

**Edmundo Clarindo Oliveira**

**COMPARAÇÃO ENTRE ADENOSINA E ÓXIDO NÍTRICO PARA A  
REALIZAÇÃO DE TESTE DE VASORREATIVIDADE PULMONAR EM  
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2010

**Edmundo Clarindo Oliveira**

**COMPARAÇÃO ENTRE ADENOSINA E ÓXIDO NÍTRICO PARA A  
REALIZAÇÃO DE TESTE DE VASORREATIVIDADE PULMONAR EM  
PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral  
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2010

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Ronaldo Tadeu Penna

**Pró-reitora de Pós-graduação:** Profa. Elizabeth Ribeiro da Silva

## **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Prof. Francisco José Penna

**Coordenador do Centro de Pós-graduação:** Prof. Carlos Faria Santos Amaral

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA**

**Coordenadora:** Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Subcoordenadora:** Profa. Valéria Azeredo Passos

**Representante discente:** Elizabete Rosária de Miranda

**Representantes docentes:**

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves de Rezende

Profa. Suely Meireles Rezende

Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-graduação em Clínica Médica

Tese intitulada “*Comparação entre adenosina e óxido nítrico para a realização de teste de vasorreatividade pulmonar em pacientes com hipertensão arterial pulmonar*”, de autoria do doutorando Edmundo Clarindo Oliveira, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

---

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral – Faculdade de Medicina / UFMG – Orientador

---

Profa. Dra. Zilda Alves Meira – UFMG

---

Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos – UFMG

---

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto – UFRGS

---

Prof. Dr. Rogério de Souza – USP

Belo Horizonte, 05 de março de 2010

Av. Alfredo Balena, 190 – Belo Horizonte – Minas Gerais – Brasil

*Este trabalho é dedicado a todos aqueles  
que procuram melhorar a qualidade de vida  
dos pacientes portadores de hipertensão  
pulmonar.*

## **AGRADECIMENTOS**

Meus sinceros agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG pela oportunidade para a realização deste trabalho;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral, pelo incentivo, pela paciência e pela constante assistência;

Ao Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, pelo incentivo e pelas relevantes contribuições para a realização deste trabalho;

Aos colegas que me confiaram seus pacientes, aos anestesistas e aos funcionários do Departamento de Hemodinâmica pelas suas indispensáveis colaborações.

## RESUMO

A avaliação da vasorreatividade pulmonar é indicada para definição da melhor opção terapêutica em todas as formas de hipertensão arterial pulmonar (HAP). Várias drogas têm sido utilizadas para essa avaliação. O óxido nítrico inalado (ONi) é considerado a melhor opção, porém não se encontra disponível na maioria dos serviços de hemodinâmica do Brasil. A adenosina tem ação vasodilatadora pulmonar reconhecida, é facilmente disponível, tem meia vida de poucos segundos e tem sido também recomendada para a realização dos testes de vasorreatividade pulmonar (TRP). Objetivou-se comparar o ONi e a adenosina na realização desses testes. Para tanto, foram estudados 39 pacientes com diagnóstico de HAP, com idade entre 2 e 69 anos (mediana = 44), 82% deles do sexo feminino. A etiologia da HAP foi idiopática (HAPI) em 26 pacientes (66,7%), esquistossomótica em 4 pacientes (10,2%) e secundária a cardiopatia congênita em 3 pacientes (7,7%); o tromboembolismo pulmonar foi encontrado em 2 pacientes (5,1%), e a colagenose, em 4 pacientes (10,2%). As medidas hemodinâmicas foram feitas no estado basal, com inalação de óxido nítrico e durante infusão contínua de adenosina em artéria pulmonar. ONi foi iniciado em concentração de 10 ppm, aumentando-se 10 ppm a cada 5 minutos, até se obter resposta positiva ou se atingir 80 ppm. Adenosina foi infundida em dose inicial de 50 µg/kg/min, aumentando-se 50 µg/kg/min a cada 5 minutos, até se atingir 500 µg/kg/min ou ocorrer resposta positiva ou efeitos colaterais. Os critérios utilizados para se considerar a existência de vasorreatividade pulmonar foram: 1) na HAP não associada à cardiopatia, diminuição de 10 mmHg na pressão pulmonar média, associada a um valor final desta menor que 40 mmHg, com manutenção ou aumento do débito sistêmico; e 2) na HAP associada a cardiopatias congênicas, aumento da relação QP/QS acima de 1,8, associado a uma diminuição da relação RP/RS maior que 30%. Para a análise estatística, fez-se a comparação entre as medidas com dose máxima de cada vasodilatador e com os valores basais, usando-se o teste t de Student para amostras pareadas. Os dados relacionados com as categorias variáveis foram expressos como proporções e comparados pelo teste de McNemar para amostras pareadas. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. O cálculo da amostra foi realizado utilizando-se o *software* Study Size v. 2.0.2 (Västra Frölunda, Sweden), aceitando-se que a sensibilidade da adenosina em relação à do óxido nítrico era de 98%, com 5% de erro no intervalo de 95% de confiança, encontrando-se um total de 30 pacientes. Após avaliação dos 20 primeiros pacientes sem resposta à adenosina,

a amostra foi recalculada. Consideraram-se então amostras pareadas, esperando-se uma resposta de 2% à adenosina e de 20% ao óxido nítrico, com  $\alpha$  de 0,05%, sendo encontrados 39 pacientes.

A HAP foi classificada como leve em oito pacientes (20,5%), moderada em 13 pacientes (33,3%) e grave em 18 pacientes (46,2%). Dos 39 indivíduos incluídos no estudo, seis (15,4%) apresentaram resposta positiva aos TRP com ONi, sem efeitos colaterais. Quatro desses pacientes integravam o grupo dos 26 diagnosticados com HAPI (15,4%), e os outros dois, o grupo dos 13 pacientes com outras formas de HAP (15,4%). A comparação dos dados hemodinâmicos mensurados em estado basal e após as doses máximas alcançadas de adenosina e ONi mostrou resposta somente em 6 pacientes (15,4%) durante a administração de ONi (Teste de McNemar,  $p=0,047$ ). A dose média de adenosina foi de 301  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , sendo que, dos 39 participantes do estudo, 23 (58,9%) não atingiram a dose máxima, devido a efeitos colaterais: 7 (17,9%) apresentaram broncoespasmo; 5 (12,8%), dor torácica; 3 (7,7%), bradicardia; 6 (15,4%), broncoespasmo e dor torácica; e 2 (5,1%), bradicardia e broncoespasmo. Os resultados obtidos indicam que não se deve utilizar a adenosina para a realização dos TRP.

**Palavras-chave:** hipertensão pulmonar; teste de vasorreatividade; adenosina; óxido nítrico inalado (ONi).



## ABSTRACT

The evaluation of pulmonary vasoreactivity is recommended in order to better define the therapeutic option in all forms of pulmonary arterial hypertension (PAH). Several drugs have been used for this evaluation. Inhaled nitric oxide (ONi) is considered to be the best option, even though it is not available in most health service centers in Brazil. Adenosine has a well-known pulmonary vasodilation action, is easily available, has a half life of a few seconds, and some papers suggest it should be used to perform pulmonary vasoreactivity tests. The aim of this study is to compare the use of the two drugs in these tests. The study included 39 patients aged from 2 to 69 years old (medium age = 44), 82% of whom were female patients. Hypertension was classified, according to its etiology, as idiopathic in 26 patients (66.7%), schistosomal in 4 patients (10.2%), congenital cardiopathy in 3 patients (7.7%), pulmonary thromboembolism in 2 patients (5.1%) and collagen disease in 4 patients (10.2%) and, according to its severity, as light in 8 patients (20.5%), moderate in 13 patients (33.3%) and severe in 18 patients (46.2%). The measurements were made in basal state, with ONi, and after continuous infusion of adenosine in the pulmonary artery. ONi was started with 10 ppm, increasing 10 ppm every 5 minutes, till a response was obtained or 80 ppm were reached. Adenosine was started with 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , increasing 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  every 5 minutes, till either 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , or a positive response or side effects were reached. The criteria for a positive response were: 1) a reduction of 10 mmHg in the medium pulmonary pressure, associated to a final value below 40 mmHg, with the maintenance or increase in the systemic debit in the non-cardiac forms; and 2) an increase in the QP/QS relationship above 1.8, associated to a reduction in the relationship RP/RS higher than 30% in the congenital heart disease. For the statistical analysis the comparison between measurements at maximal dose versus basal state during each vasodilator challenge and between challenges was performed using student t test for paired samples. Data concerning categorical variables were expressed as proportions and were compared by McNemar test for paired samples. A  $p < .05$  value was considered significant. The sample size was calculated using the *software* Study Size v. 2.0.2 (Västra Frölunda, Sweden). After a pilot study of 20 patients without any positive response to adenosine, the sample size was recalculated. Considering paired observations, alpha value of 0.05, beta values of 0.8, and 2% of response to adenosine and 20% to iNO, a sample size of 39 patients was obtained.

Out of the 39 individuals included in the study, 6 (15.4%) presented a positive response to the TRP with nitric oxide, without side effects. Four of these patients were part of the 26 individuals group diagnosed with HAPI (15.4%), and the other two were part of the 13 individuals group with other forms of HAP (15,4%). The comparison of the hemodynamic measurement in basal state and after maximum achieved dose of the adenosine and nitric oxide showed response with ONi in 6 of the 39 patients and absence of response with adenosine (McNemar test,  $p = 0.047$ ). The medium doses of adenosine was 301  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  and 23/39 patients (58.9%) did not reach the maximum dose due to side effects: 7 (17.9%) presented bronchospasm; 5 (12.8%) thoracic pain; 3 (7.7%) bradycardia; 6 (15.4%) bronchospasm and thoracic pain; and 2 (5.1%) bradycardia and bronchospasm. Our results show that adenosine should not be used to do pulmonary vasoreactivity tests in patients with pulmonary hypertension.

**Key words:** pulmonary vasoreactivity test; adenosine; nitric oxide.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Expectativa de vida dos pacientes com HAPI de acordo com a classe funcional.....	17
FIGURA 2 – Algoritmo proposto para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, de acordo com o resultado do teste de vasorreatividade pulmonar, segundo as diretrizes brasileiras.....	18
FIGURA 3 – Algoritmo de tratamento de hipertensão arterial pulmonar baseado em consenso de experts (American College of Cardiology).....	19
FIGURA 4 – Cateter em veia pulmonar esquerda por via retrógrada.....	25
FIGURA 5 – Dois cateteres em artéria pulmonar e outro na aorta.....	25
FIGURA 6 – Esquema para o uso do óxido nítrico por máscara.....	26
GRÁFICO 1 – Distribuição, por sexo, dos pacientes incluídos no estudo.....	28
GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com os efeitos colaterais da adenosina.....	30
QUADRO 1 – Classificação etiológica da hipertensão pulmonar de acordo com World Health Organization (WHO).....	15
QUADRO 2 – Classificação funcional da hipertensão pulmonar de acordo com World Health Organization (WHO).....	16

## LISTA DE TABELAS

1 – Classificação da HAP de acordo com os valores da pressão e resistência pulmonar...	14
2 – Características dos pacientes quanto a idade e peso, e doses de ONi e adenosina empregadas na realização dos testes de vasorreatividade pulmonar.....	28
3 – Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico etiológico da HAP.....	29
4 – Análise comparativa entre ONi e adenosina, segundo a resposta obtida nos testes de vasorreatividade pulmonar.....	29
5 – Doses de ONi utilizadas nos pacientes submetidos ao TRP.....	30
6 – Doses de adenosina utilizadas nos pacientes submetidos ao TRP.....	30
7 – Parâmetros hemodinâmicos dos 39 pacientes estudados no estado basal e após dose máxima de adenosina.....	32
8 – Parâmetros hemodinâmicos dos 39 pacientes estudados no estado basal e após dose máxima de óxido nítrico.....	33
9 – Parâmetros hemodinâmicos dos pacientes com cardiopatias congênitas submetidos ao teste de vasorreatividade com adenosina e com óxido nítrico (ON).....	34
10 – Comparação entre os parâmetros hemodinâmicos dos 39 pacientes estudados no estado basal e após dose máxima de adenosina e de óxido nítrico.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	– Átrio direito
AE	– Átrio esquerdo
AP	– Artéria pulmonar
AVC	– Átrio ventricular comum
CC	– Cardiopatia congênita
CIA	– Comunicação interatrial
CIV	– Comunicação interventricular
DPOC	– Doença pulmonar obstrutiva crônica
DPV	– Doença pulmonar veno-oclusiva
FOP	– Forame oval permeável
HAP	– Hipertensão arterial pulmonar
HAPI	– Hipertensão arterial pulmonar idiopática
HCP	– Hemangiomatose capilar pulmonar
HP	– Hipertensão pulmonar
ON	– Óxido nítrico
ONi	– Óxido nítrico inalado
PP	– Pressão pulmonar
PPM	– Pressão pulmonar média
PSM	– Pressão sistêmica média
QP	– Débito pulmonar
QS	– Débito sistêmico
RP	– Resistência pulmonar
RS	– Resistência sistêmica
RVP	– Resistência vascular pulmonar
RVS	– Resistência vascular sistêmica
SIDA	– Síndrome de imunodeficiência adquirida
SUS	– Sistema Único de Saúde
TCLE	– Termo de consentimento livre e esclarecido
TRP	– Teste de vasorreatividade pulmonar
V	– Valva tricúspide
VD	– Ventrículo direito
VE	– Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA: ESTUDO TRANSVERSAL AUTOPAREADO.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Seleção dos pacientes.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2</b>	<b>Técnica.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3</b>	<b>Tratamento estatístico dos dados.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>38</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>
	<b>ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>42</b>
	<b>ANEXO B – Artigo: Teste de vasorreatividade pulmonar.....</b>	<b>45</b>
	<b>ANEXO C – Artigo: Adenosine for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension: a head-to-head comparison with inhaled nitric oxide.....</b>	<b>52</b>
	<b>ANEXO D – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.....</b>	<b>58</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como pressão média na artéria pulmonar igual ou superior a 25mmHg em repouso; uma pressão capilar pulmonar, pressão em átrio esquerdo ou pressão diastólica final de ventrículo esquerdo igual ou inferior a 15mmHg; e resistência vascular pulmonar maior que 3 unidades Wood ( $240 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ )<sup>1-3</sup>.

A HAP é uma síndrome resultante da restrição do fluxo através da circulação pulmonar, ocasionando aumento patológico da resistência vascular pulmonar (RVP) e, finalmente, insuficiência ventricular direita<sup>4</sup>. A principal causa do aumento da RVP é a diminuição do calibre dos vasos devido ao remodelamento produzido por excessiva proliferação celular, embora a excessiva vasoconstrição tenha um papel significativo em aproximadamente 20% dos casos<sup>5</sup>.

A HAP pulmonar é classificada em idiopática, familiar, e associada a cardiopatias, doença do colágeno, hipertensão porta, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), drogas, doenças pulmonares e a mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos, conforme mostra o QUADRO 1. Entre as formas de hipertensão pulmonar mais estudadas encontra-se a hipertensão arterial pulmonar idiopática, doença rara com incidência de 1 a 2 casos/milhão por ano e definida como pressão média na artéria pulmonar  $\geq 25 \text{ mmHg}$  em repouso associada a pressão capilar pulmonar  $\leq 15 \text{ mmHg}$ <sup>6</sup>.

De acordo com os parâmetros hemodinâmicos, a HAP é classificada em leve, moderada e grave (TAB. 1).

TABELA 1  
Classificação da HAP de acordo com os valores da pressão e resistência pulmonar

Pressão arterial pulmonar média (mmHg)	Índice de resistência ( $\text{dyn.s.cm}^{-5}/\text{m}^2$ )	Classificação
< 25	< 320	Normal
25 – 45	320 – 400	Leve
46 – 65	400 – 640	Moderada
> 65	> 640	Grave

Fonte: STEWART, 2005<sup>8</sup>.

QUADRO 1  
Classificação etiológica da hipertensão pulmonar de acordo com World Health Organization (WHO)<sup>7</sup>

1	2	3	4	5
Hipertensão arterial pulmonar (HAP)	HP devido a doença cardíaca esquerda	HP devido a doença pulmonar e/ou hipoxemia	HP tromboembólica crônica	Miscelâneas
Idiopática	Disfunção sistólica	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	Obstrução tromboembólica proximal das artérias pulmonares	Sarcoidose, hestiocitose X, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, mediastinite fibrosante, tumor)
Hereditária	Disfunção diastólica	Doença pulmonar intersticial	Obstrução tromboembólica distal das artérias pulmonares	
Associada a:	Doença valvular	Outras doenças pulmonares	Embolismo pulmonar não trombótico (tumor, parasitas, corpo estranho)	
Doença do tecido conjuntivo;		Distúrbio respiratório do sono		
Cardiopatia congênita com <i>shunt</i> sistêmico pulmonar;		Anormalidades do desenvolvimento		
Hipertensão porta;		Exposição crônica a grandes altitudes		
Síndrome de imunodeficiência adquirida;				
Drogas e toxinas;				
Outras (alteração da tireoide, doença de depósito de glicogênio, hemoglobinopatias).				
HP persistente do recém-nascido				
Doença pulmonar veno-oclusiva (DPV) e/ou Hemangiomatose capilar pulmonar (HCP)				



Quanto à classe funcional, a HAP classifica-se em I, II, III e IV (QUADRO 2).

QUADRO 2  
Classificação funcional da hipertensão pulmonar de acordo com World Health Organization (WHO)

Classe funcional	Sintomas
Classe I	Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação da atividade física.
Classe II	Pacientes com hipertensão pulmonar, com leve limitação da atividade física. São assintomáticos em repouso, mas, durante atividades físicas habituais, apresentam dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
Classe III	Pacientes com hipertensão pulmonar, com importante limitação da atividade física. São assintomáticos em repouso, mas apresentam sintomas aos pequenos esforços.
Classe IV	Pacientes com hipertensão pulmonar, com sintomas mesmo em repouso e grande limitação para qualquer atividade física.

Fonte: RICH, 1998<sup>9</sup>.

O diagnóstico de HP deve ser suspeitado em pacientes com maior risco para desenvolvê-la, principalmente se associado a hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha e a sobrecarga do ventrículo direito (VD) no eletrocardiograma. Diante da suspeita de HP o ecocardiograma deve ser realizado para pesquisa de sua causa e para avaliação dos níveis de pressão pulmonar (PP), assim como dos sinais de gravidade, como derrame pericárdico, desvio dos septos interatrial e interventricular para a esquerda e hipocontratilidade de VD. O ecocardiograma através de Doppler estima a pressão sistólica da artéria pulmonar, baseado na velocidade de fluxo da regurgitação tricúspide. Na ausência de regurgitação da valva tricúspide a PP não pode ser estimada por esse método, devendo ser medida de forma direta, através da inserção de cateter na artéria pulmonar. O diagnóstico etiológico é feito através da história, do exame clínico e de exames complementares, entre os quais se incluem ecocardiograma, tomografia computadorizada, ressonância magnética, cintilografia pulmonar, exames de sangue e pesquisa de colagenose, trombofilia, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), anemia falciforme e esquistossomose; se necessário, outros exames poderão ser solicitados, de acordo com o quadro clínico. Na maioria das vezes a HP não tem uma causa curável, sendo a doença progressiva, com prognóstico reservado e necessidade de tratamento pelo resto da vida. No caso da hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI), na ausência de tratamento específico, a sobrevida média após o início dos sintomas em um, três e cinco anos é de 68%, 48% e 34% respectivamente<sup>8,10</sup>. Entretanto, se o paciente estiver em classe funcional IV, a sobrevida média é de apenas seis meses<sup>8,10</sup> (FIG. 1).

Registro do NIH		
Sobrevida em 1 ano	Sobrevida em 3 anos	Sobrevida em 5 anos
68%	48%	34%
N = 194		Sobrevida média (meses)
NYHA classe I I		58,6
NYHA classe III		31,5
NYHA classe IV		6,0

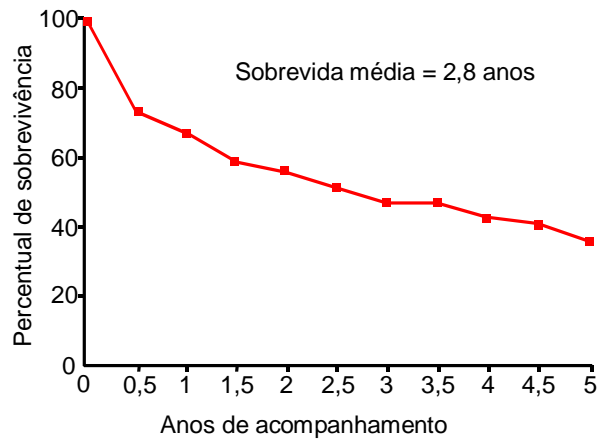


FIGURA 1 – Expectativa de vida dos pacientes com HAPI de acordo com a classe funcional  
 Fonte: D'ALONZO *et al.*, 1991<sup>10</sup>.

O tratamento da HP consiste em medidas gerais e específicas. As medidas gerais incluem tratamento da insuficiência cardíaca<sup>11</sup>, uso oral de anticoagulantes<sup>12</sup>, oxigênio domiciliar nos casos de hipoxemia<sup>13</sup>, profilaxia de infecções das vias aéreas através de vacinas antipneumocócica e antigripal<sup>14</sup> e orientação quanto à gravidez. O tratamento específico da HP visa a diminuir a pressão pulmonar e a melhorar o débito cardíaco, com consequente aumento da longevidade e da qualidade de vida dos pacientes. As drogas mais utilizadas são prostaglandinas, inibidores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase e antagonistas de cálcio<sup>15-17</sup>.

O tratamento inicial desses pacientes deve ser orientado pelo resultado dos testes para avaliação da vasorreatividade pulmonar (TRP), segundo os algoritmos para orientação do planejamento terapêutico (FIG. 2 e 3). Na presença de cardiopatias congênitas complicadas com HP em que há dúvida se esta se deve ao hiperfluxo ou à hiperresistência pulmonar, o resultado dessa avaliação definirá se a cardiopatia poderá ser corrigida ou não. Erro na avaliação levará a erro na indicação da cirurgia. Nos casos em que a HP é causada por aumento da resistência pulmonar, a indicação da correção da cardiopatia implicará em piora do prognóstico do paciente. Por outro lado, deixar de indicar a correção em casos em que o hiperfluxo pulmonar é a causa da HAP impedirá a melhora da classe funcional ou mesmo a

cura de muitos pacientes. Nos pacientes portadores de HAP, o resultado dessa avaliação indicará se o tratamento poderá ser feito com vasodilatadores comuns, de baixo custo e disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), como os antagonistas de cálcio, ou se estes estão contraindicados. Nessa última situação, os pacientes têm como opção terapêutica medicações de alto custo e não disponibilizadas pelo SUS, como as prostaciclinas e os inibidores da endotelina e da fosfodiesterase. De acordo com as recomendações atuais, somente os pacientes com resposta aos testes de vasorreatividade pulmonar se beneficiarão do uso de antagonistas de cálcio<sup>18-20</sup>, sendo estes contraindicados para os pacientes sem resposta aos TRP, pela ausência de resposta terapêutica e por aumentarem o risco de morte súbita. Infelizmente, menos de 20% dos pacientes com HP apresenta boa resposta a esses testes. A responsabilidade dessa avaliação exige que sejam utilizadas as melhores opções de vasodilatadores pulmonares e rigor durante a realização desses testes, para evitar erros que ocasionem conduta equivocada, com risco para os pacientes, incluindo o óbito. A medicação ideal deverá ter ação vasodilatadora pulmonar, sem interferência negativa no débito cardíaco e sem efeitos colaterais.

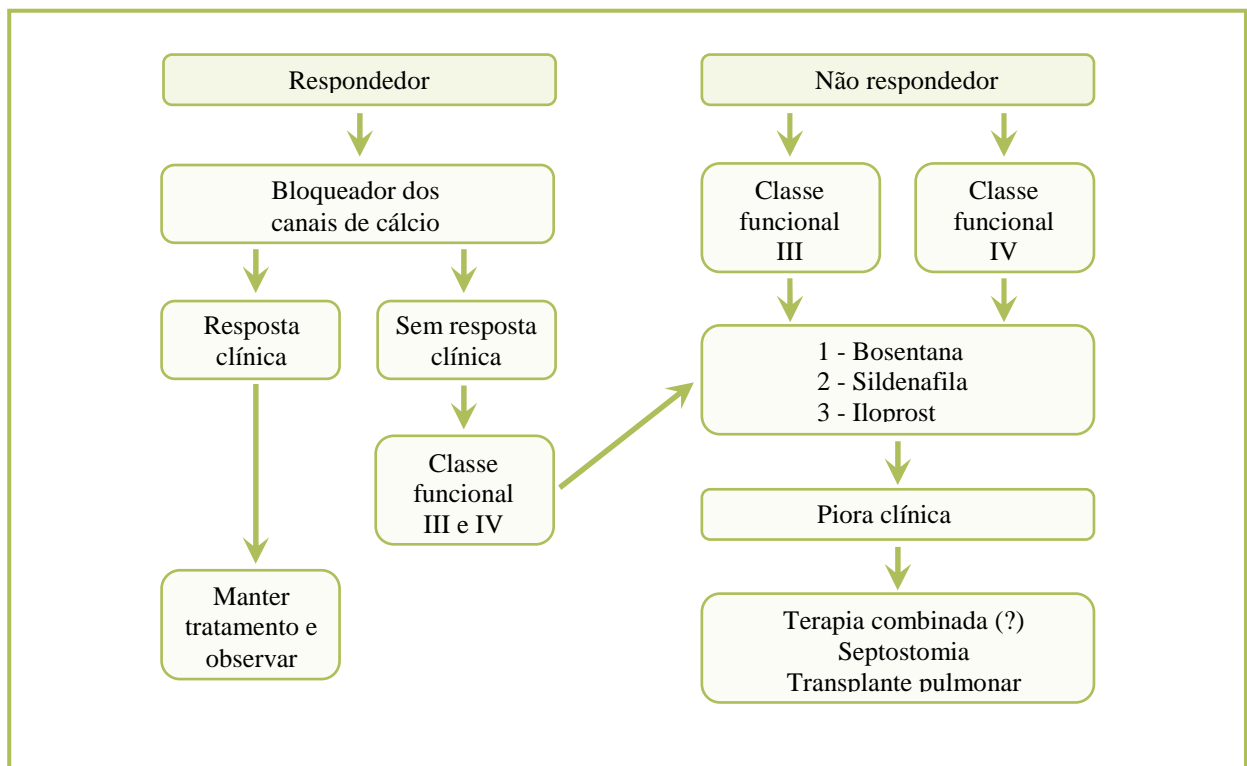


FIGURA 2 – Algoritmo proposto para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, de acordo com o resultado do teste de vasorreatividade pulmonar, segundo as diretrizes brasileiras  
Fonte: SOUZA, 2005<sup>18</sup>.

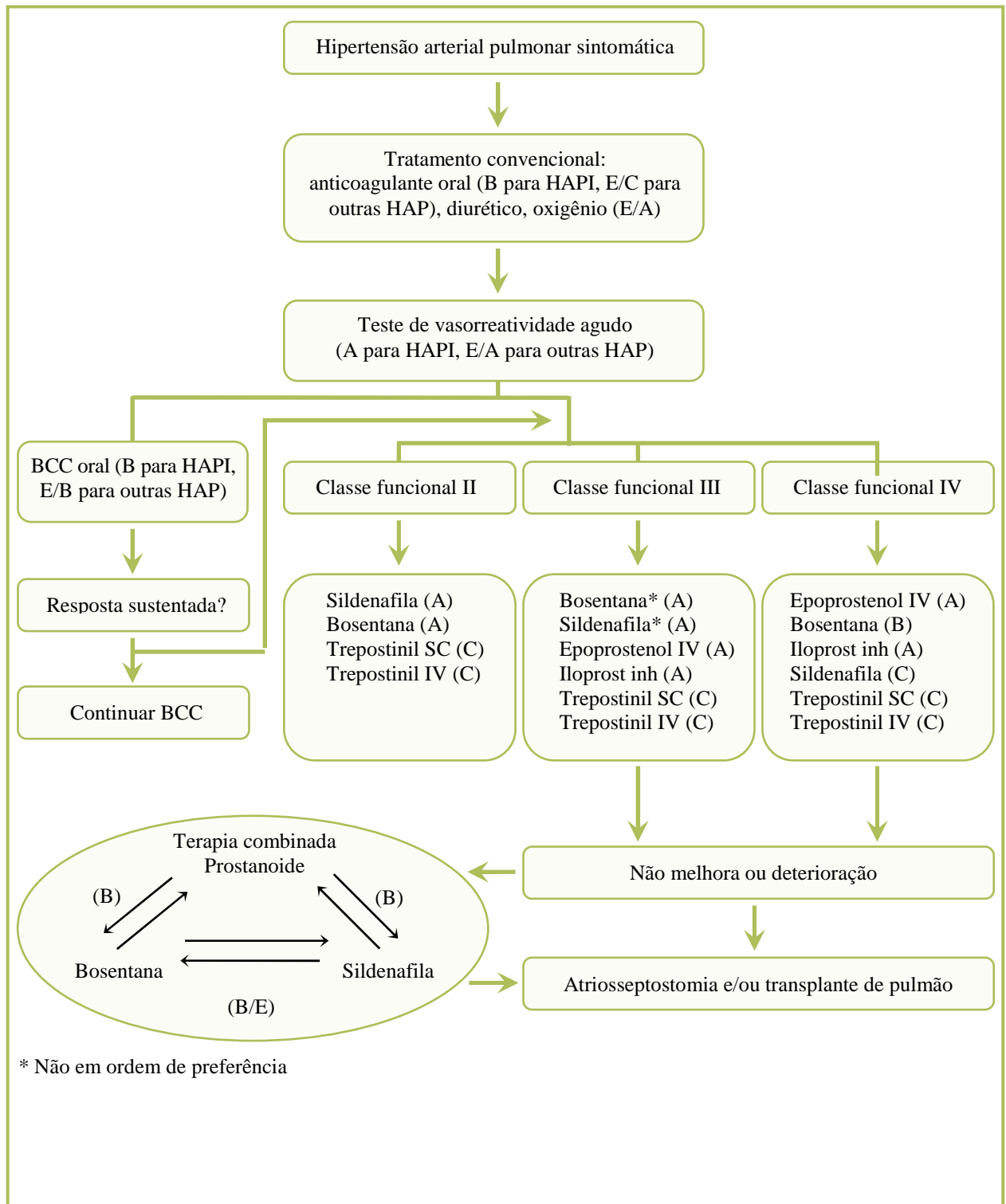


FIGURA 3 – Algoritmo de tratamento de hipertensão arterial pulmonar baseado em consenso de experts (American College of Cardiology)

HAP = hipertensão arterial pulmonar; HAPI = hipertensão arterial pulmonar idiopática; BCC = bloqueadores do canal de cálcio.

Nível de evidência (A = forte recomendação; B = moderada recomendação; C = fraca recomendação; D = sem recomendação; I = inconclusivo; E/A = forte recomendação, baseada na opinião de expert; E/B = moderada recomendação, baseada na opinião de expert; E/C = fraca recomendação, baseada na opinião de expert; E/D = sem recomendação, com base em opinião de expert).

Fonte: BADESCH *et al.*, 2007<sup>19</sup>.

Várias substâncias com propriedade vasodilatadora pulmonar têm sido utilizadas para a realização do TRP:

– ***Nifedipina***<sup>20</sup>

Usada por via sublingual ou oral, envolve riscos de complicações graves, como hipotensão sistêmica e óbito, além de apresentar meia vida entre 2 e 5 h. A disponibilidade de drogas mais seguras faz com que seu uso seja desaconselhado.

– ***Prostaciclina***<sup>21</sup>

Apresenta ação vasodilatadora pulmonar reconhecida e início de ação e meia vida de poucos minutos. Entretanto, tem custo elevado, não está disponível no Brasil e não tem superioridade comprovada em relação a outras drogas mais acessíveis.

– ***Sildenafil***

É um potente e seletivo inibidor da fosfodiesterase tipo 5 específica para o monofosfato de guanosina cíclico, abundante nos pulmões. A inibição da fosfodiesterase tipo 5 impede a degradação de monofosfato de guanosina cíclico, que é um mensageiro intracelular do óxido nítrico, com conseqüente vasodilatação pulmonar. O sildenafil tem sido utilizado para tratamento da HAP de diversas causas, incluindo crise de HP<sup>22-24</sup>. O uso venoso em forma contínua dessa droga poderia ser uma boa opção para TRP, mas tal apresentação não está disponível no mercado, havendo ainda poucos trabalhos publicados relatando seu emprego em humanos<sup>23,24</sup>.

– ***Oxigênio a 100%***<sup>25</sup>

Há vários anos tem sido utilizado para a realização do TRP, principalmente nas cardiopatias congênitas (CC). Apresenta vantagem de estar disponível em todo serviço de hemodinâmica, ser de fácil administração e quase sem efeitos colaterais. A sua ação em outras formas de HAP não está bem definida, não devendo ser a primeira opção.

– ***Óxido nítrico inalado (ONi)***<sup>26-28</sup>

O ONi apresenta ação vasodilatadora pulmonar seletiva e de curta duração (< 10s) e é praticamente isento de efeitos colaterais, sendo considerado atualmente a substância de escolha para a realização dos TRP. A dose utilizada varia de 5 a 80 partículas por milhão (ppm). O ONi é usado por via inalatória, com a fonte acoplada a tubo endotraqueal, cânula laríngea ou máscara facial, sendo a última a forma mais utilizada em adultos.

– ***Adenosina***

Usada para o tratamento de taquicardias supraventriculares, tem ação vasodilatadora pulmonar conhecida<sup>29-31</sup>. O seu uso em infusão contínua para o tratamento de crises de hipertensão pulmonar tem sido feito com bons resultados<sup>32-34</sup>. A adenosina apresenta as

vantagens de estar disponível em todo serviço de hemodinâmica e de emergência hospitalar, de ser armazenada em ampolas de 2 ml, podendo ser facilmente transportada, e, como o ONi, de ter meia vida muito curta (menor que 10 segundos). As diretrizes para o tratamento da HAP<sup>18,35</sup> incluem a adenosina como opção para a realização dos TRP, mas as doses empregadas são muito variadas. Não foram encontrados, em pesquisa feita no MEDLINE até dezembro de 2009, estudos comparando adenosina e óxido nítrico (considerado atualmente o padrão ouro) para a realização dos TRP. A importância do resultado desses testes para a programação do tratamento exige que sejam usadas drogas com eficácia semelhante à do óxido nítrico. Essas duas substâncias motivaram a realização deste estudo, em que a infusão contínua de adenosina foi comparada com o ONi para a realização de TRP.

## **2 OBJETIVO**

Comparar a eficácia da adenosina em infusão contínua em artéria pulmonar com o uso de óxido nítrico inalado para a avaliação da vasorreatividade pulmonar em pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar.

### **3 METODOLOGIA: ESTUDO TRANSVERSAL AUTOPAREADO**

#### **3.1 Seleção dos pacientes**

Os sujeitos que participaram deste estudo foram recrutados entre pacientes com diagnóstico de HP encaminhados ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, para realização de TRP no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2007. Foram incluídos os pacientes que concordaram em participar do estudo, após assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, ANEXO A), independentemente da idade. A inclusão de pacientes com idade inferior a 18 anos deu-se mediante a assinatura do TCLE pelo seu responsável legal ou, quando possível, pelo próprio paciente. Gravidez e contraindicação para realização do cateterismo foram consideradas critérios de exclusão. A amostra calculada para o estudo foi de 39 pacientes consecutivos. Todos os pacientes que participaram do estudo vieram encaminhados das respectivas clínicas, com o diagnóstico de hipertensão pulmonar baseado na medida da pressão sistólica em artéria pulmonar estimada pelo ecocardiograma. A pressão pulmonar sistólica foi estimada pelo ecocardiograma Doppler, com base na velocidade de regurgitação da valva tricúspide (V) multiplicada pela constante 4 e acrescida da pressão do átrio direito (AD), de acordo com a equação de Bernoulli ( $4V^2$ ), traduzindo a medida do gradiente entre VD/AD, e, para se obter a PP, adicionando-se a PAD. O diagnóstico etiológico da HP foi baseado em exames complementares que incluíram ecocardiograma, cintilografia pulmonar, tomografia computadorizada do tórax e pesquisa de colagenoses, trombofilia, SIDA e anemia falciforme, e, em casos de suspeita de esquistossomose, foram realizados ultrassom abdominal, endoscopia digestiva alta, exame parasitológico de fezes e/ou biópsia retal. A hipertensão arterial pulmonar foi aceita como idiopática após a realização de extensa propedêutica, incluindo o cateterismo cardíaco, e na presença dos critérios de HAP (pressão média  $\geq$  25 mmHg e pressão capilar pulmonar  $\leq$  15 mmHg). Todos os pacientes encaminhados preencheram os critérios de inclusão.



### 3.2 Técnica

O cateterismo cardíaco foi realizado de forma consecutiva sob leve sedação em 36 e sob anestesia geral em três pacientes. Foram monitorizadas as pressões na artéria pulmonar (AP), em átrio direito, na aorta e, na presença de forame oval permeável (FOP), em átrio esquerdo (AE). Na ausência de FOP mediu-se a pressão capilar pulmonar com cateter de Swan-Ganz ou a pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (VE). Quando não se conseguiu uma boa curva da pressão capilar ou da pressão diastólica final de VE, a pressão do AE foi medida por via retrógrada (FIG. 1). O débito cardíaco foi calculado pelo método de Fick, com estimativa do consumo de oxigênio. Cálculos dos índices das resistências arteriolares pulmonar e sistêmica foram realizados no estado basal e após o uso de ONi e de adenosina em infusão contínua em AP (FIG. 2), alternadamente. Aguardava-se o retorno das medidas para os níveis basais antes de se iniciar o uso da outra substância. Foi definido por sorteio que os pacientes ímpares iniciariam o teste com ON e os pares com adenosina. ONi foi administrado por máscara facial em 33 (FIG. 3) e por tubo endotraqueal em três pacientes. A pressão arterial sistêmica foi monitorizada por inserção de cateter na artéria femoral. A adenosina (Adenocard-Libbs Farmacêutica Ltda.) foi retirada dos mesmos lotes que estavam sendo utilizados para o tratamento de arritmia cardíaca e durante estudo eletrofisiológico, com comprovada ação farmacológica, e sua infusão foi feita após a recuperação dos parâmetros para os níveis de base. Independente da etapa do teste, as medidas só foram realizadas com pH dentro dos limites normais, pCO<sub>2</sub> menor que 45 mmHg, temperatura do corpo entre 36 e 37°C e pressão sistêmica sem diferença maior que 10% dos valores basais de cada paciente.

O ONi foi administrado na dose de 10 ppm, aumentando-se 10 ppm a cada 5 minutos até resposta positiva ou até se atingir 80 ppm. A adenosina foi iniciada com 50 µg/kg/min, aumentando-se 50 µg/kg/min a cada 5 minutos até se atingir 500 µg/kg/min ou resposta positiva, ou até surgirem efeitos colaterais que impedissem a continuação da prova. Dois cateteres foram colocados na artéria pulmonar: um para monitorização da PP e outro para infusão de adenosina. O débito cardíaco sistêmico e o pulmonar foram calculados pelo método de Fick, estimando-se o consumo de oxigênio. Após o cateterismo, os pacientes foram mantidos em observação hospitalar por 24 horas. Foram consideradas respostas positivas aos TRP uma diminuição da pressão arterial pulmonar média em pelo menos 10 mmHg, chegando esta a um valor final menor que 40 mmHg, associada com manutenção ou melhora do débito sistêmico, e, para os pacientes sem cardiopatia<sup>19,35</sup>, um aumento da relação QP/QS maior que 1,8 associado a uma diminuição maior que 30% da relação RP/RS<sup>25,36</sup>. Revisão sobre realização e interpretação dos TRP pode ser consultada nos Anexos B e C.

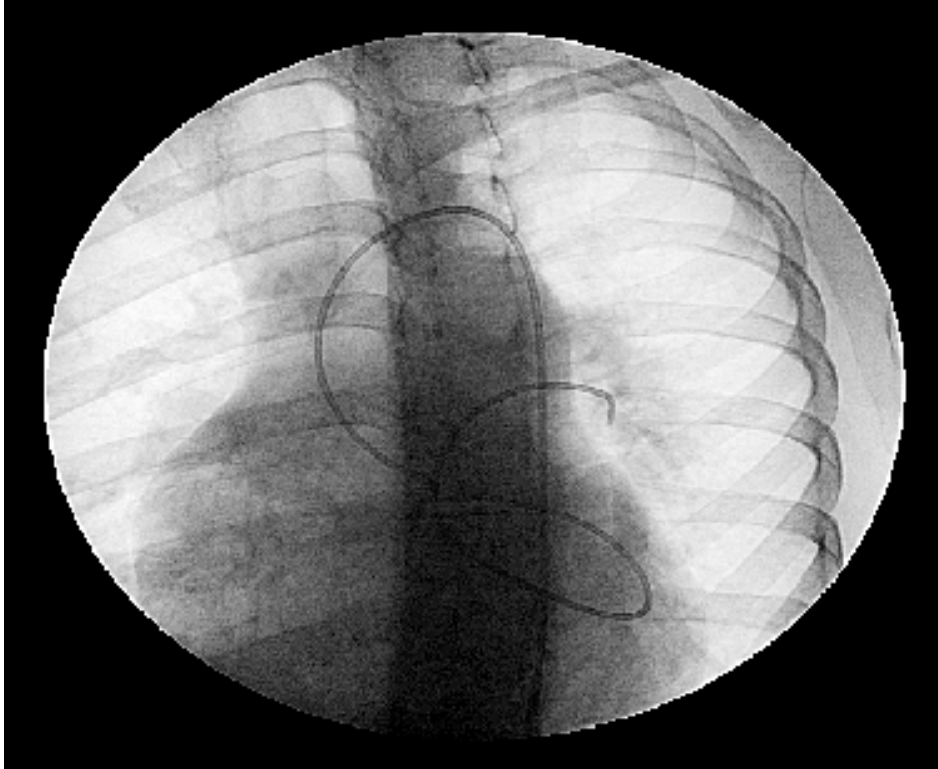


FIGURA 4 – Cateter em veia pulmonar esquerda por via retrógrada



FIGURA 5 – Dois cateteres em artéria pulmonar e outro na aorta

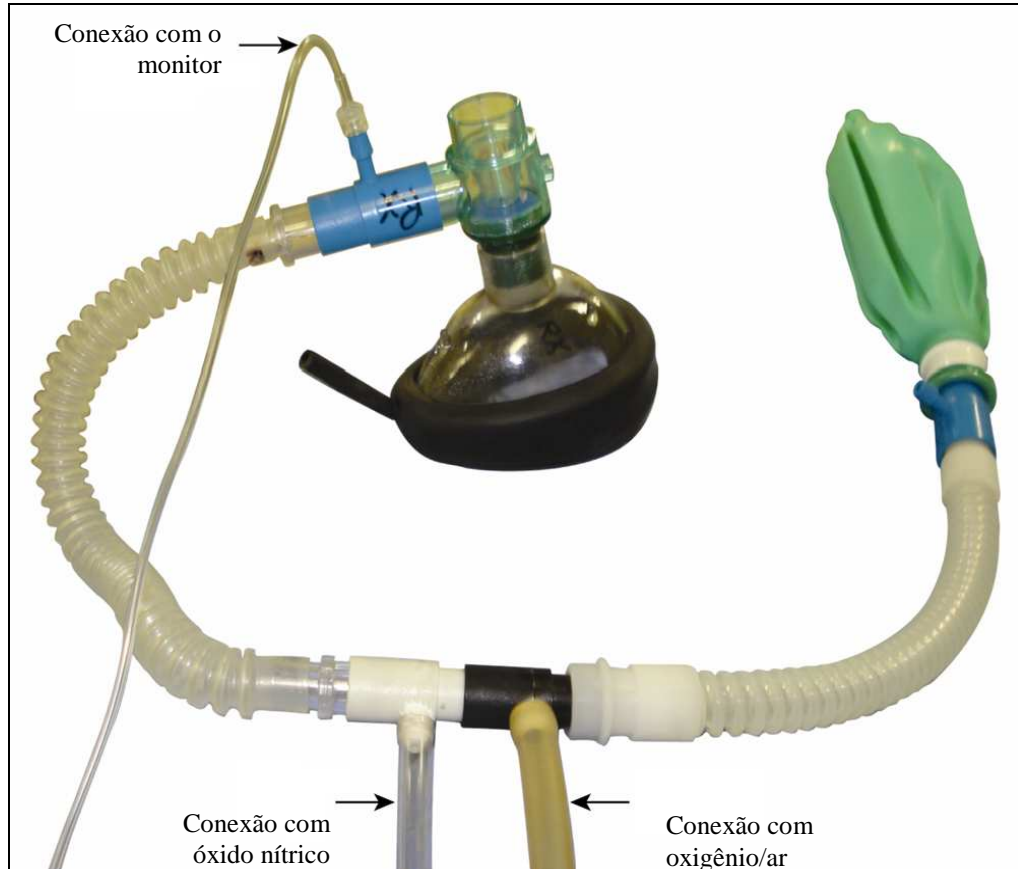


FIGURA 6 – Esquema para o uso do óxido nítrico por máscara

### 3.3 Tratamento estatístico dos dados<sup>37,38</sup>

Os dados foram analisados através de técnicas de estatística descritiva. O cálculo da amostra foi realizado utilizando-se o *software* Study Size v. 2.0.2 (Västra Frölunda, Sweden), aceitando-se que a sensibilidade da adenosina em relação à do óxido nítrico era de 98%, com 5% de erro no intervalo de 95% de confiança, encontrando-se um total de 30 pacientes. Após avaliação dos 20 primeiros pacientes sem resposta à adenosina, a amostra foi recalculada. Consideraram-se então amostras pareadas, esperando-se uma resposta de 2% à adenosina e de 20% ao óxido nítrico, com  $\alpha$  de 0,05%, sendo encontrados 39 pacientes.

Foram feitas comparação dos dados hemodinâmicos mensurados em estado basal e após as doses máximas de adenosina e de óxido nítrico (teste t de student para amostras pareadas) e comparação do resultado dos TRP com infusão contínua de adenosina e com ONi (teste de McNemar para amostras pareadas). Considerou-se significativa uma diferença com  $p < 0,05$ .

### **3.4 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, sem conflito de interesses (Parecer nº 251/06, Anexo D).

## 4 RESULTADOS

Estudaram-se 39 pacientes (TAB. 2) com idade entre 2 e 69 anos (mediana = 44 anos), sendo 82% deles do sexo feminino (GRAF. 1). De acordo com a classificação da WHO<sup>7</sup>, 20 (51,3%) pacientes estavam em classe funcional III; 15 (38,5%), em classe funcional II; e quatro (10,2%), em classe funcional IV. A pressão capilar pulmonar foi medida, através de cateter de Swan Ganz, em 31 pacientes; a pressão em átrio esquerdo, em quatro; a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo como estimativa da pressão capilar pulmonar, em três; e a pressão retrógrada em átrio esquerdo, em um paciente.

TABELA 2  
Características dos pacientes quanto a idade e peso, e doses de ONi e adenosina empregadas na realização dos testes de vasorreatividade pulmonar

Características	Idade (anos)	Peso (kg)	Dose de ONi (ppm)	Dose de adenosina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
Média (mediana)	40,4 (44)	58,9	71,5	301,3
Desvio padrão	16,3	17,0	20,7	176,4
Mínimo(a)	2	7	10	50
Máximo(a)	69	100	80	500

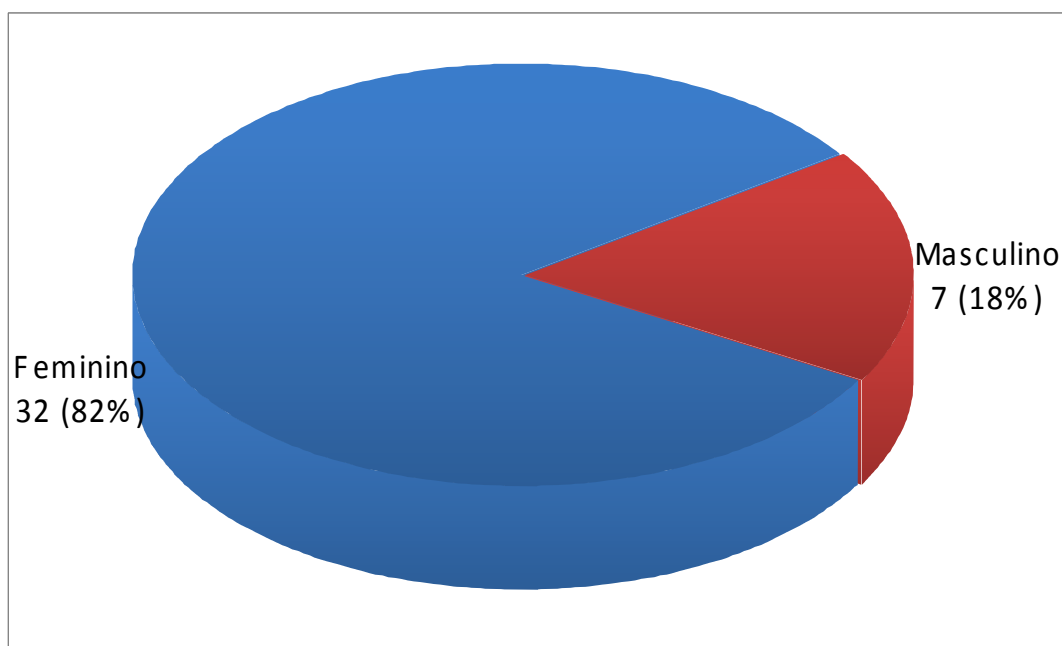


GRÁFICO 1 – Distribuição, por sexo, dos pacientes incluídos no estudo

A hipertensão pulmonar foi classificada, de acordo com a etiologia, em idiopática em 26 pacientes (67%) e associada a outras doenças em 13 pacientes (33%), conforme mostra a TAB. 3, e, de acordo com a gravidade, em leve em 8 pacientes (20,5%), moderada em 13 pacientes (33,3%) e grave em 18 pacientes (46,2%).

TABELA 3  
Distribuição dos pacientes de acordo com o diagnóstico etiológico da HAP

Diagnóstico	Frequência	Percentual (%)
Hipertensão arterial pulmonar idiopática	26	66,67
Esclerodermia	3	7,69
Esquistossomose	2	5,13
Tromboembolismo pulmonar	2	5,13
Comunicação interventricular (CIV)	2	5,13
Comunicação interatrial (CIA)	2	5,13
Átrio ventricular comum (AVC)	1	2,56
Sarcoidose	1	2,56
Total	39	100,00

Dos 39 indivíduos incluídos no estudo, seis (15,4%) apresentaram resposta positiva aos TRP com óxido nítrico e nenhum apresentou resposta à adenosina (teste de McNemar,  $p=0,047$ ) (TAB. 4). Quatro desses pacientes integravam o grupo dos 26 diagnosticados com HAPI (15,4%), e os outros dois, o grupo dos 13 pacientes com outras formas de HAP (15,4%). Entre os pacientes com resposta aos TRP, dois apresentaram-na com 10 ppm; um, com 20 ppm; um, com 30 ppm; e dois, com 40 ppm (TAB. 5). Nenhum paciente apresentou efeito colateral com o uso de ONi.

TABELA 4  
Análise comparativa entre ONi e adenosina, segundo a resposta obtida nos testes de vasorreatividade pulmonar

Resposta	Adenosina n (%) [IC]	Óxido nítrico n (%) [IC]
Positiva	0 (0) [0-7]	6 (15,4) [7-28]
Negativa	39 (100)	33 (84,6)
Total	39	39

-----

Teste de McNemar,  $p=0,047$

TABELA 5  
Doses de ONi utilizadas nos pacientes submetidos ao TRP

Dose de ONi (ppm)	Frequência	Percentual (%)
10	2	5,1
20	1	2,6
30	1	2,6
40	2	5,1
80	33	84,6
Total	39	100,0

Adenosina foi empregada em doses que variaram de 50 a 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , com dose média de 301  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Vinte e quatro pacientes (61,5%) não atingiram a dose máxima de 500  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (TAB. 6) devido a efeitos colaterais, sendo o broncoespasmo encontrado, isolado ou associado a outros sintomas, em 38% dos pacientes (GRAF. 2).

TABELA 6  
Doses de adenosina utilizadas nos pacientes submetidos ao TRP

Dose de adenosina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Frequência	Percentual (%)
50	4	10,3
100	3	7,7
150	5	12,8
200	8	20,5
300	2	5,1
400	2	5,1
500	15	38,5
Total	39	100,0

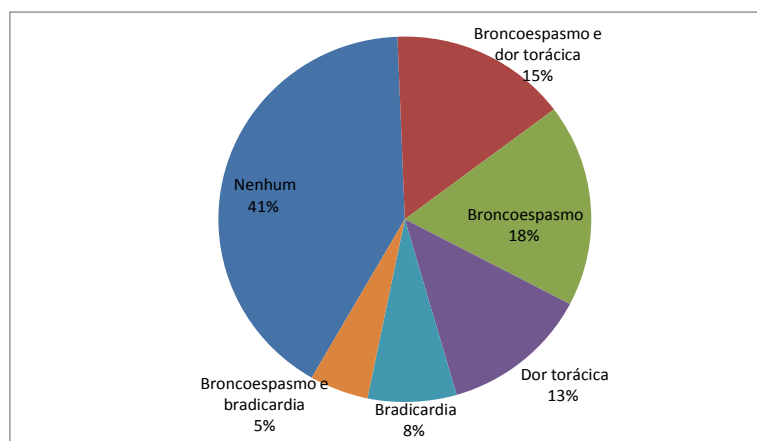


GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com os efeitos colaterais da adenosina

Os resultados dos parâmetros hemodinâmicos dos pacientes estudados são mostrados nas TAB. 7, 8 e 9. Observa-se que não houve diferença das medidas realizadas no estado basal e durante a infusão contínua de adenosina. Durante o uso de ONi, somente os seis pacientes com resposta ao TRP apresentaram diminuição das pressões e resistências pulmonares, preenchendo os critérios para resposta positiva.

Na TAB. 10 foram comparados os dados hemodinâmicos mensurados em estado basal e após as doses máximas de adenosina e de óxido nítrico nos 39 pacientes com HAP. Com o uso de óxido nítrico, quando comparado ao de adenosina, observaram-se aumento do índice cardíaco e diminuição das pressões pulmonares sistólica e média e do índice de resistência pulmonar, todos com significado estatístico.





TABELA 7  
Parâmetros hemodinâmicos dos 39 pacientes estudados no estado basal e após dose máxima de adenosina

PCT	Diagnóstico	PCP basal	PAD basal	IC basal	PPM basal	PSM basal	IRP basal	IRS basal	Resposta à adenosina	Dose máxima de adenosina	PCP dose máxima de adenosina	PAD dose máxima de adenosina	IC dose máxima de adenosina	PPM dose máxima de adenosina	PSM dose máxima de adenosina	IRP dose máxima de adenosina	IRS dose máxima de adenosina
1	CIV	12	9	3,00	55	57	1146	1280	N	500	12	9	3,0	55	58	1146	1306
2	CIA	10	10	3,50	76	73	1508	1440	N	500	14	10	3,5	76	70	1417	1371
3	AVC	4	2	4,50	52	54	853	924	N	400	4	4	4,5	48	50	782	817
4	HAPI	14	7	3,00	74	94	1600	2320	N	200	18	12	3,2	84	105	1650	2325
5	ED	7	6	3,90	46	100	800	1928	N	150	5	8	4,0	48	102	860	1880
6	ED	5	7	3,60	35	106	667	2200	N	300	5	8	3,6	35	108	667	2222
7	HAPI	4	5	2,60	35	82	954	2369	N	500	5	3	2,6	38	80	1015	2369
8	HAPI	10	10	3,20	40	72	750	1550	N	150	10	10	3,4	42	73	753	1482
9	HAPI	7	8	2,90	30	92	634	2317	N	500	6	8	2,9	30	90	662	2262
10	HAPI	10	16	2,10	59	84	1866	2590	N	100	12	16	2,0	62	80	2000	2560
11	HAPI	14	7	2,20	46	83	1164	2764	N	50	14	7	2,2	46	83	1164	2764
12	HAPI	4	2	2,70	56	100	1540	2904	N	200	4	2	2,6	58	100	1661	3015
13	ED	10	7	3,00	36	106	693	2640	N	50	10	5	3,0	40	110	800	2800
14	HAPI	12	16	1,90	80	83	2800	2821	N	500	8	16	2,0	80	80	2880	2560
15	TEP	10	15	2,50	80	80	2240	2080	N	150	10	14	2,6	85	82	2307	2092
16	HAPI	11	17	1,60	70	59	2950	2100	N	300	10	16	1,6	70	58	3000	2100
17	HAPI	14	10	3,60	62	125	1066	2556	N	500	14	8	3,6	60	110	1022	2226
18	HAPI	8	16	3,20	63	70	1375	1350	N	50	8	16	3,0	60	68	1386	1386
19	HAPI	10	10	2,00	65	70	2200	1600	N	150	8	10	2,0	68	70	2400	2400
20	HAPI	14	11	2,40	70	120	1867	3633	N	500	14	12	2,2	68	120	1964	3927
21	CIA	14	8	2,70	63	128	1452	3556	N	200	12	8	2,8	66	125	1543	3343
22	TEP	8	16	2,50	76	100	2176	2688	N	200	8	15	2,3	76	100	2365	2957
23	HAPI	14	14	2,20	71	100	2073	3127	N	500	14	14	2,2	70	100	2036	3127
24	ESQ	10	2	3,40	54	112	1035	2588	N	500	9	1	3,6	54	120	1000	2644
25	HAPI	12	10	2,30	57	83	1565	2539	N	50	12	10	2,3	55	83	1496	2539
26	HAPI	12	10	3,10	72	92	1677	2116	N	200	12	10	3,0	72	108	1600	2613
27	CIV	10	12	5,80	120	120	1517	1490	N	100	10	13	5,8	106	110	1324	1338
28	HAPI	11	8	2,80	54	61	1228	1514	N	500	14	12	2,6	58	67	1354	1692
29	HAPI	8	5	4,40	86	93	1418	1600	N	200	9	9	4,0	80	92	1420	1660
30	ESQ	12	15	2,56	63	80	1594	2031	N	200	12	18	2,4	78	75	2200	1900
31	HAPI	5	5	2,60	42	85	1138	2461	N	500	4	5	2,8	44	95	1143	2571
32	HAPI	10	7	2,80	51	83	1171	2171	N	500	10	5	2,8	51	83	1171	2229
33	HAPI	7	3	2,80	58	100	1457	2771	N	100	7	6	2,8	58	100	1457	2686
34	HAPI	14	7	3,10	53	94	1006	2245	N	500	14	6	3,0	53	95	1040	2373
35	HAPI	5	5	2,80	66	74	1743	1971	N	150	5	5	2,8	66	72	1743	1914
36	HAPI	7	5	3,20	80	73	1825	1700	N	500	9	5	3,0	80	70	1893	1733
37	HAPI	12	9	3,00	55	57	1147	1280	N	500	12	9	3,0	55	58	1146	1307
38	Sarcoidose	10	10	5,00	76	73	1056	1008	N	200	12	10	4,8	76	72	1067	1033
39	HAPI	4	12	4,50	52	55	853	764	N	400	4	15	4,8	48	52	733	617

Obs.: - A adenosina foi iniciada com a dose de 50 µg/kg/min em todos os pacientes.

- Unidades: pressão em mmHg; resistência em dyn/s/cm<sup>5</sup>; IC em l/min/m<sup>2</sup>.

- Abreviações: PCT = número do paciente; PCP = pressão capilar pulmonar; PAD = pressão do átrio direito; IC = índice cardíaco; PPM = pressão pulmonar média; PSM = pressão sistêmica média; IRP = índice de resistência pulmonar; IRS = índice de resistência sistêmica; ED = esclerodermia; TEP = tromboembolismo pulmonar; ESQ = esquistossomose; N = não.

TABELA 8  
Parâmetros hemodinâmicos dos 39 pacientes estudados no estado basal e após dose máxima de óxido nítrico

PCT	Diagnóstico	PCP basal	PAD basal	IC basal	PPM basal	PSM basal	IRP basal	IRS basal	Resposta ao óxido nítrico	Dose máxima de ON	PCP dose máxima de ON	PAD dose máxima de ON	IC dose máxima de ON	PPM dose máxima de ON	PSM dose máxima de ON	IRP dose máxima de ON	IRS dose máxima de ON
1	CIV	12	9	3,00	55	57	1146	1280	N	80	12	9	3,2	55	57	1075	1200
2	CIA	10	10	3,50	76	73	1508	1050	N	80	13	10	4,0	76	74	1260	1280
3	AVC	4	2	4,50	52	54	853	924	Sim	30	12	10	<b>11,0*</b>	47	59	255	910
4	HAPI	14	7	3,00	74	94	1600	2320	N	80	14	8	3,0	74	94	1600	2293
5	ED	7	6	3,90	46	100	800	1928	N	80	5	4	3,9	48	103	882	2031
6	ED	5	7	3,60	35	106	667	2200	N	80	5	7	3,6	35	108	631	2126
7	HAPI	4	5	2,60	35	82	954	2369	Sim	10	8	3	3,2	<b>23</b>	82	375	1975
8	HAPI	10	10	3,20	40	72	750	1550	Sim	10	10	10	3,6	<b>28</b>	72	400	1378
9	HAPI	7	8	2,90	30	92	634	2317	N	80	6	8	3,2	30	90	600	2050
10	HAPI	10	16	2,10	59	84	1866	2590	N	80	10	16	2,0	60	80	2000	2560
11	HAPI	14	7	2,20	46	83	1160	2764	Sim	40	13	7	2,8	<b>33</b>	83	571	2171
12	HAPI	4	2	2,70	56	100	1540	2904	N	80	4	2	2,7	58	95	1600	2756
13	ED	10	7	3,00	36	106	693	2640	Sim	40	10	6	3,2	<b>24</b>	103	300	2425
14	HAPI	12	16	1,90	80	83	2800	2821	N	80	8	16	2,1	80	80	2743	2438
15	TEP	10	15	2,50	80	80	2240	2080	N	80	9	14	2,6	85	82	2338	2092
16	HAPI	11	17	1,60	70	59	2950	2100	N	80	11	16	1,6	70	60	2950	2200
17	HAPI	14	10	3,60	62	125	1066	2556	N	80	14	9	3,8	58	118	926	2295
18	HAPI	8	16	3,20	63	70	1375	1350	N	80	8	15	3,0	64	68	1493	1413
19	HAPI	10	10	2,00	65	70	2200	1600	N	80	8	10	2,0	66	70	2320	2400
20	HAPI	14	11	2,40	70	120	1867	3633	N	80	15	11	2,2	68	122	1927	4036
21	CIA	14	8	2,70	63	128	1452	3556	N	80	12	8	2,8	62	126	1429	3371
22	TEP	8	16	2,50	76	100	2176	2688	N	80	10	15	2,4	78	100	2267	2833
23	HAPI	14	14	2,20	71	100	2073	3127	N	80	14	14	2,2	70	103	2036	3237
24	ESQ	10	2	3,40	54	112	1035	2588	N	80	10	2	3,5	56	118	1051	2651
25	HAPI	12	10	2,30	57	83	1565	2539	N	20	12	10	3,9	40	85	574	1538
26	HAPI	12	10	3,10	72	92	1677	2116	N	80	12	8	3,2	64	115	1300	2675
27	CIV	10	12	5,80	120	120	1517	1490	N	80	10	13	5,4	110	110	1481	1437
28	HAPI	11	8	2,80	54	61	1228	1514	N	80	12	6	2,6	57	80	1385	2277
29	HAPI	8	5	4,40	86	93	1418	1600	N	80	9	9	4,4	73	104	1164	1727
30	ESQ	12	15	2,56	63	80	1594	2031	N	80	10	15	2,6	63	82	1631	2062
31	HAPI	5	5	2,60	42	85	1138	2461	N	80	5	6	2,6	37	75	985	2123
32	HAPI	10	7	2,80	51	83	1171	2171	N	80	10	7	2,8	51	83	1171	2171
33	HAPI	7	3	2,80	58	100	1457	2771	N	80	7	6	2,8	55	109	1371	2943
34	HAPI	14	7	3,10	53	94	1006	2245	N	80	14	7	3,4	54	102	941	2235
35	HAPI	5	5	2,80	66	74	1743	1971	N	80	5	5	3,1	63	70	1497	1677
36	HAPI	7	5	3,20	80	73	1825	1700	N	80	9	5	3,2	80	70	1775	1625
37	HAPI	12	9	3,00	55	57	1147	1280	N	80	12	9	3,2	55	57	1075	1200
38	Sarcoidose	10	10	5,00	76	73	1056	1008	N	80	14	10	5,3	76	74	785	966
39	HAPI	4	12	4,50	52	55	853	764	Sim	20	6	10	5,5	<b>35</b>	60	422	727

Obs.: - O óxido nítrico (ON) foi iniciado com a dose de 10 ppm em todos os pacientes. / \* QP (QP/QS=2).

- Unidades: pressão em mmHg; resistência em dyn/s/cm<sup>5</sup>; IC em l/min/m<sup>2</sup>.

- Abreviações: PCT = número do paciente; PCP = pressão capilar pulmonar; PAD = pressão do átrio direito; IC = índice cardíaco; PPM = pressão pulmonar média; PSM = pressão sistêmica média; IRP = índice de resistência pulmonar; IRS = índice de resistência sistêmica; ED = esclerodermia; TEP = tromboembolismo pulmonar; ESQ = esquistossomose; N = não.

TABELA 9

Parâmetros hemodinâmicos dos pacientes com cardiopatias congênitas submetidos ao teste de vasorreatividade com adenosina e com óxido nítrico (ON)

PCT	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	QP/QS basal	PPM basal	PSM basal	RP/RS basal	Resposta à adenosina	Resposta ao ON (PPM)	Resposta ao ON (PSM)	Resposta ao ON (QP/QS)	Resposta ao ON (RP/RS)
1	F	4	CIV	1	55	57	0,89	NÃO	55	57	1	0,89
2	F	58	CIA	0,69	76	73	1,40	NÃO	76	74	0,75	1,30
3	M	31	CIV	0,80	120	120	1,20	NÃO	120	120	0,80	1,20
4	F	4	AVC	0,93	52	54	1	NÃO	47	59	<b>2 (sim)</b>	<b>0,28</b>
5	F	65	CIA	1,0	63	128	0,41	NÃO	62	126	1,0	0,42

Obs.: – O óxido nítrico (ON) foi iniciado com a dose de 10 ppm, e a adenosina, com a dose de 50µg/kg/min.

– Unidades: pressão em mmHg; resistência em dyn/s/cm<sup>5</sup>; IC em l/min/m<sup>2</sup>.

– Abreviações: PCT = número do paciente; QP = débito pulmonar; QS = débito sistêmico; PPM = pressão pulmonar média; PSM = pressão sistêmica média; RP = resistência pulmonar; RS = resistência sistêmica.

TABELA 10

Comparação entre os parâmetros hemodinâmicos dos 39 pacientes estudados no estado basal e após dose máxima de adenosina e de óxido nítrico

Parâmetros	Adenosina			Óxido nítrico			Comparação p
	Basal	Dose máxima	p	Basal	Dose máxima	p	
Pressão capilar pulmonar	9.7 ± 3.3	9.7 ± 3.6	0.809	9.6 ± 3.2	9.9 ± 3.0	0.302	0.460
Pressão de átrio direito	9.1 ± 4.2	9.5 ± 4.4	0.139	8.6 ± 4.4	9.1 ± 3.9	0.122	0.786
Índice cardíaco	3.1 ± 0.9	3.0 ± 0.9	0.096	3.1 ± 0.9	3.4 ± 1.5	0.069	<b>0.038</b>
Pressão sistêmica sistólica	122.3 ± 28.1	119.4 ± 26.8	0.089	121.4 ± 29.9	120.0 ± 25.4	0.377	0.296
Pressão sistêmica média	87.0 ± 19.8	86.5 ± 20.0	0.636	86.5 ± 19.7	87.8 ± 19.7	0.220	0.133
Índice de resistência sistêmica	2140.1 ± 704.8	2139.6 ± 724.7	0.986	2130.3 ± 684.1	2091.1 ± 715.4	0.389	0.416
Pressão pulmonar sistólica	94.6 ± 26.1	96.5 ± 26.4	0.141	95.3 ± 27.1	91.1 ± 27.1	<b>0.008</b>	<b>0.001</b>
Pressão pulmonar média	61.1 ± 17.1	61.5 ± 16.2	0.543	61.0 ± 17.2	58.0 ± 18.7	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>
Índice de resistência pulmonar	1474.3 ± 561.5	1489.8 ± 595.5	0.695	1447.1 ± 557.6	1319.1 ± 669.3	<b>0.002</b>	<b>0.006</b>

Obs.: – Os valores são referentes às médias ± desvio padrão.

– Unidades: pressões em mmHg; frequência cardíaca em batimentos/minuto; índice cardíaco em l/min/m<sup>2</sup>; índice de resistência em dyn.s.cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>.

– p-valores são referentes às comparações entre as medidas das doses máximas das substâncias empregadas no estado basal e durante o uso de cada vasodilatador (última coluna), sempre usando o teste t student pareado.

## 5 DISCUSSÃO

A adenosina, um produto intermediário do metabolismo do trifosfato de adenosina, apresenta propriedades vasodilatadoras potentes. Atua através da estimulação de receptores A<sub>2</sub> do endotélio e da musculatura lisa vascular, provocando relaxamento destes por aumento do monofosfato cíclico de adenosina. Apesar dos relatos de efeito vasodilatador pronunciado da adenosina em pacientes com HAP, os resultados do presente estudo mostraram que, na amostra de 39 pacientes com HAP de diversas causas, nenhum apresentou resposta positiva aos TRP realizados com infusão contínua dessa medicação na artéria pulmonar, embora 24 (61,5%) deles tenham apresentado efeitos colaterais a ela. Deve ser ressaltado que seis (15,4%) pacientes apresentaram resposta positiva aos TRP realizados com ONi.

A comparação dos dados hemodinâmicos no estado basal e após o uso de ONi com os obtidos com o emprego de adenosina durante a realização dos TRP mostrou que, com aquele, houve aumento do índice cardíaco e diminuição das pressões pulmonar sistólica e média e do índice de resistência pulmonar estatisticamente significativos.

Esses resultados contrastam com os obtidos por Schrader *et al.*<sup>30</sup>, que utilizaram adenosina em infusão contínua em veia periférica em 15 pacientes com HAP (11 com HAPI, 2 com HAP secundária a cirrose hepática e 2 com HAP associada a colagenose). A dose inicial da infusão empregada pelos autores foi de 50 µg/kg/min, com aumento de 50 µg/kg/min a intervalos de 2 minutos, até a dose de 500 µg/kg/min ou o aparecimento de efeitos colaterais antes de se atingir a dose máxima. Observando diminuição de 2,4% da pressão pulmonar média, de 37% da resistência vascular pulmonar (RVP) e de 40% da resistência vascular sistêmica (RVS), eles concluíram que a adenosina é um efetivo vasodilatador pulmonar e que poderia ser uma boa opção para a realização dos TRP. Entretanto, nenhum dos indivíduos estudados naquela casuística preencheria os critérios atualmente recomendados para positividade dos TRP em pacientes com HAP não relacionada a cardiopatias, quais sejam, diminuição da pressão pulmonar média (PPM) maior que 10 mmHg, com um valor final desta inferior a 40 mmHg, associada a melhora ou manutenção do débito cardíaco<sup>18,35</sup>. Para exemplificar, consideremos um paciente com HAP leve e PPM de 30 mmHg: para que os critérios de boa resposta aos TRP fossem atendidos, seria necessária uma queda superior a 30%; ou, no caso de um paciente portador de HAP moderada ou grave, para que o valor final da PPM fosse inferior a 40 mmHg, a diminuição dessa pressão deveria ser maior que 25% – e não apenas de 2,4%, conforme relatado no trabalho.

Morgan *et al.*<sup>39</sup> utilizaram infusão de adenosina em artéria pulmonar em sete pacientes com HAPI, até a dose máxima de 50 µg/kg/min por 10 minutos, obtendo uma diminuição média da PP de 8,3% e da relação RP/RS de 10,5%, parâmetros esses por eles considerados como boa resposta. Entretanto, analisando-se os valores basais desses sete pacientes, verifica-se que em nenhum deles a PPM atingiu valor final abaixo de 40 mmHg associado a uma diminuição maior que 10 mmHg, ou seja, seus resultados não seriam considerados como TRP positivo pelos critérios atuais. No final dos anos 1980, Paidas *et al.*<sup>33,34</sup>, em trabalho experimental em animais, mostraram a eficácia da adenosina em diminuir a HAP induzida por hipóxia. Posteriormente, principalmente na última década do século passado, foram realizadas várias pesquisas utilizando a adenosina para o tratamento da HAP. Konduri *et al.*<sup>40</sup> compararam o uso de infusão contínua de adenosina, na dose de 24 a 50 µg/kg/min, com infusão de soro fisiológico, durante 24 horas, em 18 neonatos com hipertensão pulmonar persistente: o grupo tratado com adenosina apresentou aumento da PO<sub>2</sub> de 69±19 para 94±15 mmHg, enquanto no grupo placebo não houve diferença em relação aos níveis de base. Fullerton *et al.*<sup>32</sup>, obtendo boa resposta com o emprego de adenosina em infusão contínua em dois pacientes com crise de hipertensão pulmonar, sugeriram que sua utilização poderia contribuir para diminuir a PP em casos com essa condição. Em outro trabalho, Fullerton *et al.*<sup>41</sup> utilizaram adenosina, na dose de 50 µg/kg/min, em 10 pacientes com HAP, imediatamente após a saída da circulação extracorpórea. Observando que a pressão e a resistência pulmonares foram mais baixas durante a infusão de adenosina, sugeriram o emprego da droga como vasodilatador pulmonar seletivo no pós-operatório de cirurgia cardíaca para diminuir a pós-carga do ventrículo direito. Entretanto, não sendo os níveis da pressão pulmonar média basal desses pacientes (23±1 mmHg) suficientes para caracterizar presença de HP, não é possível compará-los com pacientes portadores de HAP. Franklin *et al.*<sup>42</sup> utilizaram adenosina, em associação ao óxido nítrico, em nove neonatos com hipertensão pulmonar persistente; como seis deles apresentaram melhora da PO<sub>2</sub>, os autores concluíram que a adenosina potencializou os efeitos vasodilatadores do ONi.

Constata-se, portanto, que a avaliação da resposta vasodilatadora pulmonar com o uso da adenosina foi feita, na maior parte dos casos, em pacientes com crise de hipertensão pulmonar. Nesses pacientes, o primeiro objetivo do tratamento é manter a pressão pulmonar menor que a pressão sistêmica e simultaneamente melhorar a saturação sistêmica de oxigênio, na expectativa de que o aumento da PP seja transitório. Por esse motivo, não se aplicam para eles os mesmos critérios de positividade dos TRP estabelecidos para pacientes com HAP crônica.

Em conclusão, podemos afirmar que os artigos relatando resultados positivos com uso da adenosina para diminuição da PP referem-se, em sua grande maioria, ao tratamento de crises de hipertensão pulmonar, cujos critérios de resposta são diferentes dos aplicados para a realização dos TRP. Nos estudos que avaliaram a resposta aguda da PP à adenosina, os resultados considerados positivos também não preenchem os critérios para tanto atualmente estabelecidos. Entre tais artigos inclui-se o publicado por Schrader *et al.*<sup>30</sup>, citado como referência em diretrizes internacionais<sup>19,35,43</sup> e nas diretrizes brasileiras para o manejo da HAP<sup>14</sup>. Constata-se, portanto, que a inclusão da adenosina como droga para realização dos TRP nas diretrizes e consensos foi feita com baixo nível de evidência.

A conhecida ação vasodilatadora pulmonar da adenosina, sua meia vida curta e sua disponibilidade em quase todos os hospitais despertaram nosso interesse por seu emprego na realização dos TRP. Entretanto, como o número de pacientes que respondem aos TRP é pequeno (menos que 20%), a identificação deles deve ser feita com muito rigor, adotando-se as melhores opções medicamentosas disponíveis para a realização dos testes em questão, devido às implicações terapêuticas. O ONi é o padrão ouro atualmente, e qualquer outra medicação deveria ter ação equivalente à dele para ser utilizada na realização desses testes. Apesar da ação vasodilatadora pulmonar da adenosina, não foram encontrados, em pesquisa por nós feita no MEDLINE até dezembro de 2009, trabalhos que analisassem a resposta dos TRP à adenosina de acordo com as recomendações atuais nem que comparassem o emprego dessa substância com o do ONi para realização desses testes.

No presente trabalho, em que a adenosina e o ONi foram usados alternadamente em estudo autopareado, 6/39 pacientes apresentaram resposta ao ONi e nenhum deles apresentou resposta com adenosina. Além disso, em 24 (61,5%) dos 39 pacientes não foi possível alcançar a dose máxima (500 µg/kg/min) de adenosina devido a efeitos colaterais. De acordo com esses resultados, a adenosina não deve ser usada para a realização dos TRP.

## **6 CONCLUSÕES**

A administração de adenosina preconizada pelas diretrizes para a realização dos TRP no planejamento do tratamento da hipertensão pulmonar não apresentou resposta nos 39 pacientes estudados, enquanto seis deles apresentaram resposta ao óxido nítrico inalado.

Esses resultados não recomendam a utilização de adenosina para realização dos testes de vasorreatividade pulmonar (TRP).



## REFERÊNCIAS<sup>(\*)</sup>

- 1) Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1655-65.
- 2) McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:S14-34.
- 3) Hoeper MM. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(4):369-75.
- 4) Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114(17):1883-91.
- 5) Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iosifescu V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
- 6) Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 2003;36(9368):1533-44.
- 7) Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S5-12.
- 8) Stewart S. Disease background and epidemiology of pulmonary hypertension. In: Stewart S, editor. *Pulmonary arterial hypertension*. London: Taylor & Francis; 2005. p. 4-10.
- 9) Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary. In: World Health Organisation. *Proceedings of the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension* [Internet]; 1998 Sep 6-10; Evian, France. [S.l.: s.n.]; 1998. [cited 2003 Nov 12]. Available from: <<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>>.
- 10) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
- 11) Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114:787-92.
- 12) Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580-7.
- 13) Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. Effect of long-term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J*. 1986;55:385-90.

---

<sup>(\*)</sup> As referências aqui listadas seguem as normas internacionais recomendadas por: ICMJE – INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*. Vancouver: ICMJE, 2009. Disponível em: <<http://www.icmje.org>>. Acesso em: 18 nov. 2009.

- 14) British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by The British Thoracic Society and by The British Society of Rheumatology. Recommendation on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001;86(Suppl):i1-13.
- 15) Rubin LJ. Calcium channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1985;88(Suppl 4):S257-60.
- 16) Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med*. 1992;327(2):76-81.
- 17) Mehta S. Drug therapy for pulmonary arterial hypertension: what's on the menu today? *Chest*. 2003;124:2045-9.
- 18) Souza R. Diretrizes brasileiras para manejo da hipertensão pulmonar: avaliação hemodinâmica da hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl 2):S9-123.
- 19) Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(6):1917-28.
- 20) Kreiner G, Siostrzonek P, Heinz G, Pabinger I, Roden M, Gossinger H. Drug-testing in patient with pulmonary hypertension of unknown cause. *Eur Heart J*. 1992;13(6):776-80.
- 21) Jolliet P, Bulpa P, Thorens JB, Ritz M, Chevrolet JC. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension. *Thorax*. 1997;52(4):369-72.
- 22) Oliveira EC, Oliveira AMLS, Amaral CFS, Oliveira JS, Miranda ME, Pontes AK. Uso de Sildenafil® para facilitar a retirada de óxido nítrico inalado em pós-operatório de hérnia diafragmática. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2005;17(1):60-2.
- 23) Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med*. 2002;165(8):1098-102.
- 24) Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomized trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):1996-2003.
- 25) Rudolf AM. Functional assessment. In: Rudolf AM, editor. *Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations*. New York: Futura; 2001. chap. 2, p. 45-84.
- 26) Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation*. 2004;109(25):3106-11.
- 27) Azeka E, Auler JOC, Kajita L, Alliman AC, Franchini Ramires JA, Ebaid M. Effects of low doses of inhaled nitric oxide combined with oxygen for evaluation of pulmonary vascular reactivity in patients with pulmonary hypertension. *Pediatric Cardiol*. 2002;23(1):20-6.
- 28) Jiang BH, Maruyama J, Yokochi A, Amano H, Mitani Y, Maruyama K. Correlation of inhaled nitric oxide induced reduction of pulmonary hypertension and vascular changes. *Eur Respir J*. 2002;20(1):52-8.

- 29) Reeves JT, Groves BM, Weir EK. Adenosine and selective reduction of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1991;84(3):1437-9.
- 30) Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Vestal RE, Rich S. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(5):1060-4.
- 31) Souza R, Amato MBP, Demarzo SE, Deheinzelin D, Barbas CSV, Caruso P, et al. Ação da adenosina na circulação pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar primária. *J Bras Pneumol*. 2005;31(1):20-4.
- 32) Fullerton DA, Jaggars J, Jones SD, Brown JM, McIntyre RC Jr. Adenosine for refractory pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1996;62(3):874-7.
- 33) Paidas CN, Dudgeon DL, Haller JA Jr, Clemens MG. Adenosine triphosphate: a potential therapy for hypoxic pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg*. 1988;23(12):1154-60.
- 34) Paidas CN, Dudgeon DL, Haller JA Jr, Clemens MG. Adenosine triphosphate (ATP) treatment for hypoxic pulmonary hypertension: comparison of dose dependence in pulmonary and renal circulations. *J Surg Res*. 1989;46(4):374-9.
- 35) Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(16):S35-62.
- 36) Kirklin/Barrott Boyes. Ventricular septal defect. In: Kirklin/Barrott Boyes, editors. *Cardiac surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. vol. 1, chap. 21, p. 850-909.
- 37) Sahai H, Kurshid A. Formulae and tables for the determination of sample sizes and power in clinical trials for testing differences in proportions for the two-sample design: a review. *Statistics in Medicine*. 1996;15(1):1-21.
- 38) Campbell MJ, Julious SA, Altman DG. Estimating sample sizes for binary, ordered categorical, and continuous outcomes in two group comparisons. *Br Med J*. 1995;311(7013):1145-8.
- 39) Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJD, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1991;84(3):1145-9.
- 40) Konduri GG, Garcia GC, Kazzi NJ, Shankaran S. Adenosine infusion improves oxygenation in term infants with respiratory failure. *Pediatrics*. 1996;97(3):295-300.
- 41) Fullerton DA, Kirson LE, Jones SD, McIntyre RC. Adenosine is a selective pulmonary vasodilator in cardiac surgery patients. *Chest*. 1996;109(1):41-6.
- 42) Franklin NgC, Vaidya M, Pierce C, Petros A. Adenosine infusion for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatric Crit Care Med*. 2004;5(1):10-3.
- 43) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94.

## ANEXO A

### Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG  
Departamento de Clínica Médica

1. Pesquisadores:

- Orientador: Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral, professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).  
Telefone de contato: (31)3248-9617.
- Doutorando: Dr. Edmundo Clarindo Oliveira, cardiologista pediátrico do Hospital das Clínicas da UFMG; chefe dos serviços de cardiologia pediátrica do Hospital Vera Cruz de Belo Horizonte e do Centro Geral de Pediatria da FHEMIG; hemodinamicista do Hospital Vera Cruz e do Hospital das Clínicas da UFMG.  
Telefones de contato: (31)3283-4092 ou (31)9132-2832.

2. Título do projeto de pesquisa:

“Estudo comparativo entre óxido nítrico inalado e adenosina para a avaliação da reatividade pulmonar”.

3. Justificativa:

O aumento da pressão pulmonar é chamado de hipertensão pulmonar. De modo diferente da pressão arterial, que pode ser medida por aparelhos simples colocados no braço, a pressão pulmonar só pode ser medida através de procedimentos como o ecocardiograma ou por meio de pequenos tubos, chamados de cateteres, introduzidos dentro do vaso, exame esse conhecido como “cateterismo”. Ao se medir a pressão pulmonar durante o cateterismo, é importante que se verifique se a pressão pulmonar diminui com o uso de determinadas medicações, sendo esse procedimento denominado “teste da reatividade pulmonar”. Esse teste é indispensável para definir a melhor forma de tratamento da hipertensão pulmonar.

4. Objetivos:

Esta pesquisa pretende comparar duas substâncias utilizadas para estudar a resposta da pressão pulmonar a medicamentos (“reatividade pulmonar”): a adenosina e o óxido nítrico.

5. Procedimento:

Você foi encaminhado, por seu médico, para a realização de testes de reatividade pulmonar, como etapa necessária para definição da melhor forma para seu tratamento. Esses testes serão realizados no Serviço de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da UFMG, de acordo com as rotinas previamente estabelecidas. Para tanto, dois vasos da perna – veia e artéria femoral – serão puncionados, após o que serão introduzidos pequenos tubos (cateteres) para medir a pressão na artéria pulmonar e na aorta. A seguir, as variações dessas pressões serão determinadas após inalação de óxido nítrico em quantidades crescentes, de acordo com o protocolo de pesquisa e utilizando as concentrações

recomendadas na literatura para avaliação da reatividade pulmonar. Após suspensão do óxido nítrico e estabilização das pressões, será acrescida ao exame uma etapa não prevista nas rotinas do Serviço de Hemodinâmica e motivo desta pesquisa: será feita infusão de adenosina na artéria pulmonar, com novas medidas de pressões na aorta e na artéria pulmonar, de modo que as variações possam ser comparadas com as observadas durante a inalação de óxido nítrico. A seguir, a infusão de adenosina será suspensa, e, após estabilização das pressões, o exame será concluído. O tempo estimado para o exame é de 2 a 4 horas, com alta hospitalar após 12 a 24 horas.

6. Benefícios:

Existem dificuldades operacionais importantes para a realização dos testes de reatividade pulmonar com o óxido nítrico. Caso a adenosina se mostre comparável ao óxido nítrico, a sua pronta disponibilidade e a curtíssima duração de sua ação poderão facilitar a realização dos testes de reatividade pulmonar, etapa essencial para avaliação do tratamento dos pacientes com hipertensão pulmonar.

7. Riscos e desconfortos:

Os riscos do cateterismo cardíaco são pequenos, mas ocasionalmente podem ocorrer lesão de vasos sanguíneos, perfuração do coração e mesmo óbito. O início do exame será precedido de anestesia local e punção de uma veia e uma artéria. A anestesia local é dolorosa por poucos minutos, semelhante a uma injeção comum. Você permanecerá acordado durante todo o exame e acompanhará todas as etapas do procedimento através de explicações dadas pelo médico. Em caso de crianças ou de acordo com a sua preferência, o exame será feito com sedação controlada e assistido por um anestesista. Os riscos mencionados até o momento são os inerentes à realização do teste de reatividade pulmonar indicado por seu médico. Os riscos adicionais estão relacionados com a infusão de adenosina na artéria pulmonar, que poderá causar desconforto no peito e redução da frequência cardíaca (“coração bater mais devagar”). Esses sintomas desaparecem em poucos segundos após suspensão da medicação.

8. Direito de recusa:

Você tem direito de se recusar a participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo para a realização do teste de reatividade pulmonar indicado por seu médico.

9. Garantia de esclarecimento:

Você poderá solicitar aos pesquisadores qualquer esclarecimento adicional sobre a pesquisa.

10. Garantia de sigilo:

Os dados obtidos neste estudo são confidenciais e serão usados somente para os objetivos previstos na pesquisa.

11. Ressarcimento e indenização:

Você não terá nenhum gasto adicional com exames nem com a medicação usada para a pesquisa.

12. Risco de complicações:

O risco de complicações é pequeno, e, caso elas ocorram, estarão assegurados todos os recursos médico-hospitalares necessários para o seu tratamento.

Consentimento:

Eu, após receber informações e entendê-las bem, concordo em participar da pesquisa.

Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Representante legal \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

## **ANEXO B**

**Artigo: Teste de vasorreatividade pulmonar**















## **ANEXO C**

**Artigo: Adenosine for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension: a head-to-head comparison with inhaled nitric oxide**













## **ANEXO D**

**Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa  
da Universidade Federal de Minas Gerais**