir de estudos com antagonistas seletivos.

Os receptores β_1 encontram-se localizados tanto na árvore circulatória quanto na árvore brônquica e exercem efeitos vasodilatadores e broncodilatadores. Os receptores β_2 e β_3 estão presentes no miocárdio contrátil e de condução, participando das atividades inotrópica, cronotrópica, batmotrópica e dromotrópica desse tecido.

Os receptores α_2 adrenérgicos apresentam distribuição no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso autônomo (SNA). Neste último, em localização pré e pós-sináptica. Os receptores α_1 adrenérgicos são unicamente pós-sinápticos. Tanto os receptores α_2 pós-sinápticos quanto os α_1 estão situados na musculatura lisa dos vasos sangüíneos e, quando ativados pela noradrenalina, adrenalina ou outros agonistas, causam vasoconstricção. Os receptores α_2 pré-sinápticos modulam a liberação de ATP e de noradrenalina no terminal nervoso e, quando ativados, inibem a exocitose deste neurotransmissor, promovendo vasodilatação. Essa ativação se faz pela própria noradrenalina, através de um mecanismo de retroalimentação negativa, ou pelos α_2 agonistas, como a clonidina, a moxonidina, a rilmenidina, a tizanidina, a dexmedetomidina e o mivazerol.

A estrutura molecular do receptor α_2A é disposta de modo serpentiforme e corresponde a uma cadeia de amino-ácidos que atravessa sete vezes a membrana celular (ANEXO D).

Três subtipos de receptores α_2 têm sido descritos, sendo a sua nomenclatura baseada em análises farmacológicas (α_2A , α_2B e α_2C) ou de biologia molecular (α_2c_2 , α_2c_4 e α_2c_{10}). Esta última classificação se refere aos cromossomos que contêm os genes responsáveis pela expressão desses receptores. Os receptores α_2 , além da localização no SNC e no SNA, são

encontrados também em plaquetas, fígado, pâncreas, rins e olhos, onde exercem funções fisiológicas específicas. Estão funcionalmente ligados a uma proteína G. Alguns tipos desta proteína estão envolvidos com a sinalização celular, acoplando o receptor aos seus sistemas efetores (canal iônico ou enzima). Uma vez ativados, esses receptores inibem a enzima ciclase de adenilil, reduzindo a concentração de AMP cíclico intracelular, que por sua vez age como segundo mensageiro. Fica também reduzida a estimulação da quinase de proteína dependente de AMP cíclico e, conseqüentemente, a fosforilação de proteínas-alvo reguladoras. Algumas vezes há necessidade do acionamento de um outro mecanismo para que a ação α_2 adrenérgica ocorra. Trata-se da ativação de um canal iônico responsável pelo efluxo de potássio, o que hiperpolariza a membrana excitável, dificultando a descarga neuronal. Por outro lado, a entrada de cálcio no terminal nervoso, através de canais de cálcio dependentes de voltagem, fica também reduzida, inibindo a exocitose do neurotransmissor.

1.3 Aspectos fisiopatológicos da hipertensão arterial pulmonar

1.3.1 Aspectos fisiopatológicos gerais

Na HP, mudanças vasculares como vasoconstrição, trombose, proliferação de células endoteliais e musculares lisas, sugerem distúrbios no balanço entre agentes vasoconstrictores e vasodilatadores, entre substâncias anti-trombóticas e pró-trombóticas, assim como entre agentes mitogênicos e inibidores do crescimento celular. Tal desequilíbrio é provavelmente decorrente da injúria ou da disfunção endotelial (BUDHIRAJA; TUDER; HASSOUN, 2004; FARBER; LOSCALZO, 2004).

O papel do endotélio na gênese da HP é demonstrado pela resposta terapêutica a agentes que reconhecidamente dependem do endotélio para a sua ação (análogos da

prostaciclina, precursores do NO e inibidores de receptores de endotelina). Além desta evidência, está a melhora da função endotelial pela prostaciclina, demonstrada pela normalização dos níveis plasmáticos de marcadores específicos. Os níveis circulantes do fator de von Willebrand, marcador da ativação e disfunção das células endoteliais, guardam uma relação inversa com a sobrevida de pacientes portadores de HP primária e secundária (LOPES, 2005)

As diferentes formas de HP apresentam alterações histopatológicas comuns, que podem ser assim sumarizadas: fibrose da íntima, aumento de espessura da camada média, oclusão arteriolar e presença de lesões plexiformes (FARBER; LOSCALZO, 2004). A estas alterações soma-se o desencadeamento de vasoconstricção pulmonar, que se dá pela ação direta de alguns metabólitos vasoativos e também por mecanismos indiretos, via SNA.

A obliteração de canais vasculares (venosos, capilares ou arteriulares) aumenta a resistência vascular da pequena circulação. Do mesmo modo, a ausência de vasculatura recrutável reduz a reserva de complacência, fazendo com que a pressão arterial pulmonar passe a variar mais diretamente com as alterações do débito cardíaco ou do tônus vascular.

A elevação da impedância na pequena circulação leva ao incremento da pressão no território arterial pulmonar, o que permite a manutenção do fluxo. A persistência desse quadro leva ao desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar sustentada, o que acaba por produzir hipertrofia do VD.

Sintomas anginosos podem estar presentes na hipertensão pulmonar de várias etiologias. Contudo, 50% dos seus portadores apresentam cineangiocoronariografia normal. Segundo Jackson e Thomas (1993), nos casos de HP severa acompanhada de grande tensão na parede do VD, a causa da angina poderia ser o desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no miocárdio ventricular direito. Um estudo da repercussão produzida por elevada impedância vascular sobre o trabalho do ventrículo direito foi realizado em cães por

Vlahakes, Turley e Hoffman (1981). Estes pesquisadores submeteram animais adultos à bandagem da artéria pulmonar, elevando assim a resistência vascular nesse território. Demonstraram o aparecimento de dissociação entre a demanda de oxigênio pelo miocárdio ventricular direito e a oferta através do fluxo sangüíneo coronário correspondente, o que resultava em isquemia e falência aguda do VD. A infusão de fenilefrina, elevando a pressão aórtica, melhorava a perfusão miocárdica, promovendo a recuperação da função ventricular direita. A isquemia do VD na hipertensão arterial pulmonar, concluem esses autores, seria a causa de sua falência, e a elevação do fluxo sangüíneo coronário, resultante do aumento da pressão arterial sistêmica, seria responsável pela recuperação da função do VD, ainda que mantida a pós-carga aumentada.

Lopes (2005) relata um estudo realizado em portadores de HP com sintomas de angina, no qual ficou demonstrada a compressão extrínseca da artéria coronária esquerda pela artéria pulmonar dilatada, confirmando dados de outros estudos internacionais. Alguns desses pacientes necessitaram ser submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, apesar de um leito coronário normal.

Em transplantes cardíacos, a maior causa de óbito precoce no período pós-transplante se deve a uma crise aguda de HP, que é desencadeada pela circulação extracorpórea e pelo estresse pós-cirúrgico, o que acaba produzindo falência aguda do VD. Demas et al. (1986), num estudo retrospectivo realizado na Escola de Medicina da Universidade de Stanford, relatam alguns óbitos peroperatórios, bem como no período pós-operatório imediato, devido à falência aguda do VD por hipertensão pulmonar. Um estudo semelhante desenvolvido no “Columbia University College of Physicians and Surgeons” (ADDONIZIO et al., 1987) correlaciona a falência ventricular direita, que ocorre precocemente no período pós-transplante, à elevação da resistência vascular pulmonar (RVP). Murali et al. (1993) relatam que, entre 425 transplantes ortotópicos realizados em Pittsburgh,

a mortalidade entre zero e dois dias esteve relacionada com níveis pré-cirúrgicos muito elevados de RVP (maior que 5 UWood).

1.3.2. Remodelamento patológico dos vasos pulmonares

Um remodelamento da circulação pulmonar ocorre durante a evolução da HP de variadas etiologias, como afirma Aiello (2005). A injúria sobre a parede vascular promove a liberação de citocinas e de fatores de crescimento que estimulam a proliferação e a hipertrofia das células musculares lisas da camada média. Associa-se a isto a deposição de componentes da matriz extracelular, como colágeno, elastina e proteoglicanos, o que torna o vaso mais resistente e reativo. Paralelamente, ocorre espessamento da adventícia, com aumento de células e de fibras elásticas e colágenas, que alguns autores sugerem servir de coxim amortecedor da pressão no território arterial. Os miócitos podem sofrer transformação, a que se dá o nome de desdiferenciação, passando do padrão fenotípico contrátil ao padrão secretor. Ocorre ainda a migração destes miócitos desdiferenciados para a camada íntima da artéria. A actina fica reduzida nestas células, que passam a apresentar maior quantidade de ribossomas no seu citoplasma. Metaloproteinases sintetizadas por estas organelas rompem as cadeias de proteínas da matriz extracelular, promovendo a deposição das mesmas na luz arteriolar, o que leva à oclusão total ou parcial do vaso. Ao lado dessas alterações, a presença de lesões plexiformes, de necrose fibrinóide arteriolar, bem como de infiltrado inflamatório em todas as camadas da parede vascular, pode acompanhar a evolução de várias formas etiológicas de HP. As células inflamatórias liberam as citocinas responsáveis pelo remodelamento vascular descrito. Ainda segundo Aiello (2005), na HP decorrente de congestão pulmonar passiva, como a resultante de valvopatias cardíacas, de disfunção do VE ou de doença veno-oclusiva, as veias e vênulas mostram também alterações proliferativas da túnica média, duplicação da

lâmina elástica e espessamento fibroso da íntima; além disso, os linfáticos e os capilares encontram-se dilatados, ocorrendo ainda extravasamento de sangue para a luz alveolar.

1.3.3 Aspectos metabólicos, imunológicos e genéticos da hipertensão pulmonar

Lopes (2005), dentre outros autores, destaca o papel do endotélio vascular na gênese da HP, quer pela produção aumentada de fatores vasoconstrictores derivados do endotélio, como a endotelina 1, quer pela produção reduzida de agentes vasodilatadores, como a PGI₂ e o NO, associada ao prejuízo na depuração de certos metabólitos, como a serotonina.

Várias evidências levaram o autor citado a concluir pela importância de fatores inflamatórios, imunológicos e genéticos na gênese da HP: a presença de anticorpos auto-imunes em muitos casos de HP; a presença de infiltrado de macrófagos e linfócitos T e B nas lesões arteriolares; a presença de HP em patologias de caráter inflamatório; a maior concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias nos portadores de HP: interleucina-1 beta (IL-1b), interleucina-6 (IL6) e fator de necrose tumoral (TNF), que são fatores de crescimento potentes para células musculares lisas, fibroblastos e células endoteliais. Apenas uma minoria dos indivíduos expostos a fatores de risco desenvolve HP, sugerindo uma predisposição genética para essa síndrome. Estudos recentes evidenciam, em muitos portadores de HP primária, mutações no gene que codifica a proteína morfogenética óssea (BMP2), mutações que levam à expressão de receptores pertencentes à super-família TGF β , bem como mutações no gene que codifica a proteína transportadora da serotonina para o interior da célula. A hipóxia crônica leva à ativação do fator indutível pela hipóxia (HIF-1), que tem a propriedade de estimular o aumento dos adrenoreceptores alfa-1 (“up regulation”) e de induzir a transcrição de vários genes com aumento do fator de crescimento endotelial vascular. As citocinas estimulam o crescimento de neocapilares, induzem a proliferação de células

musculares lisas e de fibroblastos, a vasoconstrição em artérias pulmonares de resistência e têm efeito antiapoptose. A disfunção endotelial pulmonar parece ser responsável pela perda da capacidade de vasodilatação, pela remodelagem da parede vascular e pela ocorrência de fenômenos trombóticos, sendo um dos fatores responsáveis pela deterioração hemodinâmica. Observações recentes de polimorfismos no gene que codifica a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) sugerem que alguns aspectos da disfunção endotelial podem ser geneticamente condicionados. Diversos pacientes com HAP primária ou secundária apresentam redução na expressão endotelial da trombomodulina, um proteoglicano relacionado à inativação da trombina e à ativação da via da proteína C. Na HP secundária associada a hipoxemia crônica e eritrocitose, a disfunção endotelial se caracteriza por elevados níveis plasmáticos do fator de von Willebrand e do ativador tecidual do plasminogênio (t-PA), redução dos níveis de trombomodulina e aumento dos níveis circulantes do dímero-D, sugestivo de ocorrência de coagulação intravascular crônica. Estes achados estão associados à alta prevalência de trombose arterial pulmonar, atingindo 30 a 40% dos pacientes sobretudo acima dos 30 anos de idade (LOPES, 2005).

1.4 Etiologia da hipertensão pulmonar

1.4.1 Agentes etiológicos em geral

De acordo com Simonneau et al. (2004), durante a Segunda Conferência Mundial em Hipertensão Pulmonar realizada em Evian, na França, em 1998, foi criada uma classificação de HP baseada em similaridades fisiopatológicas, quadro clínico e opções terapêuticas (ANEXO A). Em 2003, durante a Terceira Conferência Mundial em Hipertensão Pulmonar, realizada em Veneza (Itália), a classificação foi revisada e adquiriu o formato atualmente

conhecido, levando em conta achados histopatológicos (ANEXO B). Nessa mesma Conferência, a classificação funcional da *New York Heart Association* foi também adaptada para HP, inserindo os pacientes nas classes de I a IV (ANEXO C).

1.4.2 A estenose mitral como causa de hipertensão venocapilar pulmonar

A febre reumática é o maior fator causal de estenose mitral. A partir do envolvimento valvar no quadro da doença reumática, a evolução é lenta (KIRKLIN; BARRATT-BOYES, 1986). De acordo com estes autores, uma análise feita na população da Nova Inglaterra mostrou que o início das crises de febre reumática ocorria aos 12 anos de idade, aos 20 surgiam os primeiros sinais de estenose mitral e aos 31 anos apareciam os sintomas. Os autores fazem referência a um outro estudo no qual, entre pacientes não submetidos à correção cirúrgica valvar, o óbito ocorreu numa média de idade compreendida entre 40 e 50 anos. Estes autores ainda registraram que, entre os polinesianos da Nova Zelândia, os negros do centro-sul do Alabama, os esquimós do Alaska e os asiáticos, havia um período de latência encurtado, e sugeriram haver para isto razões genéticas e sócio-econômicas.

A valva mitral apresenta, em situação de normalidade, uma área compreendida entre 4,0 e 6,0 cm². O seu estreitamento exige, para a manutenção do mesmo débito cardíaco, pressões atriais proporcionalmente maiores, de acordo com o grau de estreitamento valvar. A estenose mitral é considerada leve quando a área valvar fica compreendida entre 1,6 e 2,5 cm², moderada quando esses valores se inserem numa faixa entre 1,1 e 1,5 cm² e severa quando a área valvar mitral fica reduzida a valores entre 0,6 e 1,0 cm².

A manutenção de um gradiente pressórico transvalvar aumentado conduz à dilatação progressiva do átrio esquerdo. A distensão da musculatura atrial favorece o desencadeamento

de arritmias, das quais a fibrilação atrial é a mais comum (JACKSON; THOMAS, 1993). De acordo com Kirklin e Barratt-Boyes (1986), este é considerado um fator de risco adicional para a morte prematura dos seus portadores, pois contribui para o desenvolvimento de trombo no interior do átrio, geralmente o esquerdo, ocasionando episódios trombo-embólicos sistêmicos, inclusive cerebral.

Quando a frequência cardíaca se eleva acima de um determinado limite de tolerância, fica reduzido o tempo disponível para haver um fluxo adequado pela valva mitral, já que a taquicardia encurta mais o tempo da diástole do que o da sístole. A decorrente congestão a montante eleva as pressões, ao longo do tempo, em toda a rede vascular pulmonar, na câmara ventricular direita, no átrio direito e no território venoso sistêmico, instalando-se assim um quadro de insuficiência cardíaca congestiva. Quando a congestão se instala de modo agudo, como pode ocorrer durante um esforço físico, febre, anemia, tireotoxicose, gravidez, trabalho de parto ou estresse cirúrgico, não há tempo para que sejam acionados os mecanismos de defesa, como o recrutamento vascular e a liberação tecidual de substâncias vasodilatadoras, aumentando a probabilidade da ocorrência de edema agudo de pulmão.

Com a cronicidade da doença, a HP, passivamente instalada no seu início, passa a uma forma reativa, em que a vasoconstrição se associa à hipertrofia arteriolar, causando obliteração do leito vascular pulmonar, o que propicia a instalação de um quadro de elevação fixa da resistência vascular pulmonar (RVP). O aumento na resistência pré-capilar, nas fases iniciais, tem caráter protetor do leito capilar contra as forças exercidas pelo ingurgitamento vascular. Após vários anos de evolução, a RVP pode tornar-se de cinco a dez vezes maior do que os valores normais. O aumento do volume sanguíneo e da água extravascular pulmonar conduzem à redução da complacência pulmonar, bem como a uma maior alteração na relação ventilação-perfusão. No decorrer do tempo, contudo, mecanismos compensatórios, como o

aumento da drenagem linfática, podem ser desencadeados no sentido de evacuar o líquido intersticial. Assim, na doença valvar mitral, apesar da pressão venosa pulmonar elevada, o parênquima pulmonar pode não apresentar edema intersticial.

O aumento da pressão arterial pulmonar causa no VD uma elevação do volume e da pressão ao final da diástole, promovendo desvio do septo interventricular em direção ao VE. Ocorre então redução desta câmara e conseqüente diminuição da sua complacência diastólica, elevação da pressão capilar pulmonar e redução do débito cardíaco (HINES; BARASH, 1993).

O comportamento contrátil do VE na estenose mitral é variável. A função ventricular esquerda é geralmente preservada. Vinte por cento dos portadores de estenose mitral apresentam, contudo, miocardiopatia reumática, razão pela qual persistem os sintomas cardiopulmonares, mesmo após o tratamento cirúrgico.

Independentemente de disfunção contrátil, o volume de ejeção do VE encontra-se reduzido por conta do pequeno volume de enchimento. Como o VE fica destituído da pré-carga de reserva, não se beneficia, normalmente, da utilização de vasodilatadores empregados com o objetivo de aumentar sua complacência diastólica e, assim, elevar o volume de ejeção. Além disso, a venodilatação promovida por esses fármacos reduz ainda mais o volume de enchimento. A terapia vasodilatadora intra-operatória na estenose mitral pura teria boa indicação quando acompanhada de HP severa, pois a redução da pós-carga do VD eleva o fluxo transpulmonar e, conseqüentemente, a pré-carga do VE, melhorando o volume de ejeção e o débito cardíaco (JACKSON; THOMAS, 1993).

1.5. Recursos diagnósticos na hipertensão pulmonar

Pela análise de imagens radiológicas simples, a hipertensão pulmonar foi descrita, em 1927, como “síndrome de distensão da artéria pulmonar”. Os avanços no seu diagnóstico ocorreram com o desenvolvimento das técnicas de angiocardiografia em 1935, anos mais tarde evoluindo para o cateterismo cardíaco (COURNAND; RANGES, 1942). A introdução do intensificador de imagens em 1953 possibilitou a prática da cineangiocardiografia. O desenvolvimento de um cateter provido de balonete, inflável com ar, na sua extremidade distal (SWAN et al., 1970), facilitou sobretudo a progressão dos cateteres através da artéria pulmonar, cuja propulsão passou a ser melhor orientada pelo fluxo. Além disso, a introdução de um termistor nessa extremidade contribuiu para facilitar as medidas de DC, utilizando-se o modelo da termodiluição. A monitorização hemodinâmica invasiva transformou-se em importante instrumento para o estudo abrangente da função cardiocirculatória, seja em laboratório de hemodinâmica, em centro cirúrgico ou em unidade de terapia intensiva; particularmente no que tange à HP, tem contribuído para os grandes avanços no seu diagnóstico, tratamento e avaliação prognóstica, esta realizada por meio de testes de resposta terapêutica. A cintilografia de ventilação-perfusão, a ecocardiografia bi-dimensional com dopplerfluxometria a cores (transtorácica ou transesofágica), a ressonância magnética nuclear, a angiografia por ressonância magnética nuclear e a tomografia computadorizada helicoidal de alta resolução trouxeram novos avanços diagnósticos, pois se tratam de recursos não invasivos ou minimamente invasivos de grande efetividade (CARVALHO; ALMEIDA, 2005; KIRKLIN; BARRATT-BOYES, 1986).

Carvalho, Almeida e Lopes (2005) discorrem sobre a abordagem diagnóstica da HP como se descreve a seguir. A HP pode se instalar silenciosamente em consequência de doenças cardíacas, pulmonares (parenquimatosas ou vasculares) ou sistêmicas. O seu

diagnóstico geralmente ocorre em fases avançadas dessas patologias. Dispnéia de esforço e fadiga são os sintomas mais comuns, pela redução progressiva do débito cardíaco resultante de disfunção ventricular direita. Ortopnéia geralmente acompanha pacientes com hipertensão pulmonar pós-capilar ou mista. Dispnéia paroxística noturna é altamente sugestiva de hipertensão venocapilar pulmonar. Dor precordial anginosa aos esforços, na ausência de cardiopatia isquêmica, pode resultar de isquemia sub-endocárdica do VD por redução do fluxo e da pressão de perfusão coronária (devido à pressão intraventricular aumentada). Palpitações são queixas freqüentes que podem denunciar a presença de arritmias, freqüentes na evolução da HP. Síncope pode decorrer de baixo débito cardíaco ou de arritmia ventricular. Hemoptise ou escarros hemoptóicos, presentes em qualquer forma de HP, podem alertar para a possibilidade de tromboembolismo crônico. O exame físico é extremamente útil para o diagnóstico de hipertensão pulmonar e sua possível causa. O aumento na intensidade do componente pulmonar da 2ª bulha cardíaca é o sinal mais consistente. Pulsação sistólica no 2º espaço intercostal esquerdo sugere dilatação do tronco da artéria pulmonar. Estase jugular, sopros de insuficiência tricúspide e de insuficiência pulmonar são sinais também resultantes de HP. Impulsões sistólicas no precórdio e 3ª bulha de ventrículo direito indicam dilatação e insuficiência deste ventrículo. A cianose é um sinal importante, podendo ser secundária a baixo débito com vasoconstrição periférica, forame oval pérvio, cardiopatias com *shunt* direita-esquerda, microfístulas artério-venosas pulmonares ou inadequação da ventilação/perfusão por doenças da vasculatura ou parênquima pulmonar e mais raramente por doenças hipoventilatórias. Alguns sinais podem orientar para o diagnóstico etiológico. Baqueteamento digital, cianose central e ausência de sopro cardíaco sugerem cardiopatia congênita com síndrome de Eisenmenger. Cianose diferencial pode sugerir canal arterial hipertenso. Desdobramento de 2ª bulha, com P2 aumentado, cianose e baqueteamento digital sugerem defeito do septo atrial com síndrome de Eisenmenger. Sopros podem indicar

estenose mitral, insuficiência mitral, obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (estenose aórtica, sub-aórtica ou supra-aórtica). Sibilos, roncos, estertores secos estão presentes nas doenças pulmonares (bronquite, enfisema, asma, fibrose pulmonar). Fenômeno de Raynaud, lesões cutâneas e artrites sugerem colagenose. Sinais de hepatopatia crônica fazem supor síndrome hepatopulmonar que pode ser de etiologia esquistossomótica. Todos os pacientes com suspeita de hipertensão pulmonar, após minuciosa anamnese e exame clínico, deverão ser submetidos a uma série de exames complementares com o objetivo de confirmar a hipertensão pulmonar, avaliar sua severidade, repercussões clínicas, caracterização hemodinâmica e principalmente estabelecer a etiologia e permitir o planejamento terapêutico. O eletrocardiograma exhibe padrão característico de sobrecarga de câmaras direitas (desvio do eixo do QRS para a direita, bloqueio de ramo direito, ondas R amplas em V1, V2 e ondas S profundas em V5, V6 com alterações da onda T e segmento ST). Alguns sinais eletrocardiográficos podem sugerir estenose mitral (onda P bífida), cardiopatia congênita ou miocardiopatia. A radiografia de tórax demonstra aumento das cavidades direitas e da artéria pulmonar, com atenuação ou desaparecimento dos vasos pulmonares na periferia. A análise do padrão de fluxo pulmonar pode sugerir cardiopatia de hiperfluxo ou eventual dificuldade de drenagem venosa pulmonar. A radiografia é de grande valia para afastar ou sugerir causas pulmonares como DPOC, fibrose pulmonar, doença intersticial e doenças granulomatosas. A avaliação da função pulmonar oferece subsídios para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas ou de distúrbio difusional, hipoxemia e hipercapnia, que chamam atenção para doença parenquimatosa ou bronquiolar pulmonar. A polissonografia tem grande utilidade na avaliação de pacientes com possível doença apnéica do sono ou síndromes de hipoventilação alveolar acompanhadas de hipertensão pulmonar. A cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar é exame indispensável na avaliação de tromboembolismo pulmonar crônico. A tomografia helicoidal pode demonstrar dilatação, compressão ou obstruções de artéria

pulmonar e ramos, sendo muito útil na suspeita de tromboembolismo pulmonar crônico. A CT de cortes finos é de grande valia na avaliação de doença intersticial pulmonar. A ressonância magnética nuclear pode auxiliar no diagnóstico não invasivo de algumas cardiopatias congênitas, bem como demonstrar a presença de trombos na árvore pulmonar. A ecocardiografia bidimensional com Doppler permite verificar a existência da hipertensão pulmonar, sua quantificação, variabilidade, repercussões nas câmaras direitas e avaliações seriadas após intervenções terapêuticas. São achados frequentes a dilatação das cavidades direitas, hipertrofia do ventrículo direito, movimento paradoxal do septo e insuficiência tricúspide. A estimativa da pressão pulmonar através da análise da velocidade de fluxo na válvula pulmonar e do jato regurgitante pela válvula tricúspide guarda uma ótima correlação com a medida pressórica obtida invasivamente. A combinação da ecocardiografia transtorácica e transesofágica permite a caracterização de alterações cardíacas estruturais, disfunções valvares e defeitos congênitos como causas de hipertensão pulmonar. Para a elucidação do fator etiológico ou alterações associadas à HP, podem ser necessários testes sanguíneos incluindo eritrograma (policitemia), eletroforese da hemoglobina (anemia falciforme), fator reumatóide e anticorpos antinucleares (colagenoses), testes de coagulação (fator anticoagulante lúpico, antitrombina III, proteínas C e S), sorologias para vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e C, pesquisa de esquistossomose associada à avaliação de hipertensão portal, além de provas da função hepática e tireoideana. O estudo hemodinâmico por meio da cateterização cardíaca direita e esquerda pode ser necessário como complementação diagnóstica, para determinar a classificação hemodinâmica (HP précapilar, pós-capilar ou mista), avaliar e quantificar a severidade da hipertensão pulmonar, avaliar a resistência vascular pulmonar e suas modificações frente a intervenções farmacológicas, procurando algum grau de reversibilidade. Nas cardiopatias de hiperfluxo, é obrigatória a avaliação da resistência vascular pulmonar, visto que se for igual ou maior que a

sistêmica e não se modificar com as provas vasodilatadoras, configura-se uma situação de contra-indicação para correções cirúrgicas dos defeitos (Síndrome de Eisenmenger), com indicação para transplante cardíaco-pulmonar. A avaliação da resistência vascular pulmonar e a sua reversibilidade frente às drogas vasodilatadoras é imperativa nos candidatos a transplante cardíaco com disfunção ventricular severa, pois a RVP fixa e acima de 6 Unidades Wood contraindica o transplante cardíaco ortotópico. A angiografia pulmonar pode ser necessária na avaliação de defeitos congênitos ou disfunções valvares não esclarecidos pelo ecocardiograma. Na suspeita de hipertensão pulmonar por tromboembolismo, a angiografia confirma o diagnóstico e auxilia no planejamento cirúrgico.

1.6 Agentes hipotensores pulmonares disponíveis para uso experimental e clínico

1.6.1 Oxigênio

É reconhecida a ação vasodilatadora pulmonar do oxigênio, ao contrário da sua ação sistêmica vasoconstrictora. Fisiologicamente, é ele o principal responsável pela manutenção da relação ventilação/perfusão. Em pesquisas iniciais (SAMET; BERNSTEIN; WIDRICH, 1960), a inalação de oxigênio a 100% como agente hipotensor pulmonar não se mostrou satisfatória. Contudo, Tarpy e Celli (1995) demonstraram melhora dos parâmetros hemodinâmicos e da qualidade de vida dos portadores de HP decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica e de outras etiologias. O fenômeno hipóxico contribui para o incremento da pressão na artéria pulmonar. Na atualidade, o uso da oxigenioterapia é consensual, na presença ou não de hipoxemia, associado à terapêutica farmacológica, especialmente nas crises hipertensivas pulmonares (LOPES et al., 2005).

1.6.2 Vasodilatadores sistêmicos

O tratamento da HP baseou-se, inicialmente, na utilização de drogas vasodilatadoras já consagradas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Fundamentou-se num trilogismo:

O aumento da pós-carga do VD é o insulto primário à função ventricular direita na HP; a vasoconstrição pulmonar, em graus variados, é o maior contribuinte para a elevação da resistência vascular pulmonar; vários vasodilatadores sistêmicos exercem efeitos similares sobre os vasos pulmonares (RUBIN, 1983).

De acordo com Fishman (1976), o SNA simpático desempenha importante papel no desencadeamento da vasoconstrição pulmonar durante o estresse. Também enfatizada por Priellip, Rosenthal e Pearl (1988), a vasoconstrição é um componente importante da elevada RVP que ocorre em portadores de HP aguda ou crônica.

A terapêutica da HP esteve, nos seus primórdios, embasada unicamente na estimulação parassimpática, no bloqueio da ação simpática sobre os receptores α_1 ou no estímulo aos receptores β_1 adrenérgicos. Nesse enfoque, segundo Rubin (1983) e Fishman (1998), os primeiros estudos sobre os efeitos, na circulação pulmonar, de drogas vasodilatadoras sistêmicas, iniciaram-se com a tolazolina em 1941, sendo mais tarde retomados por Grover, Reeves e Blount (1961). Também foi investigado o efeito hipotensor pulmonar da acetilcolina por Samet, Bernstein e Widrich (1960). A ação vasodilatadora pulmonar do isoproterenol, da fentolamina e do diazóxido passou a ser estudada a partir de 1963, 1979 e 1980, respectivamente.

Com o surgimento dos bloqueadores dos canais de cálcio, muitos estudos foram realizados sobre os seus efeitos nas circulações sistêmica e pulmonar, sendo a nifedipina o principal representante, dada a sua ação preferencial sobre os vasos sangüíneos (CAMERINI

et al., 1980; CREVEY et al., 1982). Os seus efeitos têm-se mostrado variáveis na redução da pressão arterial pulmonar, podendo mesmo elevá-la, como em pesquisa realizada mais recentemente em modelo canino (TAMURA; KURUMATANI; MATSUSHITA, 2001). No entanto, em alguns pacientes, este agente tem-se mostrado eficaz no tratamento de médio e de longo prazo (LOPES et al., 2005).

1.6.3 Prostaglandina E1

A prostaglandina E1 (PGE1), derivada do ácido linoléico, ativa a ciclase de adenilil e eleva o AMP cíclico intracelular, exercendo atividade vasodilatadora.

Em modelo ovino de hipertensão pulmonar, Prielipp, Pearl e Rosenthal (1987; 1988), compararam os efeitos da PGE1 com os da prostaciclina (PGI2), da nitroglicerina (NTG), do nitroprussiato de sódio (NPS), do isoproterenol e da hidralazina. A maior seletividade pulmonar coube à PGE1 e ao isoproterenol, comprovada pela redução do quociente entre a resistência vascular pulmonar e a resistência vascular sistêmica. McLean, Prielipp, e Rosenthal (1990) encontraram resultados semelhantes em modelo porcino de HP. Um estudo realizado em modelo canino, no entanto, evidenciou uma resposta hipertensiva pulmonar à ação da PGE1 (TAMURA; KURUMATANI; MATSUSHITA, 2001).

1.6.4 Prostaciclina e seus derivados

A PGI2 é um metabólito do ácido aracdônico, liberado pelas células endoteliais por ação da enzima cicloxigenase. É um vasodilatador potente que, além de inibir a ativação plaquetária, tem ação antiproliferativa. Juntamente com o óxido nítrico, é responsável pela manutenção da resistência vascular pulmonar baixa em situação de normalidade (FARBER;

LOSCALZO, 2004). Possui moderada seletividade pulmonar, de acordo com os trabalhos de Prielipp, Pearl e Rosenthal (1987; 1988) e de McLean, Prielipp, e Rosenthal (1990).

1.6.5 Óxido nítrico

O fator relaxante derivado do endotélio, descoberto no início da década de 1980 e identificado como sendo o óxido nítrico, é um potente vasodilatador e inibidor da ativação plaquetária e da proliferação das células musculares lisas vasculares. É catalizado por uma família de enzimas, a sintase de óxido nítrico, e a sua produção é fisiologicamente estimulada pela elevação do esforço de cisalhamento (“shear stress”) no endotélio vascular. Em situações de resposta fisiológica normal, o NO contribui para a manutenção da baixa resistência vascular pulmonar quando o débito cardíaco se encontra elevado, tal como ocorre durante o exercício físico. Na hipertensão pulmonar, os níveis da sintase de NO endotelial encontram-se reduzidos (FARBER; LOSCALZO, 2004).

Vários estudos clínicos e experimentais têm revelado a grande seletividade do NO inalado para a vasculatura pulmonar. Ao lado da efetiva ação vasodilatadora sobre a pequena circulação, praticamente nenhuma ação vascular sistêmica tem sido observada (TRONCY et al., 1996). Esse fato se deve à sua rápida captação e metabolização no interior das hemácias. Schmid et al. (1999) observaram em seus estudos que o NO, apesar dessa seletividade, não foi superior à PGE1 no que tange à melhora do índice cardíaco e da função ventricular direita; além disso, relatam que, dentre 14 pacientes estudados, um apresentou níveis sanguíneos tóxicos de peroxinitrito e metahemoglobina. Efeitos tóxicos do NO têm sido ressaltados por outros investigadores (ÉVORA et al., 2002; GONG, 2000; OMAR et al., 1999).

1.6.6 Doadores de óxido nítrico

A nitroglicerina é o melhor representante deste grupo de drogas. É um vasodilatador de curta duração, que ativa a ciclase de guanilato, elevando o GMP cíclico no músculo liso vascular, do mesmo modo que o nitroprussiato de sódio (NPS). Apresenta seletividade moderada sobre a circulação pulmonar (PRIELLIP; PEARL; ROSENTHAL, 1987; 1988). O NPS, apesar de promover vasodilatação na pequena circulação, exerce sua ação relaxante principalmente sobre a circulação sistêmica (ROSENTHAL et al., 1981). Estes últimos pesquisadores demonstraram, ao lado da ação seletiva pulmonar da NTG, paralela elevação do DC em humanos, o que não ocorreu com o NPS. A esta conclusão também chegaram as investigações de Pearl, Rosenthal e Ashton (1983), realizadas em modelo canino.

A NTG nebulizada foi utilizada em crianças (OMAR et al., 1999) e em modelo canino de hipertensão pulmonar (GONG, 2000), produzindo uma resposta satisfatória e seletiva sobre a resistência vascular e a pressão arterial pulmonar.

Testes de resposta terapêutica à NTG têm sido utilizados como um índice preditivo da evolução pós-operatória em portadores de severa hipertensão pulmonar, candidatos a transplante cardíaco (BUNGAARD et al., 1997; GAVAZZI et al., 2003) e a transplante hepático (TAURA et al., 1996) .

1.6.7 Peptídeo vasoativo intestinal

Os efeitos vasodilatadores sistêmicos e pulmonares do VIP foram demonstrados em modelo de hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina em coelhos (GUNAYDIN et al., 2002).

Segundo Farber e Loscalzo (2004), alguns estudos têm demonstrado uma redução dos níveis séricos e pulmonares desse peptídeo em portadores de hipertensão pulmonar, com obtenção de melhora clínica e hemodinâmica após tratamento com VIP por via inalatória.

1.6.8 Inibidores da fosfodiesterase III

A amrinona, a milrinona e a enoximone mostraram, em alguns trabalhos, efeitos inotrópicos positivos, bem como ação vasodilatadora pulmonar (HACHENBERG et al., 1997). Estes autores afirmam que essas drogas são uma alternativa para utilização nos portadores de doença da válvula mitral. Segundo Jackson e Thomas (1993), tais agentes se mostraram efetivos em reduzir a resistência vascular pulmonar e elevar o débito cardíaco na hipertensão pulmonar de variadas etiologias.

Na atualidade, o sildenafil tem sido utilizado em várias investigações clínicas em portadores de HP. Segundo Lopes et al. (2005), os resultados alcançados no tratamento de médio prazo têm demonstrado que esse agente tem reduzido a impedância vascular pulmonar, com incremento da distância percorrida no teste de caminhada, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

1.6.9 Opiáceos

As técnicas de anestesia internacionalmente adotadas para cirurgias cardíacas utilizam principalmente o fentanil e o sufentanil, em doses de moderadas a elevadas, pela grande estabilidade cardiocirculatória alcançada, graças ao bloqueio da resposta ao estresse (HICKEY; HANSEN, 1984; HICKEY et al., 1985).

Vacanti et al. (1983) realizaram um ensaio clínico em neonatos portadores de hérnia diafragmática congênita, patologia de elevada morbimortalidade devido à hipertensão pulmonar que desenvolve. A manutenção pós-operatória desses pacientes sob ação contínua do fentanil, por até sete dias consecutivos, reduziu a mortalidade de 60% (no grupo tratado convencionalmente) para 29%.

Flacke et al. (1985) detectaram falta de resposta hemodinâmica a elevadas doses de fentanil (100 µg/kg) em cães privados do tônus autonômico (por associação de vagotomia cirúrgica cervical e bloqueio simpático alto por anestesia subaracnóidea em nível atlanto-occipital). Os autores inferiram que a depressão hemodinâmica desencadeada pelo fentanil, em indivíduos com a função autonômica íntegra, é de natureza indireta, mediada pelo bloqueio simpático ao nível do SNC.

1.7 Enfoque terapêutico atual da hipertensão pulmonar

O moderno conhecimento da hemodinâmica pulmonar, dos aspectos fisiológicos, fisiopatológicos e etiopatogênicos na sua intimidade, bem como da farmacologia cardiovascular baseada na ação de drogas a nível molecular, têm servido de referencial na condução dos pacientes portadores de HP e na busca da terapêutica ideal. Esta se tem baseado mais recentemente não só na busca do equilíbrio hemodinâmico, mas também na correção das alterações bioquímicas e histopatológicas que acompanham a HP. Contudo, nenhum dos agentes usados no tratamento desta síndrome tem focado, como alvo terapêutico, a sua patogênese (McCULLOCH; MacLEAN, 1995).

O tratamento agudo da HP tem utilizado o óxido nítrico, os doadores de óxido nítrico e a prostaciclina, afastando muitos pacientes de crises hipertensivas pulmonares e evitando a falência aguda do VD.

Para testes de resposta terapêutica, visando à adequação do tratamento de médio e de longo prazos, bem como à estratificação prognóstica, a adenosina, o óxido nítrico, a prostaciclina e seus derivados são as drogas de eleição (LOPES, 2005; MARTINS, 2005).

Os protocolos atuais para a terapêutica de médio e longo prazos incluem o uso diário (combinado com diuréticos, anticoagulantes e oxigenioterapia) dos bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina), da prostaciclina e seus análogos (epoprostenol, treprostinil e iloprost, de utilização endovenosa, subcutânea e inalatória, respectivamente), dos inibidores de receptores de endotelina (bosentan) ou dos inibidores da fosfodiesterase (sildenafil). Têm contribuído para a melhora hemodinâmica, clínica, da qualidade de vida e da sobrevida dos portadores de HP, retirando muitos deles da lista de espera de transplantes cardíaco e pulmonar (MARTINS, 2005; LOPES, 2005).

1.8 Seletividade pulmonar das diferentes drogas hipotensoras pulmonares disponíveis para uso clínico

A maioria dos vasodilatadores pulmonares exerce graus variáveis de vasodilatação sistêmica. A seletividade sobre a vasculatura pulmonar é determinada pela variação da relação entre a resistência vascular pulmonar e a resistência vascular sistêmica, antes e após o uso de cada droga em estudo. Os vasodilatadores sistêmicos tradicionais, como a hidralazina, não apresentam qualquer seletividade sobre a circulação pulmonar e, por isso, somente reduzem a pressão e a resistência vascular pulmonar às custas de doses que desencadeiam uma indesejável hipotensão arterial sistêmica. Dentre os fármacos de moderada seletividade pulmonar encontram-se o isoproterenol, a prostaglandina E1, as prostaciclina e a nitroglicerina. O óxido nítrico inalado dispõe de uma meia-vida extremamente curta, por ser rapidamente captado e metabolizado no interior das hemácias. Por esse motivo, não exerce

efeitos sobre a circulação sistêmica, o que o torna um agente hipotensor pulmonar de elevada seletividade (ÉVORA et al., 2002; PEARL; ROSENTHAL; ASHTON, 1983; PRIELLIP; ROSENTHAL; PEARL, 1988; ROSENTHAL, 1981; TRONCY et al., 1996).

1.9 A clonidina e seus efeitos

A clonidina, um composto imidazolínico (cloridrato de (2-[2,6 diclorofenilamino] imidazolina), foi sintetizada por Stähle no início da década de 1960, a pedido da Boheringer Ingelheim Pharma KG, que queria um composto adrenérgico com propriedade descongestionante nasal. Durante os testes clínicos, foi observado que, além do efeito vasoconstrictor nasal, ocorria sedação, hipotensão e bradicardia. Por isso, a clonidina passou a ser recomendada como medicação anti-hipertensiva (STÄHLE, 2000) (ANEXOS D, E, F e G).

A evidência de efeitos analgésicos, sedativos e hipnóticos, ao lado dos efeitos sobre a regulação pressórica, levou anesthesiologistas europeus a introduzirem o seu uso, no início da década de 1990, na medicação pré-anestésica e como coadjuvante da anestesia geral e espinal. Passou a ser também usada para o alívio da dor pós-operatória e oncológica (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000). Tem sido ainda empregada para o controle da síndrome do pânico e de síndromes de abstinência do álcool, dos benzodiazepínicos, de drogas opiáceas (MIZOBE; MAZE, 1995) e do tabaco (HOFFMAN, 2001). A pluralidade de ações benéficas e simultâneas levou Simonetti et al. (1997) a considerá-la uma droga ubíqua.

É amplo o conhecimento sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da clonidina (ALVES; BRAZ; VIANNA, 2000; MIZOBE; MAZE, 1995; DE KOCK et al., 1995; SIMONETTI et al., 1997). Sua meia-vida de eliminação é de 6 a 24 h, com uma média de 12

h, prolongando-se na insuficiência renal, já que 50% da droga são eliminados *in natura* pela urina. Os seus efeitos decorrem de um agonismo parcial sobre os receptores α_1 e α_2 adrenérgicos, sendo sua afinidade 200 vezes maior pelos últimos. A clonidina funciona como um ligante desses receptores, de modo semelhante à moxonidina e à rilmenidina. Investigações que demonstram o bloqueio dessas ações pela ioimbina, que é um antagonista α_2 seletivo, são a prova incontestada do agonismo α_2 adrenérgico exercido pela clonidina. O efeito hipotensor e bradicardizante se faz pelo estímulo aos receptores pré-sinápticos das terminações nervosas periféricas e aos receptores localizados no núcleo do trato solitário. Estes últimos, uma vez ativados, levam à inibição das vias supra-espinhais (inclusive do centro vasomotor) e espinhais, com redução do efluxo simpático e potencialização da atividade parassimpática. A ação central se faz também sobre o *locus coeruleus*, sobre o núcleo motor dorsal do vago e sobre o núcleo reticular lateral. Agindo sobre os receptores α_2 pós-sinápticos e sobre os receptores α_1 das terminações nervosas periféricas vasculares, a clonidina promove vasoconstricção, que é transitória e surge após administrações venosas rápidas. É ainda relatado que essa ação vasoconstrictora é superada pelo efeito vasodilatador. Do mesmo modo, o potencial estímulo vasoconstrictor sobre as artérias coronárias é contrabalançado pela redução da descarga adrenérgica e pela liberação de adenosina e óxido nítrico. Uma outra via farmacodinâmica tem sido propugnada para a resposta cardiovascular à clonidina: trata-se dos receptores imidazolínicos. Algumas drogas agonistas destes receptores têm sido utilizadas como agentes anti-hipertensivos e esta ação se dá provavelmente via SNC. Muitas vezes são observadas respostas semelhantes à ativação tanto dos receptores α_2 adrenérgicos quanto dos receptores imidazolínicos. Uma ação da clonidina como ligante destes últimos no núcleo reticular lateral, conferindo uma atividade hipotensora e antiarrítmica. Essa ação imidazolínica se soma ao efeito hipotensor e antiarrítmico induzido pelo estímulo aos receptores α_2 adrenérgicos centrais. O efeito hipnótico se faz pela inibição

da atividade do *locus coeruleus* e conseqüente liberação de interneurônios inibitórios, cujo neurotransmissor é o ácido gama-aminobutírico (sistema gabaérgico). Uma ação semelhante àquela dos anestésicos locais tem sido atribuída à clonidina, provavelmente por bloqueio das fibras A-delta e C. O efeito analgésico se faz pelo estímulo α_2 adrenérgico periférico, supra-espinhal e principalmente espinhal, pela ativação das vias colinérgicas e pela liberação de NO e substâncias semelhantes à encefalina; a participação colinérgica nessa ação foi sugerida por alguns autores porque o efeito analgésico da administração intratecal de clonidina em ovelhas foi revertido pela atropina e intensificado pela neostigmine, ao tempo em que foi acompanhado da liberação de acetilcolina no líquido. Um mecanismo opióide para a analgesia conferida pela clonidina fica descartado, já que estudos anteriores demonstram a não reversão deste efeito pela naloxona. É relatado um estímulo moderado à liberação de ACTH pelos α_2 agonistas, sem importância clínica, como também uma inibição à liberação de insulina, sem determinar hiperglicemia importante. Apresentando uma ação inibitória sobre o centro termorregulador, no hipotálamo, a clonidina tem-se mostrado efetiva na redução do tremor desencadeado por hipotermia. Em doses terapêuticas, a clonidina pode causar depressão respiratória leve, equivalente àquela que ocorre durante o sono fisiológico, e não potencializa aquela induzida por opiáceos. Essa discreta depressão somente pode ser detectada através de testes de resposta ventilatória à hipercapnia.

Farsang et al. (1984) demonstraram a reversão do efeito anti-hipertensivo da clonidina pela naloxona, antagonista opiáceo.

Segundo McRaven et al. (1971), as investigações até então realizadas demonstraram que a clonidina apresenta pequeno efeito direto ou reflexo sobre a função miocárdica. Em seu estudo, observaram uma redução do índice de ejeção sistólica, da pressão de oclusão da artéria pulmonar e da pressão arterial sistêmica, bem como um prolongamento do período pré-ejeção ventricular. Como a redução da pressão arterial sistêmica encurta normalmente o

período pré-ejetivo, inferem os autores que o prolongamento deste pode ter sido resultante da redução da pressão de enchimento ventricular (refletida na redução da pressão de oclusão da artéria pulmonar) ou de depressão miocárdica direta ou reflexa, como relatado por outros investigadores.

Uma ação diurética tem sido observada em animais e no homem. Alguns pesquisadores atribuem este efeito à menor liberação do hormônio antidiurético, já demonstrada em cães; outros, ao bloqueio da ação tubular renal desse hormônio; outros ainda advogam a liberação do fator natriurético atrial (NAGUIB; YAKSH, 1994).

Inúmeros estudos têm sido realizados sobre os efeitos da clonidina no organismo humano e animal, bem como sobre segmentos isolados de artérias. Alguns desses estudos são relatados a seguir.

De Kock et al. (1995), em anestesia para cirurgia de grande porte, administraram, no grupo teste, 4 µg/kg de clonidina, seguidos de 2 µg/kg/h até o término da cirurgia. Os eventos hemodinâmicos adversos foram semelhantes aos do grupo controle, denotando ser a clonidina uma droga segura para o tipo de ato anestésico-cirúrgico a que foram submetidos os pacientes.

Uma investigação realizada por Uchida et al. (2004) em indivíduos anestesiados evidenciou atenuação significativa da resposta hemodinâmica à hipercapnia quando os pacientes receberam, juntamente com a medicação pré-anestésica, 5 µg/kg de clonidina administrados por via oral. Ficou demonstrada, neste grupo de pacientes, menor elevação da pressão arterial sistêmica, da frequência cardíaca, do índice cardíaco, bem como das catecolaminas plasmáticas, em relação ao grupo controle.

Kulka, Tryba e Zens (1995) estudaram os efeitos de diferentes doses de clonidina (2, 4 e 6 µg/kg) sobre a resposta simpática à laringoscopia e intubação em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. A dose intermediária escolhida (4 µg/kg) baseou-se no fato de que, na maioria dos estudos em humanos, não desencadeou estímulo

vasoconstrictor importante. Em resposta a doses de 4 µg/kg, ocorreu uma elevação pequena e transitória da pressão arterial média sistêmica (durante 2 a 3 min), seguida de sua redução, como também uma redução da pressão arterial média pulmonar, da pressão de oclusão da artéria pulmonar, do índice cardíaco e dos níveis séricos de norepinefrina.

A elevação transitória da pressão arterial sistêmica, seguida de sua redução, é própria da clonidina (STÄHLE, 2000) e conhecida como resposta pressórica bifásica.

Uma investigação clínica desenvolvida por Dorman et al. (1993) demonstrou a proteção oferecida pela clonidina contra a isquemia miocárdica, no período anterior e posterior à circulação extracorpórea (CEC), nos pacientes submetidos à revascularização miocárdica. Uma dose oral de 5 µg/kg desse agente, administrada juntamente com a medicação pré-anestésica e repetida através de sonda orogástrica 10 min antes da CEC, reduziu a incidência de episódios isquêmicos em relação ao grupo placebo. Paralelamente, menores níveis séricos de catecolaminas foram detectados. A frequência cardíaca e o débito cardíaco foram reduzidos, o que, na análise dos investigadores, é benéfico para coronariopatas. O maior requerimento ao uso de marcapasso artificial após a cirurgia levou os autores a sugerir que a clonidina deve ser evitada nos portadores de distúrbios da condução intracardíaca.

Um outro ensaio clínico demonstrou redução da resistência vascular periférica e dos níveis séricos de catecolaminas, com paralela elevação do DC (FLACKE et al., 1985).

Hoffman (2001) relata o uso da clonidina em pacientes portadores de falência autonômica e hipotensão postural, com redução das crises hipotensivas, possivelmente devido ao efeito periférico, já que os efeitos centrais da clonidina não são evidentes nos portadores dessa patologia.

Recentes estudos realizados por Molin e Bendhack (2005) demonstram, em anéis isolados de aorta suína, que o efeito relaxante induzido pela clonidina é dependente de

mecanismos que envolvem a via do óxido nítrico, mas também de uma ação sobre canais de potássio que, uma vez estimulados, promovem a hiperpolarização dos miócitos.

1.10 Justificativa da pesquisa

A inexistência de um fármaco ideal que apresente, simultaneamente, importante seletividade pulmonar, atoxicidade, fácil manuseio e acessibilidade, e que seja pouco oneroso, foi um dos estímulos ao presente estudo. A clonidina é reconhecida por oferecer equilíbrio cardiocirculatório, modulando a descarga adrenérgica em nível central e periférico, e também por ser desprovida de toxicidade, oferecer fácil manuseio e apresentar baixo custo. O capítulo 1.9 do presente estudo resultou de ampla revisão da literatura internacional sobre a clonidina, desde a sua síntese em 1960. Os seus efeitos sobre a circulação pulmonar têm sido relativamente pouco estudados e a sua utilização clínica para promover o equilíbrio cardiovascular tem focado quase que exclusivamente a circulação sistêmica. Esse fato motivou a presente investigação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- Avaliar os efeitos da clonidina sobre a pressão arterial pulmonar, a hemodinâmica da pequena circulação e a função ventricular direita.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar a ação da clonidina sobre a hemodinâmica sistêmica e o índice cardíaco.
- Analisar a presença do efeito bifásico da clonidina sobre as pressões arteriais pulmonar e sistêmica.
- Avaliar o grau de seletividade da clonidina sobre a vasculatura pulmonar

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Neste ensaio clínico prospectivo foram estudados 16 pacientes consecutivos, portadores de hipertensão pulmonar decorrente de estenose mitral pura ou associada à insuficiência valvar mitral (dupla lesão) e/ou a outras valvopatias, todas de origem reumática.

Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe, o estudo foi realizado no período compreendido entre 03 de maio de 2004 e 13 de abril de 2005, na Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia, Aracaju, Sergipe. O diagnóstico da patologia de base, a associação com outras patologias valvares, a função ventricular e o grau da hipertensão pulmonar foram firmados pelo exame clínico, pelos exames complementares, bem como por meio da ecodopplercardiografia com mapeamento de fluxo a cores (SSA-550A, NEMIO, TOSHIBA MEDICAL do BRASIL). Quando indicada a pesquisa em pacientes com risco de coronariopatia, pacientes sintomáticos ou, rotineiramente, naqueles com idade igual ou superior a 40 anos, o cateterismo cardíaco esquerdo com cineangiocoronariografia e ventriculografia (Angioskop D.40, SIEMENS) complementou as investigações pré-operatórias.

Todos os pacientes investigados assinaram previamente o Termo de Consentimento Informado, cujo teor se encontra no APÊNDICE A.

3.2 Critérios para inclusão de pacientes na amostra estudada

- a. Presença de hipertensão pulmonar
- b. Diagnóstico de estenose mitral
- c. Candidatos à cirurgia corretiva da valva mitral
- d. Assinatura do termo de consentimento informado

3.3 Critérios para exclusão de pacientes da amostra estudada

- a. Pacientes inseridos na classe IV da NYHA
- b. Portadores de insuficiência coronária
- c. Portadores de insuficiência cardíaca congestiva
- d. Portadores de endocardite infecciosa
- e. Associação com outras cardiopatias, que não insuficiência mitral, valvopatia aórtica e insuficiência tricúspide
- f. Presença de co-morbidade comprometendo a função de outros órgãos, e.g., insuficiência renal ou hepática
- g. Portadores de endocrinopatia descompensada
- h. Portadores de síndrome metabólica grave
- i. Fração de ejeção menor que 50%

3.4 Características da amostra investigada

3.4.1 Caracteres demográficos

Dentre os 16 pacientes que participaram da presente investigação, quatro pertenciam ao gênero masculino e 12 ao feminino. As idades estiveram compreendidas entre 22 e 67 anos (35 ± 3 anos), os pesos oscilaram entre 39,3 e 66,8 kg (53 ± 2 kg) e as alturas variaram entre 1,43 e 1,72m ($1,58 \pm 0,02$ m). No APÊNDICE B estão relacionados os dados demográficos de cada paciente desta casuística (Tabela 1).

3.4.2 Caracteres patológicos, terapêutica pré-operatória e frações de ejeção

Dos 16 pacientes estudados, nove eram portadores de estenose mitral severa e sete apresentavam estenose mitral moderada. As demais co-morbidades, bem como a terapêutica pré-operatória e o tempo de suspensão das drogas em uso estão relacionados na Tabela 2, inserida no APÊNDICE C.

Uma visão das frações de ejeção dos pacientes incluídos nesta investigação está exposta na Tabela 3, APÊNDICE D.

3.5 Materiais empregados e metodologia

Os pacientes tiveram seus pesos e alturas aferidos na manhã do experimento pelo mesmo profissional, o qual utilizou sempre a mesma balança (FILIZOLA, série 3134, nº 39783, S. Paulo, Brasil). Todos receberam, como medicação pré-anestésica, 10 mg de diazepam *per os*, 60 a 90 minutos antes de serem levados ao Centro Cirúrgico (exceção feita a

apenas um deles, que teve a cirurgia retardada por várias horas). Os procedimentos experimentais foram realizados antes da indução da anestesia geral, administrada para a cirurgia corretiva valvar.

Uma vez na mesa cirúrgica, uma veia periférica foi canulada com cateter nº 14, sob anestesia local (cloridrato de lidocaína a 2%, sem vasoconstrictor, HIPOLABOR) e sendo mantida uma infusão de Ringer Lactato, em gotejamento mínimo, apenas para a manutenção da perviedade vascular. Depois de instalado o monitor multiparamétrico OMNI 500 (OMNIMED Ltda MU 500 - VER. 2 – REV. 0), a sedação foi complementada com 0,1mg/kg de midazolan (Dormire, CRISTÁLIA, Fenelon, HIPOLABOR, ou Dormium, UNIÃO QUÍMICA) por via intravenosa. Procedeu-se, então, à punção da veia subclávia esquerda sob anestesia local com cloridrato de lidocaína a 1% (HIPOLABOR). Por meio de um introdutor específico (ARROW 8F), realizou-se a cateterização da artéria pulmonar com cateter de termodiluição tipo Swan-Ganz (ARROW 7F), composto de quatro vias (APÊNDICE E). O adequado posicionamento da extremidade distal do cateter foi feito por observação das características da curva pressórica. A seguir, a canulação da artéria radial esquerda foi realizada com cateter nº 20, também sob anestesia local. Na monitorização eletrocardioscópica foram utilizados cinco eletrodos e eleitas as derivações DII e V5. Para a medição da pressão arterial pulmonar, da pressão arterial sistêmica, da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e da pressão de átrio direito (PAD), foram empregados transdutores de pressão de fabricação BD. A avaliação do débito cardíaco foi baseada no método de termodiluição de Fick, administrando-se 10 mL de solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% à temperatura de $24 \pm 1^\circ\text{C}$, em *bolus* intravenoso. O valor final do DC foi calculado fazendo-se a média aritmética de três a cinco medidas tomadas consecutivamente. A determinação da POAP foi realizada através da insuflação periódica de 1,5 mL de ar no balonete do cateter de termodiluição, por tempo inferior a 15 s, realizando os seus registros

ao final de cada expiração. Esse cuidado buscou evitar erros de aferição produzidos pela interferência de diferentes momentos do ciclo respiratório durante a tomada de dados. Os transdutores de pressão foram mantidos ao nível do átrio direito. As vias venosas e arteriais foram lavadas, previamente a cada conjunto de medidas, com solução heparinizada, preparada com 100 mg de heparina sódica (Heparin, CRISTÁLIA, ou Parinex, HIPOLABOR) dissolvidos em 500 mL de solução fisiológica a 0,9%. A presença do termistor na extremidade distal do cateter de termodiluição permitiu uma leitura contínua e confiável da temperatura corporal interna.

A cada tempo do estudo, as variáveis hemodinâmicas primárias foram registradas em papel por meio de uma impressora HP DeskJet 950C (Hewlett Packard). Constaram de traçado eletrocardiográfico, frequência cardíaca e de pulso, pressões vasculares e débito cardíaco, além da temperatura do sangue venoso misto (APÊNDICE F). Foram também continuamente gravados pelo monitor OMNI 500 (ANEXO H) e salvos em disquetes os registros das pressões, frequência cardíaca e temperatura central. Posteriormente, puderam ser recuperados e analisados através de “software” específico (WINPACIE, da OMNIMED Ltda), que teve uma versão desenvolvida pela “Divisão de softwares” do fabricante, especialmente para a análise de dados do presente estudo (ANEXOS I e J). Esse recurso foi utilizado para conferir os valores registrados, já que o equipamento e o seu “software” têm a capacidade de recuperar os valores dos parâmetros selecionados a cada trinta segundos, acompanhados dos respectivos horários. Tais registros tornaram possível a elaboração das curvas de pressão arterial pulmonar e sistêmica para avaliação do efeito bifásico da clonidina.

Todos os procedimentos e coletas de dados foram realizados pelo mesmo pesquisador, com o intuito de minimizar o viés de aferição.

Os 16 pacientes foram avaliados em cinco tempos. Estes foram distribuídos em duas fases:

I. Fase controle

- T0 - antes da administração do placebo, constituído por solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%.
- T1 - 10 min após a injeção intravenosa do placebo, realizada imediatamente após a aferição dos dados em T0, em volume igual ao da droga-teste (clonidina).
- T2 - 20 min após o placebo.

II. Fase teste

- T3 - 10 min após a injeção intravenosa de 3µg/kg de cloridrato de clonidina (Clonidin, CRISTÁLIA), realizada imediatamente após a aferição dos dados em T2.
- T4 - 20 min após a administração da clonidina.

Os parâmetros hemodinâmicos, medidos durante o período em que foi administrada a solução fisiológica (tempos T1 e T2), foram comparados com aqueles registrados no tempo T0 (controle inicial), e aqueles sob a ação da clonidina (tempos T3 e T4), foram comparados com os determinados no tempo T2 (controle para a clonidina).

A cada tempo estudado, os seguintes registros foram obtidos:

I. Parâmetros correlacionados com a circulação pulmonar e com o ventrículo direito:

- Pressão arterial pulmonar média (PAPm)
- Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP)
- Índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD)
- Pressão de átrio direito (PAD)

II. Parâmetros correlacionados com a circulação sistêmica e com o ventrículo esquerdo:

- Pressão arterial sistêmica média (PASm)
- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS)
- Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE)
- Pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)

III. Outros registros hemodinâmicos:

- Frequência cardíaca (FC)
- Índice cardíaco (IC)
- Índice de ejeção sistólica (IE)

Os cálculos das variáveis secundárias, como superfície corpórea, índices de resistência vascular pulmonar e sistêmica, índices de trabalho sistólico ventricular direito e esquerdo, índice cardíaco e índice de ejeção sistólica, foram realizados com a ajuda de uma planilha-programa fornecida pela divisão de “softwares” da OMNIMED Ltda (ANEXO K). As diversas fórmulas utilizadas nessa planilha para cálculo das variáveis secundárias encontram-se no ANEXO L. Algumas constantes numéricas usadas para a conversão de unidades estão listadas no ANEXO M.

Para avaliar se a clonidina exerce efeito pressórico bifásico sobre a circulação pulmonar, foram registrados os valores da pressão arterial pulmonar média, em intervalos de administração venosa de 3 µg/kg desse agente. O registro das pressões durante 5 min antes desse momento permitiu analisar a curva de tendência da PAPm na ausência da clonidina. Ao mesmo tempo, foram aferidos os valores da pressão arterial sistêmica média, para a análise do comportamento bifásico da pressão sistêmica diante dos efeitos da mesma droga.

A análise do grau de seletividade da clonidina sobre a circulação pulmonar baseou-se na variação do quociente entre o valor médio dos índices de resistência vascular pulmonar e o valor médio dos índices de resistência vascular sistêmica, determinados antes e após a administração desse fármaco. Diferenças iguais ou maiores que a unidade denotam ausência de seletividade da droga em estudo, enquanto que valores negativos indicam seletividade do fármaco sobre a circulação pulmonar.

3.6 Análise estatística

Para a análise estatística dos resultados foi utilizado o teste ANOVA 2 critérios (“Two-way”), seguido do pós-teste de Tukey para analisar as diferenças entre os valores médios. A hipótese de nulidade foi rejeitada quando $p < 0,05$. Os resultados dessa análise estão apresentados na forma $F_{(GLT, GLP)} = RF$, onde F significa o “score” de Fisher, GLT os graus de liberdade dos tratamentos efetuados, GLP os graus de liberdade da amostra de pacientes estudada e RF o valor do “score” de Fisher, resultante dos tratamentos analisados.

A dependência entre parâmetros hemodinâmicos foi analisada pelo teste de correlação de Pearson. Para isso, foram investigadas as possíveis correlações existentes entre as variações dos parâmetros hemodinâmicos antes e após a administração da clonidina. Essas variações (deltas) foram determinadas subtraindo-se dos valores em T1 ou T2 os valores em T3. Foram aceitas como significantes as correlações que resultaram em $p < 0,05$ entre os tempos T1T3 ou T2T3. Os resultados dessa correlação foram assim ordenados: variáveis não correlacionadas ($R^2 = 0$); fracamente correlacionadas ($0 < R^2 \leq 0,33$); medianamente correlacionadas ($0,33 < R^2 \leq 0,66$); fortemente correlacionadas ($0,66 < R^2 \leq 1$). Os dados numéricos estão apresentados como média $\pm$ intervalo de confiança (95 %).

Para os cálculos estatísticos foram utilizados os programas “Statistica for Windows, versão 6.0” e “Statgraphics, versão 6.0 (DOS)”.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação temporal das variáveis hemodinâmicas

4.1.1 Avaliação temporal do efeito da solução-placebo sobre as variáveis hemodinâmicas

Os parâmetros analisados não sofreram variação durante os tempos T0, T1 e T2 ($p > 0,05$). Estes três tempos corresponderam ao período em que foi analisado o comportamento dos pacientes antes e após a administração da solução-placebo (soro fisiológico a 0,9%), realizada imediatamente após T0 (Figuras de 1 a 11).

4.1.2 Avaliação temporal do efeito da clonidina sobre as variáveis hemodinâmicas

Para analisar a resposta à ação da clonidina, injetada logo após a aferição dos valores no tempo T2 (controle para a clonidina), foram comparadas as variações apresentadas pelos diferentes parâmetros hemodinâmicos nos tempos T3 (aos 10 min pós-clonidina) e T4 (aos 20 min pós-clonidina), tal como a seguir se descreve.

4.1.2.1 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão arterial pulmonar média

A Figura 1 mostra que a administração intravenosa de clonidina ($3 \mu\text{g/kg}$) reduziu os valores médios da PAPm de $42,4 \pm 3,8 \text{ mmHg}$ no tempo T2 para $30,9 \pm 2,9 \text{ mmHg}$ no

tempo T3 (redução de 27,1 %, $F_{(4, 15)} = 38,53$, $p < 0,01$) e para $31,6 \pm 3,1$ mmHg em T4 (redução de 25,5 %; $F_{(4, 15)} = 38,53$; $p < 0,01$).

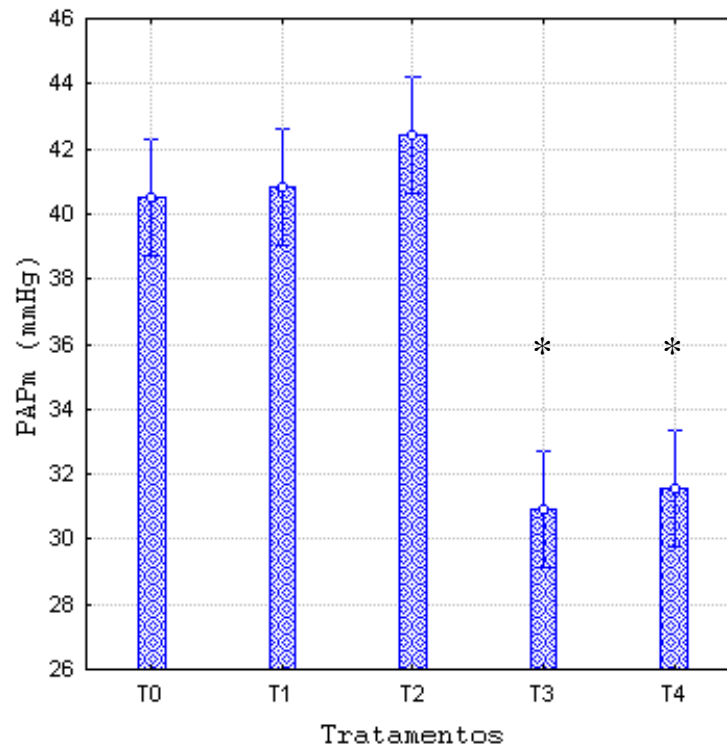


Figura 1 – Valores da pressão arterial pulmonar média (PAPm) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 µg/kg); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,01$).

4.1.2.2 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de resistência vascular pulmonar

Sob a ação da clonidina (3 µg/kg), o IRVP apresentou redução, como pode ser visto na Figura 2. Os seus valores médios passaram de 331 ± 43 dinas.s.cm⁻⁵.m² em T2 para 218 ± 25 dinas.s.cm⁻⁵.m² em T3 (redução de 34 %, $F_{(4, 15)} = 9,43$; $p < 0,001$) e para 228 ± 26 dinas.s.cm⁻⁵.m² em T4 (redução de 31,1 %, $F_{(4, 15)} = 9,43$; $p < 0,001$). O maior IRVP

encontrado na amostra estudada alcançou a maior redução, quando comparado com os demais elementos da mesma amostra, baixando de 723 $\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$ em T2 para 414 $\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$ em T3 e para 388 $\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$ em T4.

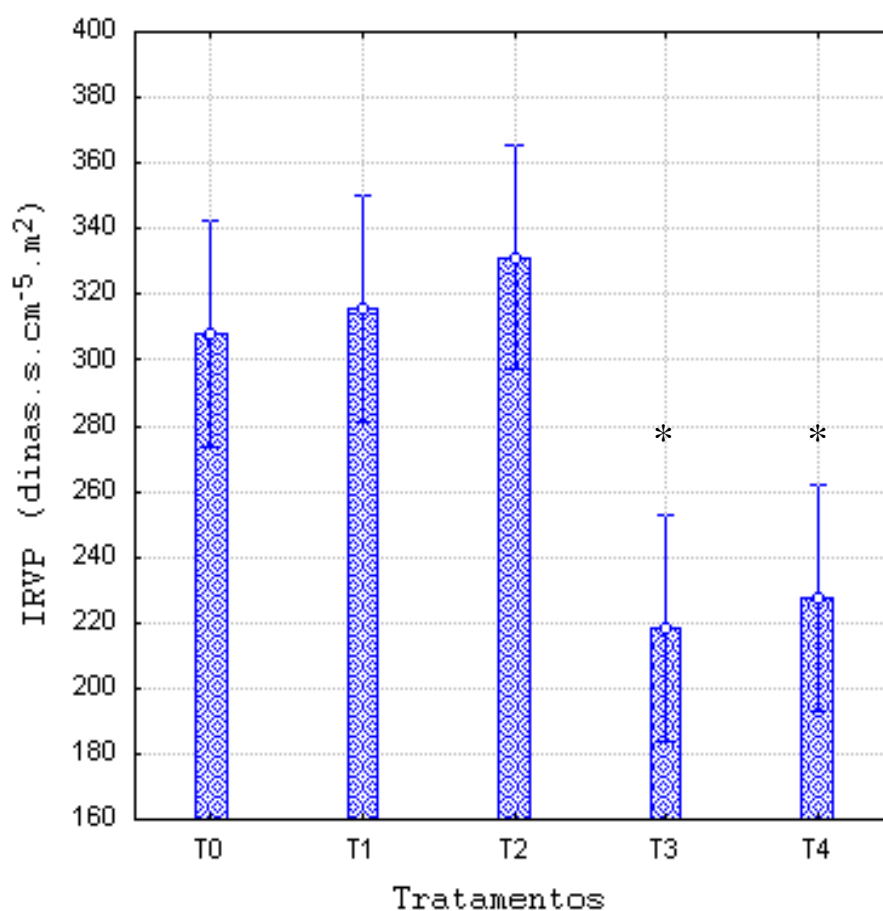


Figura 2 - Valores do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,001$).

4.1.2.3 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de trabalho sistólico do ventrículo direito

Na Figura 3 estão mostradas as médias dos valores do ITSVD em situação controle (T2) e sob a ação de 3 $\mu\text{g/kg}$ de clonidina (T3 e T4). Tais médias variaram de $26,3 \pm 2,6$ g.m/m^2 em T2 para $21,05 \pm 2,08$ g.m/m^2 em T3 (redução de 19,9 %, $F_{(4, 15)} = 11,06$; $p < 0,001$) e para $21,34 \pm 2,22$ g.m/m^2 em T4 (redução de 18,8 %, $F_{(4, 15)} = 11,06$; $p < 0,001$).

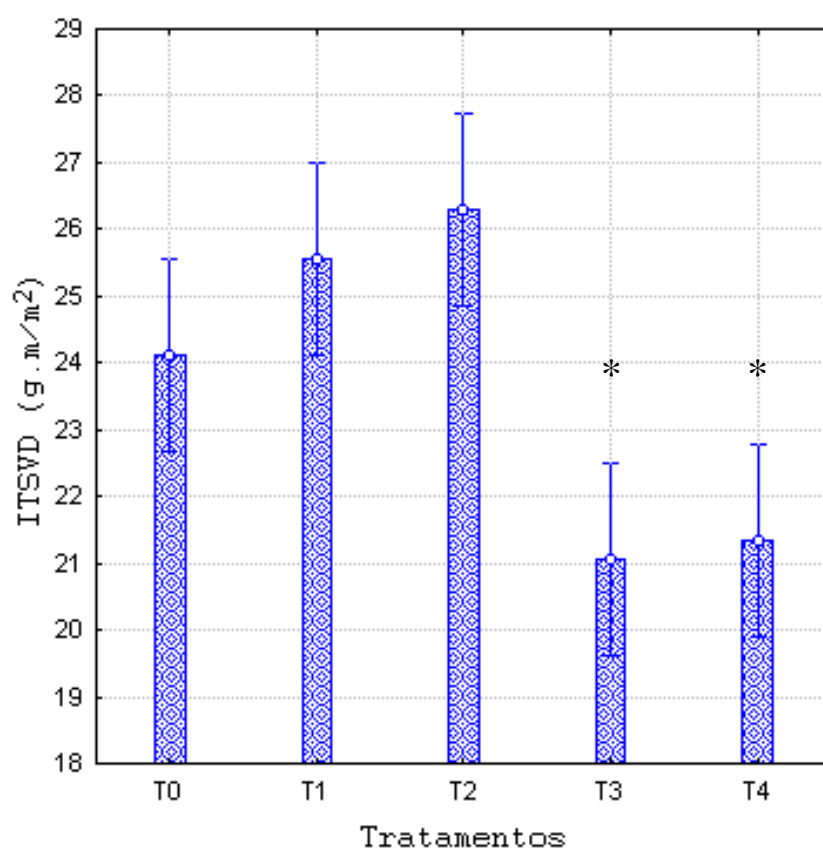


Figura 3 - Valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD) em diferentes tempos. T0: controle; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,001$).

4.1.2.4 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão do átrio direito

A resposta da PAD à administração de clonidina ($3 \mu\text{g/kg}$) foi de redução entre os tempos T2 e T3. Seus valores médios passaram de $8,7 \pm 0,6 \text{ mmHg}$ em T2 para $7,7 \pm 0,6 \text{ mmHg}$ em T3 (redução de 11,5 %, $F_{(4, 15)} = 3,83$; $p < 0,01$). Embora a análise estatística das variações entre T2 e T4 não tenha demonstrado diferença significativa ($p > 0,05$), houve, contudo, uma pequena redução nos seus valores médios, que passaram de $8,7 \pm 0,6 \text{ mmHg}$ para $7,9 \pm 0,6 \text{ mmHg}$ (Figura 4).

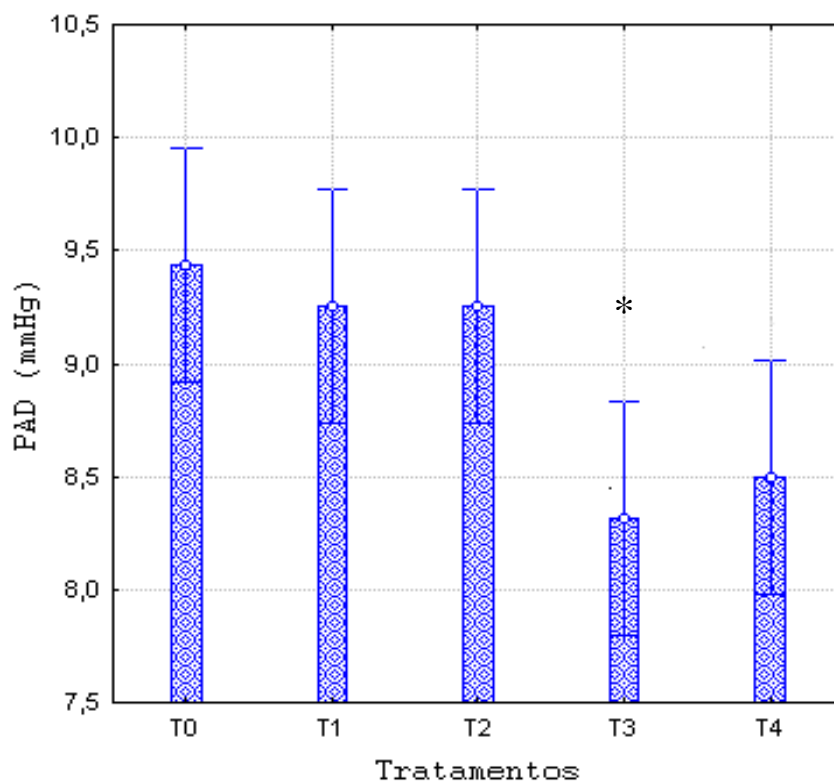


Figura 4 - Valores da pressão de átrio direito (PAD) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina ($3 \mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina ($N = 16$; * $p < 0,01$).

4.1.2.5 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão arterial sistêmica média

Com a administração de clonidina ($3 \mu\text{g/kg}$), a PASm sofreu redução, que na média foi de aproximadamente 20 %, passando de $98 \pm 3 \text{ mmHg}$ em T2 para $78 \pm 2 \text{ mmHg}$ em T3 e T4 ($F_{(4, 15)} = 60,85$; $p < 0,001$) (Figura 5).

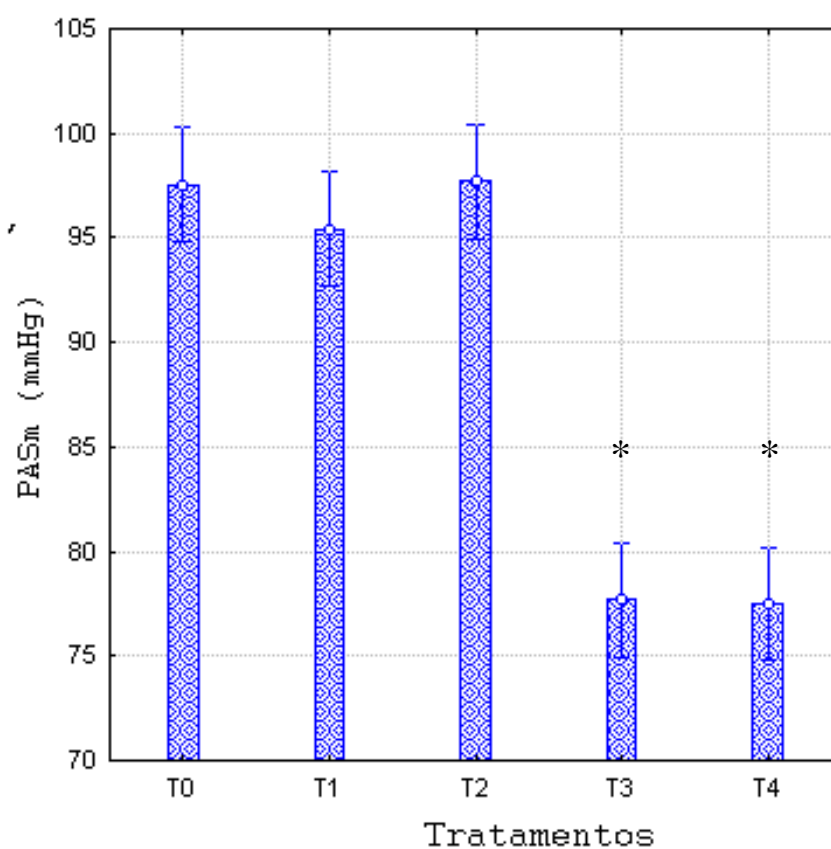


Figura 5 - Valores da pressão arterial sistêmica média (PASm) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina ($3 \mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina ($N = 16$; * $p < 0,001$).

4.1.2.6 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de resistência vascular sistêmica

A Figura 6 mostra que a clonidina (3 µg/kg) causou um decremento no IRVS. Houve variação, na média dos seus valores, de 2232 ± 139 dinas.s.cm⁻⁵.m² em T2 para 1901 ± 83 dinas.s.cm⁻⁵.m² em T3 (redução de 14,6 %, $F_{(4, 15)} = 10,70$; $p < 0,001$) e para 1923 ± 72 dinas.s.cm⁻⁵.m² em T4 (redução de 13,8 %, $F_{(4, 15)} = 10,70$; $p < 0,001$).

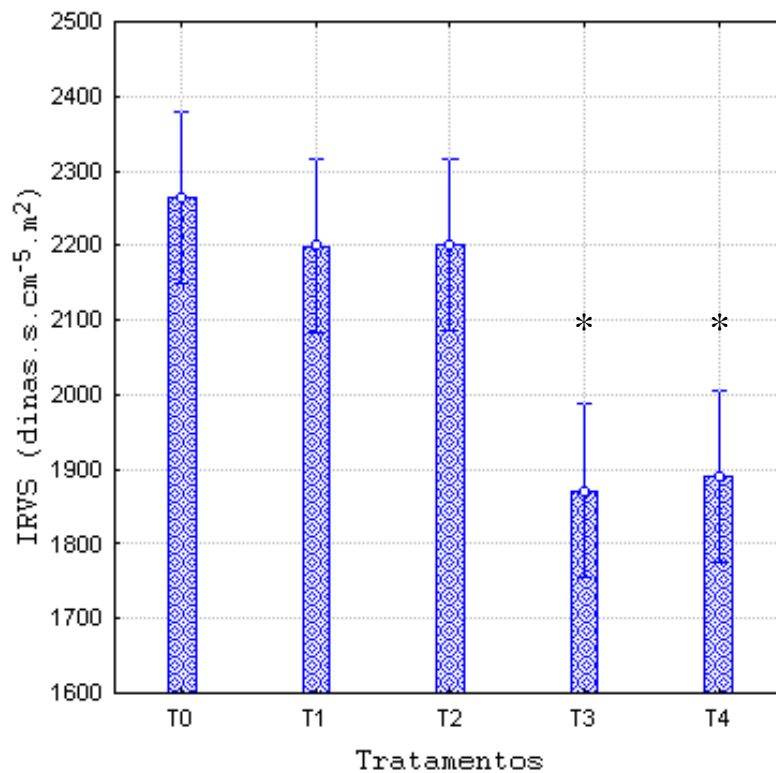


Figura 6 - Valores do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 µg/kg); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,001$).

4.1.2.7 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo

A Figura 7 mostra que a clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$) reduziu em 10% ($F_{(4, 15)} = 5,38$; $p = 0,001$) os valores médios do ITSVE nos tempos T3 e T4 ($52 \pm 3 \text{ g.m/m}^2$) quando comparados àqueles do tempo T2 ($58 \pm 3 \text{ g.m/m}^2$).

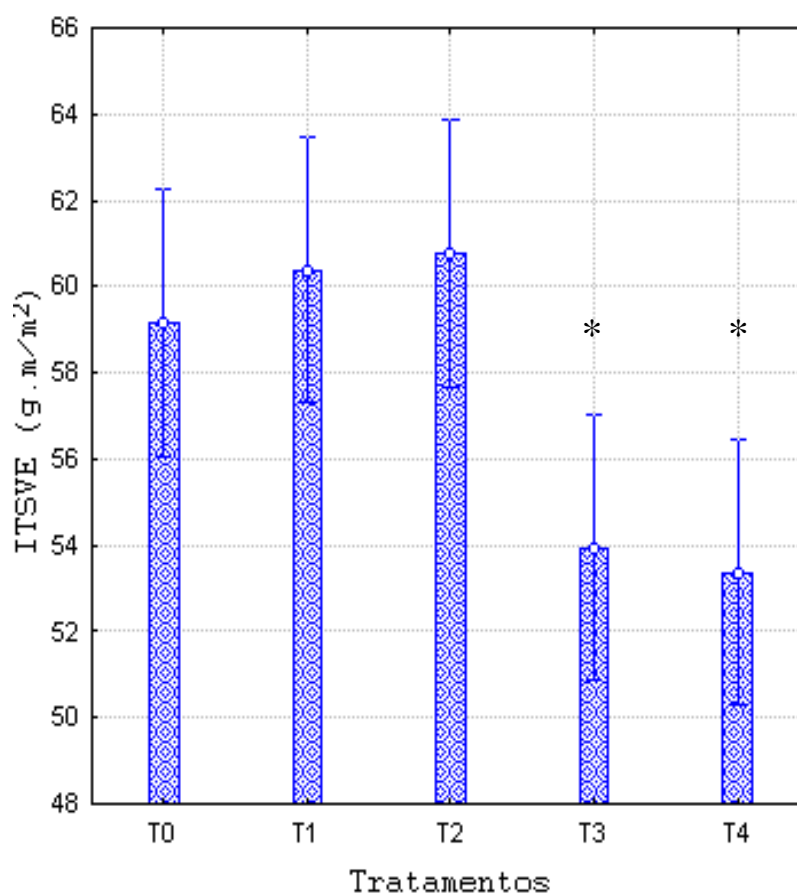


Figura 7 - Valores do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,001$).

4.1.2.8 Avaliação do efeito da clonidina sobre a pressão de oclusão da artéria pulmonar

A clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$) produziu uma redução de 21,5 % nos valores médios da POAP, como está mostrado na Figura 8. Houve variação de $28,8 \pm 2,3$ para $22,6 \pm 2,1$ mmHg entre T2 e T3 ($F_{(4, 15)} = 35,55$; $p < 0,001$) e de $28,8 \pm 2,3$ mmHg para $23,1 \pm 2,2$ mmHg entre T2 e T4 ($F_{(4, 15)} = 35,55$; $p < 0,001$).

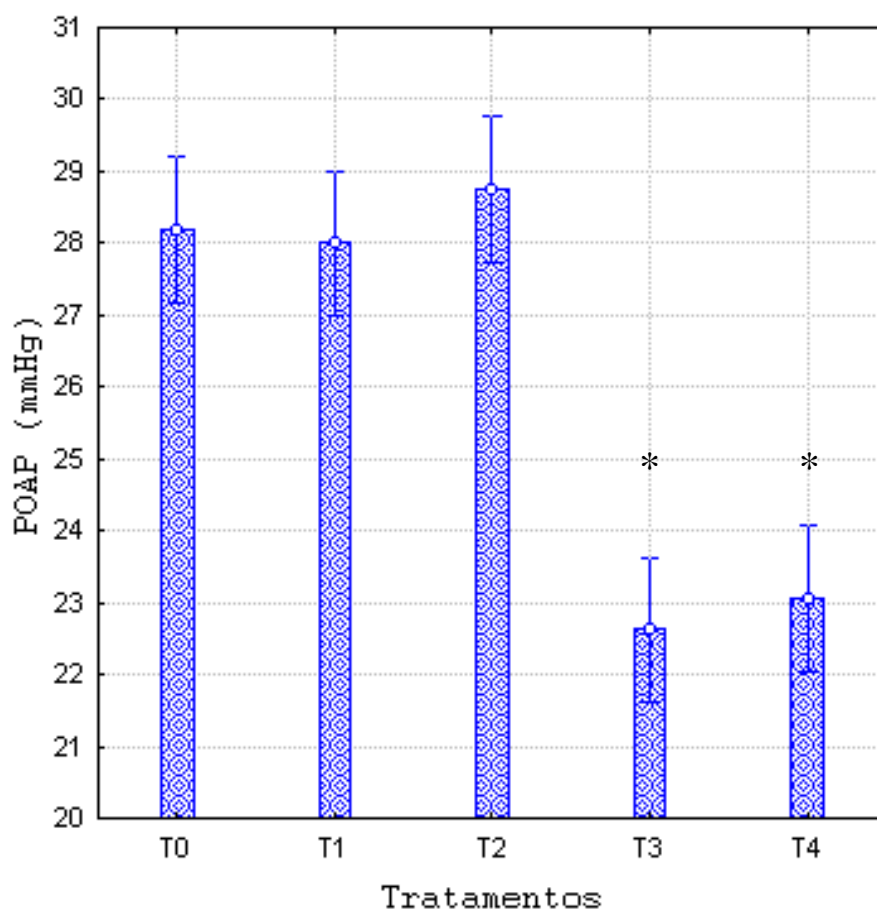


Figura 8 - Valores da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,001$).

4.1.2.9 Avaliação do efeito da clonidina sobre a frequência cardíaca

Sob o efeito da clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$), a FC sofreu diminuição dos seus valores médios, que passaram de $72,6 \pm 3,1$ bpm em T2 para $61,1 \pm 3,2$ bpm em T3 (redução de 15,8 %, $F_{(4, 15)} = 28,85$; $p < 0,0001$) e para $60,6 \pm 3,6$ bpm em T4 (redução de 16,5 %, $F_{(4, 15)} = 28,85$; $p < 0,0001$) (Figura 9).

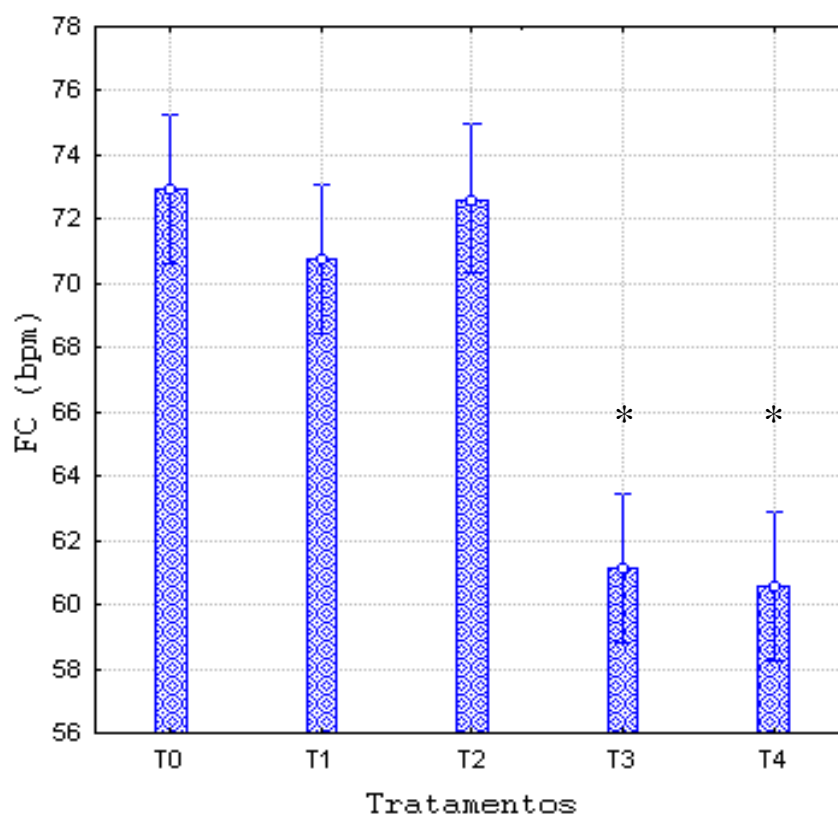


Figura 9 - Valores da frequência cardíaca (FC) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,0001$).

4.1.2.10 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice cardíaco

O IC foi reduzido pela clonidina (3 µg/kg). Os seus valores médios passaram de $3,26 \pm 0,12$ L/min/m² em T2 para $3,0 \pm 0,08$ L/min/m² em T3 (redução de 7,9 %, $F_{(4, 15)} = 5,66$; $p = 0,001$) e para $2,94 \pm 0,07$ L/min/m² em T4 (redução de 9,8 %, $F_{(4, 15)} = 5,66$; $p = 0,001$) (Figura 10).

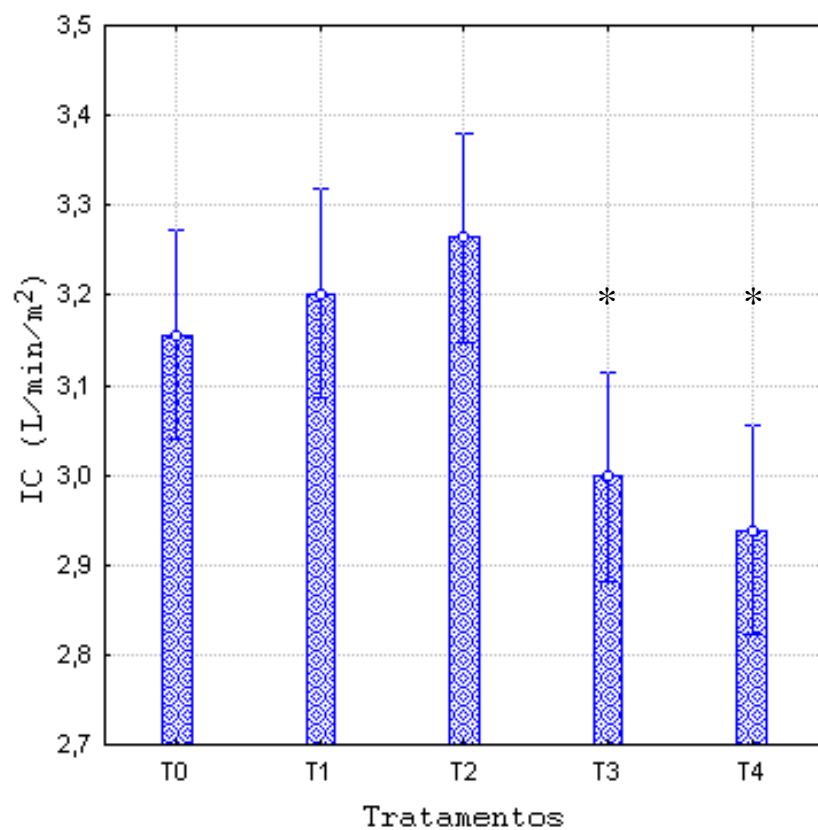


Figura 10 - Valores do índice cardíaco (IC) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 µg/kg); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p = 0,001$).

4.1.2.11 Avaliação do efeito da clonidina sobre o índice de ejeção

A Figura 11 evidencia que a clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$) elevou a média do IE de $46,2 \pm 2,4$ mL/m^2 , no tempo T2, para $50,9 \pm 2,7$ mL/m^2 em T3 (aumento de 10,2 %, $F_{(4, 15)} = 7,64$; $p < 0,001$) e para $50,6 \pm 2,7$ mL/m^2 em T4 (elevação de 9,5 %, $F_{(4, 15)} = 7,64$; $p < 0,001$).

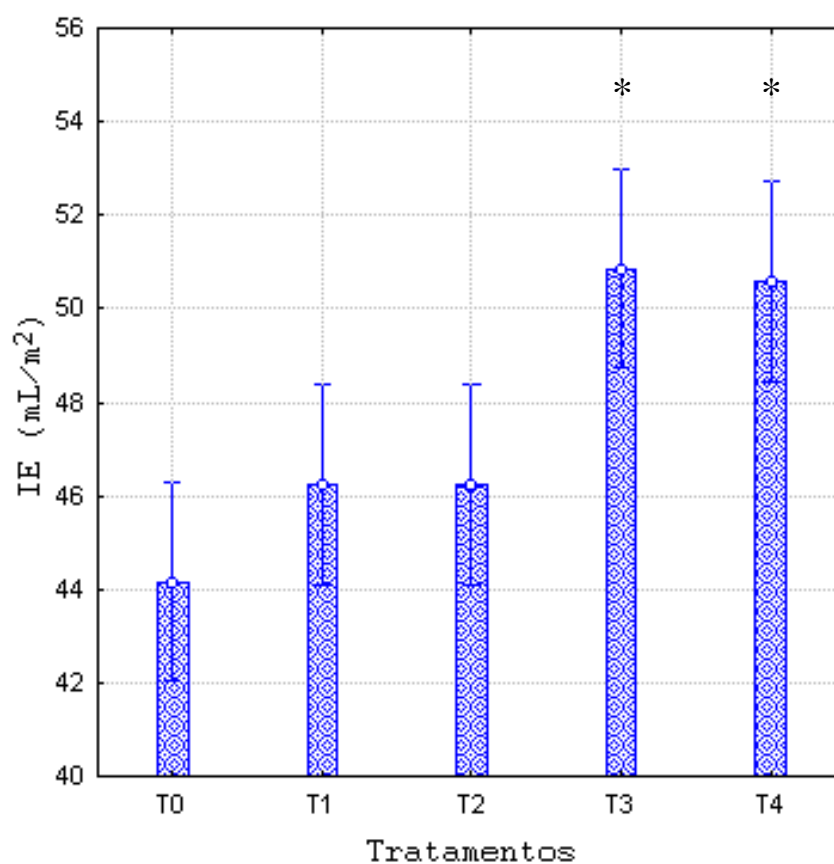


Figura 11 - Valores do índice de ejeção (IE) em diferentes tempos. T0: controle para placebo; T1: 10 min após placebo (soro fisiológico); T2: 20 min após placebo (controle para clonidina); T3: 10 min após clonidina (3 $\mu\text{g/kg}$); T4: 20 min após clonidina (N = 16; * $p < 0,001$).

4.1.3 Representação da evolução temporal das variáveis estudadas, vistas em conjunto

Na Tabela 15 (APÊNDICE R) encontra-se a visão conjunta das variações temporais (de T0 a T4) dos valores médios de todos os parâmetros hemodinâmicos estudados, vistos em separado nas representações gráficas apresentadas no item 4.1.2 (Figuras 1 a 11).

4.1.4 Avaliação do efeito bifásico da clonidina sobre a pressão arterial pulmonar média

Dos 16 pacientes da amostra, dois foram excluídos dessa análise, por falha na gravação dos dados. Houve uma elevação temporária da PAPm em três de 14 elementos estudados. Tal elevação alcançou limites de 5,45 %, 8,7 % e 15 %, respectivamente, em cada um desses pacientes (Figura 12), começando entre 30 e 60 s a partir da administração da clonidina e permanecendo por um período de 90 a 150 s.

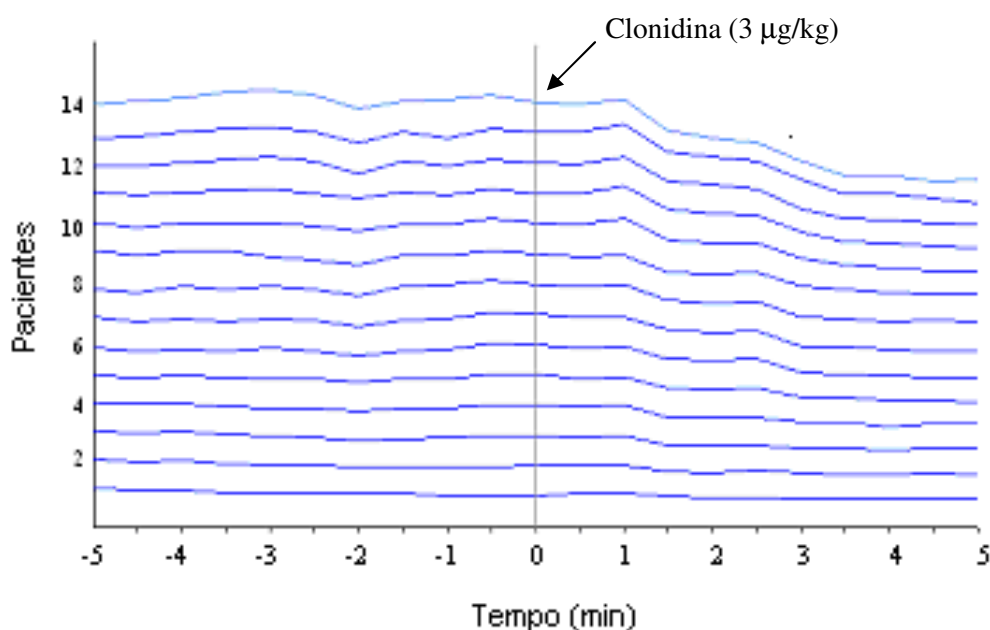


Figura 12 – Evolução temporal da curva de pressão arterial pulmonar média de 14 pacientes da amostra, 5 min antes e 5 min após a injeção intravenosa de 3 µg/kg de clonidina (a seta aponta para o momento dessa administração). Os valores da PAPm estão representados em variação percentual, considerando-se como 100% o valor aferido no tempo zero, para cada paciente.

4.1.5 Avaliação do efeito bifásico da clonidina sobre a pressão arterial sistêmica média

Houve uma transitória elevação da PASm em sete de 14 pacientes analisados, iniciando-se entre 30 e 60s a partir da administração da clonidina e permanecendo por um período de 90 a 150s. As elevações percentuais máximas corresponderam, em cada um desses pacientes, a 6,25%, 8,5%, 13,5%, 16,85%, 18,75%, 21,7% e 23,7%, respectivamente (Figura 13).

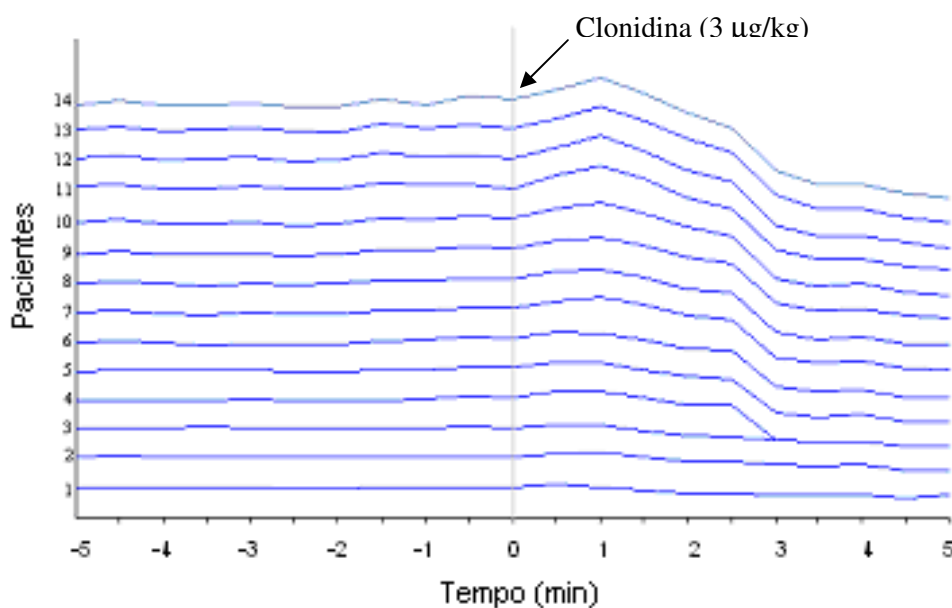


Figura 13 – Evolução temporal da curva de pressão arterial sistêmica média de 14 pacientes da amostra, 5 min antes e 5 min após a injeção intravenosa de 3 µg/kg de clonidina (a seta aponta para o momento dessa administração). Os valores da PASm estão representados em variação percentual, considerando-se como 100% o valor aferido no tempo zero, para cada paciente.

4.1.6 Análise do grau de seletividade da clonidina sobre a circulação pulmonar

A relação entre os índices de resistência vascular pulmonar e sistêmica (valores médios) sofreu redução após a administração da clonidina na amostra estudada, passando de 0,15 em T2 (15%) para 0,117 em T3 (11,7%), o equivalente a uma queda de 3,3%. A média

dos índices de resistência vascular pulmonar foi reduzida de 331,36 $\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$ em T2 para 218,37 $\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$ em T3. Paralelamente, a média dos índices de resistência vascular sistêmica passou de 2200,89 $\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$ para 1871,75 $\text{dinas.s.cm}^{-5}.\text{m}^2$ nos mesmos tempos.

4.2 Análise de correlação entre as variáveis hemodinâmicas estudadas

4.2.1 Variações da pressão arterial pulmonar média *versus* variações do índice de resistência vascular pulmonar, induzidas pela administração de clonidina

Tabela 16. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre as variações da pressão arterial pulmonar média (delta PAPm) e as variações do índice de resistência vascular pulmonar (delta IRVP), medidas entre o tempo controle (T2) e 10 min após a administração de 3 $\mu\text{g/kg}$ de clonidina (T3)

N (pares) =	16
r (Pearson) =	0.8278
R^2 =	0.6853
t =	5.5211
GL =	14
(p) =	0.0001
IC 95%	0.56 a 0.94
IC 99%	0.43 a 0.96

4.2.1.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial pulmonar média e as variações do índice de resistência vascular pulmonar, induzidas pela administração de clonidina

O cruzamento dos resultados referentes às variações da PAPm (delta PAPm) e do IRVP (delta IRVP) mostrou haver uma correlação positiva de grau forte ($0,66 < R^2 \leq 1$; $N = 16$; $p < 0,001$) entre estes parâmetros nos tempos T2 e T3. Com a administração de $3 \mu\text{g/kg}$ de clonidina, um dos 16 pacientes estudados apresentou um aumento do IRVP, resultando, assim, num delta IRVP negativo. A reta de regressão forneceu uma variação de PAPm de 6,12 mmHg como estimativa para uma variação nula do IRVP (Figura 14).

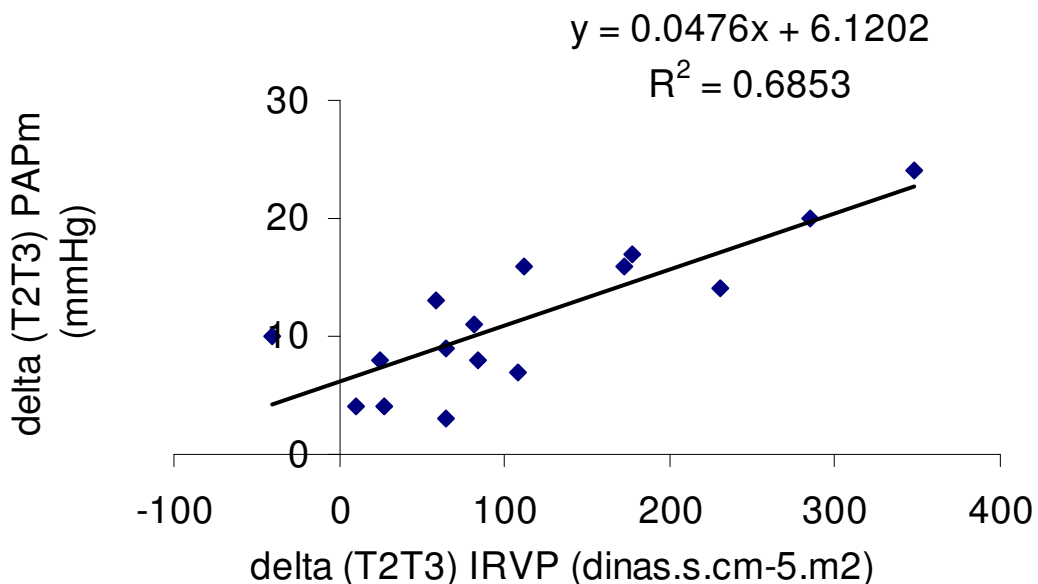


Figura 14 – Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial pulmonar média (delta PAPm) e do índice de resistência vascular pulmonar (delta IRVP), induzidas por $3 \mu\text{g/kg}$ de clonidina entre os tempos T2 e T3. O destaque mostra a equação da reta de regressão, bem como o coeficiente de determinação ($N = 16$, $p < 0,001$).

4.2.2 Variações da pressão arterial pulmonar média *versus* variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito, induzidas pela administração de clonidina

Tabela 17. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre as variações da pressão arterial pulmonar média (delta PAPm) e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (delta ITSVD), medidas entre o tempo controle (T2) e 10 min após a administração de 3 µg/kg de clonidina (T3)

N (pares) =	16
r (Pearson) =	0,6997
R ² =	0,4896
t =	36,646
GL =	14
(p) =	0,0025
IC 95%	0,31 a 0,89
IC 99%	0,15 a 0,92

4.2.2.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial pulmonar média e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito, induzidas pela administração de clonidina

O cruzamento dos resultados referentes às variações da PAPm (delta PAPm) e do ITSVD (delta ITSVD) mostrou haver uma correlação positiva de grau médio ($0,33 < R^2 \leq 0,66$; N = 16; p < 0,01) entre estes parâmetros nos tempos T2 e T3. Com a administração de 3 µg/kg de clonidina, dois dos 16 pacientes estudados apresentaram um aumento do ITSVD, resultando, assim, num delta ITSVD negativo. A reta de regressão forneceu uma variação de PAPm de 6,31 mmHg como estimativa para uma variação nula do ITSVD (Figura 15).

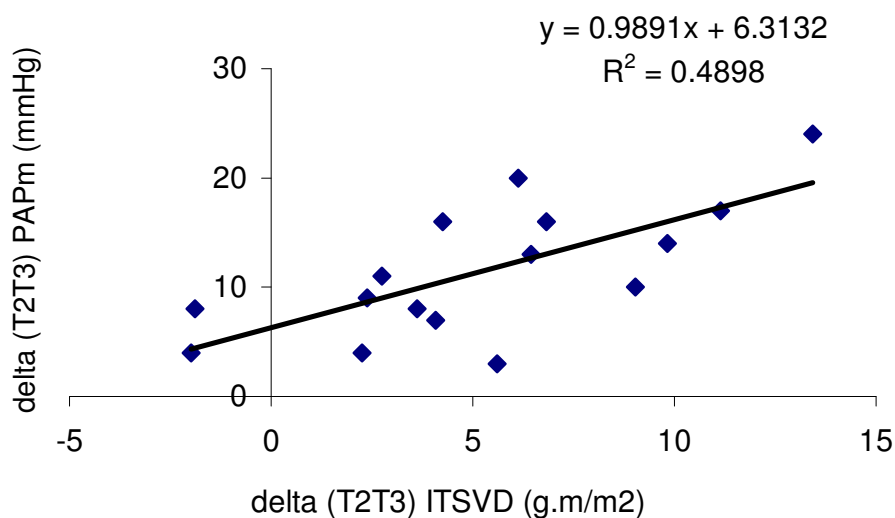


Figura 15 – Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial pulmonar média (delta PAPm) e do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (delta ITSVD), induzidas por 3 µg/kg de clonidina entre os tempos T2 e T3. O destaque mostra a equação da reta de regressão, bem como o coeficiente de determinação (N = 16, $p < 0,01$).

4.2.3 Variações da pressão arterial sistêmica média *versus* variações do índice de resistência vascular sistêmica, induzidas pela administração de clonidina

Tabela 18. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre as variações da pressão arterial sistêmica média (delta PASm) e as variações do índice de resistência vascular sistêmica (delta IRVS), medidas entre o tempo-controle (T2) e 10 min após a administração de 3 µg/kg de clonidina (T3)

N (pares) =	16
r (Pearson) =	0,8255
R^2 =	0,6815
t =	54,727
GL =	14
(p) =	0,0001
IC 95%	0,56 a 0,94
IC 99%	0,43 a 0,96

4.2.3.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial sistêmica média e as variações do índice de resistência vascular sistêmica, induzidas pela administração de clonidina

O cruzamento dos resultados referentes às variações da PASm (delta PASm) e do IRVS (delta IRVS) mostrou haver uma correlação positiva de grau forte ($0,66 < R^2 \leq 1$; $N = 16$; $p < 0,001$) entre estes parâmetros nos tempos T2 e T3. Com a administração de $3 \mu\text{g/kg}$ de clonidina, três dos 16 pacientes estudados apresentaram um aumento do IRVS, resultando, assim, num delta IRVS negativo. A reta de regressão forneceu uma variação de PASm de 14,48 mmHg como estimativa para uma variação nula do IRVS (Figura 16).

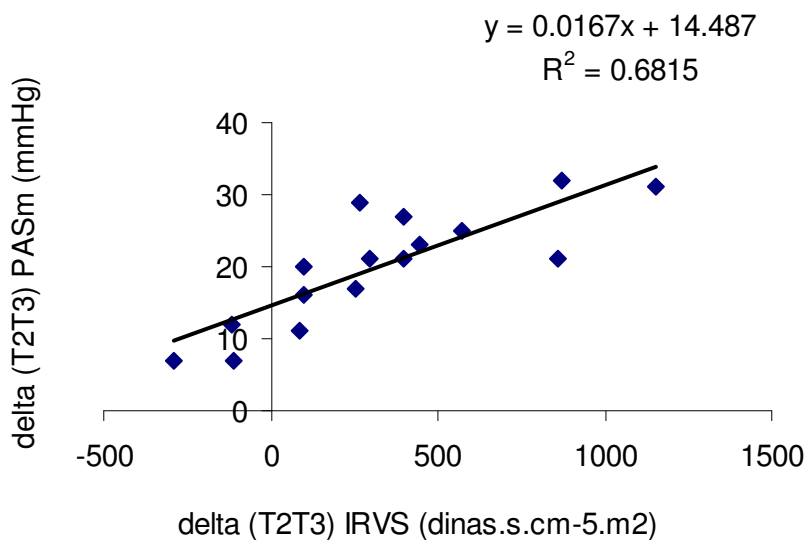


Figura 16– Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial sistêmica média (delta PASm) e do índice de resistência vascular sistêmica (delta IRVS), induzidas por $3 \mu\text{g/kg}$ de clonidina entre os tempos T2 e T3. O destaque mostra a equação da reta de regressão, bem como o coeficiente de determinação ($N = 16$, $p < 0,001$)

4.2.4 Variações da pressão arterial sistêmica média *versus* variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, induzidas pela administração de clonidina

Tabela 19. Análise de Pearson para avaliar a correlação entre as variações da pressão arterial sistêmica média (delta PASm) e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (delta ITSVE), medidas entre os tempos T1 (controle) e T3 (10 min após a administração de 3 µg/kg de clonidina)

N (pares) =	16
r (Pearson) =	0,5393
R ² =	0,2909
t =	2,3963
GL =	14
(p) =	0,0310
IC 95%	0,06 a 0,82
IC 99%	-0,11 a 0,87

4.2.4.1 Regressão linear entre as variações da pressão arterial sistêmica média e as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, induzidas pela administração de clonidina

O cruzamento dos resultados referentes às variações da PASm (delta PASm) e do ITSVE (delta ITSVE) mostrou haver uma correlação positiva de grau fraco ($0 < R^2 \leq 0,33$; $N = 16$; $p < 0,05$) entre estes parâmetros nos tempos T1 e T3. Com a administração de 3 µg/kg de clonidina, seis dos 16 pacientes estudados apresentaram um aumento do ITSVE, resultando, assim, num delta ITSVE negativo. A reta de regressão forneceu uma variação de PASm de 14,29 mmHg como estimativa para uma variação nula do ITSVE (Figura 17).

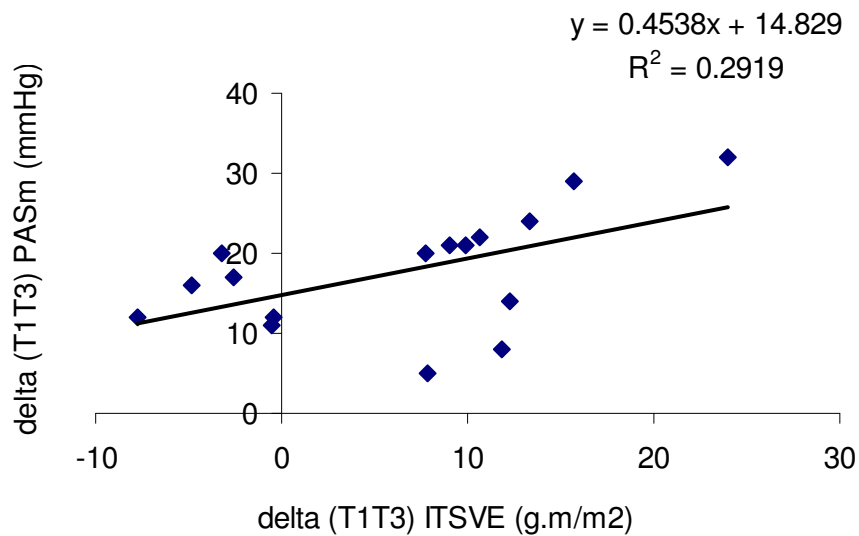


Figura 17 – Ajuste linear da correlação entre as variações da pressão arterial sistêmica média (delta PASm) e do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (delta ITSVE), induzidas por 3 µg/kg de clonidina entre os tempos T1 e T3. O destaque mostra a equação da reta de regressão, bem como o coeficiente de determinação (N = 16, p < 0,05)

4.2.5 Variáveis não correlacionadas

Não apresentaram correlação estatisticamente significativa, quando analisadas entre os tempos T2 e T3, as variações (deltas) dos seguintes parâmetros:

- delta PAPm vs delta POAP
- delta PAPm vs delta FC
- delta PAPm vs delta PAD
- delta PAPm vs delta IE
- delta PAPm vs delta IC
- delta IRVP vs delta PAD
- delta IRVP vs delta ITSVD
- delta IRVP vs delta IE

- delta IRVP vs delta IC
- delta PASm vs delta FC
- delta PASm vs delta FC
- delta PASm vs delta POAP
- delta PASm vs delta IE
- delta PASm vs delta IC
- delta PASm vs delta ITSVE
- delta IC vs delta FC
- delta IC vs delta PAD
- delta IC vs delta POAP

5 DISCUSSÃO

A hipertensão pulmonar é um desafio à terapêutica de curto, médio e longo prazos. Os fármacos recomendados para uso clínico oferecem limitações, seja pela difícil disponibilidade, seja pela onerosa elaboração técnica para a sua administração, seja pelos para-efeitos indesejáveis sobre a circulação periférica, seja por seus potenciais efeitos tóxicos.

Os pacientes portadores dessa síndrome evoluem sob risco contínuo de agravamento súbito, já que a resposta adrenérgica a vários fatores estressantes contribui sobretudo para o incremento da impedância na pequena circulação, oferecendo obstáculo adicional ao livre fluxo sanguíneo transpulmonar e levando à deterioração da função ventricular direita (ADDONIZIO, 1987). Fishman (1976) evidenciou a participação do sistema nervoso autônomo nesse circuito vascular. A vasoconstrição é um elemento presente em todas as formas etiológicas de HP (BUDHIRAJA; TUDER; HASSOUN, 2004; FARBER; LOSCALZO, 2004; LOPES, 2005), tanto pela elevação das catecolaminas circulantes (DORMAN et al., 1993) quanto pela liberação de fatores vasoconstrictores derivados do endotélio (FARBER; LOSCALZO, 2004). A resposta adrenérgica sobre o coração, traduzida no aumento do inotropismo e da frequência cardíaca, associada à resposta vasoconstrictora pulmonar e periférica, aumenta o trabalho cardíaco, causando no miocárdio um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio. Esse fato gera um prejuízo adicional ao desempenho ventricular. Particularmente na estenose mitral, a taquicardia contribui para aumentar a congestão pulmonar em virtude do limitado fluxo transvalvar, podendo desencadear edema agudo de pulmão. Assim, uma droga que ofereça proteção contra os fatores de risco supracitados pode prevenir o agravamento dos pacientes e contribuir para a redução da mortalidade evitando a falência aguda do VD e o edema pulmonar agudo.

Há poucos estudos desenvolvidos com a finalidade de investigar os efeitos da clonidina sobre a pequena circulação. Os que abordam as variáveis hemodinâmicas deste circuito não enfatizam o uso desse agente em portadores de hipertensão pulmonar (KULKA; TRYBA; ZENZ, 1995). Muitos trabalhos analisam respostas induzidas pela clonidina sobre parâmetros que são estranhos ao sistema cardiovascular, tais como a analgesia e a sedação. Outras investigações buscam estudar a ação bradicardizante e hipotensora sistêmica, além do efeito protetor contra a resposta hemodinâmica ao estresse cirúrgico, pela redução das catecolaminas circulantes (DORMAN et al., 1993; FLACKE et al., 1987; KULKA; TRYBA; ZENZ, 1995; SIMONETTI et al., 1997; STÄHLE, 2000).

O presente ensaio clínico demonstra os efeitos relaxantes exercidos pela clonidina sobre a circulação pulmonar em pacientes portadores de HP resultante de estenose mitral. Diferentemente da maioria das investigações conduzidas até o presente, em que os efeitos das drogas hipotensoras pulmonares e sistêmicas são analisados em indivíduos anestesiados, sejam humanos ou modelos animais, os parâmetros cardiovasculares monitorados neste trabalho foram determinados sob sedação, no período pré-operatório imediato. Essa estratégia buscou evitar o sinergismo dos efeitos hemodinâmicos da droga em estudo com aqueles das drogas anestésicas. Sobre isso, a autocrítica feita por Tamura, Kurumatani e Matsushita (2001), com relação à sua própria investigação, é muito pertinente.

O diazepam e o midazolan foram utilizados nesta pesquisa para a sedação dos pacientes. Nos estudos de Lake (1985), nenhum desses fármacos exerceu qualquer efeito sobre a pressão arterial pulmonar média e a resistência vascular pulmonar nos portadores de valvopatias; o diazepam também não interferiu com a hemodinâmica sistêmica, enquanto que o midazolan, na dose de 0,2 mg/kg, promoveu redução significativa da pressão arterial sistêmica média em valvopatas. Na presente casuística, o diazepam foi utilizado como medicação pré-anestésica, na dose de 10 mg por via oral; a sedação foi complementada com

midazolan intravenoso, administrado imediatamente antes dos cateterismos vasculares, na dose de 0,1 mg/kg. Esta concentração corresponde à metade daquela citada por Lake. Considerando uma possível ação sinérgica entre a clonidina e o midazolan na redução da pressão arterial sistêmica, ainda assim as variações pressóricas foram mais intensamente verificadas na circulação arterial pulmonar. Isso implica uma seletividade da droga em estudo sobre os vasos da pequena circulação. Poder-se-ia inferir que tal seletividade seria melhor evidenciada caso aquele sinergismo não ocorresse.

A não utilização de um grupo controle nesta investigação se deveu a critérios éticos, considerando-se a relação custo-benefício, já que o placebo não oferece qualquer proveito aos indivíduos e estaria implícita a utilização de técnica invasiva. O protocolo elaborado visou usar como controle o próprio paciente. Foi utilizada uma droga ativa, após um período de análise no qual uma substância inerte foi administrada. Este placebo não exerceu qualquer influência sobre a fase teste. Omar et al. (1999) usaram este argumento para fazer dos mesmos pacientes estudados os controles da sua investigação. Outros estudos foram realizados sem a utilização de um grupo controle, valendo-se de estratégia semelhante (McLEAN; PRIELIPP; ROSENTHAL, 1990; PRIELIPP; PEARL; ROSENTHAL, 1987; 1988; SCHMID et al., 1999; TAMURA; KURUMATANI; MATSUSHITA, 2001).

Neste ensaio, a clonidina reduziu expressivamente a pressão arterial pulmonar média: 27,1 e 25,5 % no seu valor médio após, respectivamente, dez e vinte minutos da sua administração. Também causou redução marcante da média dos índices de resistência vascular pulmonar: 34 e 31,1 % nos mesmos tempos.

A redução de 20% no valor médio da pressão arterial média sistêmica foi clinicamente aceitável, pois que o menor nível atingido, dentre todos os pacientes, correspondeu a 63 mmHg. O índice de resistência vascular sistêmica sofreu, na média, uma moderada redução (14,6 % em T2 e 13,8 % em T3).

São nítidos os benefícios, para os portadores de HP, de uma droga que proteja a circulação pulmonar sem agredir a circulação periférica.

As maiores reduções da impedância no circuito pulmonar, em relação ao sistêmico, sugerem que a clonidina promove uma proteção relativa contra a falência aguda isquêmica do VD. Segundo os estudos de Vlahakes, Turley e Hoffman (1981), a elevação da pressão aórtica na HP é capaz de reverter a falência isquêmica do VD. As drogas vasodilatadoras com ação preferencialmente periférica facilitam, portanto, a instalação de isquemia ventricular direita em portadores de HP. Do presente ensaio, pode-se inferir que a clonidina, ao reduzir predominantemente a pressão arterial pulmonar, exerce um efeito protetor do VD contra episódios isquêmicos. Isso pode ser indiretamente sugerido pelo fato de que houve redução do índice de trabalho sistólico ventricular direito (19,9% e 18,8%, respectivamente em T2 e T3), o que acarreta menor demanda metabólica.

A pressão de átrio direito sofreu reduções médias de 11,5 e 9% nos tempos pós-clonidina, embora apenas a variação aos 10 min tivesse significância estatística. Uma explicação para essa redução pode estar relacionada ao efeito vasodilatador venoso sistêmico. Poderia ter também contribuído para isso um melhor desempenho do VD, devido ao importante decremento da impedância vascular pulmonar.

Segundo Jackson e Thomas (1993), a pressão de oclusão da artéria pulmonar na estenose mitral, embora sempre mais elevada do que a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, varia paralelamente às flutuações desta última, desde que não haja aumento da frequência cardíaca. Por outro lado, de acordo com Hines e Barash (1993), na HP severa o septo interventricular pode estar deslocado para a esquerda, devido à grande pressão intraventricular direita; com isso, a complacência diastólica do VE pode reduzir e, em consequência, a pressão de enchimento se elevar, reduzindo o volume diastólico. No presente ensaio clínico, houve redução da pressão de oclusão da artéria pulmonar após a administração

da clonidina, mas a real pressão diastólica final do VE não pôde ser aferida. Contudo, infere-se que houve diminuição, em consequência à queda da impedância vascular sistêmica e à possível redução do deslocamento septal. Este efeito sobre o septo interventricular seria decorrente do alívio da pressão intraventricular direita conseqüente à diminuição da impedância no circuito pulmonar. Conclui-se ainda que essas alterações contribuíram para promover alguma redução da POAP, apesar do amortecimento na transmissão da pressão do VE ao sistema capilar pulmonar, causado pela valva mitral estenosada. Um fenômeno ainda mais importante pode ser argüido como responsável pela marcante redução da POAP (21,5%, como valor médio, em T2 e T3), qual seja uma venodilatação pulmonar (JACKSON; THOMAS, 1993; NAEIJE; LEJEUNE, 1989).

O efeito bifásico da clonidina sobre a pressão arterial sistêmica tem sido evidenciado em vários estudos, dentre eles o de Stähle (2000). Ele é atribuído à ação periférica pós-sináptica da droga, que tem caráter vasoconstrictor, precedendo a vasodilatação. Numa casuística em que doses intravenosas de 2, 4, e 6 µg/kg foram utilizadas em infusão contínua, os autores relatam:

Poucos minutos após o início da infusão de clonidina, a PASm elevou-se, leve mas significativamente, de modo dose-dependente, por um período de 1-3 min. O máximo aumento manteve-se numa faixa entre 7 e 12 mmHg. Durante o curso restante da infusão, FC, PASm, PAP, POAP, e IC diminuíram em todos os grupos, comparado com o placebo (KULKA; TRYBA; ZENZ, 1995, p. 264).

Há poucas referências à resposta bifásica da clonidina sobre os vasos pulmonares. Jarvensivu, Timisjärvi e Kettunen (1984) realçam esse efeito após a administração venosa da droga em doses compreendidas entre 3 e 5 µg/kg. Na presente experimentação, houve uma transitória e pequena elevação da PASm em sete de 14 pacientes analisados, iniciando-se entre 30 e 60 s a partir da administração da clonidina e permanecendo por um período de 1,5

a 2,5 min, o que está de acordo com os resultados de Kulka, Tryba e Zenz (1995). As elevações máximas variaram entre 6,25 e 23,7%. A pressão arterial pulmonar média apresentou uma resposta bifásica em apenas três dos 14 pacientes estudados, atingindo elevações máximas de 5,45%, 8,7% e 15%, respectivamente, iniciando e declinando do mesmo modo que a pressão arterial sistêmica.

É reconhecida a subregulação de receptores adrenérgicos, sejam eles vasculares ou miocárdicos, nas situações de estimulação crônica à sua produção. Isto explicaria por que, na vasculatura pulmonar, a clonidina desencadeou uma resposta unicamente hipotensora na maioria dos indivíduos estudados. Como nesta casuística a circulação sistêmica não esteve cronicamente sob estímulo adrenérgico, é razoável supor que a resposta bifásica predominou entre os pacientes por eles não haverem desenvolvido subregulação dos seus receptores α_1 na circulação periférica. A diversidade de respostas encontrada neste ensaio, entre os sistemas vasculares da grande e da pequena circulação, sugere uma menor e/ou menos sensível população de receptores adrenérgicos α_1 e/ou α_2 pós-sinápticos na circulação pulmonar. Esta análise coincide com aquela propugnada por Jarvensivu, Timisjärvi e Kettunen (1984) no seu trabalho, onde sugerem a possibilidade de diferentes arranjos de receptores nos leitos vasculares sistêmico e pulmonar.

O efeito bradicardizante da clonidina tem sido divulgado em muitos trabalhos (DORMAN et al., 1993; FLACKE et al., 1987; KULKA; TRYBA; ZENZ, 1995; SIMONETTI et al., 1997; STÄHLE, 2000). A presente casuística pôde confirmar o que já é consenso no referencial teórico e na prática clínica, demonstrando uma redução média da FC de 7,9 e 9,8%, respectivamente, aos 10 e 20 min após a administração desse fármaco em estudo.

Também tem sido demonstrada uma ação redutora do índice cardíaco pela clonidina (DORMAN et al., 1993; KULKA; TRYBA; ZENZ, 1995). Dorman et al. (1993) analisam que

esta redução é benéfica para pacientes coronariopatas, por reduzir o trabalho ventricular e, conseqüentemente, a demanda de oxigenação miocárdica; na investigação por ele realizada em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, ficou evidenciada uma menor ocorrência de episódios isquêmicos transoperatórios quando a clonidina foi incluída na técnica anestésica. A modulação da descarga adrenérgica é possivelmente o principal fator protetor contra isquemia miocárdica. Esse benefício pode ser extrapolado para pacientes portadores de HP, já que esta síndrome pode desencadear isquemia do VD (VLAHAKES; TURLEY; HOFFMAN, 1981) e do VE (LOPES, 2005). Na presente casuística ocorreu redução do IC numa média de 7,9 e 9,8%, respectivamente, aos 10 e 20 min após a administração da clonidina, mas os seus valores se mantiveram, em todos os elementos da amostra, dentro da faixa de normalidade. Paralelamente, o índice de trabalho sistólico foi reduzido em ambos os ventrículos, o que possivelmente levou a uma menor demanda de oxigênio pelo miocárdio. Pode-se sugerir, a partir desses dados, uma ação protetora da clonidina contra episódios isquêmicos nesses pacientes.

McLean, Prielipp e Rosenthal (1990), numa investigação realizada com o nitroprussiato de sódio e a prostaglandina E1, argumentam que a redução do retorno venoso, refletida na diminuição da pressão de átrio direito, pode-se contrapor à elevação do débito cardíaco, o que pode ser evitado com a paralela infusão de fluidos venosos. A análise desses autores pode ser extrapolada para a atual investigação, na qual os pacientes receberam um volume de soluções cristalóides (Ringer Latato) que oscilou entre 350 e 400 mL até o final do experimento. Já que os fluidos infundidos possivelmente não corrigiram o balanço hídrico negativo, geralmente presente na maioria dos pacientes em jejum pré-operatório, não se pôde evitar a redução do retorno venoso quando da possível venodilatação promovida pela clonidina. Esse raciocínio explicaria, em parte, a redução do índice cardíaco, da pressão de átrio direito e da pressão de oclusão da artéria pulmonar na amostra investigada.

Numa primeira análise, a redução do índice cardíaco supostamente teria como causa a redução da frequência cardíaca, já que houve aumento do índice de ejeção. Contudo, a análise de Pearson não mostrou significância estatística na correlação entre as variações do índice cardíaco e da frequência cardíaca, bem como entre as variações do índice cardíaco e do índice de ejeção. Um outro fator, além da FC, deve ter interferido para reduzir o índice cardíaco. Pode-se presumir uma redução do inotropismo, em sinergismo com a redução da FC, para o efeito citado, apesar da pequena elevação percentual do índice de ejeção. Sem essa possível redução da contratilidade miocárdica, o índice de ejeção poderia ter tido um aumento consideravelmente maior, evitando a redução do índice cardíaco. Por outro lado, a estenose mitral, presente em todos os pacientes da amostra estudada, é um fator importante para promover limitação ao débito cardíaco. Apesar desses fatores, o índice cardíaco permaneceu dentro da faixa da normalidade em todos os pacientes.

A elevação do índice de ejeção demonstra o benefício trazido pela clonidina à função ventricular, o que é reforçado pela redução do índice de trabalho sistólico ventricular direito e esquerdo. Como na presente casuística o VD foi o único ventrículo prejudicado pela presença da hipertensão pulmonar, pode-se afirmar que ele foi também o mais favorecido pela ação da clonidina, em média reduzindo o seu trabalho (19,9% em T3 e 18,8% em T4) num percentual maior que o VE (10% em T3 e T4), com paralela elevação do índice de ejeção em 10,2 e 9,5% nos mesmos tempos. Por outro lado, apenas dois pacientes aumentaram o índice de trabalho sistólico do VD (figura 15), enquanto seis elevaram o índice de trabalho sistólico do VE (figura 17). As retas de regressão nessas duas figuras mostram que a elevação do ITSVD e do ITSVE ocorreu mesmo quando houve redução das pressões nas circulações pulmonar e sistêmica e nem todos esses elementos aumentaram paralelamente as resistências vasculares nos respectivos circuitos (figuras 14 e 16). Pode-se sugerir uma depressão miocárdica para justificar o aumento

do trabalho ventricular direito e esquerdo nesses pacientes apesar da redução da impedância imposta a ambos os ventrículos.

Na observação da reta de regressão linear para as variáveis delta PASm e delta IRVS, três dos 16 pacientes estudados reduziram sua pressão arterial sistêmica, ainda que o índice de resistência vascular sistêmica houvesse sofrido uma pequena elevação. Isso leva à sugestão de que um outro fator esteve promovendo a redução dessa pressão. Mais uma vez, pode-se presumir que se trata da redução do inotropismo, já que as variações da pressão arterial sistêmica média não se correlacionaram com as variações da frequência cardíaca nos mesmos tempos. A redução da FC pode ter agido como fator somatório para a resposta encontrada, juntamente com a redução do retorno venoso e a redução da força de contração miocárdica.

O índice cardíaco elevou-se em três dos 16 pacientes avaliados. Sofreu redução menor que $0,5 \text{ L/min/m}^2$ em oito deles e em três foi reduzido em pouco mais que $0,5 \text{ L/min/m}^2$. A demonstração, pela análise da reta de regressão, de que a redução da frequência cardíaca (16% em média) não teve correlação com a redução do IC (média de 7,9 e 9,8%, respectivamente, aos 10 e 20 min após a administração da clonidina), junto ao fato de não ter havido reduções clinicamente importantes do índice cardíaco, sugere que a depressão miocárdica possivelmente induzida pela clonidina foi de pequena monta, não trazendo, pois, prejuízo a qualquer dos pacientes estudados. A grande redução da impedância circulatória pulmonar favoreceu o desempenho ventricular direito, apesar de uma possível redução do inotropismo, o que explica o aumento do índice de ejeção.

McRaven et al. (1971) inferem que a clonidina exerce um pequeno efeito direto ou reflexo sobre a função miocárdica. Em seu estudo, essa droga propiciou um prolongamento do período pré-ejeção ventricular, apesar do paralelo decréscimo da pressão arterial sistêmica (que normalmente promove o encurtamento desse período). Sugerem que a fase pré-ejeção foi

prolongada quer pela redução da pressão de enchimento ventricular esquerdo quer pela redução do inotropismo.

A análise de correlação entre variáveis que teoricamente parecem ser correlacionadas entre si, ao invés de demonstrar o óbvio, trouxe à luz respostas que não poderiam ser encontradas pela análise de variância. Por outro lado, variáveis presumivelmente correlacionadas não mostraram correlação diante do efeito da clonidina, o que poderia levar a uma reflexão mais profunda caso não estivesse fora dos objetivos desta investigação.

Do referencial teórico, as drogas vasodilatadores pulmonares têm exercido reduções variáveis da pressão arterial pulmonar. De acordo com a metanálise desenvolvida por Évora et al. (2002) a respeito da utilização do óxido nítrico na hipertensão pulmonar, a redução da resistência vascular pulmonar e da pressão arterial pulmonar por este agente tem sido, em média, de 20% e de 10%, respectivamente. Outros autores, utilizando diferentes drogas hipotensoras sobre a pequena circulação, relatam resultados variáveis na redução percentual da pressão arterial pulmonar, cujos valores têm oscilado entre 10 e 31 % (GAVAZZI et al., 2003; TAMURA; KURUMATANI; MATSUSHITA, 2001; SCHMID et al., 1999; TAURA et al., 1996; TRONCY et al., 1996; PRIELIPP; ROSENTHAL; PEARL, 1988; PEARL; ROSENTHAL; ASHTON, 1983).

Na presente investigação, a clonidina promoveu redução da pressão arterial pulmonar média numa faixa compreendida entre 25,5 e 27,1 %, bem como da resistência vascular pulmonar numa faixa entre 31,1 e 34%, como valores médios. Estes achados correspondem aos melhores resultados alcançados com outras drogas e descritos na literatura.

6 CONCLUSÕES

6.1 Os resultados obtidos nesta investigação clínica demonstram que a clonidina, em portadores de hipertensão pulmonar decorrente de estenose mitral, promove:

1. Grande redução da pressão arterial pulmonar média;
2. Grande redução do índice de resistência vascular pulmonar;
3. Grande redução do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito;
4. Pequena redução da pressão de átrio direito;
5. Moderada redução da pressão arterial sistêmica média;
6. Moderada redução do índice de resistência vascular sistêmica;
7. Moderada redução do índice de trabalho sistólico ventricular esquerdo;
8. Grande redução da pressão de oclusão da artéria pulmonar;
9. Moderada redução da frequência cardíaca;
10. Pequena redução do índice cardíaco;
11. Pequeno aumento do índice de ejeção;
12. Comportamento bifásico da pressão arterial pulmonar média em 20% dos pacientes;
13. Comportamento bifásico da pressão arterial sistêmica média em 50% dos pacientes;
14. Moderada seletividade pulmonar.

6.2 Com base nos resultados, a clonidina pode ser considerada:

1. Um fármaco protetor da circulação pulmonar.
2. Uma droga segura, por não trazer efeitos colaterais indesejáveis e por manter o equilíbrio da circulação sistêmica.

3. Uma droga que pode ser administrada por via endovenosa na prevenção e no tratamento de crises agudas de hipertensão pulmonar em portadores de estenose mitral, desde que em ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS

- ADDONIZIO, L. J. et al. Elevated pulmonary vascular resistance and cardiac transplantation. **Circulation**, v. 76 (suppl V), p. V-52 – V-55, 1987.
- AIELLO, V. D. Características estruturais, desenvolvimento normal e remodelamento patológico da circulação pulmonar. In: **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>. Acesso em julho/2005.
- ALVES, T. C. A.; BRAZ, J. R. C.; VIANNA, P. T. G. α_2 -2 Agonistas em Anestesiologia: Aspectos Clínicos e Farmacológicos. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 50, p. 396-404, 2000.
- BUDHIRAJA, R.; TUDER, R. M.; HASSOUN, P. M. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. **Circulation**, v. 109, p. 159-165, 2004.
- BUNDGAARD, H. et al. Effect of Nitroglycerine in Patients with Increased Pulmonary Vascular Resistance Undergoing Cardiac Transplantation. **Scandinavian Cardiovasc. J.**, v. 31, p. 339-342, 1997.
- CAMERINI, F. et al. Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine. **Br Heart. J.**, v. 44, p. 352-356, 1980.
- CARVALHO, A. C. C.; ALMEIDA, D. R.; LOPES, A. A. Diagnóstico da hipertensão pulmonar. In: **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>. Acesso em julho/2005.
- COURNAND, A.; RANGES, H. A. Catheterization of the Right Auricle in Man. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 46, p. 462-466, 1942.
- CREVEY, B. J. et al. Hemodynamic and gas exchange effects of intravenous diltiazem in patients with pulmonary hypertension. **Am. J. Cardiol.**, v. 49, p. 578-583, 1982.
- DE KOCK, M. et al. Epidemiology of the Adverse Hemodynamic Events Occurring During “Clonidine Anesthesia”: A Prospective Open Trial of Intraoperative Intravenous Clonidine. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 7, p. 403-410, 1995.
- DEMAS, K. et al. Anaesthesia for Heart Transplantation: A Retrospective Study and Review. **Br. J. Anaesth.**, v. 58, 1357-1364, 1986.
- DORMAN, B. H. et al. Clonidine Improves Perioperative Myocardial Ischemia, Reduces Anesthetic Requirement, and Alters Hemodynamic Parameters in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 7, n. 4, p. 386-395, 1993.

ÉVORA, P. R. B. et al. A utilização do óxido nítrico inalado em cirurgia cardíaca: atualização e análise crítica. **Rev Bras Cir Cardiovasc.** v. 17, n. 3, 2002.

FARBER, H. W.; LOSCALZO, J. Pulmonary Arterial Hypertension. **N Engl J Med.**, v. 351, n.16, p. 1655-1665, 2004.

FARSANG, C. et al. Reversal by naloxone of the antihypertensive action of clonidine: Involvement of the sympathetic nervous system. **Circulation**, v. 69, p. 461-467, 1984.

FISHMAN, A. P. Autonomic Vasomotor Tone in the Pulmonary Circulation. **Anesthesiology**, v. 45, n. 1, p. 1-2, 1976.

_____. Pulmonary Hypertension-Beyond Vasodilator Therapy. **N Engl J Med.**, v. 338,n. 5, p. 321-322, 1998.

FLACKE, J. W. et al. Effects of Fentanyl and Diazepam in dogs Deprived of Autonomic Tone. **Anesth Analg**, v. 64, p. 1053-9, 1985.

FLACKE, J.W.; BLOOR, B.C.; FLACKE, W.E.; WONG, D.; DAZZA, S.; STEAD, S.W.; LAKS, H. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. **Anesthesiology**, v. 67, n.1, p.11-19, 1987.

GAVAZZI, A. et al. Response of the right ventricle to acute pulmonary dilatation predicts the outcome in patients with advanced hart failure and pulmonary hypertension. **American Heart Journal**, v. 145, p. 310-316, 2003.

GONG, F. Inhalation of nebulized nitroglycerin in dogs with experimental pulmonary hypertension induced by U46619. **Pediatrics International**, v. 42, p. 255-258, 2000.

GROVER, R. F.; REEVES, J. T.; BLOUNT, S.G. Tolazoline Hydrochloride (Priscoline): An effective pulmonary vasodilator. **Am. Heart J.**, v. 61, n. 5, p. 15, 1961.

GUNAYDIN, S. et al. The effects of vasoactive intestinal peptide om monocrotaline induced pulmonary hypertensive rabbits following cardiopulmonary bypass a comparative study with isoproterenol and nitroglycerine. **Cardiovascular Surgery**, v. 10, n. 2, p. 138-145, 2002.

HACHENBERG, T. et al. Cardiopulmonary Effects of Enoximone or Dobutamine and Nitroglycerine on Mitral Valve Regurgitation and Pulmonary Venous Hypertension. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 11, n. 4, p. 453-457, 1997.

HICKEY, P. R.; HANSEN, D. D. Fentanyl- and sufentanil-oxigen-pancuronium anesthesia for cardiac surgery in infants. **Anesthesia and Analgesia**, v. 63, p. 117-24, 1984.

HICKEY, P. R. et al. Pulmonary and systemic hemodynamic responses to fentanyl in infants. **Anesthesia and Analgesia**, v. 64, p. 483-6, 1985.

HINES, R. L.; BARASH, P. G. Right Ventricular Performance. In: Kaplan, J. A. **Cardiac Anesthesia**. 3. ed . Philadelphia, Pennsilvania: W. B. Saunders Company, 1993. p. 1095-1121.

HOFFMAN, B. B. In: GOODMAN and GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10. ed. Dallas, Texas: McGraw-Hill Companies, Inc. Medical Publishing Division, 2001. p. 233-234.

IBGE. **Censo Demográfico 2000**. Disponível em: <www.sucar.df.gov.br/ACESSIBILIDADE/PAGINAS/censo2000_demografico.htm>. Acesso em 06/junho/2005.

JACKSON, J. M.; THOMAS, S. J. Valvular Heart Disease. In: Kaplan, J. A. **Cardiac Anesthesia**. 3. ed. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 1993. p. 629-680.

JÄRVENSIVU, P.; TIMISJÄRVI, J.; KETTUNEN, R. The responses of the systemic and pulmonary circulations to intravenously administered clonidine in anaesthetized dogs. **Acta Physiol Scand**, v. 537 (Suppl.), p. 23-30, 1984.

KIRKLIN, J. W.; BARRATT-BOYES, B. G. Mitral valve disease with or without tricuspid valve disease. In: KIRKLIN, J. W.; BARRATT-BOYES, B. G. **Cardiac Surgery**. Birmingham, Alabama: John Wiley & Sons, 1986. p. 323-372.

KULKA, P. J.; TRYBA, M.; ZENZ, M. Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. **Anesthesia and Analgesia**, v. 80, p. 263-268, 1995.

LAKE, C. L. Cardiovascular Effects of Anesthetic Drugs and Adjuncts In: **Cardiovascular Anesthesia**, chapter 4; U. Virginia, 1985. p. 108.

LOPES, A.A. Complicações na hipertensão arterial pulmonar e significado prognóstico. Disfunção ventricular direita, distúrbios ventilatórios, isquemia miocárdica, hiperviscosidade sanguínea, disfunção endotelial e trombose. In: **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>. Acesso em julho/2005.

LOPES, A.A. et al. Tratamento da hipertensão pulmonar. In: **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>. Acesso em julho/2005.

MARTINEZ FILHO, E. E.; KAJITA, L. J.; CADÊ, J. R. Características hemodinâmicas normais e patológicas da circulação pulmonar. Avaliação funcional e critérios de resposta a estímulos vasodilatadores. In: **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>. Acesso em julho/2005.

MARTINS, R. F.; Bandeira, A. P. Hipertensão pulmonar secundária a doenças infecciosas e parasitárias. In: **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>. Acesso em julho/2005.

_____. Tratamento da hipertensão pulmonar. In: **Diagnóstico, avaliação e terapêutica da hipertensão pulmonar. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/039.pdf>. Acesso em julho/2005.

McCULLOCH, K. M.; MacLEAN. EndothelinB receptor-mediated contraction of human and rat pulmonary resistance arteries and the effect of pulmonary hypertension on endothelin responses in the rat. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 26 (Suppl. 3), p. S169-S176, 1995.

McLEAN, R. F.; PRIELIPP, R. C.; ROSENTHAL, M. H. Vasodilator Therapy in Microembolic Porcine Pulmonary Hypertension. **Anesthesia and Analgesia**, v. 71, n. 1, p. 35-41, 1990.

McRAVEN, D. R. et al. The effect of clonidine on hemodynamics in hypertensive patients. **American Heart Journal**, v. 81, n. 4, p. 482-489, 1971.

MIZOBE, T.; MAZE, M. Alpha 2-Adrenoceptor Agonists and Anesthesia. **Int Anesthesiol Clin.**, v. 33, p. 81-102, 1995.

MOLIN, J.; BENDHACK, L. M. Clonidine induces rat aorta relaxation by nitric oxide dependent and independent mechanisms. **Vascular Pharmacology**, v. 42, p. 1-6, 2005.

MURALI, S. et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. **American Heart Journal**, v. 126, n. 4, p. 896-904, 1993.

NAEIJE, R.; LEJEUNE, P. Circulation et hypertension pulmonaires. In: **Encycl. Méd.Chir.**, Paris, France, Anesthésie-Réanimation, 36036 c²⁵, 2. ed., 1989. p. 1-12.

NAGUIB, M.; YAKSH, T. L. Antinociceptive Effects of Spinal Cholinesterase Inhibition and Isobolographic Analysis of the Interaction with μ and α_2 Receptor Systems. **Anesthesiology**, v. 80, p. 1338-1348, 1994

OMAR, H. A. et al. Nebulized nitroglycerin in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. **The west Virginia Medical Journal**, v. 195, p. 74-75, 1999.

PEARL, R. G.; ROSENTHAL, M. H.; ASHTON, J. P. A. Pulmonary Vasodilator Effects of Nitroglycerin and Sodium Nitroprusside in Canine Oleic Acid-induced Pulmonary Hypertension. **Anesthesiology**, v. 58, p. 514-518, 1983.

PRIELIPP, R. C.; PEARL, R. G.; ROSENTHAL, M. H. Vasodilator therapy in a vasoconstrictor model of pulmonary hypertension in sheep. **Anesthesiology**, ASA Abstracts, v. 67, n. 3A, 1987.

PRIELIPP, R. C., ROSENTHAL, M. H.; PEARL, R. G. Vasodilator Therapy in Vasoconstrictor-induced Pulmonary Hypertension in Sheep. **Anesthesiology**, v. 68, p. 552-558, 1988.

ROSENTHAL, M. H. et al. Nitroglycerin versus nitroprusside in pulmonary hypertension. **Anesthesiology**, v. 55, p. A79, 1981.

RUBIN, L. J. Cardiovascular Effects of Vasodilator Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. In: **Clinics in Chest Medicine**, v. 4, n. 2, p. 309-319, 1983.

SAMET, P.; BERNSTEIN, W. H.; WIDRICH, J. Intracardiac infusion of acetylcholine in primary pulmonary hypertension. **Am. Heart J.**, v. 60, n. 3, p. 433-439, 1960.

SCHMID, E. R. et al. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 89, p. 1108-1121, 1999.

SIMONNEAU, G. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol**, v. 43, p. 5-12, 2004.

SIMONETTI, M. P. B. et al. Clonidina: de Descongestionante Nasal a Analgésico Potente. Considerações Históricas e Farmacológicas. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 47, n. 1, p. 37-47, 1997.

STÄHLE, H. A historical perspective: development of clonidine. **Baillière's Clinical Anesthesiology**, v. 14, n. 2, p. 237-246, 2000.

SWAN, H. J. C. et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. **New Engl. J. Med.**, v. 283, p. 447-451, 1970.

TAMURA, M.; KURUMATANI, H.; MATSUSHITA, T. Comparative effects of beraprost, a stable analogue of prostacyclin, with PGE1, nitroglycerine and nifedipine on canine model of vasoconstrictive pulmonary hypertension. In: **Prostaglandines, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**. Harcourt Publishers Ltd., v. 64, p. 197-202, 2001.

TARPY, S. P.; CELLI, B. R. Long Term Oxygen Therapy. **N Engl J Med**, v. 333, n. 11, p. 710-714, 1995.

TAURA, P. et al. Moderate Primary Pulmonary Hypertension in Patients Undergoing Liver Transplantation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, p. 675-680, 1996.

TRONCY, E. et al. Comparison of the effect of inhaled nitric oxide and intravenous nitroglycerine on hypoxia-induced pulmonary hypertension in pigs. **Eur. J. Anaesthesiol.**, v. 13, n. 5, p. 521-529, 1996.

UCHIDA, M. et al. Clonidine attenuates the responses to hypercapnia during propofol anesthesia. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 51, p. 188-189, 2004.

VACANTI, J. P. et al. Treatment of Congenital Diaphragmatic Hernia with Chronic Anesthesia to Control Pulmonary Artery Hypertension. **Anesthesiology**, v. 59, n.3, p. A436, 1983.

VLAHAKES, G. J.; TURLEY, K.; HOFFMAN, J. I. E. The Pathophysiology of Failure in Acute Right Ventricular Hypertension: Hemodynamic and Biochemical Correlations. **Circulation**, v. 63, n. 1, p. 87-95, 1981.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento informado.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Projeto: Efeito Hipotensor da Clonidina sobre a Circulação Pulmonar em Portadores de Estenose Mitral

Autora: Dra. Maria Helena Domingues Garcia

Orientador: Prof. Dr. Valdinaldo Aragão de Melo

Termo de Consentimento Informado

Eu, _____, RG _____, declaro ter conhecimento do objetivo do projeto de pesquisa acima citado, que é analisar o efeito, sobre a pressão arterial pulmonar, de drogas rotineiramente utilizadas durante as cirurgias cardíacas. Detenho também a informação de que tais drogas têm efeitos favoráveis reconhecidos sobre a sedação, alívio da dor e controle da hipertensão arterial decorrente do estresse operatório.

Autorizo a pesquisadora Maria Helena Domingues Garcia a utilizar os dados, colhidos durante o ato anestésico-cirúrgico ao qual me submeterei, para o propósito da pesquisa, tanto no que diz respeito à sua coleta como à sua publicação.

Estou ciente de que tenho pleno direito aos esclarecimentos por mim desejados, bem como à recusa da minha participação, mesmo após assinar este documento, sem que disso decorra qualquer prejuízo, e que o meu nome será mantido em rigoroso sigilo quando da apresentação ou publicação dessa pesquisa.

Aracaju, _____ de _____ de 200____

Assinatura do sujeito da pesquisa

Dra. Maria Helena Domingues Garcia (pesquisadora anesthesiologista)

Telefones: (079) 246-5720 \ (079) 9978-5653

e-mail: mhgarcia@infonet.com.br

APÊNDICE B - Tabela dos parâmetros demográficos

Tabela 1. Dados demográficos da amostra estudada

Pacientes	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (m)	Gênero
P1	35	63,5	1,72	M
P2	42	58,5	1,69	F
P3	22	39,3	1,47	F
P4	37	64,5	1,51	F
P5	23	58,9	1,71	M
P6	25	44,0	1,71	M
P7	41	47,0	1,59	F
P8	29	50,0	1,55	F
P9	49	41,1	1,56	F
P10	23	44,3	1,45	F
P11	29	57	1,58	M
P12	67	66,8	1,51	F
P13	26	56,7	1,63	F
P14	30	50,5	1,46	F
P15	30	57,3	1,63	F
P16	48	46,7	1,43	F

APÊNDICE C – Tabela descritiva da patologia de base, co-morbidades e terapêutica medicamentosa pré-operatória

Tabela 2 – Patologia de base, co-morbidades e drogas em uso pré-operatório

	Patologia de base	Co-morbidades	Fármacos em uso pré-operatório	Tempo de suspensão das drogas pré-operatórias
P1	EM severa	IM moderada IAo leve IT moderada	1. Propranolol 2. Hidroclorotiazida	1. 20 h 2. Maior que 24 h
P2	EM moderada	Arritmia sinusal Hipotireoidismo	1. Furosemida 2. Levotiroxina 3. Atenolol	1. 24 h 2. 3 h 50 min 3. 24 h
P3	EM severa	IM leve IAo importante Hipertensão arterial controlada	1. Captopril 2. Furosemida 3. Propranolol	1. Não documentado 2. 15 h 3. Não documentado
P4	EM moderada	IM leve IAo leve a importante	Sem medicação	
P5	EM severa (bioprótese)	IT moderada Trombo em átrio esquerdo Fibrilação atrial	1. Captopril 2. Furosemida 3. Propranolol 4. Amiodarona	1. 25 h 2. 17 h 3. 9 h 25 min 4. 17 h
P6	EM severa	IT leve	1. Furosemida 2. Alfa-metildopa 3. Propranolol 4. Belacodid	1. 24 h 2. 18 h 50 min 3. 12 h 50 min 4. 3 h (40 gotas)
P7	EM severa	IM moderada; IT leve	1. Ancoron	1. 9 h 50 min
P8	EM moderada	IAo leve a moderada; IT moderada	1. Ancoron 2. Digoxina	1. 15 h 2. 17 h
P9	EM moderada	IM moderada IAo moderada IT leve	1. Furosemida 2. Propranolol	1. 19 h 2. 15 h
P10	EM severa	IM IT importante	1. Furosemida 2. Propranolol	1. Não documentado 2. Não documentado
P11	EM severa	IM leve a moderada IAo leve IT leve	1. Captopril 2. Propranolol 3. Furosemida	1. 21 h 2. 11 h 20 min 3. 21 h
P12	EM moderada	IM	1. Ancoron 2. Captopril 3. Furosemida	1. 14 h 2. 14 h 3. 24 h
P13	EM severa	IM moderada IT moderada Trombo em AE	1. Furosemida 2. Digoxina	1. 16 h 2. 18 h
P14	EM moderada	IM leve DLAo leve	Sem medicação	
P15	EM moderada	IM leve IT importante	Sem medicação	
P16	EM severa	IM Bradycardia sinusal	Sem medicação	

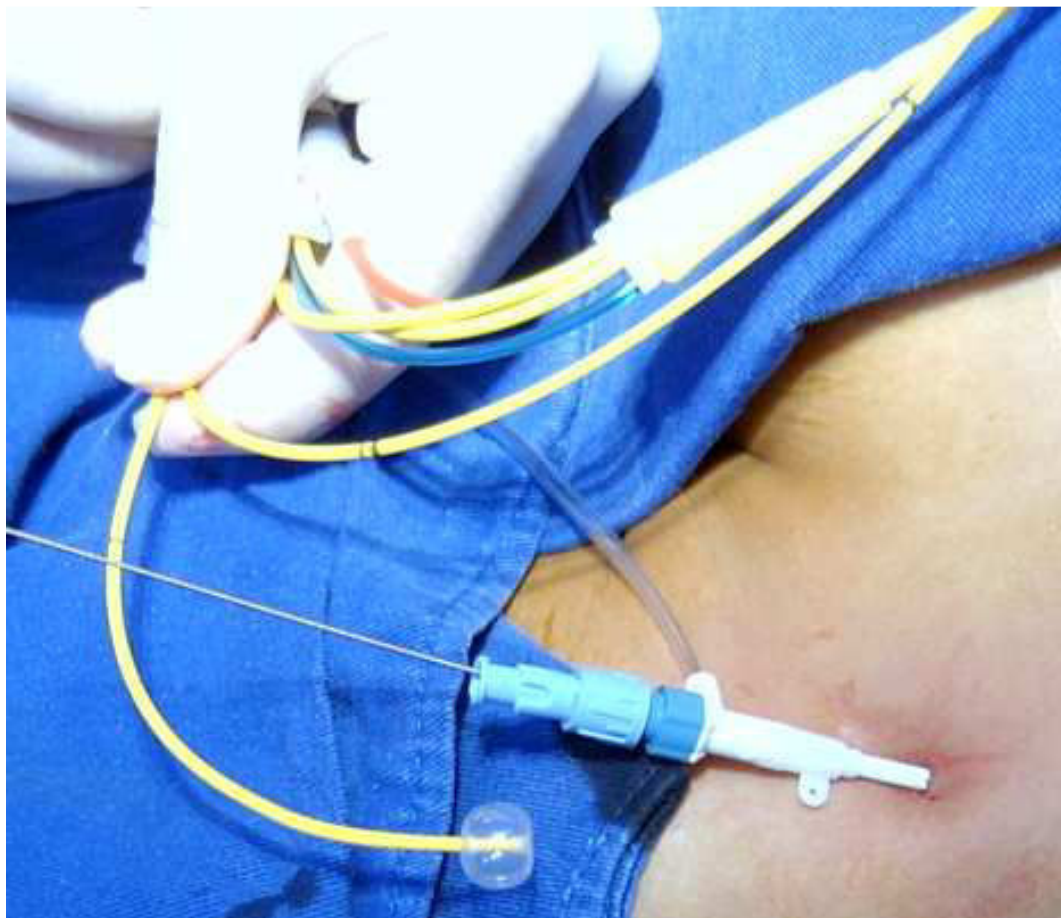
EM: Estenose mitral; IM: Insuficiência mitral; IAo: Insuficiência aórtica;
DLAo: dupla lesão aórtica; IT: Insuficiência tricúspide

APÊNDICE D - Tabela representativa das frações de ejeção dos pacientes estudados

Tabela 3 – Frações de ejeção de cada elemento da amostra

Pacientes	Frações de ejeção
P1	62%
P2	N (valor indisponível)
P3	70%
P4	N (valor indisponível)
P5	69%
P6	59%
P7	74%
P8	76,9%
P9	57%
P10	76%
P11	64%
P12	N (valor indisponível)
P13	74%
P14	64%
P15	62%
P16	N (valor indisponível)

APÊNDICE E – Introdução do cateter de Swan-Ganz em um dos pacientes da amostra



E. S., sexo feminino, 23 anos (02/03/2005)

APÊNDICE F – Gravação em papel das variáveis hemodinâmicas diretas
(Impressora Deskjet 950C)



Gravação em papel das variáveis hemodinâmicas de E. S., em 02/03/2005, no Centro Cirúrgico do Serviço de Cirurgia Cardiorácica da Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia

APÊNDICE G – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações da pressão arterial pulmonar média (PAPm)

Tabela 4 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para PAPm

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	1957,8	489,4	38,53	0,000
Pacientes	15	12231,0	815,4	64,18	0,000
Erro	60	762,3	12,7		
Total corrigido	79	14951,0			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para PAPm

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos
4	16	30,94	X
5	16	31,56	X
1	16	40,50	X
2	16	40,81	X
3	16	42,44	X
contraste		diferença	±limites
T0 - T1		-0,31	3,54
T0 - T2		-1,94	3,54
T0 - T3		9,56	3,54 *
T0 - T4		8,94	3,54 *
T1 - T2		-1,63	3,54
T1 - T3		9,88	3,54 *
T1 - T4		9,26	3,54 *
T2 - T3		11,51	3,54 *
T2 - T4		10,87	3,54 *
T3 - T4		-0,62	3,54

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE H – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP)

Tabela 5 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IRVP

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	179233	44808	9,43	0,000
Pacientes	15	1340733	89382	18,80	0,000
Erro	60	285077	4751		
Total corrigido	79	1805042			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para IRVP

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
4	16	218	X	
5	16	228	X	
1	16	308	X	
2	16	316	X	
3	16	331	X	
contraste			diferença	±limites
T0 - T1			-8	68
T0 - T2			-24	68
T0 - T3			89	68 *
T0 - T4			80	68 *
T1 - T2			-16	68
T1 - T3			97	68 *
T1 - T4			88	68 *
T2 - T3			113	68 *
T2 - T4			104	68 *
T3 - T4			-9	68

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE I – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (ITSVD)

Tabela 6 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para ITSVD

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	367,22	91,80	11,06	0,000
Pacientes	15	6019,19	401,28	48,36	0,000
Erro	60	497,84	8,30		
Total corrigido	79	6884,25			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para ITSVD

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
4	16	21,05	X	
5	16	21,34	XX	
1	16	24,13	XX	
2	16	25,56	X	
3	16	26,30	X	
contraste	diferença		±limites	
T0 - T1	-1,44		2,86	
T0 - T2	-2,17		2,86	
T0 - T3	3,07		2,86 *	
T0 - T4	2,78		2,86	
T1 - T2	-0,74		2,86	
T1 - T3	4,51		2,86 *	
T1 - T4	4,22		2,86 *	
T2 - T3	5,24		2,86 *	
T2 - T4	4,95		2,86 *	
T3 - T4	-0,29		2,86	

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE J – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações da pressão de átrio direito (PAD)

Tabela 7 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para PAD

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	16,42	4,11	3,83	0,008
Pacientes	15	755,00	50,33	46,91	0,000
Erro	60	64,38	1,07		
Total corrigido	79	835,80			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para PAD

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
4	16	8,31	X	
5	16	8,50	XX	
2	16	9,25	XX	
3	16	9,25	XX	
1	16	9,44	X	

contraste	diferença	±limites
T0 - T1	0,18750	1,03
T0 - T2	0,18750	1,03
T0 - T3	1,12500	1,03 *
T0 - T4	0,93750	1,03
T1 - T2	0,00000	1,03
T1 - T3	0,93750	1,03
T1 - T4	0,75000	1,03
T2 - T3	0,93750	1,03
T2 - T4	0,75000	1,03
T3 - T4	-0,18750	1,03

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE K – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações da pressão arterial sistêmica média (PASm)

Tabela 8 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para PASm

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	7204,8	1801,2	60,85	0,000
Pacientes	15	9644,7	643,0	21,72	0,000
Erro	60	1776,0	29,6		
Total corrigido	79	18625,6			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para PASm

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
5	16	77,5	X	
4	16	77,7	X	
2	16	95,4	X	
1	16	97,6	X	
3	16	97,7	X	
contraste	diferença		±limites	
T0 - T1	2,1		5,41	
T0 - T2	-0,1		5,41	
T0 - T3	19,9		5,41 *	
T0 - T4	20,1		5,41 *	
T1 - T2	-2,3		5,41	
T1 - T3	17,8		5,41 *	
T1 - T4	17,9		5,41 *	
T2 - T3	20,0		5,41 *	
T2 - T4	20,2		5,41 *	
T3 - T4	0,2		5,41	

* denota uma diferença estatisticamente significante.

APÊNDICE L - Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS)

Tabela 9 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IRVS

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	2273329	568332	10,70	0,000
Pacientes	15	11053486	736899	13,87	0,000
Erro	60	3187213	53120		
Total corrigido	79	16514028			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para IRVS

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos
4	16	1872	X
5	16	1892	X
2	16	2200	X
3	16	2201	X
1	16	2265	X

contraste	diferença	±limites
T0 - T1	65	229
T0 - T2	64	229
T0 - T3	393	229 *
T0 - T4	374	229 *
T1 - T2	-1	229
T1 - T3	328	229 *
T1 - T4	309	229 *
T2 - T3	329	229 *
T2 - T4	310	229 *
T3 - T4	-19	229

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE M – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE)

Tabela 10 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para ITSVE

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	824,1	206,0	5,38	0,001
Pacientes	15	15340,4	1022,7	26,72	0,000
Erro	60	2296,4	38,3		
Total corrigido	79	18460,9			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para ITSVE

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
5	16	53,37	X	
4	16	53,95	X	
1	16	59,17	XX	
2	16	60,39	X	
3	16	60,78	X	
contraste			diferença	±limites
T0 - T1			-1,22	6,15
T0 - T2			-1,61	6,15
T0 - T3			5,22	6,15
T0 - T4			5,79	6,15
T1 - T2			-0,39	6,15
T1 - T3			6,44	6,15 *
T1 - T4			7,01	6,15 *
T2 - T3			6,83	6,15 *
T2 - T4			7,41	6,15 *
T3 - T4			0,58	6,15

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE N – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)

Tabela 11 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para POAP

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	580,63	145,16	35,55	0,000
Pacientes	15	5887,15	392,48	96,13	0,000
Erro	60	244,98	4,08		
Total corrigido	79	6712,75			

**Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD
com coeficiente de confiança 95%, para POAP**

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
4	16	22,63	X	
5	16	23,06	X	
2	16	28,00	X	
1	16	28,19	X	
3	16	28,75	X	
contraste	diferença		±limites	
T0 - T1	0,19		2,01	
T0 - T2	-0,56		2,01	
T0 - T3	5,56		2,01 *	
T0 - T4	5,13		2,01 *	
T1 - T2	-0,75		2,01	
T1 - T3	5,37		2,01 *	
T1 - T4	4,94		2,01 *	
T2 - T3	6,13		2,01 *	
T2 - T4	5,68		2,01 *	
T3 - T4	-0,44		2,01	

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE O – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações da frequência cardíaca (FC)

Tabela 12 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para FC

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	2481,8	620,5	28,85	0,000
Pacientes	15	11276,8	751,8	34,95	0,000
Erro	60	1290,6	21,5		
Total corrigido	79	15049,2			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para FC

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
5	16	60,6	X	
4	16	61,1	X	
2	16	70,6	X	
3	16	72,6	X	
1	16	72,9	X	
contraste	diferença		±limites	
T0 - T1	2,18		4,61	
T0 - T2	0,38		4,61	
T0 - T3	11,81		4,61 *	
T0 - T4	12,38		4,61 *	
T1 - T2	-1,88		4,61	
T1 - T3	9,63		4,61 *	
T1 - T4	10,19		4,61 *	
T2 - T3	11,50		4,61 *	
T2 - T4	12,06		4,61 *	
T3 - T4	0,56		4,61	

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE P – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações índice cardíaco (IC)

Tabela 13 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IC

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	1,2193	0,3048	5,66	0,001
Pacientes	15	7,8358	0,5224	9,69	0,000
Erro	60	3,2341	0,0539		
Total corrigido	79	12,2892			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para IC

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
5	16	2,94	X	
4	16	3,00	XX	
1	16	3,16	XXX	
2	16	3,20	XX	
3	16	3,26	X	
contraste	diferença		±limites	
T0 - T1	-0,05		0,23	
T0 - T2	-0,15		0,23	
T0 - T3	0,16		0,23	
T0 - T4	0,22		0,23	
T1 - T2	-0,06		0,23	
T1 - T3	0,20		0,23	
T1 - T4	0,26		0,23 *	
T2 - T3	0,27		0,23 *	
T2 - T4	0,33		0,23 *	
T3 - T4	0,063		0,23	

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE Q – Análise de variância (ANOVA Two-Way) para as variações do índice de ejeção (IE)

Tabela 14 - Análise de variância para verificação dos efeitos dos tratamentos e dos pacientes para IE

Fonte de Variação	G.L.	Soma de quadrados	Média de desv. quad.	Razão F	Valor de P
Tratamentos	4	562,6	140,7	7,64	0,000
Pacientes	15	5620,7	374,7	20,35	0,000
Erro	60	1104,7	18,4		
Total corrigido	79	7288,1			

Comparação das médias dos Tratamentos pelo Teste de Tukey HSD com coeficiente de confiança 95%, para IE

Nível	# obs	média	homogeneidade dos tratamentos	
1	16	44,17	X	
3	16	46,24	X	
2	16	46,24	X	
5	16	50,60	X	
4	16	50,86	X	
contraste			diferença	±limites
T0 - T1			-2,07	4,27
T0 - T2			-2,06	4,27
T0 - T3			-6,69	4,27 *
T0 - T4			-6,43	4,27 *
T1 - T2			0,01	4,27
T1 - T3			-4,64	4,27 *
T1 - T4			-4,36	4,27 *
T2 - T3			-4,63	4,27 *
T2 - T4			-4,37	4,27 *
T3 - T4			0,26	4,27

* denota uma diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE R – Tabela representativa da evolução temporal das variáveis estudadas, vistas em conjunto

Tabela 15 - Variação temporal dos valores médios dos diversos parâmetros hemodinâmicos, antes e após a administração de placebo (T0, T1 e T2) e de 3 µg/kg de clonidina (T2, T3 e T4)

	Fase controle			Fase teste	
	T0	T1	T2	T3	T4
PAPm (mmHg)	41 ± 3	41 ± 4	42,4 ± 3,8	30,9 ± 2,9	31,6 ± 3,1
IRVP(dinas.s.m ⁻⁵ . m ²)	308 ± 35	316 ± 49	331 ± 43	218 ± 25	228 ± 26
ITSVD (g.m/m ²)	24 ± 2	26 ± 3	26,3 ± 2,6	21,05 ± 2,08	21,34 ± 2,2
PAD (mmHg)	9 ± 1	9 ± 1	8,7 ± 0,6	7,7 ± 0,6	7,9 ± 0,6
PASm (mmHg)	98 ± 4	95 ± 3	98 ± 3	78 ± 2	78 ± 2
IRVS (dinas.s.m ⁻⁵ . m ²)	2290 ± 125	2227 ± 112	2232 ± 139	1901 ± 83	1923 ± 72
ITSVE (g.m/m ²)	56 ± 2	57 ± 3	58 ± 3	52 ± 3	52 ± 3
POAP (mmHg)	28 ± 2	28 ± 2	28,8 ± 2,3	22,6 ± 2,1	23,1 ± 2,2
FC (bat/min)	73 ± 3	71 ± 3	72,6 ± 3,1	61,1 ± 3,2	60,6 ± 3,6
IC (L/min/m ²)	3 ± 0,09	3 ± 0,12	3,26 ± 0,12	3 ± 0,08	2,94 ± 0,07
IE (ml/m ²)	44 ± 2	46 ± 2	46,2 ± 2,4	50,9 ± 2,7	50,6 ± 2,7

Obs.: Os valores numéricos correspondem à média ± intervalo de confiança. n = 16. Abreviaturas e valores normais (VN): PAPm – pressão arterial pulmonar média (VN = 12 a 15 mmHg); IRVP - índice de resistência vascular pulmonar (VN = 225 a 315 dinas.s.cm⁻⁵.m²); ITSVD - índice de trabalho sistólico do ventrículo direito (VN = 7,9 a 9,7 g.m/m²); PAD - pressão de átrio direito (VN = 0 a 6 mmHg); PASm - pressão arterial sistêmica média (VN = 60 a 100 mmHg); IRVS - índice de resistência vascular sistêmica (VN = 1970 a 2390 dinas.s.cm⁻⁵.m²); ITSVE - índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (VN = 50 a 62 g.m/m²); POAP - pressão de oclusão da artéria pulmonar (VN = 6 a 12 mmHg); FC - frequência cardíaca (VN = 60 a 100 bpm); IC - índice cardíaco (VN = 2,5 a 4,0 L/min/m²); IE - índice de ejeção (VN = 41 a 51 mL/bat/m²);

ANEXOS

ANEXO A - Classificação da Hipertensão pulmonar (Evian, 1998)

1. Hipertensão arterial pulmonar
2. Hipertensão venosa pulmonar
3. Hipertensão pulmonar associada a desordens do sistema respiratório ou hipoxemia
4. Hipertensão pulmonar causada por doenças trombóticas ou embólicas
5. Hipertensão pulmonar causada por doenças que afetam a vasculatura pulmonar

ANEXO B - Classificação da Hipertensão Pulmonar (Veneza, 2003)

1. Hipertensão arterial pulmonar

1.1. Idiopática

1.2. Familiar

1.3. Associada a:

1.3.1. Doenças vasculares do colágeno

1.3.2. Shunts sistêmico-pulmonares congênitos

1.3.3. Hipertensão portal

1.3.4. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

1.3.5. Drogas/toxinas

1.3.6. Outras (tireoidopatias, telangiectasia familiar hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)

1.4. Associada a acometimento capilar/venoso significativo

1.4.1. Doença pulmonar veno-oclusiva

1.4.2. Hemangiomatose capilar pulmonar

1.5. Hipertensão persistente do recém-nascido

2. Hipertensão venosa pulmonar

2.1- Cardiopatia de câmaras esquerdas

2.2- Valvopatias à esquerda

3. Hipertensão pulmonar associada a pneumopatias e/ou hipoxemia

3.1- Doença pulmonar obstrutiva crônica

3.2- Pneumopatia intersticial

3.3- Doenças respiratórias relacionadas ao sono

3.4- Hipoventilação alveolar

3.5- Exposição crônica a altas altitudes

3.6- Anormalidades do desenvolvimento

4- Hipertensão pulmonar devido a doença embólica e/ou trombótica crônica

4.1- Obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais

4.2- Obstrução das artérias pulmonares distais

4.3- Embolia pulmonar não-trombótica (tumor, parasitas, material estranho)

5- Miscelânea

Sarcoidose, histiocitose X, linfangioleiomiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante)

ANEXO C - Classificação funcional da *New York Heart Association* modificada para HP/
Organização Mundial de Saúde (Veneza, 2003)

CLASSE I: pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

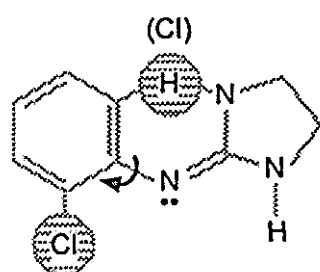
CLASSE II: pacientes com HP resultando em discreta limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III: pacientes com HP resultando em importante limitação das atividades físicas. Estes pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV: pacientes com HP resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Estes pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes ao repouso e o desconforto aumenta em qualquer esforço.

ANEXO E – Estrutura molecular e conformacional da clonidina

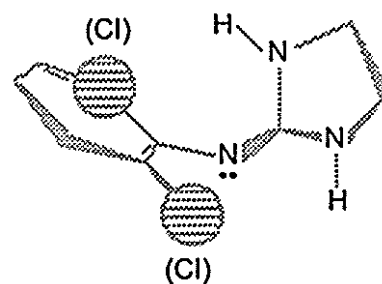
Estrutura bidimensional



Conformação planar da molécula precursora da clonidina

Rotação de 90°

Estrutura tridimensional

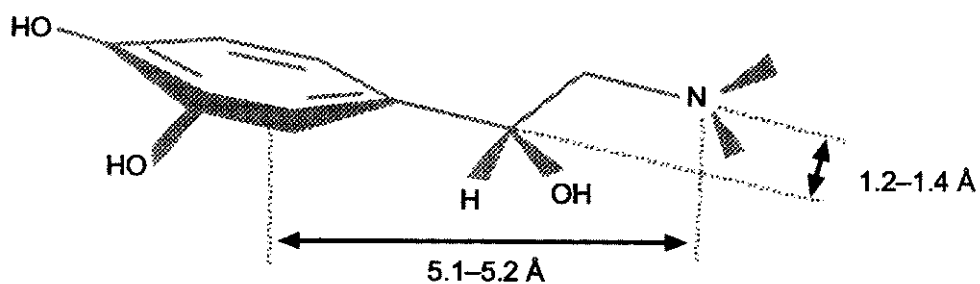


Conformação não planar da molécula de clonidina

Modificado de Stähle, H.

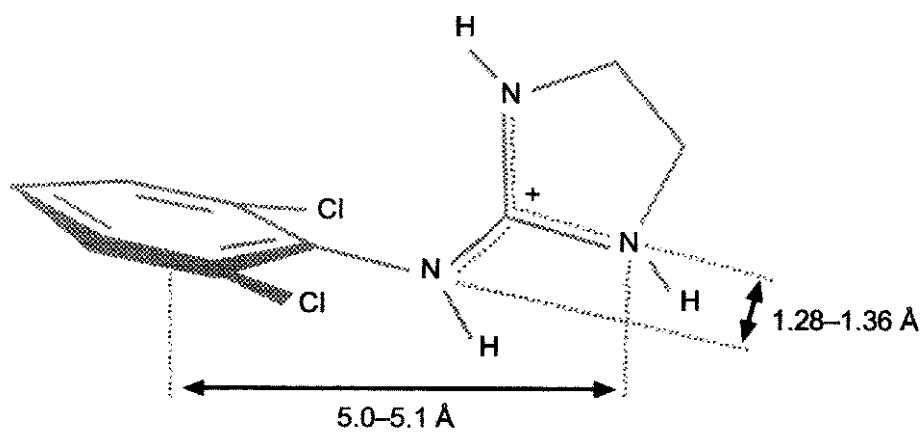
ANEXO F – Estrutura da Noradrenalina e da Clonidina para a Interação com os Receptores Alfa-adrenérgicos

Noradrenalina



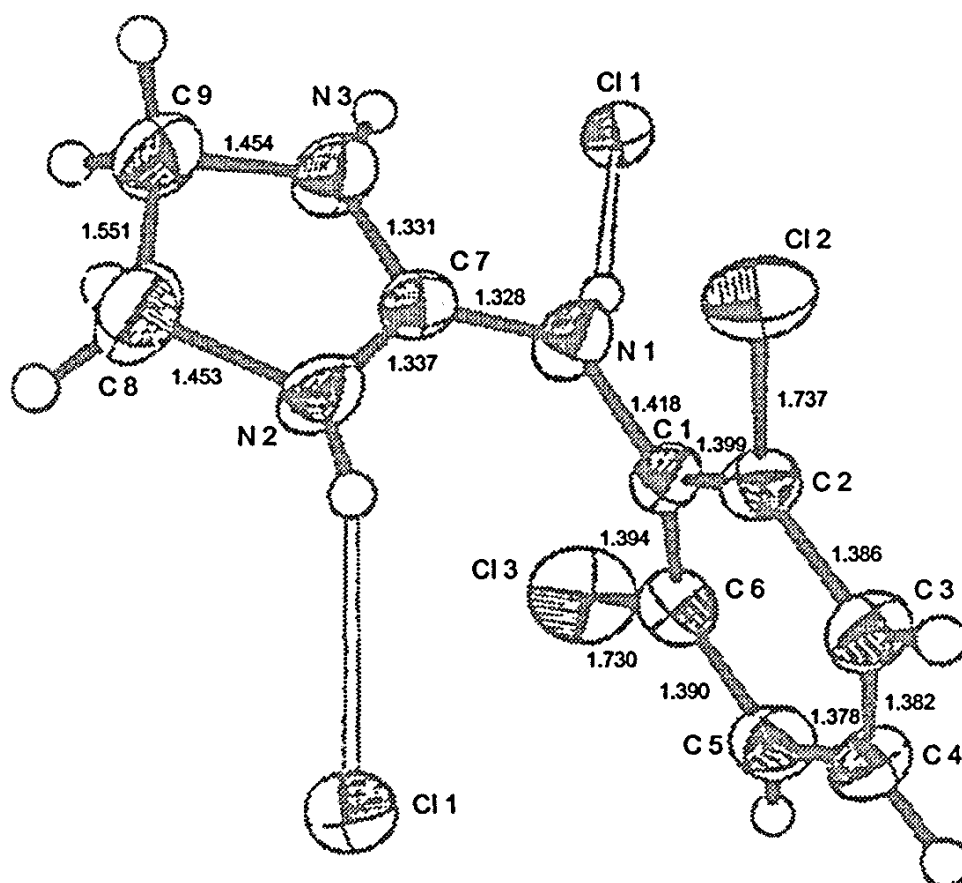
Modificado de Stähle, H.

Clonidina



Modificado de Stähle, H.

ANEXO G – Visão em perspectiva do cristal de hidrocloreto de clonidina



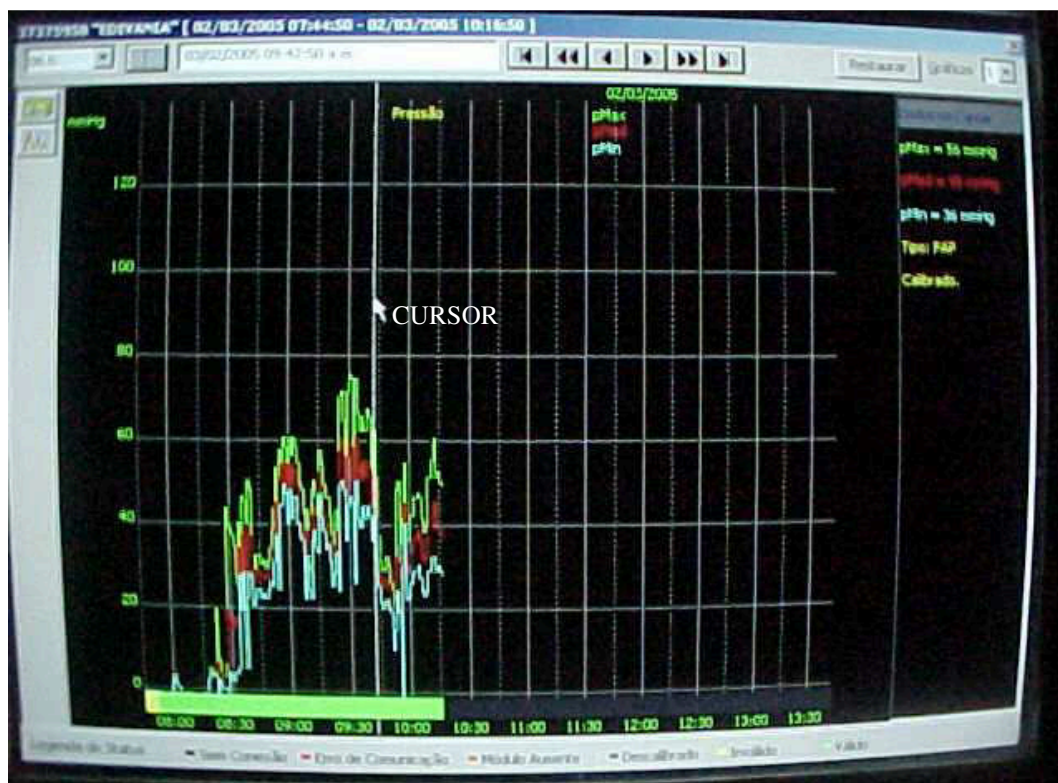
Modificado de Stähle, H.

ANEXO H – Monitor OMNI 500, da OMNIMED Ltda.



Monitor OMNI 500 em funcionamento (02/03/2005)
(Fundação de Beneficência Hospital de Cirurgia)

ANEXO I - “Software” WINIPACIE, para recuperação de dados gravados em disquetes no motor OMNI 500 (OMNIMED Ltda.), mostrando a evolução da curva da PAPm de um dos pacientes da amostra



Visão, através da tela de um computador pessoal, da evolução da curva de pressão arterial média pulmonar, recuperada com o auxílio do “Software” WINIPACIE. Impressão em disquete realizada em 02/03/2005; recuperação de dados para registro fotográfico em 04/06/2005

ANEXO J - “Software” WINIPACIE, para recuperação de dados gravados em disquetes no motor OMNI 500 (OMNIMED Ltda.), mostrando a evolução da curva de PAsm em um dos pacientes da amostra



Visão, através da tela de um computador pessoal, da evolução da curva de pressão arterial média sistêmica, recuperada com o auxílio do “Software” WINIPACIE. Impressão em disquete realizada em 02/03/2005; recuperação de dados para registro fotográfico em 04/06/2005

ANEXO K – Planilha-programa para cálculo de variáveis hemodinâmicas indiretas
(OMNIMED Ltda.)

PLANILHA-PROGRAMA PARA CÁLCULO DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS INDIRETAS

VARIABLES		
	Symbol	Value Unity
Heart Rate	HR	64.00 bpm
Weight	WEIG	58.50 kg
Height	HEIG	1.69 m
Mean Arterial Blood Pressure	MAP	67.00 mmHg
Mean Pulmonary Arterial Pressure	MPAP	25.00 mmHg
Pulmonary Artery Wedge Pressure	PAWP	17.00 mmHg
Central Venous Pressure	CVP	4.00 mmHg
Cardiac Output	CO	5.20 l/min
RESULTS		
	Symbol	Value Unity
Body Surface Area	BSA	1.6538 m ²
Cardiac Output Index	CI	3.1442 l/min/m ²
Stroke Volume	SV	81.2500 ml
Stroke Volume Index	SI	49.1284 ml/m ²
Systemic Vascular Resistance	SVR	968.7462 dynes.s.cm-5
Systemic Vascular Resistance Index	SVRI	1602.1420 dynes.s.cm-5/m ²
Pulmonary Vascular Resistance	PVR	123.0154 dynes.s.cm-5
Pulmonary Vascular Resistance Index	PVRI	203.4466 dynes.s.cm-5/m ²
Left Ventricular Stroke Work	LVSW	74.0350 g.m
Left Ventricular Stroke Work Index	LVSWI	44.7658 g.m/m ²
Right Ventricular Stroke Work	RVSW	27.6250 g.m
Right Ventricular Stroke Work Index	RVSWI	16.7036 g.m/m ²

HR: Frequência cardíaca; Weight: Peso; Height: Altura; MAP: Pressão arterial sistêmica média; MPAP: Pressão arterial pulmonar média; PAWP: Pressão de oclusão da artéria pulmonar; CVP: Pressão venosa central (Pressão de átrio direito); CO: Débito cardíaco; BSA: Superfície corpórea; CI: Índice cardíaco; SV: Volume de ejeção; SI: Índice de ejeção; SVR: Resistência vascular sistêmica; SVRI: Índice de resistência vascular sistêmica; PVR: Resistência vascular pulmonar; PVRI: Índice de resistência vascular pulmonar; LVSW: Trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; LVSWI: Índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; RVSW: Trabalho sistólico do ventrículo direito; RVSWI: Índice de trabalho sistólico do ventrículo direito.

ANEXO L – Fórmulas utilizadas para cálculo das variáveis indiretas

Resistência Vascular Sistêmica

$$RVS = 79,96.(PASm-PVC)/DC \text{ (em dinas.s.cm}^{-5}\text{)}$$

Índice de Resistência Vascular Sistêmica

$$IRVS = 79,96.(PASm-PVC)/DC/SC \text{ (em dinas.s.cm}^{-5}\text{.m}^2\text{)}$$

Resistência Vascular Pulmonar

$$RVP = 79,96.(PAPm-POAP)/DC \text{ (em dinas.s.cm}^{-5}\text{)}$$

Índice de Resistência Vascular Pulmonar

$$IRVP = 79,96.(PAPm-POAP)/DC/SC \text{ (em dinas.s.cm}^{-5}\text{.m}^2\text{)}$$

Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo

$$TSVE = 0,0136.VS.PASm \text{ (em g.m)}$$

Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Esquerdo

$$ITSVE = 0,0136.VS.PASm/SC \text{ (em g.m/m}^2\text{)}$$

Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito

$$TSVD = 0,0136.VS.PAPm \text{ (em g.m)}$$

Índice de Trabalho Sistólico do Ventrículo Direito

$$ITSVD = 0,0136.VS.PAPm/SC \text{ (em g.m/m}^2\text{)}$$

PASm = Pressão Arterial Sistêmica Média

PVC = Pressão Venosa Central (ou PAD = Pressão de Átrio Direito)

DC = Débito Cardíaco

PAPm = Pressão Arterial Pulmonar Média

POAP = Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar

VS = Volume de ejeção sistólica

ANEXO M – Constantes numéricas usadas para a conversão de unidades

Conversão de mmHg/(L/min) para dinas.s.cm⁻⁵:

$$1\text{L} = 1000\text{ cm}^3$$

$$1\text{L/min} = 10^3/60\text{ cm}^3/\text{s}$$

$$1\text{ mmHg} = 133,322\text{ N/m}^2$$

$$1\text{ N} = 100.000\text{ dinas}$$

$$1\text{ mmHg} = 133,322.10^5\text{ dinas/m}^2 = 1333,22\text{ dinas/cm}^2$$

$$1\text{ mmHg/(L/min)} = 1\text{ mmHg.min/L} = 1333,22\text{ dinas/cm}^2.60/10^3\text{ s/cm}^3$$

$$1\text{ mmHg/(L/min)} = 79,9932\text{ dinas.s / cm}^5$$

$$1\text{ mmHg/(L/min)} = 79,9932\text{ dinas.s. cm}^{-5}$$

Conversão de mL.mmHg para gf.m:

$$1\text{ mL} = 10^{-6}\text{ m}^3$$

$$1\text{ mmHg} = 133,322\text{ N/m}^2$$

$$1\text{ N} = 101,972\text{ gf}$$

$$1\text{ mmHg} = 133,322 \times 101,972\text{ gf/m}^2$$

$$1\text{ mmHg} = 13595,110984\text{ gf/m}^2$$

$$1\text{ mL.mmHg} = 10^{-6}\text{ m}^3.13595,110984\text{ gf/m}^2$$

$$1\text{ mL.mmHg} = 0,013595$$