



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Modelos Fisiológicos da Emergência Hipertensiva e Regurgitação Mitral e sua Resposta à Terapia com Nitroprussiato de Sódio

Rúben Daniel Gonçalves Pinto de Carvalho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco

Co-Orientador: Mestre Filipe Quinaz

Covilhã, junho de 2012

Dedicatória

A todos que me ajudaram a concretizar o meu sonho...

*Eles não sabem que o sonho
é uma constante da vida
tão concreta e definida
como outra coisa qualquer,
como esta pedra cinzenta
em que me sento e descanso,
como este ribeiro manso
em serenos sobressaltos,
como estes pinheiros altos
que em verde e oiro se agitam,
como estas aves que gritam
em bebedeiras de azul.*

*Eles não sabem que o sonho
é vinho, é espuma, é fermento,
bichinho álacre e sedento,
de focinho pontiagudo,
que fossa através de tudo
num perpétuo movimento.*

...

*Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida.
Que sempre que um homem sonha
o mundo pula e avança
como bola colorida
entre as mãos de uma criança.*

António Gedeão, in 'Movimento Perpétuo

Agradecimentos

Não é fácil expressar agradecimento em palavras. Estar agradecido acima de tudo é poder retribuir em atos concretos que aqui tentarei manifestar.

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco por toda a ajuda, conselho, disponibilidade não só durante a realização desta tese mas também durante todo o curso. A sua dedicação e forma de estar são exemplo único que transportarei sempre, como pedra basilar, ao longo da nova etapa que se avizinha.

Ao Filipe Quinaz pela paciência, espírito de ajuda, e paixão pelas Ciências Médicas.

Aos meus Professores, Colegas, Amigos, a todas as lições trocadas no grande anfiteatro que é a convivência humana.

E por último à minha Família e à Sónia, em poucas palavras, com mais acções...

Obrigado.

Resumo

A construção de sistemas automáticos de administração IV de fármacos não é recente. Estes sistemas utilizam modelos matemáticos para a realização da sua função, baseados fortemente em protocolos médicos. No entanto, a aplicação de um sistema automático de controlo de administração/infusão coloca várias dificuldades. Um dos maiores problemas relacionados com os sistemas de administração automática de fármacos é a falta de conhecimento global do estado do doente e do funcionamento de todos os seus processos e sistemas biológicos. Os sistemas de administração automáticos de fármacos exigem complexas construções algorítmicas, e o seu funcionamento baseia-se em modelos matemáticos. No que diz respeito a medicamentos que atuam na circulação, estes sistemas são baseados fortemente no modelo circulatório desenvolvido por Guyton e Coleman, que tentavam explicar o controlo da PA a longo prazo. Os sistemas utilizados atualmente ainda são relativamente empíricos e podem ser melhorados. O presente trabalho tem como objetivo a compreensão dos processos que permitem melhorar os sistemas existentes. Escolheu-se assim o Nitroprussiato de Sódio (NPS) por ser um vasodilatador misto I.V, que atua sobre o músculo liso vascular e de ação bastante rápida, e cujo efeito desaparece após a retirada da sua infusão, entre outras, poderá ser utilizado em casos de emergência hipertensiva e Insuficiência Cardíaca. A emergência hipertensiva (EH) é uma das formas mais graves de apresentação de HTA e pode ser definida por elevações severas na PA complicadas por evidências de lesão do órgão-alvo iminente ou progressiva, o objetivo da terapia farmacológica em doentes com EH é o de reduzir a PA de uma forma controlada, previsível e segura, sendo que o NPS é eficaz na maioria dos casos. A regurgitação mitral é a segunda cardiopatia valvular mais frequente e pode ser definida como uma inversão anormal do fluxo de sangue do ventrículo esquerdo para a aurícula esquerda e apresenta várias etiologias e a sua apresentação pode ser aguda e crónica compensada ou descompensada. O NPS poderá ter eficácia nos casos mais agudos ou severamente descompensados da RM especialmente no doente hipertenso. Através da revisão bibliográfica, foi possível encontrar aspetos a melhorar, bem como, novas situações que devem ser tidas em conta quando se utiliza a terapia com NPS, quer seja no doente hipertenso, quer na regurgitação mitral, que são fundamentais para uma correta monitorização do doente, permitindo um aumento da precisão no desenvolvimento de dispositivos automáticos de administração de fármacos.

Abstract

The construction of automatic systems for IV administration of drugs is not new. These systems use mathematical models to perform their function, based heavily on defined medical protocols. However, the application of an automatic control system of administration / infusion raises several problems. One of the biggest problems with the systems of automatic administration of drugs is the lack of overall knowledge of the patient's condition and of how his whole processes and biological systems interact. The management of automatic drug systems requires complex algorithmic constructions, and its functioning is based on mathematical models. As far as drugs which work in the circulatory system are concerned, these systems are based heavily on a circulation model developed by Guyton and Coleman, who was trying to explain the control of Blood Pressure in the long run. The systems currently used are still relatively empirical and can be improved, as the model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Sodium Nitroprusside (SNP). For this work, SNP was chosen because it is a mixed IV vasodilator, which acts on vascular smooth muscle action and is fairly rapid, and whose effect disappears after removal of the infusion, among others, it may be used in emergency cases of hypertensive and mitral regurgitation. The hypertensive emergency is one of the worst forms of presentation of hypertension and can be defined by severe elevations in BP complicated by evidence of target organ injury, impending or progressive, the goal of drug therapy in patients with EH is to reduce BP in a controlled, predictable, safe way and SNP is effective in most cases. The mitral regurgitation is the second most common heart disease, and it can be defined as an abnormal reversion in the flow of blood from the left ventricle into the left atrium and has several causes and its presentation may be acute or chronic, uncompensated or compensated. SNP may be effective in acute cases or severely decompensated MR especially in the hypertensive patient. Through the literature review, some aspects were found that could be improved, as well as new situations that must be taken into account when using SNP therapy, whether in the hypertensive patient, or in mitral regurgitation, which are essential for proper monitoring of the patient, allowing an improvement and an increase in accuracy in the development of automatic devices for drug administration.

Índice

Dedicatória.....	II
Agradecimentos	III
Resumo	IV
Abstract.....	V
Índice	VI
Lista de Figuras.....	VIII
Lista de Tabelas.....	IX
Lista de Acrónimos.....	X
1. Conceito.....	13
Modelo Matemático.....	13
2. Nitroprussiato de sódio	18
2.1. Propriedades Químicas/ Mecanismo de Ação	18
2.2. Efeitos Terapêuticos e Hemodinamicos	21
2.2.1. Indicações Terapêuticas.....	21
2.3. Posologia e Modo de Administração	22
2.3.1. Recomendações.....	23
2.3.9. Tratamento em caso de intoxicação	29
Capítulo III: Emergências Hipertensivas	31
3. Emergências Hipertensivas	32
3.1. Definição de Emergência Hipertensiva.....	33
3.2. Etiologia das Emergências Hipertensivas	33
Capítulo IV: Regurgitação Mitral	39
4.1. Regurgitação Mitral	40
4.2. Patofisiologia da RM	41
4.2.1. Regurgitação Mitral Aguda	41
4.2.2. Regurgitação mitral crônica	42
4.2.3. Regurgitação mitral compensada.....	42
4.2.4. Regurgitação mitral descompensada.....	42
4.2.5. Gestão Clínica e Avaliação da RM	43
4.3. Tratamento da RM	45
4.3.1. Tratamento da RM Aguda	45
4.3.2. Terapia na Regurgitação Mitral Crônica	46
Capítulo V: Conclusões.....	49

5. Conclusões	50
Bibliografia.....	53
Anexo I.....	57
Anexo II	60
Anexo III	62

Lista de Figuras

Figura 1- Ilustração de sistemas automáticos de infusão de fármacos	13
Figura 2 - Nitroprussiato de sódio, retirado de www.medscape.com	18
Figura 3-Fundoscopia de Doente com Emergência Hipertensiva, observando-se Papiledema e Espasmo Arteriolar, retirado de Revista Fatores De Risco Nº 11 • Ano 3 • outubro/dezembro 2008	35

Lista de Tabelas

Tabela 1- Valores de referência (Fan & Joo, 2010).....	15
Tabela 2 - Definição e classificação de hipertensão pelos níveis de pressão arterial (mmHg) segundo a ESC [29]	32
Tabela 4 - Terapia Farmacológica nas Emergências Hipertensivas [32].....	37
Tabela 5- Critérios de ESC para a definição de regurgitação valvular severa	44

Lista de Acrónimos

AVC : Acidente Vascular Cerebral

CHCB : Centro Hospitalar da Cova da Beira

CI : Contraindicações

CN⁻ : Cianeto

D5W : Dextrose a 5 %

EH: Emergência Hipertensiva

HTA : Hipertensão Arterial

IV : Intra-Venoso

NO : Óxido Nítrico

NPS : Nitroprussiato de Sódio

PA : Pressão Arterial

RCM : Resumo das Características do Medicamento

1. Introdução

A regulação da administração de fármacos IV no âmbito dos serviços de saúde é realizada geralmente de forma manual pelos profissionais da área. [1]

O tratamento dos doentes é baseado em protocolos que são definidos de uma forma generalista para um determinado quadro clínico. Estes protocolos são o produto da análise ao longo do tempo da resposta fisiológica dos pacientes. [1]

No entanto, os doentes tendem a reagir diferentemente ao mesmo tratamento, existindo então, uma grande variabilidade intra e inter paciente. Esta variação ocorre devido a características particulares de cada um como patologias concomitantes, parâmetros biométricos, sensibilidade ao fármaco, etiologia da patologia e suas manifestações e grau de severidade. [1]

A adaptação do protocolo a cada indivíduo é frequentemente um desafio para os profissionais de saúde, onde é necessário analisar múltiplos dados e fontes de informação. Esta característica é exigente e requer bastante atenção, tempo e perícia por parte do profissional de saúde no tratamento dos seus doentes. [2]

A construção de sistemas automáticos de administração IV de fármacos não é recente. Estes sistemas utilizam modelos matemáticos para a realização da sua função, baseados fortemente em protocolos médicos. [2] No entanto, a aplicação de um sistema automático de controlo de administração/infusão coloca várias dificuldades. A robustez, fiabilidade e desempenho dos sistemas são essenciais e difíceis de conseguir no mundo médico. [3]

Um dos maiores problemas relacionados com os sistemas de administração automática de fármacos é a falta de conhecimento global do estado do doente e do funcionamento de todos os seus processos e sistemas biológicos. [1]

O Nitroprussiato de Sódio, é um vasodilatador, que entre outras utilizações é administrado nas Unidades de Cuidados Intensivos, em casos de Emergências Hipertensivas ou de Insuficiência Cardíaca incluindo a resultante de Regurgitação Mitral Aguda.[4]

O objetivo deste trabalho passa por melhorar a compreensão da resposta do doente à administração de NPS e dos mecanismos fisiopatológicos em caso de emergência hipertensiva e de regurgitação mitral, visando obter informação que possa vir a melhorar o algoritmo dos sistemas de administração automáticos de fármacos.

Este estudo irá ser integrado num sistema de administração automática de fármacos desenvolvido no âmbito de uma Tese de Doutoramento a decorrer na Universidade da Beira Interior.

Capítulo I: Sistemas de administração automáticos de fármacos

1. Conceito

Os sistemas de administração automáticos de fármacos, executam a sua função com base no conhecimento dos modelos farmacodinâmicos e farmacocinéticos. [5] Estes sistemas podem ser descritos através dos seus quatro componentes: um infusor, um controlador, um sistema de leitura e o doente, onde se pode ter como exemplo o sistema utilizado por Fan & Soo. [5]

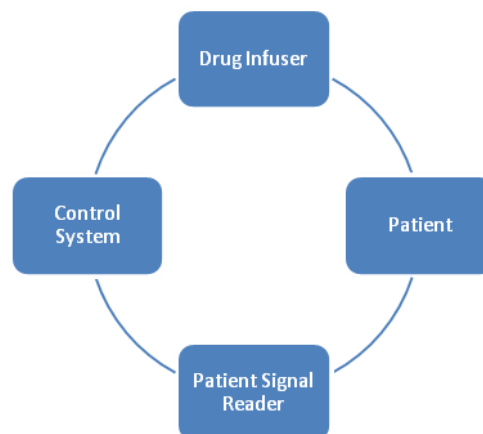


Figura 1- Ilustração de sistemas automáticos de infusão de fármacos

Estes sistemas, todavia apresentam limitações que fazem com que não sejam amplamente utilizados. [6] Uma dessas limitações prende-se com o facto de o paciente poder sofrer alterações de estado que não são previstas pelos modelos matemáticos dos sistemas de administração automáticos. O modelo matemático, é portanto, crucial no bom desempenho, robustez e fiabilidade dos sistemas. [6]

Modelo Matemático

Como referido anteriormente os sistemas de administração automáticos de fármacos exigem complexas construções algorítmicas, e o seu funcionamento baseia-se em modelos matemáticos.

Os modelos matemáticos servem também de base à prática médica tradicional com administração manual, e são fruto dos estudos científicos do corpo humano por parte dos profissionais de saúde ao longo do tempo. [7,8]

Atualmente, estes modelos matemáticos descrevem com razoável precisão o funcionamento geral do corpo humano. A farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco, e a resposta previsível do doente ao mesmo, são descritas, de uma forma generalista, por modelos matemáticos existentes, tornando possível a automatização da sua implementação. [1,8]

Em 1972, Guyton e Coleman publicaram um modelo que tentava providenciar a base para o controle da pressão arterial a longo prazo. [9]

Este controlo é reconhecidamente uma complexa mistura de fatores nervosos, hormonais e intrínsecos que envolvem outros sistemas como o cérebro, coração, ou sistema vascular e renal. [9]

O Modelo de Guyton é composto por centenas de equações que têm sido atualizadas para refletirem os recentes avanços na Medicina. Ao incorporar no seu modelo matemático os conceitos de auto regulação do fluxo sanguíneo empiricamente comprovados, Guyton e seus colegas chegaram a conceitos revolucionários, tendo o seu modelo tido particularmente importância na ligação entre o balanço de sódio e a pressão arterial. [7,9]

No entanto, Guyton ressaltou que uma das suas mais importantes contribuições é o facto de o seu modelo falhar em prever corretamente um resultado fisiológico no mundo real, o que mostra claramente uma limitação da nossa própria compreensão do sistema. [9]

O modelo de Guyton apesar de ser uma base para os modernos sistemas cardiocirculatórios, falha ainda em explica-lo com precisão. Algumas destas falhas são devidas a atrasos de tempo desconhecidos, elevada inter e intra variabilidade dos pacientes, e complexos mecanismos e sistemas biológicos como o sistema de autoregulação da renina. [7,8]

É importante ter em consideração que existem ainda vários processos biológicos desconhecidos (ou pelo menos não totalmente entendidos) na área de Ciência Médica, o que põe algumas limitações ao modelo e consequentemente aos próprios sistemas modernos automáticos de administração de fármacos. [8]

Com o avanço da ciência, muitos princípios contidos no modelo original foram incorporados em modelos mais avançados que providenciam uma melhor e mais exhaustiva representação da circulação em si. [8] Um destes modelos é precisamente o modelo da farmacocinética e farmacodinâmica do nitroprussiato de sódio que será o objetivo deste trabalho de dissertação.

O modelo matemático utilizado usualmente nos sistemas automáticos de infusão para o NPS, é o seguinte[5]:

A pressão arterial média, é modelada da seguinte forma:

$$MAP(t) = p_0 + \Delta p(t) + p_d(t) + n(t) \quad (1)$$

Onde:

P_0 :Pressão sanguínea inicial;

$\Delta p(t)$:Variação na PA devido à Infusão do NPS.

$p_d(t)$:Variação na PA devido ao reflexo do sistema nervoso

$n(t)$ é modelado com o “ruído”;

O Modelo determinístico de relação temporal é dado por:

$$\Delta p(t) = \frac{q^{-d} (b_0 + b_m q^{-m})}{1 - a_1 q^{-1}} u(t) \quad (2)$$

Onde $\Delta p(t)$ é a variação da PA, $u(t)$ representa a taxa de infusão do fármaco e $q^{(-1)}$ denota o atraso unitário.

Os valores farmacocinéticos/farmacodinâmicos em geral representam atrasos temporais: **d** é associado com o atraso no transporte inicial; **m** está associado com o atraso de recirculação enquanto **a₁** e **b₀** são os parâmetros ligados à intervariabilidade do doente.

Tabela 1- Valores de referência (Fan & Joo, 2010)

Parâmetros	Mínimo	Máximo	Nominal
a_0	0.606	0.779	0.741
b_0	0.053	3.547	0.187
b_1	0	1.418	0.075
d	2	5	3
m	4	10	6

Os valores apresentados na tabela 1, foram deduzidos a partir de estudos médicos feitos ao longo dos anos de acordo com os modelos matemáticos referidos na literatura da teoria de controlo. É uma tabela frequentemente usada em aplicações práticas, presentes em muitos dos trabalhos analisados. [5]

No entanto, ao analisar-se este modelo, pode-se observar que aquando da infusão de NPS o mesmo apenas tem em conta a variação da PA. [5]

A determinação de um modelo do processo é uma tarefa difícil para o controlo biomédico em, geral, mas muito importante para a estabilidade e convergência computacional. Em meio clínico, o ruído e artefactos mensuráveis colocam sérios problemas sendo a deteção de coágulos, bolhas e fugas no cateter de infusão arterial fatores críticos para o controle de segurança. Estes fatores verificam-se quando se utiliza uma linha arterial que é utilizada para verificar os valores da PA diretamente e constantemente. [5] Quando se administra NPS, é necessário este tipo de monitorização da PA e recomendável uma monitorização invasiva da Pressão Arterial. [10] No entanto, a complexidade de perceber a regulação da pressão arterial é ainda o maior desafio colocado. [8]

Capítulo II: Nitroprussiato de sódio

2. Nitroprussiato de sódio



Figura 2 - Nitroprussiato de sódio, retirado de www.medscape.com

O NPS é conhecido desde 1850 tendo sido seu efeito hipotensor em seres humanos descrito pela primeira vez em 1929, no entanto seu uso para o controle a curto prazo da hipertensão severa foi demonstrado apenas a meio da década de 50, tendo posteriormente vários autores demonstrado a eficácia do NPS na melhoria da função cardíaca em pacientes com falência ventricular esquerda, como acontece na regurgitação mitral. [4] O NPS foi sempre visto com certa controvérsia, devido a possíveis efeitos de toxicidade e ao facto de ter uma curta janela terapêutica, [4,11] apesar desta controvérsia o NPS é utilizado eficazmente em várias patologias como são o caso no objeto desta revisão da emergência hipertensiva e da regurgitação mitral aguda ou severa. [4,11]

2.1. Propriedades Químicas/ Mecanismo de Ação

O NPS, Pentacianonitrosilferrato de sódio, é composto de centro iónico ferroso, complexado com cianeto e um grupo nitrosilo. [11] A molécula tem 44% de cianeto em peso e é solúvel na água [11]. Sendo da mesma forma uma molécula instável que se decompõe em condições alcalinas e na presença de luz. [12] Quando perfundido por via endovenosa, de forma contínua, o NPS é um poderoso vasodilatador misto [4,12] (venoso e arterial) exercendo um efeito direto a nível dos vasos periféricos, de forma autónoma do Sistema Nervoso Vegetativo, levando a uma descida quase imediata da pressão arterial [12], o período de ação

do NPS ocorre até 30 segundos [4] sendo as alterações hemodinâmicas visíveis segundos após sua administração, apresenta também uma reversibilidade imediata da vasodilatação induzida e após sua interrupção ou redução da velocidade de perfusão [12], o pico de efeito hipotensivo ocorre até aos 2 minutos [4].

Após a sua infusão, o NPS pode interagir com a oxihemoglobina, dissociando-se e formando metahemoglobina, libertando cianeto e óxido nítrico [13]. Alguns investigadores reconhecem o óxido de azoto, também conhecido como óxido nítrico (NO) como mediador ativo responsável pelo efeito vasodilatador direto do NPS [14] enquanto outros referem uma relação com o composto contendo tióis [15]. Em contraste com os nitratos orgânicos, o NPS funciona como uma pró-droga formando espontaneamente NO. [14] Também é de notar que não há efeito de tolerância em relação à sua utilização. [4]

Após a sua libertação o NO ativa a enzima guanil ciclase que se encontra no músculo liso vascular, levando a um aumento das concentrações intracelulares de AMPc o que inibe a entrada de cálcio no músculo liso vascular e pode aumentar a captação de cálcio pelo retículo endoplasmático liso, levando a um efeito vasodilatador. [14].

O efeito do NPS leva a uma combinação de “pooling” venoso e redução da impedância arterial, devido ao seu efeito nas venulas, o seu efeito hipotensivo é maior quando o doente está em posição ereta (upright), em doentes com função ventricular normal o venous pooling* afeta mais o débito cardíaco, (que vai diminuir) do que a redução da pós-carga. [4]

Por outro lado quando administrado em doentes com função ventricular esquerda deprimida e com distensão ventricular diastólica, a redução de impedância arterial é o efeito predominante, levando a um aumento no débito cardíaco. [4,14]

O efeito vasodilatador do NPS não é seletivo, em geral o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são mantidos, ao passo que a atividade da renina plasmática aumenta. [4] Em contraste com outros vasodilatadores o NPS causa apenas um aumento modesto na Frequência Cardíaca e uma redução geral na demanda de Oxigénio pelo Miocárdio. [4]

É de salientar que foram reportados casos em que o uso de NPS causou um chamado “roubo coronário” quando utilizado em pacientes que sofreram isquémia cardíaca [16], devido ao desvio de fluxo sanguíneo para vasos de menor calibre piorando assim a isquémia dos vasos principais, sendo seu uso nestes casos desaconselhado ou gerido com precaução [17]

2.1.1. Farmacocinética, Metabolismo e Toxicologia

O NPS tem como produtos de degradação espontâneos o NO e CN⁻ que são rapidamente eliminados por meios não enzimáticos, [11] com a interação de grupos sulfidrilo nos eritrócitos e no tecido adjacente, nos eritrócitos os radicais cianeto vão reagir com a meta hemoglobina para produzir cianometahemoglobina [12,14] que se mantém em equilíbrio dinâmico com o cianeto livre e é considerada não-tóxica. [14]

A degradação do NPS poderá gerar metahemoglobinemia mas os efeitos adversos são raros, mesmo em doentes com deficiência da enzima metohemoglobina reductase, que têm uma inaptidão congênita para converter metahemoglobina em hemoglobina. Para gerar 10% de metahemoglobina a dose total de NPS teria de exceder 10 mg/Kg [18] se for o caso, o diagnóstico de metahemoglobinemia deverá ser posto e a mesma medida por cooximetria. [18,19]

O cianeto remanescente vai ser convertido em tiocianeto por transulfuração no fígado, um processo catalizado pela rodanase, uma enzima mitocondrial que vai utilizar íons tiosulfato como doadores de enxofre [11] A maioria dos adultos normais, podem desintoxicar cerca de 50 mg de NPS com as reservas de enxofre existentes, no entanto há fatores que reduzem essas reservas (má nutrição; cirurgia recente; uso diuréticos). [19] Quando as infusões de NPS excedem 2 µg.Kg⁻¹.min⁻¹ ou quando os doadores de enxofre ou a metahemoglobina estão esgotados os radicais de cianeto podem acumular-se provocando toxicidade por cianeto clínica. [20]

Os radicais livres de cianeto podem causar a cessação da fosforilação oxidativa, ligando-se ao complexo citocromo-oxidase e precipitando uma anóxia tecidual, metabolismo anaeróbio e acidose láctica. [19,21] As crianças são mais sensíveis a esta toxicidade, e têm mais dificuldade de mobilização de tiosulfato. [21]

Apesar da controvérsia para reduzir o uso do NPS, vários estudos demonstraram não haver evidência de toxicidade clínica mesmo com vários dias de infusão de NPS. [22,23,24]

Sendo a mortalidade diretamente ligada a intoxicação por cianeto ligada a taxas de infusão e dose total excessivas. O risco de toxicidade aumenta quando a infusão é maior do que 24 a 48 h, especialmente se a função renal se encontra afetada [Goodman]

Existe também alguma controvérsia quanto ao melhor método para obter as concentrações de cianeto no sangue, no entanto as medidas de cianeto no sangue tem uso clínico limitado devido ao tempo de atraso antes de os resultados serem conhecidos [4]

Qualquer que seja a taxa de infusão ou dose administrada qualquer doente que esteja a ser tratado com NPS e que mostre sinais de disfunção do sistema nervoso central, instabilidade cardiovascular e acidose metabólica marcada deve ser tratado para toxicidade por cianeto devendo a infusão de NPS ser descontinuada [20 anos NPS] instalada oxigenoterapia a 100% e o tratamento global para intoxicação cianídrica implementado.[12,20,21]

O NPS poderá piorar a hipoxémia arterial em doentes com DPOC porque interfere com a vasoconstricção pulmonar hipóxica, provocando alterações da ventilação/perfusão. Poderá também ocorrer hipertensão de “rebound” após cessação abrupta [4]

2.2. Efeitos Terapêuticos e Hemodinamicos

O NPS vai produzir vasodilatação arterial e venosa diretas, com preservação de fluxo a todos os órgãos na ausência de doença oclusiva arterial e se a hipotensão for evitada. [4,11] É um potente vasodilatador pulmonar e inibidor direto da vasoconstricção pulmonar hipoxica.[4,25] Em caso de falência ventricular esquerda, vai reduzir a resistência vascular sistémica, resistência pulmonar vascular e pressão na aurícula direita.[4,11,25]

O NPS é utilizado na Unidade de Cuidados Intensivos do CHCB, onde tem o seguinte protocolo de utilização, que consta no anexo I.

2.2.1. Indicações Terapêuticas

O NPS é indicado para situações de Hipertensão com uma marcada ação visceral, ameaçadora a curto termo do prognóstico vital, ou seja emergências hipertensivas, nomeadamente: [11]

- HTA maligna (com retinopatia hipertensiva estágio III);
- Encefalopatia hipertensiva;
- Dissecção Aórtica;
- Descompensação ventricular esquerda com edema pulmonar.

Em anestesia:

- Hipotensão controlada;
- Hipertensão em período pré-operatório, na qual está inserido a hipertensão que poderá surgir antes da ressecção de um feocromocitoma.

Em cardiologia:

No decurso de certas insuficiências cardíacas agudas, particularmente das ventriculares esquerdas de baixo débito cardíaco e resistências refratárias periféricas elevadas, relativamente aos tratamentos habituais, nomeadamente:

- Enfarte do miocárdio;
- Cardiomiopatias;
- Disfunções valvulares (aórtica e mitral);
- No decurso de cirurgia coronária e valvular.[12]

2.3. Posologia e Modo de Administração

Em casos de Hipertensão aguda a dose poderá ser estabelecida do seguinte modo: [24]

- Inicial I.V. :0,25-0,3 μ g/ kg /minuto; podendo ser ajustada em 0,5 μ g/ kg /minuto em curtos espaços de tempo para alcançar o efeito hemodinâmico desejado;
- A dose média será de: 3 μ g/ kg/ minuto; A dose máxima será de : 10 μ g/ kg /minuto;
- Quando o NPS é administrado em doses > 3 μ g/ kg /min. durante períodos de tempo mais alargados, como de 3 a 4 dias, os níveis de tiocianeto devem ser monitorizados diariamente.

Em casos de Insuficiência cardíaca aguda descompensada: [26]

- Dose Inicial será de: 5-10 μ g /min I.V. podendo ser titulado rapidamente a cada 5 minutos para alcançar o efeito hemodinâmico desejado;

- A dose média varia entre 5-300 µg/ min.;
- É de salientar que Doses > 400 µg/ minuto não são recomendadas devido à vantagem terapêutica mínima e ao aumento do risco de toxicidade por tiocianeto.[26]

Segundo o RCM do NPS, a posologia pode ser fixada da seguinte forma, se o doente não estiver medicado com outro anti-hipertensor qualquer: [12]

- Dose inicial: 0,5 µg/kg/min (ex. adulto de 70 kg - 0,3 ml / min ou 6 gotas / min numa diluição de 50 mg em 500 ml de solução). Devendo, a dose ser aumentada progressivamente e ajustado continuamente o seu débito, até à obtenção do efeito hemodinâmico esperado;
- Dose média: 3 µg/kg/min com significativas variações individuais. (valores limites de 0,5 a 0,8 µg/kg/min).

No tratamento hipertensivo urgente, a dose deverá ser adaptada, para que o declínio da pressão arterial não ultrapasse os 25% do valor inicial, após uma hora da instituição da terapêutica injetável. [12]

Um abaixamento abrupto da pressão arterial poderia originar uma situação de isquemia do miocárdio, cerebral ou renal. O RCM refere da mesma forma que o tratamento anti-hipertensor oral deverá ser iniciado o mais rápido possível de forma a reduzir a duração da perfusão de NPS ao mínimo. [12]

2.3.1.Recomendações

Segundo o RCM, não se deverá ultrapassar um débito instantâneo de 8 µg/kg/min em tratamentos com duração de várias horas, quer sejam em casos de urgência hipertensiva ou insuficiência cardíaca. É recomendado na utilização do NPS em anestesiologia a utilização de uma dose total de 1,2 mg/kg para a hipotensão controlada, e de 10 µg/kg/min para uma duração de 2 horas. [12]

Se, após 10 min de administração de NPS, a pressão arterial não causar um abaixamento marcado, com uma dose de 8 µg/kg/min, deve-se parar imediatamente a administração de NPS. [12]

Quando o NPS é utilizado no tratamento de Insuficiência Cardíaca Aguda, a titulação da taxa de infusão deve ser guiada pelos resultados de uma monitorização hemodinâmica invasiva com monitorização simultânea do Débito Urinário. [10]

2.3.2.Preparação

Quanto à preparação da solução, no RCM encontram-se as seguintes recomendações:

- A solução base deverá ser preparada extemporaneamente, devendo o conteúdo da ampola de NPS ser dissolvido com o da ampola solvente. Para obter a concentração desejada esta solução deverá ser diluída em glucose a 5% (1000 ml, 500 ml ou 250 ml para perfusão e em 20 ml ou 50 ml para bólus, através de meios automáticos de débito regulável); [12]
- A perfusão de NPS deverá ser realizada ao abrigo da luz, e de preferência recobrir a solução com uma folha de alumínio ou outro material opaco. A solução de NPS tem normalmente uma leve coloração acastanhada. Caso apresente outra cor, azul, verde ou vermelho forte, esta não deve ser utilizada, a sua utilização é interdita da mesma forma após quatro horas sobre a sua preparação, a solução de NPS deverá nestes casos mencionados ser então convenientemente descartada; [12]
- É de referir também que a injeção direta de NPS e a adição de qualquer outro fármaco à solução é totalmente interdita. [12,24]

2.3.3.Modo e Via de administração

Segundo o RCM, a solução de NPS deve ser administrada através de meios automáticos de débito regulável, com controlo da pressão arterial e ao abrigo da luz, e deverá ser efetuada na presença de equipamento que permita a monitorização contínua da PA, com a sua aferição a ser obtida preferencialmente por via intra-arterial [10] e de processos clássicos de reanimação em anestesia, bem como antídotos e meios de combate á intoxicação cianídrica. Como já referido a injeção IV direta é totalmente interdita. [12]

Na informação relativa ao medicamento, temos as seguintes especificações: [24]

Incompatibilidades IV:

- Aditivo: atracúrio;
- Infusão em Y: Amiodarona, cisatracúrio, haloperidol, levofloxacina, propafenona.

Compatibilidades IV:

- Solução: D5W;
- Aditivo: cimetidina, ranitidina, enalapril, verapamil;
- Seringa: cafeína, heparina;
- Infusão em Y: alprostadil, atracúrio bivalirudina, CaCl₂, a dexmedetomidina, diltiazem, dobutamina, dopamina, enalaprilato, esmolol, famotidina, furosemida, heparina, hetastarch, inamrinone, insulina, isoproterenol, labetalol, lidocaína, MgSO₄, sulfato de morfina, midazolam, nicardipina, nitroglicerina, pancurônio, fosfato de potássio, procainamida, propofol, tacrolimus, teofilina, vecurônio.

Preparação IV:

- Reconstituir o frasco de 50 mg em 2-3 mL de D5W. A solução reconstituída deverá ser diluída com 250-1000 mL D5W (concentração de 50-200 µg / mL).

A solução deverá ser protegida com folha de alumínio e deverá ser descartada se apresentar alterações de coloração. Existe a advertência para não congelar e a sua utilização deverá ser feita dentro de 24 horas. [27]

2.3.4. Precauções de Utilização

Segundo o RCM, em casos de AVC, o tratamento de emergência para o aumento hipertensivo observado não é indicado. [12]

- Em casos de insuficiência renal ou hepática, a monitorização de tiocianeto deverá ser rigorosa, o tiocianeto não deverá ultrapassar os 5 mg / 100 mL. [12]
- Devido à reatibilidade aumentada que ocorre em idosos, a posologia deverá ser efetuada com maior atenção, da mesma forma a administração de NPS deverá ser

efetuada com prudência em doentes com sintomas de hipotiroidismo ou inibição da captação de iodo, é de ressaltar também que a inocuidade do NPS em crianças não está provada. [12]

2.3.5. Vigilância do tratamento

Segundo o RCM, a utilização de NPS implica uma vigilância dos gases sanguíneos para se evitar o surgimento de uma acidose metabólica durante a perfusão e nas horas seguintes, se tal acontecer deverá ser efetuado o tratamento para a intoxicação com cianeto. A determinação diária do tiocianeto sanguíneo é essencial para tratamentos prolongados ou que ultrapassem 48 horas, bem como no caso de insuficientes hepáticos e renais. Esta taxa não deve ultrapassar 5 ml / 100ml, referindo-se também que foram encontrados sinais de toxicidade relacionados com o tiocianeto quando este atinge valores de 8 a 12 mg /100 ml. [12]

Segundo a informação disponibilizada para o medicamento [24] a utilização do NPS deverá ser efetuada com cuidado em casos de Traumatismo Craniano, Aumento de Pressão Intra-Craniana, Hiponatremia, Hipotiroidismo, Insuficiência Hepática ou Insuficiência Renal, e em Idosos. [24,27]

É referido que a toxicidade do cianeto pode desenvolver-se dentro de 1 hora com infusões > 10 µg / kg / min. Os níveis de tiocianeto devem ser monitorizados por cooximetria, sendo que é referido que a depuração de tiocianeto diminui com a insuficiência renal, bem como poderá existir uma acidose láctica associada ao aumento de tiocianeto. [28,29]

Quando nitroprussiato é usado para a hipotensão controlada durante a cirurgia, em caso de hipovolémia e anemia pré-existentes, estas deverão ser corrigidas antes da utilização do NPS, se possível. [24]. É de salientar que a cessação abrupta da infusão do fármaco poderá causar hipertensão de rebote. [4,25].

2.3.6. Contra indicações

Segundo o RCM [11], este medicamento não deverá nunca ser utilizado nestas situações:

- Contra Indicações habituais relacionadas com o controle da hipotensão;
- Posição desajustada do doente, sobretudo se a cabeça se encontrar num plano superior;
- Hipovolémia;

- Hipotireoidismo;
- No Tratamento de hipertensão compensatória como no caso de shunt arterio-venoso e coarctação da aorta [24,25]
- Quando é utilizado para produzir hipotensão controlada durante a cirurgia em doentes com conhecida perfusão cerebral inadequada ou em doentes moribundos que requerem cirurgia de emergência, e também em casos de insuficiência cardíaca de alto débito associado à resistência vascular sistémica reduzida (como por exemplo, choque séptico); [24]
- Quando existe deficiência na enzima sulfúril-transferase, atualmente detetada em doentes com atrofia ótica de Leber, de ambliopia tabágica ou insuficiência hepática grave;[12]
- Em situações de gravidez;
- Em situações de Hipersensibilidade conhecida ao NPS;
- No tratamento de insuficiência cardíaca congestiva aguda com resistência vascular periférica reduzida. [12]

Segundo o RCM [12], poderemos encontrar os seguintes efeitos indesejáveis:

- Relacionados com hipotensão induzida como náuseas, vômitos, cefaleias, suores e palpitações devido a queda abrupta de pressão arterial ou no início da perfusão quando se verificam as primeiras modificações tensionais. [12]

Excepcionalmente podem ocorrer também:

- Intoxicação por tiocianeto e hipotireoidismo;
- Bloqueio do mecanismo de degradação normal do nitroprussiato de sódio que conduz a um aumento de cianose que pode ser detetada pelo aparecimento de uma acidose metabólica durante a perfusão.

Segundo a informação disponibilizada pelo Nitropress temos as seguintes CI:

Contra indicações Comuns: [24,27]

- Bradiarritmia, hipotensão, palpitações, Oligúria, azotemia renal taquiarritmias, inquietação, confusão, tonturas, cefaleia, sonolência.
- Rash, sudorese, supressão da tiroide
- Irritação no local da injeção.

CI graves: [24,27]

- Arritmias cardíacas, hemorragia, diminuição da agregação plaquetar, resposta hipotensora excessiva;
- O aumento da pressão intracraniana;
- Acidose metabólica;
- Obstrução intestinal;
- Metemoglobinemia;
- Intoxicação por cianeto;
- Toxicidade tiocianato [23,26];
- Roubo coronário e cerebral, com possibilidade de isquemia. [16,29]

2.3.7. Interações Medicamentosas

Interações menores, devido a fármacos que aumentam o efeito do NPS por sinergismo farmacodinâmico: [27]

- Amlodipina, bepridil, clevidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, verapamil.

Interações Significativas: [27]

- A clonidina aumenta os efeitos do NPS por sinergismo farmacodinâmico. E tem efeitos aditivos hipotensores;
- Guanabenz aumenta os efeitos do NPS por sinergismo farmacodinâmico. E tem efeitos aditivos hipotensores;
- Guanfacina aumenta os efeitos do NPS por sinergismo farmacodinâmico. E tem efeitos aditivos hipotensores;
- Maraviroc aumenta os efeitos do NPS por sinergismo farmacodinâmico. Há aumento do risco de hipotensão ortostática;
- Nitroglicerina Retal.

Interações Graves com recomendação de utilização de medicação alternativa: Sildenafil.

- Devido a sinergia farmacodinâmica com efeitos aditivos hipotensores;
- Tadalafil. Devido a sinergia farmacodinâmica com efeitos aditivos hipotensores;
- Vardenafil.

2.3.8. Efeitos na Gravidez [24,27]

- Não existem dados teratogênicos fiáveis, obtidos em animais.
- Ainda não existem dados clínicos suficientemente pertinentes para que se possa avaliar o efeito malformativo ou fetotóxico do nitroprussiato de sódio, quando administrado durante a gravidez. No entanto, quando administrado durante a gravidez, as taxas de cianose no feto são mais elevadas no feto do que na mãe.

2.3.9. Tratamento em caso de intoxicação

A terapêutica no caso de envenenamento por cianeto envolve três estratégias: ligação ao cianeto, indução de metahemoglobinemia e recurso a dadores de enxofre. [28]

O nitrito de sódio converte a hemoglobina em metahemoglobina que por sua vez compete com a citocromo oxidase para os radicais de cianeto, no entanto em casos de anemia com compromisso da distribuição de oxigénio bem como os efeitos vasodilatadores deste fármaco levam bastantes clínicos a não usarem esta terapia. [29]

Outro tratamento é a administração de hidroxicoalamina (Vitamina B12a) para prevenir ou tratar a toxicidade por cianeto já que ela se liga ao CN^- formando cianocobalamina que é não tóxica e pode ser excretada na urina, a infusão de Vitamina B12 não é tida como eficaz. [29,31]

A eficácia do uso de hidroxicoalamina foi tomada como controversa e alguns estudos demonstraram a ausência de efeito significativo bem como o facto de a hidroxicoalamina inibir os efeitos do NPS, e ter seus próprios efeitos adversos, quando administrada na dose recomendada, pode causar uma descoloração avermelhada temporária da pele, plasma, urina e membranas mucosas. [31]

Na Europa, a combinação de tiosulfato de sódio e hidroxicoalamina teve sucesso no tratamento da intoxicação grave. [20,31] A meia-vida da hidroxicoalamina é de 24 a 48 horas e a dose de hidroxicoalamina recomendada é de 70 mg/kg (a dose adulta típica é de 5 g) dado por via intravenosa (IV), esta dose é eficaz para a maioria dos pacientes adultos. No entanto a dose pediátrica não está bem estabelecida. [31] A hidroxicoalamina é comumente usada em conjunto com tiosulfato de sódio sendo considerada eficaz e segura no envenenamento por cianeto grave. [28,29,31]

As guidelines atuais para o tratamento da intoxicação, passam por uma ação decisiva e pronta, tendo em conta a etiologia e os antidotos disponíveis mas a recomendação será o uso de hidroxocobalamina quando disponível e tiosulfato de sódio. [20,29] Em hospitais sem hidroxocobalamina, o tratamento com nitritos pode fundamental para salvar o doente, mas há o risco de indução de metahemoglobinemia em valores perto dos 20 a 30% o que num doente em estado grave pode revelar-se catastrófico no entanto os benefícios da terapia superam os riscos de metahemoglobinemia.[28,29,31]

O tiocianeto é eliminado quase inteiramente na urina, o tempo de meia-vida médio para eliminação do tiocianeto são 3 dias em doentes com função renal normal, podendo ser muito maior em doentes com insuficiência renal, [4] o tiocianeto em si pode causar toxicidade em doentes com excreção de tiocianeto renal afetada, mas tais casos são mais raros sendo o tiocianeto 100 vezes menos tóxico do que o cianeto. [4,28]

Sinais de toxicidade por tiocianeto incluem náuseas, miose, anorexia, fadiga, desorientação e psicose tóxica. [4,20] A concentração de tiocianeto deve ser monitorizada em infusões prolongadas e não deverá exceder 0.1 mg/ml [4] A toxicidade pode progredir para convulsões e coma quando as concentrações chegam aos 60 mg/L [20] Os níveis de tiocianeto no sangue são importantes para diagnosticar a toxicidade por tiocianeto,ao contrário da toxicidade por cianeto.

Em pacientes com insuficiência renal o tiocianeto poderá ser eliminado prontamente por hemodiálise ou diálise peritoneal. A clearance do tiocianeto é de 2,2 ml/m [12] Com função renal normal o aumento de ingestão de água e cloro aumentam a excreção de tiocianeto enquanto a hiponatremia e a administração de tiosulfato favorecem a acumulação de tiocianeto [18,20] Raramente, excessivas concentrações de tiocianeto poderão causar hipotiroidismo por inibição de captação de iodo pela glândula tiróide. [20,28]

Capítulo III: Emergências Hipertensivas

3. Emergências Hipertensivas

A hipertensão arterial afeta mais de 20% da população mundial e é o principal fator de risco de todas as doenças cardiovasculares, tornando-a num dos grandes problemas da medicina na atualidade.[32]

Uma das formas mais graves de apresentação desta patologia que é objeto deste estudo é a emergência hipertensiva, no entanto ainda não existem estudos adequados que permitam uma estimativa correta do seu impacto epidemiológico, é conhecido, no entanto que devido a uma maior educação e conhecimento por parte da população, em relação á patologia hipertensiva bem como a um maior controle clínico da mesma, tendo ocorrido uma redução da incidência das emergências hipertensivas. [32]

A definição de hipertensão arterial e seu conceito, tem sido alterada ao longo dos tempos, hoje em dia é classificada para conveniência do médico segundo as normas de prática clínica mais recente, como as Guidelines de 2007 da ESC [30], sendo pelas mesmas que este será orientado. É sabido que a pressão arterial apresenta uma relação direta contínua com o risco cardiovascular, [33] na prática clínica utiliza-se o termo hipertensão com base em critérios especificados na tabela 2 [30], este termo deve ser aplicado com alguma flexibilidade devido a variabilidade intraindividuo sendo de notar que esta classificação é feita com base de risco/ benefício de intervenção terapêutica [33]) que pode ser maior ou menor conforme o risco cardiovascular global intraindividual [30]

Tabela 2 - Definição e classificação de hipertensão pelos níveis de pressão arterial (mmHg) segundo a ESC [29]

Categoria	Sistólico		Diastólico
Ótimo	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alto	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão Grau I	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão Grau II	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão Grau III	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

A Hipertensão sistólica isolada deve ser estadiada (I,II,III) de acordo com valores da pressão sanguínea sistólica nos limites indicados, desde que os valores diastólicos sejam <90mmHg. Os Graus I,II e III correspondem à classificação de hipertensão ligeira, moderada e severa, respetivamente. Estes termos foram omitidos para evitar confusão com a quantificação do risco cardiovascular total. [30]

3.1. Definição de Emergência Hipertensiva

Segundo a Guidelines da ESC de 2007 para a Hipertensão Arterial [30], uma Emergência Hipertensiva é caracterizada por elevações severas na PA complicadas por evidências de lesão do órgão-alvo iminente ou progressiva. [25,30] Estas situações apesar de serem raras, exigem imediata redução da PA, para prevenir ou limitar a lesão no órgão alvo, no entanto esta redução na PA deverá ser efetuada com extremo cuidado, pois descidas abruptas da mesma poderão levar a complicações como má perfusão e enfarte cerebrais, a dano no miocárdio ou rins, é de ressaltar em casos de enfarte agudo do miocárdio excessivas ou rápidas reduções na PA devem ser evitadas. [25,30]

Por outro lado existem casos denominados de Urgências hipertensivas, que são aquelas situações associadas a elevações severas da PA sem disfunção de órgão alvo progressivo, sendo importante a sua diferenciação em relação às emergências hipertensivas, por terem uma gestão clínica completamente diferente. [25,30]

Os exemplos incluem níveis superiores de Hipertensão associados com cefaleias severas, dispneia, epistaxe ou ansiedade severa. A maioria destes doentes são indivíduos hipertensos com tratamento insuficiente, muitas vezes com pouca ou nenhuma evidência de lesão de órgão alvo. [25]

3.2. Etiologia das Emergências Hipertensivas

Nas guidelines da ESC para o tratamento da hipertensão de 2007 as emergências mais importantes foram listadas na tabela 3. [30]

Tabela 3 - Emergências hipertensivas mais relevantes

<ul style="list-style-type: none">• Encefalopatia hipertensiva
<ul style="list-style-type: none">• Insuficiência ventricular esquerda hipertensiva
<ul style="list-style-type: none">• Hipertensão com enfarte do miocárdio
<ul style="list-style-type: none">• Hipertensão com angina instável
<ul style="list-style-type: none">• Hipertensão e dissecação da aorta

- Hipertensão severa relacionada com hemorragia subaracnoide ou acidente cerebrovascular
 - Crise associada com feocromocitoma
 - Uso de drogas para recreação como anfetaminas, LSD, cocaína ou ecstasy
 - Hipertensão peri-operatório
 - Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia severas
-

Estas emergências apesar de raras, poderão ser ameaçadoras a vida. Nestas condições, a gestão da hipertensão deve ser rápida, no entanto, será necessário atuar com cuidado já que quedas extremamente rápidas da pressão arterial podem causar complicações como hipoxia e enfarte cerebrais, cegueira ou danos no miocárdio ou rins. [30]

Assim, em pacientes que são severamente hipertensos mas assintomáticos, deve-se utilizar uma terapia com agentes orais para efetuar reduções mais lentas na pressão arterial. [30] É de salientar que reduções excessivas ou rápidas na pressão sanguínea devem ser evitadas em acidentes vasculares cerebrais agudos. [30]

Apesar das várias etiologias já descritas para causa de emergência hipertensiva podem definir-se dois grandes síndromes clínicos envolvidos nestes casos:

- A Hipertensão maligna que é marcada por hipertensão com hemorragias da retina, exsudatos ou Papiledema. [30] Embora o Papiledema fosse considerado uma lesão mais grave, ele não parece dar um prognóstico pior do que as hemorragias e exsudatos sozinhos, que na ausência de papiledema denomina-se síndrome de hipertensão acelerada. Assim, o tratamento será o mesmo, estando presente ou não Papiledema. [30]

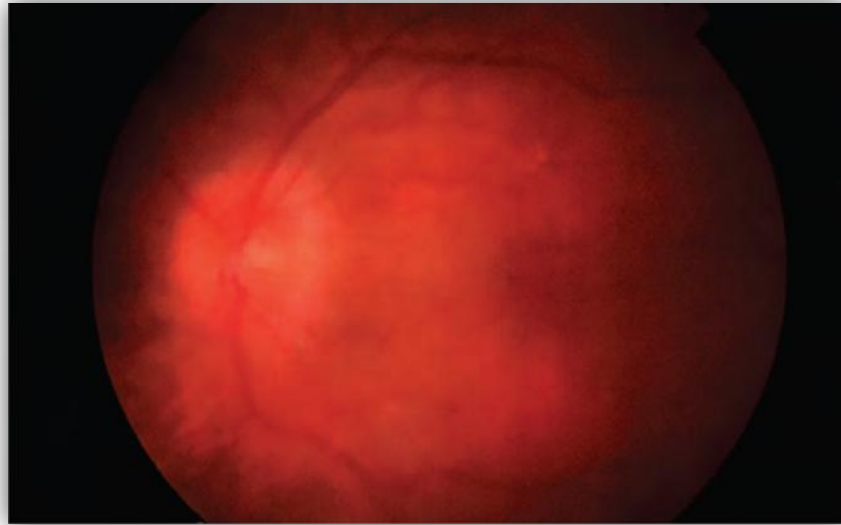


Figura 3-Fundoscopia de Doente com Emergência Hipertensiva, observando-se Papiledema e Espasmo Arteriolar, retirado de Revista Fatores De Risco Nº 11 • Ano 3 • outubro/dezembro 2008

Encefalopatia hipertensiva refere-se à presença de sinais de edema cerebral provocada por hipoperfusão devido a súbitas e severas elevações na PA. No cérebro, o desenvolvimento de vasodilatação vai levar à formação de edema cerebral e ao quadro clínico de encefalopatia hipertensiva. A encefalopatia hipertensiva está associada a alterações neurológicas reversíveis, e a função renal deteriorada, podendo em certos doentes ser irreversível. [30]

Não tratada a hipertensão maligna tem prognóstico bastante reservado com taxa de mortalidade de 50% em 12 meses logo o tratamento urgente é essencial. [30]

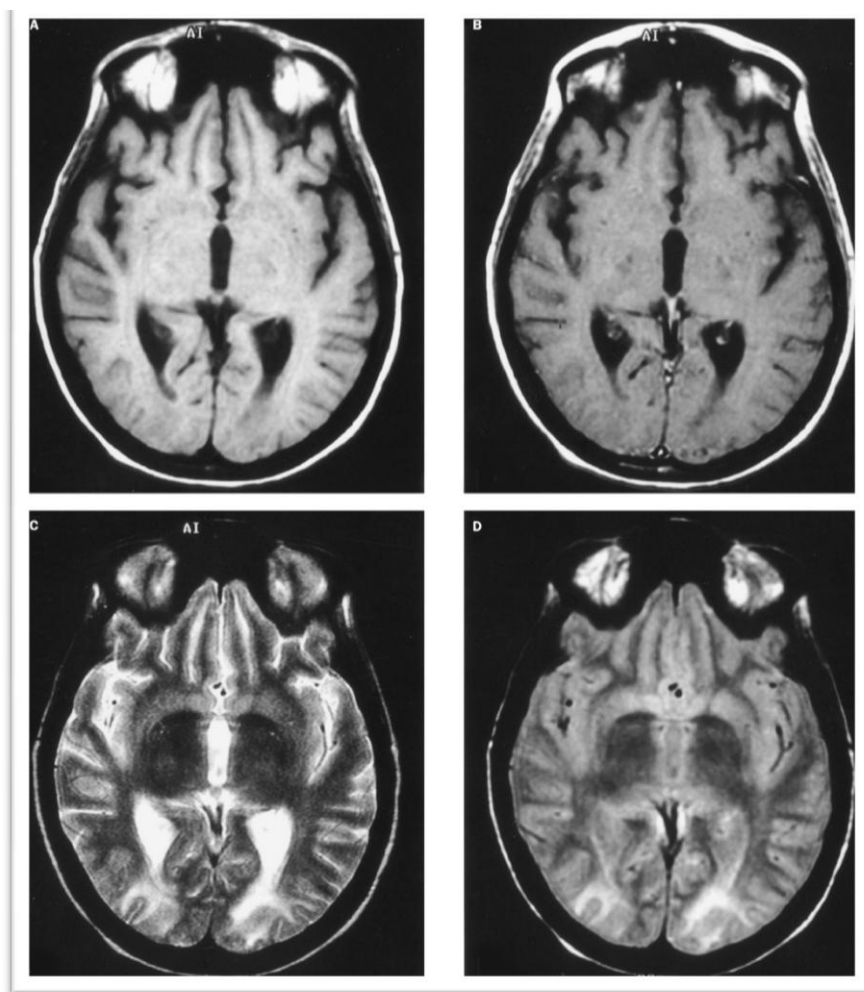


Figura 4-Imagens Axiais de uma ressonância magnética de um doente com quadro de encefalopatia hipertensiva. A, B: T1, antes e após gadolínio; sem características marcantes presentes. C, D: T2 (C) e densidade de prótons- (D) as imagens mostram uma hiperintensidade occipital consistente com leucoencefalopatia posterior, retirado de www.medscape.com

3.3.Fisiopatologia das Emergências Hipertensivas

A fisiopatologia das EH baseia-se num aumento abrupto da resistência vascular sistémica devido à libertação sistémica de vasoconstritores humorais, devido ao aumento da PA, ocorre lesão endotelial e necrose fibrinóide das arteríolas. [32]

A lesão vascular subsequente leva à deposição de plaquetas e fibrina, com disfunção dos mecanismos autorregulatórios vasculares [30,32]. Assim, poderá existir isquemia de diversos órgãos e libertação de substâncias vasoativas, formando-se deste modo um ciclo vicioso. [30,32]

É importante na gestão da emergência hipertensiva, entender o mecanismo da auto-regulação vascular dos diversos órgãos, pois esta auto-regulação é um mecanismo de proteção destes órgãos nas variações de pressão arterial. [32]

Quando a PA desce, ocorre vasodilatação cerebral e com a subida da mesma há uma resposta vasoconstritora, sendo que em indivíduos normais o fluxo cerebral mantém-se constante com variações de pressão arterial média entre 60-70 mmHg a 150 mmHg.[32]

Quando a pressão arterial média ultrapassa estes limites, os mecanismos autorregulatórios deixam de funcionar, e devido aos fenómenos de lesão vascular suprarreferidos podem ocorrer manifestações de isquemia cerebral, como lipotímia, sonolência ou mesmo coma, relacionados com a hipóxia cerebral.[30,32]

Em doentes hipertensos, idosos e portadores de doenças cerebrovasculares, os mecanismos regulatórios respondem de forma mais lenta às variações da PA. Assim, no tratamento das emergências hipertensivas, e tendo sempre em consideração a etiologia da mesma, será recomendável uma redução da PA em torno de 20 a 25% dos valores iniciais no espaço de minutos ou horas. [30,32]

3.4. Tratamento da Emergência Hipertensiva

O objetivo da terapia farmacológica em doentes com EH é o de reduzir a PA de uma forma controlada, previsível e segura. Existem vários medicamentos parentéricos eficazes, que poderão ser mais ou menos adequados consoante a natureza a lesão de órgão-alvo.[25]

Tabela 4 - Terapia Farmacológica nas Emergências Hipertensivas [32]

Manifestações Clínicas	Drogas Preferenciais	Drogas Alternativas
Encefalopatia hipertensiva	Nitroprussiato de sódio	Diazóxido ou Labetadol
Hemorragia intracraniana	Nitroprussiato de sódio	Nimodipina
Edema agudo de pulmão	Nitroprussiato de sódio	
Coronariopatia	Nitroglicerina + betabloqueadores	Nitroprussiato de sódio
Dissecção aórtica	Nitroprussiato de sódio + betabloqueadores	Reserpina; Trimetafan
		Guanetidina
Aumento de catecolaminas circulantes	Fentolamina	Nitroprussiato de sódio
Eclâmpsia	Alfametildopa ou Hidralazina	Antagonista do cálcio; betabloqueadores
HA acelerada	Nitroprussiato de sódio	Diazóxiado; Trimetafam

Hipertensão pós-operatória	Nitroprussiato de sódio ou Nicarpidine	
----------------------------	---	--

Um dos fármacos utilizados eficazmente na maioria das emergências hipertensivas é o Nitroprussiato de Sódio, [11,12,24,25,27,30,32] que é parte integrante do objetivo deste estudo. Apesar dos vários fatores que se devem ter em conta, pode-se afirmar que em geral, o nitroprussiato de sódio é o mais rápido e potente fármaco. [4,25] Ele atua dentro de segundos e tem uma duração de ação de 2 a 5 minutos. [25]

O NPS como já referido é um vasodilatador misto, administrado por infusão intravenosa, e começa a atuar no espaço de menos de um minuto com os seus efeitos a desaparecerem dentro de 1 a 10 minutos, minimizando assim o risco de hipotensão, sendo necessário com a sua utilização uma Monitorização constante da pressão arterial. [30,32]

A principal limitação para o uso deste fármaco é o desenvolvimento de toxicidade por cianeto em pacientes tratados com doses elevadas, por um período prolongado (> 24 a 48 horas), ou com insuficiência renal subjacente. [11,20] Embora o nitroprussiato de sódio tenha sido relacionado com o aumento da pressão intracraniana, [35] a queda simultânea na resistência vascular sistêmica parece compensar este efeito. [36]

Capítulo IV: Regurgitação Mitral

4.1. Regurgitação Mitral

Uma das patologias em que o uso de vasodilatadores de ação direta como o nitroprussiato de sódio poderá ser um tratamento útil e eficaz é a regurgitação mitral. [37]

A regurgitação mitral é nos dias de hoje, a segunda patologia valvular mais frequente sendo a estenose aórtica a mais frequente. [37] A RM é, no entanto, a mais comum no que concerne ao mundo ocidental. [37] Segundo as guidelines da ESC para cardiopatias valvulares [37], estas podem ser classificadas da seguinte forma nas tabelas presentes no anexo 2. No entanto a classificação e avaliação da regurgitação mitral ainda hoje está em debate já que existem vários fatores a ter em consideração como sua etiologia, história natural, apresentação clínica. [38]

De um ponto de vista etiológico a RM pode ser classificada em:[39]

- a. **Regurgitação Mitral Primária ou Orgânica**, sendo a causa primária da patologia anormalidades nos folhetos da válvula. A principal causa é nos países ocidentais e europeus, é degenerativa; [39]
- b. **Regurgitação Mitral Secundária**, consequência de doença do VE, cardiopatia isquémica ou cardiomiopatia hipertrófica [30] em que estão englobadas a **Regurgitação Mitral Funcional**, e a **Regurgitação Mitral Isquémica**;
- c. **A regurgitação mitral isquémica**,é observada frequentemente no desenrolar de doença coronária aguda ou crónica; [39]
- d. **A regurgitação mitral funcional**, resulta de alterações na geometria do VE devido a **função deprimida do mesmo**. [39]

Estes tipos etiológicos diferentes, colocam uma abordagem clínica e terapêutica diferenciada em que os prognósticos variam bastante. [39]

No anexo II, podemos observar as várias etiologias ligadas à regurgitação mitral e a sua divisão segundo apresentação clínica em regurgitação mitral aguda e crónica [39]

Quanto à história natural, evolução e apresentação da regurgitação mitral pode-se falar em regurgitação mitral aguda e crónica, podendo esta estar compensada ou descompensada, no entanto ainda é pouco compreendida a natureza da transição de regurgitação mitral crónica compensada para descompensada, a evolução geralmente decorre entre anos a décadas e depende da sua severidade, resposta cardíaca ao volume regurgitante e à própria etiologia. [40]

4.2. Patofisiologia da RM

4.2.1. Regurgitação Mitral Aguda

A Regurgitação Mitral Aguda, traz complicações hemodinâmicas mais severas do que a Insuficiência Mitral Crônica devido à falta de tempo de adaptação do coração ao aumento de volume. [40] O grau de comprometimento hemodinâmico depende da etiologia e grau de regurgitação mitral, sendo muitas vezes dramaticamente elevado e de instalação súbita. [41] A complacência auricular esquerda encontra-se normal se não houver sobreposição de regurgitação mitral crônica, logo o aumento súbito do volume na AE leva a um aumento abrupto de pressão na mesma, e esta transmite-se retrogradamente para a circulação pulmonar. [40,41]

Apresenta então duas grandes alterações hemodinâmicas:

- O Aumento do Volume Sistólico Total pelo Mecanismo de Frank Starling, já que o VE usa a reserva de pré-carga. Ocorre uma diminuição da resistência para o fluxo na AE levando a um aumento da fração de ejeção e diminuição do volume sistólico. Segundo a Lei de Laplace, a diminuição do volume sistólico é associado à diminuição da carga sistólica, a pós carga. [42,43]
- Logo na RM aguda ocorre aumento da pré-carga e diminuição da pós-carga com aumento da fração de ejeção e aumento do Volume Sistólico Total, sendo a maior ameaça colocada à circulação pulmonar venosa e aos pulmões, culminando muitas vezes em edema pulmonar. [42,43]

Apesar de ocorrer um aumento da FC compensatório, o Débito Cardíaco vai diminuir, podendo ocorrer shock cardiogénico. [40,41]

A resposta neurohormonal á redução do DC será um aumento na resistência vascular com vasoconstrição, o que exacerba ainda mais a regurgitação. Se o grau de regurgitação é limitado e a complacência da AE aumenta, as pressões na AE e circulação pulmonar diminuem, ocorrendo uma melhoria hemodinâmica, mas tal geralmente não acontece, sendo que é frequentemente necessária intervenção cirúrgica urgente. [42,43]

4.2.2. Regurgitação mitral crónica

A regurgitação mitral crónica é relativamente comum e pode transitar para descompensação ventricular sendo a intervenção cirúrgica quase sempre necessária. [40,41,44] A resposta cardíaca à Regurgitação Mitral é uma remodelação e ajustamento ventricular variáveis perante um aumento de carga e volume no Ventrículo esquerdo. [43,45]

4.2.3. Regurgitação mitral compensada

A maior alteração na evolução de regurgitação mitral aguda para crónica é o aumento de tamanho do VE, com esta adaptação ao longo do tempo e com a estabilização, a pequena câmara hipercinética característica de um episódio agudo transforma-se numa grande câmara complacente, adaptada a um aumento do volume sistólico total. [37,43,45]

Esta adaptação ocorre devido á remodelação do VE, com rearranjo das fibras miocárdicas, e formação de novos sarcómeros, culminando em Hipertrofia do VE, situação dificilmente revertível ao contrário das alterações que ocorrem em casos agudos. [45]

Sumariamente, o grande responsável por estas alterações é o volume final diastólico elevado que desencadeia as restantes respostas ao passo que o aumento de pressão na aurícula esquerda e sua complacência aumentada levam a um declínio das pressões venosas pulmonares. [45,] No curso da instalação da patologia, muitos doentes tendem a ser assintomáticos, no entanto muitos apresentam sintomatologia com a prática de exercício físico. [40,45]

4.2.4. Regurgitação mitral descompensada

A transição de RM descompensada e falência cardíaca é mal compreendida, pode ocorrer devido a um progressivo e substancial aumento do volume regurgitante e pressão nos compartimentos cardíacos [37]

O estado descompensado é caracterizado por um aumento progressivo e substancial de tamanho do Ventrículo esquerdo, aumento de volume do mesmo e das pressões diastólicas, aumento do stress das paredes dos compartimentos, diminuição da fração de ejeção por depressão da contractilidade ou aumento da pós-carga, também existe aumento na aurícula

esquerda com desenvolvimento de arritmias auriculares, hipertensão pulmonar e sinais e sintomas de Insuficiência Cardíaca Congestiva. [43,45]

Nestes casos a decisão de proceder para cirurgia é relativamente fácil. No entanto, outros doentes chegam a tal estado de descompensação, onde as disfunções se tornam irreversíveis e não existem indicações cirúrgicas. [37,40]

Para se chegar a um ótima resposta cirúrgica é importante considerar os marcadores de descompensação ventricular e elaborar guidelines para o seu estadiamento e identificação do estágio de transição de regurgitação mitral compensada e descompensada. [46]

Ou seja, doentes assintomáticos e com modesta hipertrofia ventricular e função sistólica normais (compensada) podem ser tratados conservadoramente, e a cirurgia corretiva deve ser efetuada idealmente durante o período de transição de situação clínica compensada para descompensada, doentes que apresentem sinais de descompensação têm pouco a ganhar com o adiamento da cirurgia. [40,46,47]

4.2.5. Gestão Clínica e Avaliação da RM

A avaliação e classificação da RM quanto à sua severidade deverão ter em conta os meios de diagnóstico e evidências clínicas encontradas. Na RM a Ecocardiografia é a chave para avaliação da sua severidade, no entanto é preciso ter em conta e analisar além dos achados e medidas ecocardiográficas obtidas, a anatomia e os mecanismos associados à patologia. Ela deverá incluir uma avaliação da severidade, mecanismos, a possibilidade de reparação e as consequências da patologia valvular. [37]

Baseado nas guidelines de 2003 da American Society of Echocardiography e nas Guidelines de 2006 da ACC/AHA os seguintes achados são por ordem prioritária consistentes com RM severa: [40]

- Área do Orifício Regurgitante $\geq 0.40 \text{ cm}^2$
- Volume Regurgitante $\geq 60 \text{ mL}$
- Fração Regurgitante $\geq 50 \%$
- Área do jato $> 40 \%$ da área auricular esquerda, mas tal não é muito reprodutível

Os valores são baseados no adulto de tamanho médio, e precisam de ser ajustados para outros doentes, não existindo ainda uma fórmula específica para isso. [40]

Salienta-se que o estadiamento ecocardiográfico da RM não é absoluto, e o risco potencial de má classificação deverá ser considerado. [37,40] Também é importante ter em conta a causa e agudez da lesão, o tamanho ventricular, função sistólica e pressão na artéria pulmonar. Apesar do estadiamento ecocardiográfico, a RM severa não existe sem clara evidência de hipertrofia ventricular ou auriculares esquerdas, sendo que se a dimensão do VE pós-diastólica (ecocardiograficamente) for menor que 60mm o diagnóstico de RM severa deve ser questionado. [40]

Nas Guidelines de 2007 da ESC, temos os seguintes critérios para avaliar a severidade da RM, especificados na tabela 5: [37]

Tabela 5- Critérios de ESC para a definição de regurgitação valvular severa

	AR	MR	TR
Specific Signs of severe regurgitation	Central jet, Width $\geq 65\%$ Of LVOT ^a	Vena contracta Width $\geq 0,7$ cm With large central MR jet (area > 40% of LA) or With a Wall impinging jet of any size, swirling in LA ^a Large flow convergence ^b Systolic reversal in pulmonary veins Prominent flail MV or ruptured papillary muscle	Vena contracta Width > 0,7 cm in echo Large flow convergence ^b Systolic reversal in the hepatic veins
Supportive signs	Pressure Half-time < 200 ms Holodiastolic aortic flow reversal in descending aorta Moderate or greater LV enlargement	Dense, triangular CW, Doppler MR jet E - Wave dominant mitral inflow (E > 1,2 m/s) ^c Enlarged Lv and LA size ^e (particularly when normal LV function is present)	Dense triangular CW TR signal With early peak Inferior cava dilatation and respiratory diameter variation << 50% Prominent transtricuspid E - Wave, especially if > 1m/s RA, RV dilatation
Quantitative parameters			
R Vol, mL beat	≥ 60	≥ 60	
RF, %	≥ 50	≥ 50	
Error, cm ²	$\geq 0,30$	$\geq 0,40$	

AR- regurgitação aórtica, CW - Onda contínua, ERO- Área efetiva de orifício regurgitante, LA - Aurícula Esquerda, LV- Ventrículo esquerdo, MR - Regurgitação Mitral, MV - Valvula Mitral, R Vol - Volume Regurgitante, RA - Aurícula Direita, RF - Fração Regurgitante, RV- Ventrículo Direito,TR- Regurgitação Tricúspide

^a At a Nyquistlimito f 50-60 cm/s.

^b Large flow convergence defined as flow convergence radius $\geq 0,9$ cm for central jets, with baseline shift at a Nyquist of 40 cm /s; cutoffs for eccentric jets are higher and should be angled correctly.

^cUsually above 50 years of age in conditions of impaired relation, in the absence of MS or other causes of elevated LA pressure.

^d In the absence of other etiologies of LV dilation

^eIn the absence of other etiologies of LV and LA dilation and acute MR

Destes vários métodos capazes de avaliar a severidade da RM, sabe-se que o mapeamento do jato regurgitante é o método mais simples, mas de precisão limitada. [37] O diâmetro da vena contracta, está correlacionado com medidas quantitativas da regurgitação mitra. Os dois métodos quantitativos que avaliam o volume regurgitante, necessitam de mãos experientes. [37]

Através da Ecocardiografia Transtorácica ou Transesofágica, é possível obter outros parâmetros como o Diâmetro Auricular e Ventricular Esquerdos, bem como a Fração de Ejeção, Pressão Arterial Pulmonar Sistólica. A ecocardiografia de esforço poderá avaliar a reserva contráctil, mas mais estudos são necessários para a sua validação, ocorrendo o mesmo em relação os níveis de Peptídeo Natriuretico Auricular, que poderá ser um parâmetro importante a avaliar. O Peptídeo Natriurético Auricular poderá refletir a influência da regurgitação mitral na insuficiência cardíaca[37], apesar de ser útil na estratificação de risco e avaliação de severidade de insuficiência cardíaca e regurgitação mitral, não existem estudos com validação adequada que provem o benefício da sua utilização para monitorização de insuficiência cardíaca.[48]

4.3.Tratamento da RM

4.3.1.Tratamento da RM Aguda

Este quadro é uma emergência médica e cirúrgica, com o doente geralmente a apresentar edema agudo do pulmão ou shock cardiogénico. [20,42] Na maioria dos casos o

tratamento definitivo será cirúrgico, sendo necessário aplicar terapêutica médica para estabilizar o doente até ao diagnóstico definitivo e intervenção cirúrgica. [40,42]

NPS IV, é utilizado para a estabilização do doente, pode reduzir a regurgitação mitral tanto diminuindo a resistência vascular sistêmica como melhorando a competência da válvula mitral, à medida que o tamanho do VE diminui. [20,44,45] A diminuição na severidade da RM aumenta o débito cardíaco anterógrado e diminui a congestão pulmonar, podendo isto estar associado a uma performance ventricular sistólica melhorada e redução no consumo de oxigênio pelo miocárdio. [42,49]

O NPS não deve ser administrado em monoterapia em pacientes hipotensos, podendo ser alcançado um certo benefício inicial na administração concomitante de um agente inotrópico como a dobutamina, muitas vezes é também inserido um balão de contra pulsação intra-aórtico, que poderá ser continuado no período pós operatório até que haja uma estabilização hemodinâmica. [40,42]

4.3.2.Terapia na Regurgitação Mitral Crônica

Segundo as guidelines de 2007 da ESC, não existem evidências suficientes para indicar o uso de vasodilatadores na RM crônica na ausência de insuficiência cardíaca, [37] referem também o uso de terapia anticoagulante, com INR entre 2 e 3, no caso de história de embolismo prévia, evidências claras de trombo na aurícula esquerda, na presença de FA e durante os 3 meses pós cirurgia de reparação valvular. [37]

No anexo III temos um esquema na gestão da regurgitação mitral crônica severa.

4.3.3.Uso de vasodilatadores na regurgitação mitral crônica

Um dos parâmetros bastante importantes na utilização da terapia com vasodilatadores na regurgitação mitral é o volume regurgitante mitral.[44]

O volume regurgitante, é determinado hidraulicamente por dois fatores: [44,49]

A Duração (D) e Magnitude do gradiente de Pressão sistólica através da válvula, sendo o último calculado pela diferença entre as Pressões Sistólicas médias do VE e da AE (PVE;PAE)

O Tamanho do orifício regurgitante: MROA.

$$\text{Volume regurgitante mitral} = \text{MROA} \times \text{constante} \times D \times \text{sq rt (PVE-PAE)}$$

Como o gradiente de pressão e área do orifício podem variar, os efeitos hemodinâmicos das intervenções terapêuticas podem explicar-se no volume regurgitante mitral (MRV).[44,47,49] A utilização de vasodilatadores na RM crônica vai depender se a doença é sintomática ou assintomática e da função ventricular esquerda. [44, 50]

Em doentes assintomáticos não há estudos que suportem o uso de vasodilatadores com exceção do doente com hipertensão concomitante, o seu uso não é recomendado na doença valvular primária ou orgânica. [51] Alguns estudos atestam o benefício de terapia vasodilatadora aguda em doentes com regurgitação mitral crônica, por exemplo o NPS I.V., poderá ser utilizado já que diminui a pós-carga, aumenta o Volume Sistólico Anterógrado bem como o Débito Cardíaco. Mesmo assim, a terapia vasodilatadora não é recomendada em longa duração, sendo utilizada em doentes selecionados e sem indicação cirúrgica. [40,44,51]

Na regurgitação mitral severa e especialmente em situação de ICC ocorre uma melhora hemodinâmica com o uso de vasodilatadores, sendo de ressaltar que o seu uso crônico não é recomendado com exceção de não existir indicação cirúrgica, podendo nestes casos retardar os sintomas até à necessidade da mesma. [40,51]

É preciso ter em conta que os vasodilatadores podem aumentar ou diminuir o fluxo regurgitante. O NPS tem ação venodilatadora além de ser um dilatador arterial e pode reduzir o fluxo regurgitante em pacientes sintomáticos e naqueles com IC especialmente quando ocorre ruptura do músculo papilar, já que vai diminuir o tamanho ventricular e distensão anular o que diminui a área do orifício regurgitante efetivo.[4,42,49,50]

Por outro lado, em doentes com PVM e cardiomiopatia hipertrófica os vasodilatadores podem aumentar o fluxo regurgitante. [44,40]A venodilatação em pacientes com orifício mitral fixo (reumática, calcificação) associada a queda da pressão na AE maior que a redução de pressão no VE, poderá aumentar o gradiente que favorece a regurgitação, no entanto se a redução for na pressão sistólica em geral a regurgitação mitral diminui especialmente no hipertenso. [39]

Com a dilatação arteriolar há diminuição da pós-carga e apesar de se pensar que na regurgitação mitral ela estaria baixa, existem estudos que constatarem que ela será normal na RMC compensada e aumentada da RMC descompensada, e apesar de a pós-carga não ser um determinante do fluxo regurgitante, a sua diminuição melhora o fluxo anterógrado no VE, e com o esvaziamento a sua distensão diminui e a impedância baixa. [43,47]

O NPS endovenoso diminui então a pressão VE pós-diafólica, o volume e fluxo regurgitantes e aumenta o Volume Sistólico anterógrado e Débito Cardíaco enquanto a Fração de Ejeção do VE não se altera. [4, 43, 44, 47] O NPS é então efetivo e confiável no tratamento de doentes com Regurgitação Mitral Severa, especialmente Regurgitação Mitral secundária.

Este trabalho vem ao encontro de uma necessidade real de melhorar os sistemas automáticos de administração de fármacos, podendo ser complementado com revisões mais específicas de outras patologias, na resolução de questões equacionadas na administração do NPS de sódio nessas mesmas patologias, bem como, um estudo mais detalhado de técnicas e sistemas de monitorização, e sua utilização, ou de parâmetros que permitam uma melhor monitorização do doente.

Capítulo V: Conclusões

5. Conclusões

As guidelines de prática clínica na hipertensão arterial e regurgitação mitral preveem apenas a variação da pressão arterial aquando da administração do NPS. Da mesma forma, estas guidelines são incorporadas nos sistemas automáticos de administração. Após o estudo verificou-se que existem vários parâmetros que podem ser alterados com a utilização do fármaco. A monitorização do doente deverá por conveniência ser realizada da forma mais prática e menos invasiva possível, sem ser descurada a precisão dos parâmetros aferidos. Assim, por forma a incrementar a robustez dos algoritmos dos sistemas automáticos, sugere-se a monitorização dos seguintes parâmetros:

- A monitorização da Frequência Cardíaca é relevante pois esta pode estar aumentada na terapia com NPS;
- O Débito Cardíaco, de preferência indexado (Índice Cardíaco), que como já referido sofre alterações na terapia com NPS, seria relevante a sua medição Sendo o NPS um vasodilatador misto seria importante aferir e calcular as Resistências Vasculares Periféricas, a Pré-Carga e a Pós Carga;
- Devido à possibilidade de ocorrer um “roubo coronário” ou cerebral seria importante aferir alterações que reflitam o aumento na demanda miocárdica ou de hipoxia cerebral, e alterações da ventilação/perfusão. Em caso de doentes que apresentem DPOC, devido ao risco de hipoxia, seria importante monitorizar alterações da ventilação/perfusão. Estas não são facilmente mensuráveis mas poderão ser aferidas de forma prática através da oximetria;
- Dever-se-ia aferir a Frequência Respiratória, que poderá estar alterada indiretamente devido a alterações hemodinâmicas e tensionais decorrentes da patologia ou da terapia vasodilatadora. As Pressões Capilares Pulmonares e a Pressão na Artéria Pulmonar trariam também informações adicionais, sobretudo em caso de edema agudo do pulmão consequente de uma regurgitação mitral severa. A sua medição no entanto não é de fácil obtenção, requerendo a presença de um cateter de Swan-Ganz;
- O peptídeo natriurético auricular, é um indicador importante no que concerne à regurgitação mitral, já que reflete a influência da mesma na função cardíaca. Este pode ser um bom preditor da eficácia do tratamento com NPS sobre a regurgitação mitral. No entanto apesar de ser útil na estratificação de risco e avaliação de severidade de insuficiência cardíaca e regurgitação mitral, não existem estudos com

validação adequada que provem o benefício da sua utilização para monitorização de insuficiência cardíaca. Apesar da incerteza e falta de validação dos estudos, será importante realizar mais estudos sobre este assunto que permitam a comprovação da evidência científica que aponta para um benefício da utilização do peptídeo natriurético auricular na monitorização e seguimento do doente com insuficiência cardíaca;

- Através da ecocardiografia é possível avaliar vários parâmetros que permitem quantificar e qualificar a regurgitação mitral e a sua severidade. Um deles é o Volume Regurgitante Mitral, que será também um indicador da eficácia terapêutica. Torna-se então importante efetuar uma avaliação ecocardiográfica para a monitorização do doente;
- Os níveis de cianeto no sangue têm pouca utilidade clínica, ao passo que os níveis de tiocianeto devem ser monitorizados. A metahemoglobinemia deve ser monitorizada por cooximetria, os níveis de lactato, alterações dos gases sanguíneos e consequente pesquisa de uma acidose metabólica devem ser da mesma forma estudados e monitorizados;
- Quando utilizado para o tratamento de Insuficiência Cardíaca a administração de NPS deve ser guiada através de uma monitorização hemodinâmica invasiva eo Débito Urinário deverá ser igualmente monitorizado.

Após a pesquisa efetuada foi possível concluir, que apesar de existir um protocolo específico de administração de NPS para as emergências hipertensivas, em casos de regurgitação mitral tal não acontece.

Existe um protocolo com NPS para casos de insuficiência cardíaca, que poderá estar associada ou não a regurgitação mitral, que necessita em geral de doses mais baixas de fármaco do que nos casos de emergência hipertensiva.

O NPS beneficia os doentes com regurgitação mitral quer em casos agudos ou crónicos severos, especialmente em doentes hipertensos.

Existem fatores obviamente difíceis de incorporar num sistema automático, que dependem sempre da avaliação de um clínico, que tem a ver com a sintomatologia do doente e interpretação da mesma, bem como de certos parâmetros clínicos, provas, exames e interpretação dos mesmos. No entanto o desenvolvimento de um sistema automático de infusão de NPS, traria benefícios práticos para todos os intervenientes no processo médico.

Com esta multidisciplinaridade a percepção da problemática médica acaba por se tornar mais clara, ajudando a compreender, o raciocínio por detrás da tecnologia e inovação na medicina, melhorando, ao mesmo tempo o conhecimento e visão da ciência.

A título pessoal, este trabalho permitiu uma abordagem multidisciplinar da temática médica, através de uma estreita colaboração com outras áreas de conhecimento científico, nomeadamente a de Informática e Computação. Com esta multidisciplinaridade a percepção da problemática médica acaba por se tornar mais clara, ajudando a compreender, o raciocínio por detrás da tecnologia e inovação na medicina, melhorando, ao mesmo tempo o conhecimento e visão da ciência.

Bibliografia

1. Webster, C. et al. (2010) Clinical assessment of a new anaesthetic drug administration system: a prospective, controlled, longitudinal incident monitoring study. *Anaesthesia*.
2. Fazendeiro, P., et al. (2007) A Multi-Objective Design of a Patient and Anaesthetist-Friendly Neuromuscular Blockade Controller, *IEEE Trans. on Biomedical Engineering*, Vol. 54. NO.9. (pp. 1667-1678).
3. Alexander, C. (2010). *Complexity & Medicine: The Elephant in the Waiting Room*. Nottingham University Press.
4. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition, December 20, 2010 | ISBN-10:0071624422
5. Fan,L., & Joo,E. (2010). An Intelligent Control Approach for Blood Pressure System Using Self-generating Fuzzy Neural Networks. *Paper presented at the 1th International Conference Control, Automation, Robotics and Vision*. Singapore.
6. Yardimci,A. (2009). *Soft computing in medicine*. *Applied Soft Computing* 9.Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers B. V.
7. Montani, J.P., &Vliet, B. (2009).Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. The Authors. *Journal compilation*, American Heart Association.
8. Kofránek,J. et al. (2007).Guyton's diagram brought to life - From graphic chart to simulation model for teaching physiology. Paper presented at Technical Computing Prague 15th Annual Conference.
9. Guyton, A. et al. (1972). *Circulation: Overall Regulation*. *Annual Review of Physiology*: Vol.34. (pp. 13-44).
10. Intravenous Dilution Guidelines for Nitroprusside. Available on: www.globalrph.com/nitroprusside_dilution.htm
11. Ivankovich AD, Miletich DJ, Tinker JH. Sodium nitroprusside: metabolism and general considerations. *Int Anesthesiol Clin*. 1978; 16:1-29.
12. RCM - Resumo das Características do Medicamento - Nitroprussiato de Sódio, disponível em: <http://www.serb-labo.com/media/deliacms/media//0/60-30a18b.pdf>

13. Smith RI, Kruszyna H. Nitroprusside produces cyanide poisoning via reaction with hemoglobin. *J PharmacolExpTher* 1974; 191:557-63.
14. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43: 109-42.
15. Myers PR, Minor RL Jr, Guerra R Jr, et al. Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrosocysteine than nitric oxide. *Nature* 1990; 345:161-3.
16. Francis GS. Vasodilators in the intensive care unit. *Am Heart J* 1991;121:1875-8.
17. Becker LC. Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 1978;57: 1103-10.
18. Kulig K. Cyanide antidotes and fire toxicology. *N Engl J Med* 1991;325:1801-2.
19. Ivankovich AD, Braverman B, Stephens TS, et al. Sodium thiosulfate disposition in humans: relation to sodium nitroprusside toxicity. *Anesthesiology* 1983; 58:11-17.
20. Curry SC, Arnold-Cape11 I'. Toxic effects of drugs used in the ICU. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Crit Care Clin* 1991;7:555-81
21. Hall AH, Rumack BH. Hydroxocobalamin/sodium thiosulfate as a cyanide antidote. *J Emerg Med* 1987;5:115-21.
22. Robin ED, McCauley R. Nitroprusside-related cyanide poisoning. Time (long past due) for urgent, effective interventions [special report]. *Chest* 1992;102:1842-5
23. Ballesteros García MM, Fernández Carrión F, Casanueva Mateos L, et al. *An Pediatr (Barc)*. 2003 Jan;58(1):81-2
24. Nitroprusside Drug Information, Lexicomp, available on:<http://www.uptodate.com/contents/nitroprusside-drug-information>
25. Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66(15):1343-1352.
26. Lindenfeld J et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun; 16(6):e1-194.
27. Nipride, Nitropress, Nitroprusside Sodium Information available on: <http://reference.medscape.com/drug/nipride-nitropress-nitroprusside-sodium342312#11>

28. Gonzales J, Sabatini S. Cyanide poisoning: pathophysiology and current approaches to therapy. *Int J Artif Organs* 1989; 12:347.
29. Vesey CJ, Cole PV, Simpson PJ. Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. *Br J Anaesth* 1976; 48:651.
30. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-1187.
31. Sauer SW and Keim ME, "Hydroxocobalamin: Improved Public Health Readiness for Cyanide Disasters," *Ann Emerg Med*, 2001, 37(6):635-41.
32. Póvoa R, Scala N. *Revista Fatores de Risco* Nº 11 • Ano 3 • outubro/dezembro 2008 • ISSN 1646-4834
33. Kaplan NM, *Kaplan's Clinical Hypertension* October 20, 2005 | ISBN-10:0781761980
34. Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *ClinPharmacokinet* 1984; 9:239.
35. Cottrell JE, Patel K, Turndorf H, Ransohoff J. Intracranial pressure changes induced by sodium nitroprusside in patients with intracranial mass lesions. *J Neurosurg* 1978; 48: 329-31.
36. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crises. *N Engl J Med* 1990; 323: 1177-83.
37. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28:230-268.
38. El Oakley R, Shah A. Management-oriented classification of mitral valve regurgitation. *SRN Cardiol*. 2011; 2011:858714. Epub 2011 Jul 14.
39. Bonow, RO et al. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th Edition.
40. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines

for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118:e523.

41. Chatterjee K, Parmley WW, Swan HJ, et al. Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvar apparatus. *Circulation* 1973; 48:684.
42. Harshaw CW, Grossman W, Munro AB, McLaurin LP. Reduced systemic vascular resistance as therapy for severe mitral regurgitation of valvular origin. *Ann Intern Med* 1975; 83:312.
43. Sasayama S, Takahashi M, Osakada G, et al. Dynamic geometry of the left atrium and left ventricle in acute mitral regurgitation. *Circulation* 1979; 60:177.
44. Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *J Am CollCardiol* 1996; 28:1083.
45. Gaasch WH, Aurigemma GP. Inhibition of the renin-angiotensin system and the left ventricular adaptation to mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1380.
46. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, et al. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1819.
47. Corin WJ, Monrad ES, Murakami T, et al. The relationship of afterload to ejection performance in chronic mitral regurgitation. *Circulation* 1987; 76:59.
48. Braunwald E, O' Donoghue M. Natriuretic Peptides in HF: Should Therapy Be Guided by BNP Levels? : Conclusions. Available on www.medscape.org/viewarticle/712519_5
49. Zile MR, Gaasch WH, Levine HJ. Left ventricular stress-dimension-shortening relations before and after correction of chronic aortic and mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1985; 56:99.
50. Goodman DJ, Rossen RM, Holloway EL, et al. Effect of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation. *Circulation* 1974; 50:1025
51. Iung B, Gohlke-Bärwolf C, Tornos P, et al. Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2002; 23:1253

Anexo I

Protocolo Utilizado no CHCB para a utilização de NPS

Nitroprussiato de Sódio

(Ampolas de Liofilizado 50 mg)

POSOLOGIA (Diluir ml D5W (1mg/ml))

Peso (Kg)	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min}$
40	1,2	2,4	4,8	7,2	9,6	12	14,4	16,8	19,2	21,6	24	
50	1,5	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	
60	1,8	3,6	7,2	10,8	14,4	18	21,6	25,2	28,8	32,4	36	ml/h
70	2,1	4,2	8,4	12,6	16,8	21	25,2	29,4	33,6	37,8	42	
80	2,4	4,8	9,6	14,4	19,2	24	28,8	33,6	38,4	43,2	48	
90	2,7	5,4	10,8	16,2	21,6	27	32,4	37,8	43,2	48,6	54	
100	3	6	12	18	23,8	30	36	42	48	54	60	

Iniciar a infusão a 0,5 $\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min}$, aumentando lentamente de 5/5 min até efeito desejado, monitorizando continuamente a pressão arterial, a frequência cardíaca e, idealmente o débito cardíaco e a resistência vascular pulmonar.

Habitualmente consegue-se o efeito terapêutico com doses até 5 $\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{min}$. Os doentes com ICC respondem habitualmente com doses mais baixas, enquanto os com emergências hipertensivas necessitam geralmente de doses mais altas.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

- Hipotensão arterial;
- Queda excessiva da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo;
- Isqémia do miocárdio;
- Fadiga, náuseas, vômitos e desorientação (sobretudo se usado mais de 24h);
- Cefaleias;
- Intoxicação pelo tiocianeto;
- Hipotireoidismo.

CONTRAINDICAÇÃO

- Hipotensão (PA sistólica < 90 mm Hg e/ou PA diastólica < 60 mm Hg);
- Cardiopatias valvulares obstrutivas;
- Comunicação interventricular (pode aumentar o volume do shunt eq. - dir.);
- Insuficiência renal;
- Hipovolémia;
- Toxemia da gravidez.

PRECAUÇÕES DE EMPREGO

Monitorização contínua da pressão arterial.

Se surgir hipotensão durante a infusão observar os seguintes procedimentos:

1. Parar a infusão e esperar 10 min.; se a PA subir para valores aceitáveis reiniciar o fármaco, mas com uma dose inferior à ultimamente empregue;
2. Se a PA não subir, expandir a volémia com SF;
3. Se estas medidas forem ineficazes, administrar vasopressores.

- Monitorizar os níveis de tiocianeto (que se querem < 6 mg/dl);
- Não parar o fármaco abruptamente (exceto se absolutamente necessário), porque há o perigo de HTA e hipertensão pulmonar “rebound”;
- Não misturar com solutos alcalinos;
- Uma vez preparada a solução, esta deve ser utilizada dentro de 4h;
- Não utilizar soluções com aspeto acastanhado;

- Proteger o sistema de infusão com folha de alumínio para evitar exposição à luz, ou então utilizar sistemas opacos;
- Monitorizar periodicamente o lactato sérico (a intoxicação pelo tiocianeto provoca acidose láctica); contudo, o nitroprussiato não está contraindicado na acidose láctica por hipoperfusão periférica;
- Se se associar nitroprussiato a aminas simpaticomiméticas, manter uma pressão de enchimento adequada;
- A administração de nitroprussiato é potencialmente perigosa em doentes idosos, na insuficiência renal, na insuficiência hepática e nos doentes com hipotireoidismo.

INTOXICAÇÃO PELO TIOCIANETO

Embora pouco frequentes, é de prever o seu aparecimento nos seguintes contextos:

- Infusões prolongadas (> 48h);
- Doses excessivas (> 10 µg /Kg/min);
- Insuficiência renal (++) e insuficiência hepática.

Sintomas:

Fadiga, náuseas, anorexia, rash cutâneo, cefaleias, dores abdominais, desorientação, comportamento psicótico, hipotensão, respiração superficial, arreflexia, midríase, convulsões, coma.

Tratamento:

1. Interromper a administração de imediato;
2. Fazer inalar **nitrito de amilo** durante 15-30 seg de minuto a minuto até estar disponível a solução de nitrito de sódio;
3. **Nitrito de sódio 3%** (ampolas 300 mg/10 ml): em perfusão ev contínua a 2.5-5 ml/min., até à dose máxima de 10-15 ml/min, vigiando permanentemente a PA. Se houver queda excessiva da PA usar vasopressores;
4. Finalmente, **tiosulfato de sódio**, 12.5 mg/50 ml ev durante 10 min;
5. Se surgirem sintomas de intoxicação após a suspensão destes fármacos, fazer a mesma terapêutica mas com metade das doses.

Anexo II

Principais Etiologias da Regurgitação Mitral:

Acute
Mitral Annulus Disorders
Infective endocarditis (abscess formation) Trauma (valvular heart surgery) Paravalvular leak caused by suture interruption (surgical technical problems or infective endocarditis)
Mitral Leaflet Disorders
Infective endocarditis (perforation or interference with valve closure by vegetation) Trauma (tear during percutaneous balloon mitral valvotomy or penetrating chest injury) Tumors (atrial myxoma) Myxomatous degeneration Systemic lupus erythematosus (Libman-Sacks lesion)
Rupture of Chordae Tendineae
Idiopathic (e.g., spontaneous) Myxomatous degeneration (mitral valve prolapse, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome) Infective endocarditis Acute rheumatic fever Trauma (percutaneous balloon valvotomy, blunt chest trauma)
Papillary Muscle Disorders
Coronary artery disease (causing dysfunction and rarely rupture) Acute global left ventricular dysfunction Infiltrative diseases (amyloidosis, sarcoidosis) Trauma
Primary Mitral Valve Prosthetic Disorders
Porcine cusp perforation (endocarditis) Porcine cusp degeneration Mechanical failure (strut fracture) Immobilized disc or ball of the mechanical prosthesis
Chronic
Inflammatory

Rheumatic heart disease Systemic lupus erythematosus Scleroderma
Degenerative
Myxomatous degeneration of mitral valve leaflets (Barlow click-murmur syndrome, prolapsing leaflet, mitral valve prolapse) Marfan syndrome Ehlers-Danlos syndrome Pseudoxanthoma elasticum Calcification of mitral valve annulus
Infective
Infective endocarditis affecting normal, abnormal, or prosthetic mitral valves
Structural
Ruptured chordae tendineae (spontaneous or secondary to myocardial infarction, trauma, mitral valve prolapse, endocarditis) Rupture or dysfunction of papillary muscle (ischemia or myocardial infarction) Dilation of mitral valve annulus and left ventricular cavity (congestive cardiomyopathies, aneurysmal dilation of the left ventricle) Hypertrophic cardiomyopathy Paravalvular prosthetic leak
Congenital

Anexo III

Gestão Clínica da RM segundo a ESC:

