



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Variações Hemodinâmicas Expectáveis Após a Administração de Nitroprussiato de Sódio em Emergências Hipertensivas e Regurgitação Mitral**

**Nuno José Tavares Lopes**

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

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

Coorientador: Mestre Filipe Quinaz

**Covilhã, maio 2013**

# Dedicatória

Aos meus Pais que o tornaram possível!

Aos meus mestres, pela sua dedicação.

Aos meus familiares, colegas e amigos, pela dose acrescida de carinho.

*“Faz o que poderes, com o que tiveres, onde estiveres”*

Theodore Roosevelt,  
em *The Rough Riders*.

# Agradecimentos

As primeiras palavras de agradecimento vão para aquele que nos soube guiar desde o primeiro dia, o Professor Doutor Miguel Castelo-Branco. Pela orientação que vai muito além desta tese, pela disponibilidade. Se procurei uma janela de conhecimento disponível para uma simples orientação, encontrei um mundo de saber e compreensão inestimáveis, para hoje e para o amanhã.

Ao meu coorientador, Mestre Filipe Quinaz, pela simpatia e sempre disponibilidade.

À Ana Pignatelli e ao Jorge Costa por estarem presentes e com o calor empático do costume.

À Rita Costa, companheira nesta jornada e uma amiga para a vida!

Aos meus amigos, por oferecerem o seu apoio moral.

## Resumo

Embora um equipamento médico não possa jamais subjugar para segundo plano a observação clínica médica, os sistemas de administração automática de fármacos permitem melhorar a prestação de cuidados tornando mais assertiva e segura a intervenção terapêutica. Estes equipamentos exigem complexas construções algorítmicas e modelos matemáticos, tendo por base protocolos de atuação médica. 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 o hiato entre aquele que é o diminuto conhecimento médico presente no modelo e a complexidade inerente ao doente.

Atualmente o modelo circulatório desenvolvido por Guyton e Coleman, que tenta explicar o controlo da pressão arterial, é um dos mais aceites pela comunidade científica. No entanto, não contempla a visão holística de todos os processos fisiológicos e patológicos inerentes a cada doente.

O presente trabalho tem como objetivo a compreensão dos processos que permitem melhorar os sistemas existentes e incrementar a robustez dos algoritmos dos sistemas automáticos. Esta melhoria pretende ser obtida através do estudo das variações que serão expectáveis nas diferentes variáveis co-dependentes dos valores da pressão arterial em adultos saudáveis, em emergências hipertensivas e nos casos de regurgitação mitral. As variáveis a ter em conta são a frequência cardíaca, o débito cardíaco, a saturação capilar de oxigénio, a frequência respiratória, a pressão de encravamento capilar pulmonar, o peptídeo natriurético auricular, o volume regurgitante mitral, o débito urinário, os valores séricos de tiocianeto, metahemoglobina e lactatos, o fluxo sanguíneo cerebral, o metabolismo basal e temperatura corporal. Através da compreensão das modificações expectáveis em cada uma das variáveis, após a administração do Nitroprussiato de Sódio, pretende-se incorporar este conhecimento no desenvolvimento de dispositivos automáticos de administração deste fármaco.

Para isso, será efetuada uma pesquisa na literatura médica de fisiologia, fisiopatologia, física médica, anestesiologia, cardiologia e cuidados intensivos, bem como nas bases de dados eletrónicas de medicina baseada na evidência com os termos *bloodpressure*, *bloodpressuremonitoringvariability*, *acutehypertension*, *mitralvalveregurgitation*, associando cada uma das pesquisas às variáveis supracitadas e a ter em linha de conta.

## Palavras-chave

Nitroprussiato de Sódio, Sistemas Automáticos de Administração de Fármacos, Emergências Hipertensivas, Regurgitação Mitral, Variações Hemodinâmicas.

## Abstract

Although a medical device can't ever overwhelm the background for the clinical observation of medical delivery systems allow automatic drug improve care becoming more assertive and secure therapeutic intervention. These devices require complex algorithmic constructions and mathematical models, based on protocols of medical action. However, the application of an automatic control of the administration/infusion poses several difficulties. One of the major problems associated with delivery systems automatic drug is the gap between the minimal medical knowledge in the model and the actual hemodynamic variation of each patient conditioned or not by associated pathologies.

Currently the circulatory model developed by Guyton and Coleman, who tries to explain the control of blood pressure is one of the most accepted by the scientific community. However, does not address the holistic view of all physiological and pathological processes inherent to each patient.

This study aims to understand the processes that improve existing systems and increase the robustness of the algorithms of automatic systems. This improvement is intended to be achieved through the study of variations to be expected in the different codependents variables of blood pressure values in healthy adults in hypertensive emergencies and in cases of mitral regurgitation. The variables to consider are the heart rate, cardiac output, peripheral oxygen saturation, respiratory rate, wedge capillary pulmonary pressure, atrial natriuretic peptide, the mitral regurgitant volume, urine output, serum thiocyanate, methemoglobin and lactates, cerebral blood flow, metabolism and body temperature. By understanding the changes expected for each of the variables after administration of sodium nitroprusside, intended to improve the accuracy in developing automated devices for administration of this drug.

For this, a survey will be performed in the medical literature of physiology, pathophysiology, physical medicine, anesthesiology, cardiology and critical care, as well as in electronic databases of evidence based medicine with the terms bloodpressure, bloodpressuremonitoringvariability, acutehypertension, mitral valveregurgitation associating each one study to the aforementioned variables and take into account.

# Keywords

*Sodium Nitroprusside, Automatic Drug Delivery Systems, Hypertensive Emergencies, Mitral Regurgitation, Hemodynamic Changes.*

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-Chave .....	v
Abstract .....	vi
Keywords .....	vii
Índice .....	viii
Lista de Figuras .....	x
Lista de Tabelas .....	xi
Lista de Acrónimos .....	xii
Introdução .....	1
A. Relevância do tema e justificação do título desta tese .....	1
B. Objetivo desta tese .....	1
C. Metodologia .....	2
I. Sistemas de administração automática de fármacos .....	4
1.1. Conceito e pertinência .....	4
1.2. Componentes do sistema .....	4
II. Modelos fisiológicos .....	6
2.1. Modelo de Guyton .....	6
2.2. Modelo de Guyton revisto e melhorado .....	7
2.3. Modelo dinâmico aplicado ao Nitroprussiato de Sódio .....	8
III. Nitroprussiato de Sódio .....	11
3.1. Propriedades farmacológicas .....	11
3.2. Efeitos terapêuticos e indicações .....	12
3.3. Contraindicações e efeitos secundários .....	14
3.4. Posologia e modo de administração .....	15
3.5. Precauções, interações e toxicidade medicamentosa .....	15

3.6. Utilização clínica em emergências hipertensivas e regurgitação mitral .....	16
IV. Variações hemodinâmicas e monitorização funcional .....	19
4.1. Pressão arterial média .....	19
4.2. Frequência cardíaca e onda de pulso .....	21
4.3. Débito cardíaco e resistências vasculares .....	22
4.4. Péptido natriurético auricular .....	24
4.5. Volume regurgitante mitral .....	25
4.6. Frequência respiratória .....	27
4.7. Saturação capilar de oxigênio .....	27
4.8. Pressão de encravamento capilar pulmonar e água pulmonar extravascular ----	28
4.9. Débito urinário .....	30
4.10. Lactatos, tiocianeto e metahemoglobina .....	31
4.11. Fluxo sanguíneo cerebral .....	32
4.12. Metabolismo basal e resposta neuro-hormonal .....	33
4.13. Temperatura corporal .....	35
V. Conclusões Finais .....	36
Referências Bibliográficas .....	39

# Lista de Figuras

Figura 1 - Componentes do sistema de administração automática de fármacos .....	5
Figura 2 - Esquema do modelo fisiológico de Guyton et al. 1972 .....	6
Figura 3 - Correção do modelo fisiológico de Guyton .....	7

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores dos parâmetros de Pajunen et al. no modelo fragmentado ----- 10

## Lista de Acrônimos

- AORM - Área do Orifício Regurgitante Mitral
- APEV - Água Pulmonar Extra Vascular
- AMPc - adenosina monofosfato cíclico
- CK-MB - Fração Massa da Creatinina Fosfoquinase
- DC - Débito Cardíaco
- $DO_2$  - Consumo Arterial de Oxigénio
- $\text{dyne.s/cm}^5.m^2$  - Unidades de Woods
- FC- Frequência Cardíaca
- FR - Frequência Respiratória
- FSC - Fluxo Sanguíneo Cerebral
- GMPc - Guanosina monofostato cíclico
- $GA-aO_2$  - Gradiente Artério-alvéolar de Oxigénio
- IC - Índice Cardíaco
- Kg - Quilogramas
- L - Litros
- MeSH - *Medical Subject Headings*
- mg - Miligramas
- mL - Mililitros
- mmHg - Milímetros de Mercúrio
- mmol - Milimoles
- mU - Miliunidades
- ng - Nanogramas
- nmol - Nanomoles
- NPS - Nitroprussiato de Sódio
- NO - Óxido Nítrico
- PA - Pressão Arterial
- $PaCO_2$  - Pressão Arterial de Dióxido de Carbono
- PAD - Pressão Arterial Diastólica
- PAE: Pressão Aurícula Esquerda
- PAM - Pressão Arterial Média
- PAMAP - Pressão Arterial Média da Artéria Pulmonar
- $PaO_2$  - Pressão Arterial de Oxigénio
- PAS - Pressão Arterial Sistólica
- PECP - Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar
- PIC - Pressão Intra Craniana
- PNA - Péptido Natriurético Auricular
- PPC - Pressão de Perfusão Cerebral
- PVC - Pressão Venosa Central
- PVE - Pressão Ventrículo Esquerdo
- $PvO_2$  - Pressão Venosa de Oxigénio
- RVC - Resistências Vasculares Cerebrais
- RVP - Resistências Vasculares Pulmonares
- RVS - Resistências Vasculares Sistémicas
- RM - Regurgitação Mitral
- $SaO_2$  - Saturação Arterial de Oxigénio
- $SpO_2$  - Saturação Capilar de Oxigénio
- $SvO_2$  - Saturação Venosa de Oxigénio
- UI - Unidades Internacionais
- $V_{média}ACM$  - Velocidade Média do Fluxo Sanguíneo da Artéria Cerebral Média
- VRM - Volume Regurgitante Mitral
- $VO_2$  - Consumo Arterial de Oxigénio
- $\mu\text{g}$ - Microgramas
- $\mu\text{eq}$ - Microequivalentes
- $\mu\text{mol}$ - Micromoles
- pmol - Picomoles
- $\mu\text{g}$  - Picogramas
- °C - Graus Celcius

# Introdução

## A. Relevância do tema e justificação do título desta tese

As *guidelines* da prática clínica que se referem à terapêutica médica na hipertensão arterial tomam como *endpoint* primário da sua eficácia terapêutica a redução da pressão arterial aquando da administração de anti hipertensores. No entanto, verifica-se que existem vários parâmetros hemodinâmicos que podem ser alterados com a redução da pressão arterial. Esta característica, exige a monitorização do doente da forma menos invasiva quanto possível, desde que não seja descurada a precisão dos parâmetros aferidos.(1)

A administração de fármacos por via intravenosa (IV) é por norma um ato médico ou de enfermagem, que exige total consciência dos benefícios e riscos de tal procedimento. Em cuidados intensivos, existem além das habituais administrações IV em *bólus*, protocolos de administração de fármacos de forma automatizada.(2)

O tratamento baseado em protocolos deverá permitir adaptações, tendo em conta a variabilidade da resposta biométrica interindividual, sensibilidade ao fármaco e patologias concomitantes.(3)

O Nitroprussiato de Sódio (NPS) é um anti hipertensor pela sua atividade vasodilatadora direta, que pelas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas é administrado em ambiente controlado tais como as unidades de cuidados intensivos, em casos de emergências hipertensivas ou de insuficiência cardíaca incluindo a que decorre das situações de regurgitação mitral aguda.(4-6)

A construção de sistemas automáticos de administração IV de fármacos não é recente, no entanto, a sua aplicação coloca várias dificuldades, sendo uma delas a visão particionada dos doentes, sem noção holística da variação hemodinâmica global. (7)

## B. Objetivo desta tese

O objetivo deste trabalho é contribuir para melhorar a compreensão da resposta do doente à administração de NPS e dos mecanismos fisiopatológicos nas situações de emergência hipertensiva e de regurgitação mitral, visando obter informação que possa vir a melhorar o algoritmo dos sistemas de administração automáticos de fármacos. Os resultados deste estudo serão incorporados num sistema de administração automática de fármacos desenvolvido no âmbito de uma área de projeto a decorrer na Universidade da Beira Interior. Pretende-se pois

incrementar a robustez dos algoritmos para a administração de NPS percebendo qual a variação expectável em indivíduos sem patologia associada.

Assim, por forma a incrementar a fiabilidade e desempenho dos algoritmos dos sistemas automáticos, é relevante a monitorização de alguns parâmetros tais como, a frequência cardíaca, o débito cardíaco, a saturação capilar de oxigénio, a frequência respiratória, a pressão de encravamento capilar pulmonar, o péptido natriurético auricular, o volume regurgitante mitral, o débito urinário, os valores séricos de tiocianeto, metahemoglobina e lactatos, o fluxo sanguíneo cerebral, metabolismo basal e temperatura corporal.

## C. Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa eletrónica nas seguintes bases de dados de medicina baseada na evidência: *UptoDate*, *Clinical Evidence*, *Evidence Based Medicine*, *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines Finder da National Electronic Library for Health*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Bandolier* e *PubMed*.

A estratégia de pesquisa nestas bases envolveu os termos *Medical Subject Headings (MeSH)* *Sodium Nitroprusside*, *Automatic Drug Delivery Systems*, *Hypertensive Emergencies*, *Mitral Regurgitation*, *Hemodynamic Changes.*, os quais foram associados com o operador booleano “AND” de forma a obter os estudos adequados ao tema.

Não se fez restrição da data de publicação dos artigos, mas estes foram seleccionados tendo preferência pela sua atualidade. Na pesquisa, não existiu restrição de idioma.

A pesquisa foi realizada entre 23 de Agosto de 2012 e 13 de Abril de 2013.

É de realçar o contributo dos serviços centrais da Universidade da Beira Interior no acesso a vários artigos relevantes.

Posteriormente foi realizada uma segunda pesquisa nas bases eletrónicas acima referidas com o termo MeSH *Nitroprusside*.

Foi ainda feita uma pesquisa exaustiva nas principais bases electrónicas com reconhecido valor científico, como associações nacionais de diferentes países, associações de especialistas e organizações de investigadores, que desenvolvem NOC e/ou pareceres científicos no ramo da Anestesiologia, Cardiologia e Medicina Intensiva, a saber: *Direcção Geral da Saúde*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Institute for Clinical Systems Improvement*, *Royal College of Anaesthetists*, *British Cardiovascular Society*, *Canadian Anesthesiologists Society*, *Canadian Cardiovascular Society*, *Canadian Critical Care Society*, *New Zealand Guidelines Group*, *European Society of Anesthesiology*, *European Society of Cardiology*, *Eropean Society of Hypertension*, *European Society of Intensive Care Medicine*, *Health Team Works*, *Rocky Mountain Health Plans*, *Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*,

Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos e *Royal College of Physicians*.

A pesquisa iniciou-se a 20 de Outubro de 2012 e terminou a 17 de Março de 2013. Nos dias 12 e 13 de Abril de 2013 efetuou-se uma nova pesquisa de forma a verificar a existência de atualizações.

Para a elaboração da presente monografia foram também consultados capítulos de livros, manual e eletronicamente, que se encontram devidamente referenciados na Bibliografia.

Foram encontrados 83 artigos de interesse que foram selecionados de acordo com a metodologia de estudo em contexto clínico e que permitisse extrapolar dados com significado estatístico acerca das variações hemodinâmicas expectáveis após a administração de nitroprussiato de sódio.

# Capítulo I. Sistemas de Administração Automática de Fármacos

## 1.1. Conceito e pertinência

São estudados desde 1970 os sistemas de administração automática de fármacos que utilizam o Nitroprussiato de Sódio (NPS) para o controlo da hipertensão arterial. A maioria destes sistemas é aplicada por curtos períodos de tempo de 1-2 dias no contexto de Unidades de Cuidados Intensivos. No entanto, a resposta da pressão arterial é não linear e exibe uma elevada taxa de variação de indivíduo para indivíduo, não sendo por isso simples, desenhar um sistema automático para o seu controlo. (8)

Os sistemas de administração automática com controlo de feedback são mais vantajosos, dado que permitem a adaptação do sistema à variabilidade na resposta individual aos fármacos conseguindo uma regulação mais criteriosa da pressão arterial. (9, 10) Estudos comprovam que a administração automática é de facto muito mais eficiente que a convencional na redução dos quadros de hipertensão ou hipotensão não previstos. (10, 11)

Em geral, a conceção e análise de sistemas de controlo são difíceis e, muitas vezes complexos, sendo a chave para a estabilidade do sistema a estimativa das alterações hemodinâmicas previstas em cada doente.(9) Esta monografia centra-se na descrição das variações hemodinâmicas expectáveis no contexto da variação da pressão arterial após a administração de NPS.

A superioridade dos sistemas automáticos na administração de nitroprussiato é evidente no estudo de Cosgrove et al. (10, 12) em que a redução na pressão arterial alvo de  $\pm 10\%$  foi conseguida. A evidência de que o controlo da pressão arterial é superior no modo automático é inequívoca e para ser plenamente eficaz, o controlo da hipertensão deve ser rápido. O sistema automático demonstrou esta característica, reduzindo o erro percentual médio de menos de 10% nos 10 primeiros minutos. Este mesmo grau de controlo exigido foi conseguido no modo manual, mas apenas aos 45 minutos. (12)

## 1.2. Componentes do sistema

Estes sistemas são habitualmente descritos com quatro componentes: um sistema infusor, um controlador, um sistema de leitura e o doente, onde se pode ter como exemplo o sistema utilizado por Fan & Soo. (13)

No entanto Feng et al. descreveram um sistema de administração (Figura 1) de NPS e monitorização da pressão arterial com feedback, em que utilizaram uma seringa infusora, um cartão de aquisição de dados, um paciente, um sensor de pressão arterial invasiva, uma unidade de monitorização e uma unidade de interface. (14) O computador é o centro de controlo do sistema de administração, recebendo os dados de monitorização da pressão arterial invasiva procedendo à sua análise e manipulação, e, em seguida, emite o sinal para alterar ou não a taxa de infusão do fármaco até então programada. (9, 14)

O sistema ideal deverá processar a resposta do doente ao nitroprussiato, e através do algoritmo calcular o reajuste para as infusões subsequentes, por forma a evitar administração excessiva ao ponto de desencadear hipotensão grave ou toxicidade. (9, 12)

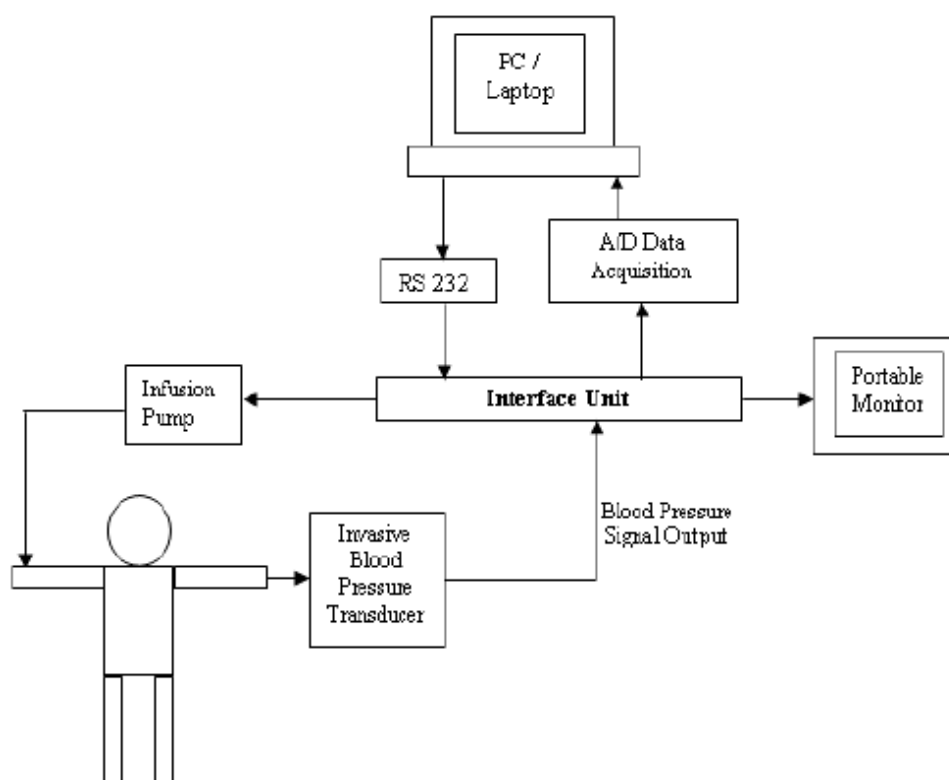


Figura 1 - Componentes do sistema de administração automática de fármacos. (14)

## Capítulo II. Modelos Fisiológicos

### 2.1. Modelo de Guyton

Os sistemas de administração automática de fármacos exigem complexas construções algorítmicas, e o seu funcionamento baseia-se em modelos matemáticos.

Vários modelos globais têm sido propostos para a compreensão da hipertensão e suas alterações hemodinâmicas. O método de construção do modelo implica o conhecimento acerca da hemodinâmica do sistema sob estudo, bases físicas subjacentes, variações expectáveis e sua compreensão através de relações matemáticas.(15)

Há mais de quarenta anos atrás, um artigo de Guyton et al. 1972, superou todos os artigos tradicionais sobre fisiologia até à época. Foi introduzido como um diagrama (Figura 2) com linhas e elementos interligados lembrando um dispositivo elétrico, mas que simbolizava as operações matemáticas realizadas sobre as alterações fisiológicas produzidas.

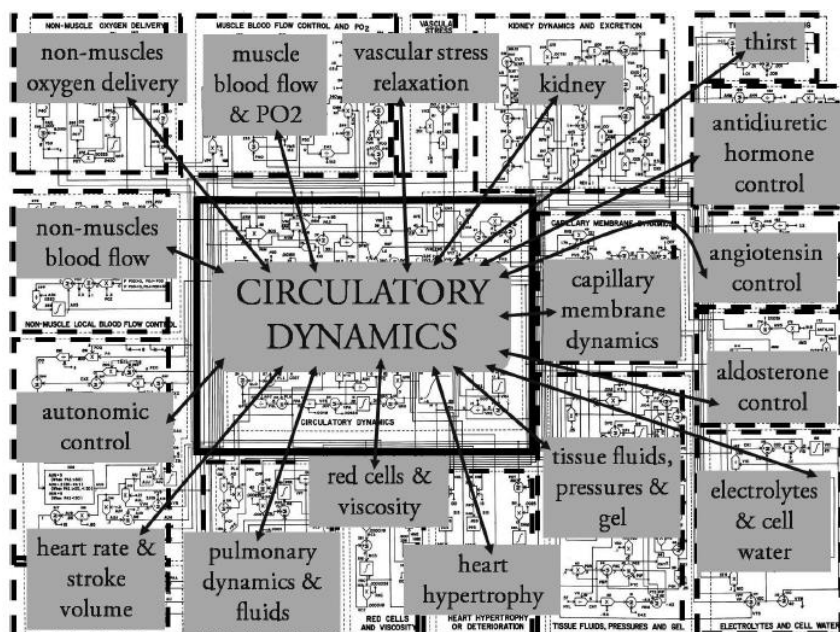


Figura 2 - Esquema do modelo fisiológico de Guyton et al. 1972 (16, 17)

Os feixes de união entre os blocos expressam as ligações de feedback. Os blocos foram distribuídos em 18 grupos, cada um representando um subsistema interligado fisiologicamente. O bloco central representa a dinâmica circulatória à qual os restantes blocos se encontram conectados via feedback, exibindo as variáveis que afetam cada subsistema. (16)

Foram introduzidos conceitos fundamentais em relação à regulação da circulação a curto e longo prazo e sua afinidade com a regulação do volume circulante, osmolaridade e a composição iônica dos fluidos corporais. Guyton demonstrou ainda que não é apenas a força contráctil do coração que controla o débito cardíaco, sendo igualmente importante a regulação da perfusão tecidual dependente do fornecimento de oxigênio, bem como, o preenchimento vascular e elasticidade das veias de grande calibre. Provou igualmente que a regulação a longo prazo da pressão arterial é feita pelos rins. (17)

O modelo é atualmente usado como base para uma série de estudos de pesquisa no campo da fisiologia (Montani e Van Vliet 2009, Osborn et al. 2009) e modelos fisiológicos (Bassingthwaighte 2000, Hunter et al. 2002, Thomas et al. 2008, Bassingthwaighte 2009), incluindo a investigação sobre as consequências fisiológicas de ausência de gravidade (White et al. 1991, White et al. 2003), ou em uma nova abordagem para a construção de sistemas automáticos em medicina (Nguyen et al. 2008). (17)

## 2.2. Modelo de Guyton revisto e melhorado

Kofranek e Rusz efetuaram a revisão geral do diagrama do Modelo de Guyton à luz da medicina atual na procura de erros e análises da regulação dos sistemas fisiológicos. Tendo apresentado um protótipo de um modelo da fisiologia humana baseado no original diagrama de Guyton com especial ênfase na regulação da pressão arterial a curto e longo prazo, fluidos corporais e homeostasia dos principais solutos. Incluindo-se o sistema hormonal (hormona antiurética, aldosterona e angiotensina), o sistema nervoso, baro e quimiorreceptores. (17)

O modelo original de Guyton cujos erros foram corrigidos por Kofranek e Rusz está representado em diagrama (Figura 3) e segue-se a descrição dos mesmos.

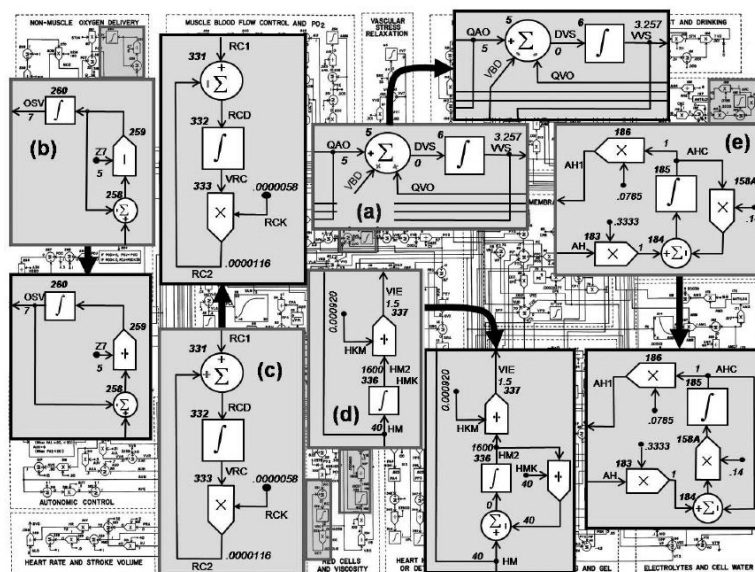


Figura 3 - Correção do modelo fisiológico de Guyton. (17)

O primeiro erro é o sentido errado do fluxo sanguíneo no subsistema da dinâmica circulatória, com o aumento no volume sistêmico venoso corresponde à subtração de todos os fluxos de entrada no sistema arterial e fluxos de saída ao nível da aurícula direita (Figura 3a). O segundo erro está no feedback na saturação venosa de oxigênio na entrega de oxigênio não muscular (Figura 3b). O terceiro erro é causado pelo feedback positivo no volume de glóbulos vermelhos (Figura 3c). O quarto erro é causado pela falta de um feedback negativo na viscosidade sanguínea causada pelos glóbulos vermelhos (Figura 3d). O quinto erro está na hormona antidiurética (Figura 3e). (17)

No curto prazo, a regulação da pressão arterial in vivo pode ser razoavelmente prevista pelas propriedades de um modelo de a circulação fechado, para o qual Guyton forneceu uma solução gráfica útil na década de 1950. (18)

Dorrinton e Pandit descreveram um modelo simples que visualiza os elementos chave desta solução relatando que a pressão arterial é em fase aguda determinada em função do volume de sangue no sistema vascular, da compliance dos vasos venosos e arteriais, das resistências vasculares periféricas e da curva de *Starling* do coração. (19)

A longo prazo e segundo os mesmos autores a pressão arterial é considerada como uma consequência do equilíbrio entre a ingestão de água (e sódio) e da relação pressão renal/natriurese. Descrevem alterações no volume e débito cardíaco em função do valor de pressão arterial renal, compliance dos vasos e resistências vasculares periféricas, confirmando o papel do rim na regulação da pressão arterial a longo prazo. (19)

Assim se justifica que muitos dos agentes que têm efeitos hipotensores agudos, possam ter um papel na regulação da pressão arterial a longo prazo já que promovem a modulação neuro-hormonal da função renal através da redução das resistências periféricas, aumento da compliance dos vasos e alterações no volume e débito cardíaco. (19)

### 2.3. Modelo dinâmico aplicado ao Nitroprussiato de Sódio

O modelo matemático dinâmico por norma utilizado nos sistemas automáticos de infusão de NPS, foi descrito inicialmente por Slate (20) descrevendo a variação da pressão arterial média sob influência do NPS:

A pressão arterial média (PAM), é expressa da seguinte forma:

$$PAM = P_0 - P_{\Delta} + P_d + n \quad (1)$$

Onde:

$P_0$  : é a pressão arterial média inicial;

$P_{\Delta}$  : é a variação na PAM após administração de NPS;

$P_d$  : é a variação na PAM provocada pela resposta da renina após a administração de um vasodilatador;

$n$  : é o ruído do sistema.

Da mesma forma um modelo de tempo contempla a relação entre a variação da pressão arterial e a taxa de infusão de NPS e é dada por:

$$P_{\Delta}(s) = \frac{Ke^{-T_1s}(1 + \alpha e^{-T_2s})}{1 + \tau s} I(s) \quad (2)$$

Em que:

$P_{\Delta}(s)$ : corresponde à mudança na pressão arterial média;

$K$ : é a sensibilidade do doente ao fármaco e varia entre  $0.25 \leq K \leq 8$ ;

$\alpha$ : é a constante de recirculação que reflete o efeito do fármaco recirculante na pressão arterial e varia entre  $0 \leq \alpha \leq 0.1$ ;

$T_1$ : é o atraso inicial em segundos, no transporte do fármaco desde a seringa infusora até ao cateter e varia entre  $20 \leq T_1 \leq 60$ ;

$T_2$ : é o atraso em segundos, na recirculação do fármaco representando o tempo necessário à distribuição do fármaco pela circulação sistémica do doente e varia entre  $20 \leq T_2 \leq 60$ ;

$\tau$ : é a constante de tempo do sistema e varia entre  $40 \leq \tau \leq 60$ ;

$I(s)$ : é a velocidade de infusão.

Mostra-se que este modelo é uma boa aproximação dos dados observados na clínica e atividade experimental. No entanto, e por negligenciar as interações da pressão arterial com outras variáveis hemodinâmicas, tais como débito cardíaco, este modelo de entrada e saída única não pode ser validado para grandes mudanças na velocidade de infusão. (20)

Neste seguimento a avaliação com o tempo de amostragem de 15 segundos proposta por Pajunen et al. previne alguns problemas nos atrasos de administração e demoras na recirculação do fármaco, reduzindo portanto a probabilidade de efeitos tóxicos do NPS.

Assim, Pajunen et al. apresenta o modelo como: (21)

$$P_{\Delta}(t) = \frac{q^{-d_1}(b'_0 + b'_1 q^{-d_2})}{1 - a q^{-1}} I(t); b_0 \geq 0 \quad (3)$$

Onde:

$q^{-1}$ : é a unidade de atraso;

$a = e^{-\frac{T}{\tau}}$ ;  $b'_0$ ;  $b'_1$ : são parâmetros do numerador, em que  $a$  depende do tempo,  $b_0$  depende da sensibilidade e  $b_1$  está dependente da sensibilidade e da constante relativa à circulação;

$d_1$  e  $d_2$ : são os atrasos temporais no transporte e recirculação do fármaco;

Devido à variabilidade de cada paciente na resposta ao fármaco e do atraso no tempo para a mudança na velocidade de infusão, estes parâmetros não são igualmente constantes.

Assim foram tabelados (Tabela 1) os valores correspondentes à variação dos parâmetros no modelo com tempo de amostragem de 15 segundos tendo permitido classificar os doentes de acordo com a sua sensibilidade ao fármaco em baixa, normal ou elevada.

**Tabela 1** - Valores dos parâmetros determinados por Pajunen et al. no modelo fragmentado. (21)

Parâmetro	Baixa Sensibilidade	Elevada Sensibilidade	Sensibilidade Normal
$b'_0$	0.053	3.546	0.187
$b'_1$	0.01	1.418	0.075
$a$	0.606	0.779	0.741
$d_1$	2	5	3
$d_2$	2	5	3

Se a sensibilidade do doente é baixa, a velocidade da infusão do fármaco é elevada, comparativamente, com os doentes cuja sensibilidade é elevada, em que a velocidade de infusão do fármaco é mais baixa por forma a fazer diminuir a pressão arterial média.

Em meio clínico, o ruído e artefactos mensuráveis representam obstáculos e exigem a intervenção dos profissionais de saúde sendo os coágulos, o ar no sistema, a falta de calibração do sistema de monitorização da pressão arterial, a obstrução mecânica do sistema de administração, as desconexões ou fugas no cateter de infusão fatores críticos que devem ser tidos em conta por forma a garantir a segurança do sistema.

A determinação de um modelo que envolve numerosos sistemas fisiológicos é uma tarefa difícil para a engenharia biomédica, em geral, exigindo algoritmos mais complexos para maior precisão, sendo mais convenientemente implementados em processadores digitais de sinais.

## Capítulo III. Nitroprussiato de Sódio

### 3.1. Propriedades farmacológicas

O Pentacianonitrosilferrato de sódio ou Nitroprussiato de Sódio (NPS) é quimicamente reconhecido desde 1850 e é constituído por um de centro iónico ferroso, integrado com cianeto e um grupo nitrosilo. É uma molécula solúvel em água e instável em condições alcalinas e quando exposta à luz. (6, 22)

A nível sanguíneo o NPS pode interagir com a oxi-hemoglobina, dissociando-se e formando metahemoglobina, com consequente libertação de cianeto e óxido nítrico (NO) que são rapidamente eliminados por meios não enzimáticos com a interação de grupos tióis nos eritrócitos e nos tecidos. Nos eritrócitos os radicais cianeto vão reagir com a metahemoglobina para produzir ciano metahemoglobina (23) que se mantém em equilíbrio dinâmico com o cianeto livre e é considerada não tóxica. (22)

O cianeto remanescente vai ser convertido em tiocianeto por transulfuração hepática, um processo catalizado pela rodanase, uma enzima mitocondrial que vai utilizar iões tiosulfato como dadores de enxofre. (24)

O tiocianeto é eliminado quase inteiramente na urina, o tempo médio para a sua eliminação é de 3 dias em doentes com função renal normal, podendo ser muito maior em doentes com insuficiência renal, podendo causar toxicidade, mas tais casos são mais raros sendo o já que o tiocianeto é 100 vezes menos tóxico do que o cianeto. (6, 23)

O NO foi reconhecido como mediador ativo responsável pelo efeito vasodilatador direto do NPS. Em contraste com os nitratos orgânicos, o NPS funciona como um pró-fármaco formando espontaneamente NO. Este último, quando libertado ativa a enzima guanil ciclase que se encontra no músculo liso vascular, levando a um aumento das concentrações intracelulares de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC), que inibe indiretamente a entrada de cálcio no músculo promovendo a sua captação pelo retículo endoplasmático liso, impedido a contração vascular. (22)

Atualmente sabe-se que a ação do NPS é baseada na produção e libertação de NO, semelhante à ação dos nitratos orgânicos. Alguns autores acreditam que o mecanismo de libertação de NO do NPS envolve a transferência de um eletrão ao ligante  $\text{NO}^+$ , a partir de uma outra molécula, levando à redução do anião nitroprussiato. Estas observações têm aumentado o interesse nas reações do NPS com certos agentes redutores como os tióis ou proteínas, pois acredita-se que estes agentes redutores podem ser os responsáveis pelo transporte e libertação do NO in vivo. (25)

### 3.2. Efeitos terapêuticos e indicações

Quando administrado em infusão contínua via IV, o NPS é um poderoso vasodilatador direto venoso e arterial, independente do sistema nervoso autônomo, instigando uma descida abrupta da pressão arterial com preservação de fluxo a todos os órgãos na ausência de doença oclusiva arterial e se a hipoperfusão foi impedida. (26) As primeiras alterações hemodinâmicas são observáveis nos 30 segundos após a administração e o pico hipotensor ocorre até aos 2 minutos. A semivida plasmática pode chegar aos 4 minutos, sendo a dose terapêutica dependente da sensibilidade do paciente em causa. (27) É um fármaco cuja reversibilidade imediata da vasodilatação surge após a interrupção ou redução da velocidade de infusão, permitindo portanto a sua titulação de acordo com o efeito terapêutico alvo. Importante é ressaltar que não está descrito o efeito de tolerância em relação à sua utilização sucessiva e está descrita a possibilidade de ocorrer hipertensão reflexa após descontinuação abrupta do fármaco. (6)

O NPS reduz a resistência vascular venosa e a impedância arterial, garantido um efeito hipotensor a curto prazo, sendo que em doentes com função ventricular normal há redução consideravelmente maior da pré-carga comparativamente com a pós-carga, com ligeira diminuição do débito cardíaco. (6)

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. (5, 6)

A redução da pré-carga pode acompanhar-se de taquicardia reflexa com ou sem isquemia miocárdica secundária ao desvio de fluxo coronário quando utilizado em pacientes com antecedentes de eventos isquémicos. (6, 26, 28, 29)

Em contraste com outros vasodilatadores o NPS causa apenas um aumento modesto na frequência cardíaca e uma redução geral das necessidades de oxigênio pelo miocárdio. (6)

O NPS é também um potente vasodilatador pulmonar e inibidor direto da vasoconstrição pulmonar hipóxica, no entanto poderá induzir hipoxemia arterial em doentes com patologia pulmonar. Em caso de falência ventricular esquerda, vai reduzir a resistência vascular sistêmica, a pressão na aurícula direita e a resistência vascular pulmonar. (6, 22, 30)

O efeito vasodilatador do NPS não é seletivo, em geral o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são mantidos ou minorados, com discreta diminuição na diurese e clearance da creatinina, acompanhada de aumento na atividade da renina plasmática. (6, 31, 32)

A vasodilatação venosa produzida pelo NPS causa igualmente um aumento na pressão intracraniana e pode ainda produzir oscilações imprevisíveis na PAM em pacientes com disfunção diastólica ou hipovolémicos. (33)

Os doentes sob terapêutica com NPS e com sinais de disfunção do sistema nervoso central, instabilidade cardiovascular e acidose metabólica devem ser avaliados para toxicidade por cianeto, suspensa a infusão do fármaco (34), administrado oxigênio a 100% e iniciado protocolo terapêutico para intoxicação por cianeto. (23)

Apesar da controvérsia e da pressão por parte da indústria farmacêutica para reduzir o uso do NPS em favorecimento de outras moléculas mais recentes, vários estudos demonstraram não haver evidência de toxicidade clínica mesmo com vários dias de infusão de NPS, devendo sobretudo existir monitorização assertiva e juízo clínico na titulação da dose a infundir. (22, 26, 35, 36)

O risco de toxicidade aumenta com a dose infundida, com um tempo de infusão superior a 24 a 48 h, especialmente se a função renal se encontra afetada. (6)

As suas principais indicações terapêuticas incluem: (5, 6, 30, 37)

Emergências hipertensivas:

- Encefalopatia hipertensiva;
- Dissecção aórtica;
- Insuficiência ventricular esquerda com edema pulmonar;
- Isquemia miocárdica aguda;
- Hipertensão maligna;
- Eclâmpsia;
- Anemia hemolítica microangiopática sintomática.

Em anestesiologia:

- Hipotensão controlada (cirurgia cardíaca, neurocirurgia, otorrinolaringologia, oftalmologia, ortopedia);
- Crise hipertensiva peri-operatória.

Em cardiologia:

- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Enfarte do miocárdio;
- Cardiomiopatias;
- Insuficiências valvulares (aórtica e mitral).

### 3.3. Contraindicações e efeitos secundários

Dada a sua ação vasodilatadora direta mista, estão descritas as seguintes contra-indicações de administração: (38, 39)

- Hipotensão;
- Hipovolémia;
- Bradiarritmia, taquiarritmia;
- Oligúria e azotémia renal;
- Hipotireoidismo;
- Hipertensão reflexa a shunt arteriovenoso ou coarctação da aorta; (30)
- Insuficiência cardíaca congestiva com resistência vascular periférica reduzida;
- Insuficiência hepática e renal graves;
- Hipotensão em doentes com inadequada perfusão cerebral;
- Cirurgia emergente; (37)
- Agitação psicomotora e estados confusionais;
- Gravidez;
- Hipersensibilidade conhecida ao NPS.

Como principais efeitos secundários após a administração de NPS e que merecem vigilância clínica, destacam-se os mais comuns: (28, 39)

- Náuseas, vômitos, cefaleias, sudorese e palpitações;
- Bradiarritmia, taquiarritmia, hipotensão, palpitações;
- Oligúria, azotemia renal;
- Agitação psicomotora, alterações do estado de consciência;
- Rash cutâneo;
- Irritação no local da injeção;
- Hipotireoidismo por inibição da captação de iodo;
- Acidose metabólica.

Nos efeitos secundários mais graves que devem ser despistados e tratados de forma precoce incluem-se: (30, 38, 39)

- Arritmias cardíacas, hemorragia, alterações da coagulação, hipotensão severa;
- Aumento da pressão intracraniana;
- Oclusão intestinal;
- Metahemoglobinemia;
- Toxicidade por cianeto e tiocianeto; (23, 38, 40)
- Desvio do fluxo coronário e cerebral, com possibilidade de isquemia. (28, 34)

### 3.4. Posologia e modo de administração

Em casos de hipertensão aguda a dose poderá ser estabelecida do seguinte modo: (39)

- Inicial I.V.: 0,25-0,3µg/kg/min.; podendo ser titulada em 0,5µg/kg/min.;
- A dose média será de: 3µg/kg/min.; A dose máxima será de: 10µg/kg/min.;
- Quando o NPS é administrado em doses >3µg/kg/min. durante períodos de tempo superiores a 24-48horas, os níveis de tiocianeto devem ser monitorizados.

Em casos de insuficiência cardíaca aguda descompensada: (40)

- Dose Inicial será de: 5-10µg/min. I.V. podendo ser titulada até estabilização hemodinâmica;
- A dose média varia entre 5-300µg/min.;
- Doses >400 µg/min. têm vantagem terapêutica mínima e risco de toxicidade por tiocianeto.

Nestes casos, a titulação da taxa de infusão deve ser norteada pelos resultados de uma monitorização hemodinâmica invasiva com monitorização simultânea do débito urinário. (32)

Em doentes sem terapêutica anti-hipertensora prévia a posologia pode ser fixada em: (39)

- Dose inicial: 0,5µg/kg/min. Devendo, a dose ser ajustada individualmente;
- Dose média: 3µg/kg/min. com significativas variações individuais. (valores limites de 0,5-0,8µg/kg/min).

Na abordagem da crise hipertensiva, a dose deverá ser adaptada, por forma a garantir que o declínio da pressão arterial não supere os 25% do valor inicial. Uma diminuição abrupta da pressão arterial poderia ocasionar isquemia miocárdica, cerebral ou renal. (34, 39)

Se após 10 minutos de administração de NPS, não se produzir a redução esperada na pressão arterial, com uma dose de 8µg/kg/min, deve suspender-se a sua administração. (37, 39)

A injeção IV em *bólus* é contraindicada, pelo que, a solução de NPS deve ser administrada através de sistemas automáticos de débito regulável, com monitorização invasiva, material de suporte avançado de vida e antídotos. (39)

### 3.5. Precauções, interações e toxicidade medicamentosa

Existem inúmeras precauções a ter em conta aquando da administração de NPS, enumerando-se algumas que se consideram mais relevantes para a prática clínica: (39)

- Nos acidentes vasculares cerebrais, o tratamento de emergência para o aumento da pressão arterial não contempla o NPS;
- Em casos de insuficiência renal ou hepática, deverá monitorizar-se o tiocianeto; (23)

- Deverá existir especial circunspeção em casos de traumatismo craniano, aumento de pressão intracraniana e hiponatremia; (37)
- Devido à sensibilidade aumentada na população geriátrica, a posologia deverá ser ajustada;
- Nas crianças o carácter inócuo do fármaco não está comprovado;
- Ainda não existem dados clínicos validados que permitam avaliar o poder teratogénico do nitroprussiato de sódio, quando administrado durante a gravidez.

As interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas são também uma preocupação relativamente ao NPS dada a interação existente entre as proteínas plasmáticas, os eritrócitos e outras moléculas circulantes, destacando-se: (36, 40)

- A amlodipina, diltiazem, lercanidipina, nicardipina, nifedipina e verapamil que aumentam o efeito do NPS pelo modesto sinergismo farmacodinâmico que lhe inculcem;
- A clonidina, sildenafil, tadalafil, vardenafil aumentam os efeitos do NPS por sinergismo farmacodinâmico severo e possuem efeitos hipotensores aditivos, não sendo aconselhável a sua coadministração.

A utilização de NPS implica a monitorização dos gases sanguíneos por forma a antecipar o desenvolvimento de uma acidose metabólica secundária à intoxicação com cianeto no decorrer de infusões superem as 48 horas. A concentração de tiocianeto deve ser monitorizada em infusões prolongadas e não deverá exceder os 0.1mg/ml (6, 23, 34, 39)

Os sinais de toxicidade por tiocianeto incluem náuseas, miose, anorexia, fadiga, desorientação e psicose tóxica. A toxicidade pode progredir para convulsões e coma quando as concentrações chegam aos 60mg/L. (6, 41)

As *guidelines* atuais para o tratamento da intoxicação, passam pelo uso de hidroxicoBALAMINA quando disponível e tiosulfato de sódio. (23, 41) Em hospitais sem hidroxicoBALAMINA, o tratamento com nitritos podem ser utilizados como *life saving*, mas há o risco de indução de metahemoglobinemia, no entanto os benefícios superam os riscos. (26, 42)

Em pacientes com insuficiência renal o tiocianeto poderá ser eliminado prontamente por hemodiálise ou diálise peritoneal. (39)

### **3.6. Utilização clínica nas emergências hipertensivas e regurgitação mitral**

No estudo ECLIPSE (*Evaluation of Clevidipine in the Perioperative Treatment of Hypertension Assessing Safety Events*) a hipertensão aguda foi descrita como causa da deterioração da resposta inflamatória humoral e celular, ativação plaquetar, bem como da diminuição na

reperfusão de lesões e do fluxo sanguíneo ao nível da microvasculatura, contribuindo portanto para o aumento no consumo de oxigénio pelo miocárdio e incremento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo com consequente hipoperfusão subendocárdica e isquemia. Uma das etiologias mais comuns de hipertensão aguda é a agressão cirúrgica. As emergências hipertensivas podem ser devidas a libertação excessiva de catecolaminas, vasoconstricção periférica ou diminuição da sensibilidade dos baroreceptores. (33)

O NPS tem descrito o seu efeito hipotensor em seres humanos desde 1929, no entanto o seu uso no controlo das emergências hipertensivas foi descrito na 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. (6)

A discussão sobre a sua estreita janela terapêutica e toxicidade não impediu que tivesse sido utilizado eficazmente em várias patologias como são o caso das emergências hipertensivas e da regurgitação mitral. (34)

O nitroprussiato de sódio é a droga de escolha nas emergências hipertensivas pelo início rápido de ação e titulação precisa. O mecanismo de ação deste agente é provavelmente semelhante à do óxido nítrico endógeno, sendo um vasodilatador misto, em que dilatação venosa diminui pré-carga, conseguindo por outro lado que a dilatação arterial contrarie o reflexo de aumento das resistências vasculares periféricas após diminuição da pré-carga. (26) Apesar de ter um efeito vasodilatador direto, a queda na pressão arterial sistémica supera a perda da resistência vascular cerebral, o que justifica a redução do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média, com aumento da pressão intracraniana, (43) pelo que é contraindicado em pacientes com encefalopatia hipertensiva ou acidente vascular cerebral. (26, 43-46)

Os vasodilatadores são considerados como terapêutica de primeira linha nas situações de crise hipertensiva já que preservam o fluxo sanguíneo nos órgãos alvo, uma vez que apesar do seu efeito vasodilatador aumentam sinergicamente o débito cardíaco. (47) Com a vasodilatação a PAM diminui enquanto o volume sistólico anterógrado aumenta, sendo que a extensão da mudança em cada um é ditada pela relação volume/pressão sistólica final, denominada compliance sistólica final. (48, 49)

O ajuste nas doses de acordo com a idade, deve-se sobretudo à sensibilidade aumentada para nitroprussiato nos idosos pela diminuição da atividade barorreflexa e à resistência dos recetores adrenérgicos cardíacos à estimulação pelas catecolaminas. (6)

O relaxamento arteriolar produz uma diminuição da resistência arterial periférica, otimizando volume de ejeção sistólica, diminuindo o stresse na parede endocárdica e promovendo uma redução no consumo de oxigénio pelo miocárdio. (34)

O NPS pode ser utilizado em pacientes com edema agudo do pulmão e/ou grave disfunção ventricular esquerda e em pacientes com dissecação aórtica. No entanto, é necessária a monitorização intra-arterial da pressão arterial. (26)

O melhor conhecimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca possibilitou o uso de fármacos que não só melhoram a sintomatologia, mas modificam significativamente a morbidade e mortalidade, aumentando a sobrevida dos doentes. (36, 40) O reconhecimento da importância da ativação excessiva dos mecanismos vasoconstritores e antinatriuréticos neuro-humorais (sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona), não contrabalançada pelos também ativados mecanismos vasodilatadores e natriuréticos, tornou compreensível que a utilização de terapêuticas que modulam esta ativação seja mais importante para o prognóstico, do que o uso de fármacos com inotropismo positivo. A identificação da disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e do papel da remodelação do miocárdio, também contribuiu para a mudança nas estratégias terapêuticas. (35, 40) Em termos fisiopatológicos a otimização poderá ser conseguida com redutores da pré-carga (diuréticos, vasodilatadores venosos) ou da pós-carga (vasodilatadores arteriais). (50)

Nos casos de insuficiência cardíaca congestiva avançada com disfunção sistólica ventricular esquerda e/ou insuficiência aórtica e mitral graves o NPS melhora o débito cardíaco, restaurando a função ventricular e auricular esquerda. (51) A sua utilização é justificada pelo aumento significativo no volume de ejeção, pela diminuição das resistências vasculares sistêmicas e da pressão capilar pulmonar. Podendo ser a ponte terapêutica entre a descompensação e a otimização para cirurgia valvular ou terapêutica vasodilatadora *per os* em ambulatório. (26, 52)

Pelo estudo do efeito da terapêutica com NPS em doentes com insuficiência cardíaca grave Pimenta et al. determinaram que pela vasodilatação marcada que este fármaco provoca, resulta em benefícios hemodinâmicos substanciais, traduzíveis no aumento do índice cardíaco paralelamente à redução do índice de resistências vasculares periféricas. Essa ação favorável foi objetivada nos doentes quer diretamente, através da monitorização não invasiva dos parâmetros hemodinâmicos (índice cardíaco e índice de resistências vasculares periféricas), quer indiretamente pela redução nos níveis de péptidos natriuréticos (cujos níveis séricos dependem diretamente do aumento de volume e pressão no ventrículo esquerdo). (53)

# Capítulo IV. Variações hemodinâmicas e monitorização funcional

## 4.1. Pressão arterial média

A regulação da pressão arterial média (PAM) nos doentes hipertensos é um dos mais atraentes desafios na conceção de sistemas de administração de fármacos. Em ambiente de unidade de cuidados intensivos e unidades pós-cirúrgicas a regulação do PAM é por norma efetuada através da infusão intravenosa de vasodilatadores como o nitroprussiato de sódio (NPS). Apesar da infusão de NPS diminuir rapidamente a PAM na maioria dos pacientes, exige vigilância apertada dada a sensibilidade na resposta ao fármaco. (7)

A pressão arterial (PA) é calculada através do produto do débito cardíaco (DC) e das resistências vasculares sistémicas (RVS):

$$PA = DC \times RVS \quad (4)$$

O cálculo da PAM é feito através da correlação entre os valores pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) expressa na seguinte fórmula:

$$PAM = PAD + \left( \frac{PAS - PAD}{3} \right) \quad (5)$$

De acordo com Yakasu et al. a PAM diminui significativamente nos primeiros 0,5 a 2 minutos após administração de NPS e assim permanece durante 2 minutos após o término da infusão, produzindo depois hipertensão *rebound*, explicada pelo baroreflexo compensatório com vasoconstrição arterial após perda do efeito vasodilatador do NPS. (47)

Em concordância com o que já havia sido descrito por Styles et al. (54) Neutel et al. verificaram que em doentes hipertensos tratados com NPS a resposta terapêutica incluiu uma redução da PAS superior a 20mmHg e superior a 15mmHg na PAD, sendo que, as reduções médias na pressão sistólica e diastólica foram de -59mmHg e -38mmHg após 4 horas de NPS. (55) Num estudo realizado por Kwak et al. foi descrita a variação hemodinâmica da PAS em doentes submetidos a cirurgia cardíaca sob terapêutica com NPS, apresentando valores tendencialmente decrescentes, com PAS de 161±17mmHg antes da infusão, 136±19mmHg aos 10 minutos e 138±13mmHg aos 60 minutos de infusão de NPS. (29) Schwartzberg et al. estudaram os efeitos da vasodilatação em doentes com insuficiência cardíaca tendo descrito que após a administração de NPS a diminuição da PAS foi em média de -51mmHg. (48)

Relativamente à PAM foi globalmente descrita uma redução de  $-23\pm 2\text{mmHg}$  aos 80 minutos de terapêutica com NPS na revisão dos 20 anos do fármaco. (34) Halpern et al. no seu estudo multicêntrico acerca da utilização de NPS na hipertensão pós-operatória determinou que a PAM sofre uma redução gradual, sendo de  $103\pm 2\text{mmHg}$  antes da terapêutica,  $82\pm 3\text{mmHg}$  no momento da resposta terapêutica e  $80\pm 3\text{mmHg}$  em fase de manutenção. (56) Num estudo conduzido por Khot et al. a pressão arterial média foi reduzida com nitroprussiato de sódio em -27%. A redução na pressão arterial sistólica periférica (PAS) foi de  $18\pm 7\%$  e a diminuição na pressão arterial diastólica periférica (PAD) foi de  $-8\pm 16\%$  com o NPS. (52) Em conformidade com estes dados, Immink et al. no seu estudo acerca da utilização de NPS na hipertensão maligna, relatou uma diminuição de  $-28\pm 3\%$  na PAM. (43) Schwartzberg et al. no seu estudo em doentes com insuficiência cardíaca submetidos a terapêutica vasodilatadora descreveram uma descida na PAM de  $-30\text{mmHg}$  após a administração de NPS. (48) No estudo acerca do perfil cardiovascular do NPS em doentes com insuficiência cardíaca Kieback et al. monitorizaram em diferentes momentos a PAM, apresentando antes da terapêutica em média  $94.2\pm 6.4\text{mmHg}$ , tendo descido para os  $69.5\pm 4.8\text{mmHg}$  após 105 minutos de terapêutica com NPS. (57)

A resposta de doentes com regurgitação mitral crónica à terapêutica com NPS foi estudada por Kisilbash et al., tendo sido apreciada uma diminuição na PAM  $-24\text{mmHg}$  relativamente ao valor de base. (58)

Nielsen et al. estudaram os efeitos imediatos produzidos pela administração de NPS em adultos saudáveis tendo igualmente confirmado uma diminuição na PAM de  $-8\text{mmHg}$  aos 90 minutos de infusão, representando uma queda de  $-8.9\%$  em relação ao valor de base. (59)

De acordo com Neutel et al. o número médio de ajustes de dose necessário para manter as reduções de PA foi de  $1,5\pm 0,2$  vezes/hora no tratamento imediato da hipertensão com NPS (55) e que foi também descrita por Kwak et al. como 2.7 vezes/hora. (29) Um maior número médio de ajuste de dose foi descrito por Halpern et al. em  $5.1\pm 1.4$  vezes, tendo igualmente relatado que o tempo para que se atinja o valor alvo de PAM foi de  $30.4\pm 3.5$  minutos no controlo da hipertensão pós-operatória com NPS. (56) Styles et al. determinaram ainda que a PA retornou a 90% do valor inicial 120 segundos após o término da infusão de NPS. (54)

As emergências hipertensivas aumentam de forma abrupta a resistência vascular sistémica devido à libertação sistémica de vasoconstritores humorais, conduzindo a lesão endotelial e necrose arteriolar. (60)

Em doentes hipertensos, idosos ou com doença cerebrovascular, os mecanismos de regulação respondem mais lentamente às variações da PA. (60)

As *guidelines* mais recentes defendem que a PAM deve ser reduzida de forma gradual em até 25% do seu valor inicial num período mediado entre minutos a horas, dependendo da situação clínica, mas assumindo como valor referencial os 100-110mmHg. (47)

Os valores da PAM, PAS e PAD são de fácil obtenção e aconselha-se a sua monitorização de modo invasivo com cateterização da artéria radial ou femoral para avaliação contínua ou em modo não invasivo com avaliações cíclicas de 5 minutos dada a rápida *décalage* tensional produzida pelo NPS.

## 4.2. Frequência cardíaca e onda de pulso

Por forma a incrementar a robustez dos algoritmos dos sistemas automáticos, a monitorização da frequência cardíaca (FC) é relevante, mas em contraste com outros vasodilatadores o NPS causa apenas um aumento modesto na frequência cardíaca e uma reduz as necessidades de oxigénio pelo miocárdio. (6)

Após a administração de NPS foi descrito um aumento na FC nos primeiros 30 segundos (47), sendo o aumento médio da FC por norma modesto, não superando um incremento de  $10 \pm 7$  batimentos/min. (34, 55) Schwartzberg et al. estudaram o efeito do NPS em doentes com insuficiência cardíaca tendo descrito um aumento na FC na ordem dos  $4 \pm 9$  batimentos/min. (48)

Em consonância com o que já havia sido relatado por Styles et al. (54) Halpernen e a sua equipa descreveram através de um estudo randomizado e multicêntrico a variação crescente da FC sendo de  $84 \pm 3$  batimentos/min inicialmente, de  $89 \pm 2$  batimentos/min no momento em que se atingiu o valor alvo da PAM e atingindo os  $96 \pm 3$  batimentos/min na fase de manutenção. (56) Neste seguimento Kwak et al. descreveram a variação na FC em diferentes momentos da administração de terapêutica vasodilatadora com NPS, sendo de  $83.7 \pm 10.3$  batimentos/min antes da infusão,  $83.6 \pm 12.8$  batimentos/min aos 10 minutos e  $88.1 \pm 14.5$  batimentos/min aos 60 minutos de NPS, confirmando-se o padrão crescente. (29)

O estudo dos efeitos imediatos produzidos pela administração de NPS efetuado por Nielsen et al. em adultos saudáveis confirmou também um aumento na FC de 7 batimentos/min após 90 minutos de infusão com NPS, representando uma subida de 12% em relação ao valor de base. (59)

A propósito do seu estudo sobre o efeito no NPS na terapêutica de doentes com hipertensão maligna Immink et al. determinaram um aumento na FC, sendo inicialmente de  $87 \pm 7$  batimentos/min e a resposta compensatória à vasodilatação produzida originou uma taquicardia de  $102 \pm 6$  batimentos/min. (43)

Kieback et al. a propósito do estudo do perfil cardiovascular do NPS em doentes com insuficiência cardíaca determinou um aumento na FC na ordem dos 11 batimentos/min aos 105 minutos de terapêutica. (57)

Relativamente à variação da FC em doentes com regurgitação mitral crónica Kisilbash et al. determinaram a resposta destes doentes à terapêutica com NPS, partindo de um valor médio de base com  $79 \pm 19$  batimentos/min antes da infusão, tendo sido verificado um ligeiro incremento, apresentando  $84 \pm 18$  batimentos/min após terapêutica com NPS. (58)

O NPS pode ter efeitos apreciáveis também sobre a reflexão da onda de pulso e a amplificação da pressão de pulso, que são determinadas pela ejeção ventricular e pela rigidez dos vasos com consequências na pressão arterial periférica e central, representando fatores de risco cardiovascular independentes em sujeitos hipertensos. O NPS diminui a reflexão da onda de pulso pela vasodilatação que imprime na vasculatura periférica e central, aumentando a amplificação da pressão de pulso de forma centrífuga. (61)

A monitorização da FC é relevante durante a terapêutica com NPS e de fácil obtenção através de eletrocardiografia contínua com monitores dos 3 aos 12 canais. Estes mesmos monitores permitem aferir também em *continuum* a frequência respiratória, a saturação capilar de oxigénio, bem como a temperatura corporal.

### 4.3. Débito cardíaco e resistências vasculares

O Débito Cardíaco (DC) sofre alterações na terapia com NPS, e a sua monitorização é relevante dado que o NPS é um vasodilatador misto. Assim, seria importante aferir e calcular as resistências vasculares periféricas, a pré-carga e a pós-carga. (51)

O NPS reduz a resistência vascular venosa e a impedância arterial, garantido um efeito hipotensor a curto prazo. (6) No caso de existir compromisso da função ventricular esquerda, o NPS diminui a pressão pós-diastólica no ventrículo esquerdo e aumenta o volume sistólico anterógrado e o débito cardíaco. (51, 62)

Breisblatt et al. no seu estudo determinou que após a terapêutica com NPS o DC sofreu um incremento na ordem dos 35%, acompanhado por um aumento de 17% na fração de ejeção ventricular. (63) Estes dados foram confirmados por Immink et al. no seu estudo, tendo relatado um aumento de 31% no DC e de  $9 \pm 4\%$  no volume sistólico anterógrado em doentes com hipertensão maligna submetidos a terapêutica hipotensora com NPS. (43)

Em concordância com o já descrito por Breisblatt et al. (63) foi publicado um estudo multicêntrico por Halpern et al. descrevendo o incremento no índice do volume sistólico em diferentes momentos, sendo  $29 \pm 2$  mL/batimento/ $m^2$  antes da terapêutica,  $29 \pm 2$  mL/batimento/ $m^2$  no momento em que a PAM alvo foi atingida e  $34 \pm 2$  mL/batimento/ $m^2$  na fase de manutenção de doentes com hipertensão pós-operatória. (56) Neste contexto, Kwak et al. descreveram a variação do índice do volume sistólico em doentes submetidos a cirurgia cardíaca sob terapêutica com NPS, apresentando valores crescentes no volume

sistólico com  $36.5 \pm 9.7 \text{ mL/batimento/m}^2$  antes da infusão,  $36.8 \pm 8.6 \text{ mL/batimento/m}^2$  aos 10 minutos e  $44.3 \pm 15.5 \text{ mL/batimento/m}^2$  aos 60 minutos de terapêutica com NPS. (29)

Schwartzenberg et al. por forma a estudar os efeitos da vasodilatação em doentes com insuficiência cardíaca monitorizou a variação do DC e contrariamente aos dados conhecidos, verificou uma diminuição em  $-0.8 \pm 1.4 \text{ L/min}$  acompanhada também pela diminuição do volume sistólico anterógrado na ordem dos  $-8 \pm 21 \text{ mL}$  após a administração de NPS. Estes dados sugerem que os doentes com insuficiência cardíaca com regurgitação mitral compensada e preservação da fração de ejeção apresentam maior vulnerabilidade à diminuição da pré-carga com aumentos nas compliances arterial efetiva e sistólica final do ventrículo esquerdo. (48)

O índice cardíaco (IC) aumenta em até 50%, à custa principalmente do aumento no volume de ejeção sistólico e redução da pós-carga durante o tratamento com NPS. (47)

Halpern et al. no seu estudo multicêntrico acerca da utilização de NPS na hipertensão pós-operatória determinou que o IC é tendencialmente crescente com  $2.5 \pm 0.2 \text{ L/min/m}^2$  antes da infusão,  $2.6 \pm 0.2 \text{ L/min/m}^2$  no momento que a PAM atinge o valor alvo e  $3.2 \pm 0.1 \text{ L/min/m}^2$  na fase de manutenção. (56) Conclusões semelhantes foram obtidas por Khot e os colegas no seu estudo acerca da utilização de NPS em pacientes normotensos com disfunção ventricular sistólica esquerda, sendo que após 24 horas de infusão com NPS (dose média de  $128 \text{ mg/min}$ ), se verificou um aumento significativo do IC médio para  $2.52 \pm 0.55 \text{ L/min/m}^2$  a partir de um valor base de  $1.60 \pm 0.35 \text{ L/min/m}^2$ . Explicado pelo aumento do volume sistólico, com significativa na resistência vascular sistémica e na pressão capilar pulmonar. (52) Num estudo realizado por Kwak et al. foi descrita a variação hemodinâmica do IC em doentes submetidos a cirurgia cardíaca sob terapêutica com NPS, apresentando em diferentes momentos valores tendencialmente crescentes, com IC de  $2.97 \pm 0.97 \text{ L/min/m}^2$  antes da infusão,  $2.98 \pm 0.84 \text{ L/min/m}^2$  aos 10 minutos e  $3.78 \pm 1.22 \text{ L/min/m}^2$  aos 60 minutos de terapêutica. (29)

Relativamente às resistências vasculares sistémicas (RVS), tal como descrito por Styles et al. (54) Halpern et al. no seu estudo randomizado confirmaram a diminuição no índice das RVS após terapêutica hipotensora com NPS tendo descrito um valor inicial de  $3195 \pm 206 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$ , diminuindo para  $2386 \pm 230 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$  no momento em que a PAM desceu e para  $1807 \pm 81 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$  na fase de manutenção. (56) Na revisão dos 20 anos acerca do NPS Friederich et al. referem uma diminuição no índice das RVS para  $1191 \pm 95 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$  aos 80 minutos após início da infusão de NPS, partindo de um valor basal de  $2247 \pm 109 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$ . (34) Kwak et al. descreveram a variação decrescente das RVS em diferentes momentos da administração de NPS, sendo de  $1604 \pm 428 \text{ dyne.s/cm}^5$  antes da infusão,  $1327 \pm 310 \text{ dyne.s/cm}^5$  aos 10 minutos e  $1087 \pm 312 \text{ dyne.s/cm}^5$  aos 60 minutos de terapêutica com NPS. (29) Recentemente, Schwartzenberg et al. estudaram o efeito do NPS na compliance arterial efetiva em doentes com insuficiência cardíaca tendo verificado um aumento na ordem dos  $0.6 \pm 1.2 \text{ mmHg/mL}$ . (48) Immink et al. estudou igualmente a

variabilidade nas RVS após infusão de NPS tendo sido determinada uma diminuição de  $-53\pm 4\%$  em doentes com hipertensão maligna. (43)

Em concordância com outros estudos, Kieback et al. a propósito do estudo do perfil cardiovascular do NPS em doentes com insuficiência cardíaca confirmou um aumento de  $0.81\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$  no IC e de  $11.6\text{mL}$  no volume sistólico anterógrado aos 105 minutos de terapêutica, tendo igualmente determinado findo esse período uma diminuição significativa nas RVP de  $-865.7\text{dyn.s}/\text{m}^2$ . (57)

Além da redução na PA e RVS, Kwak et al. monitorizaram a pressão venosa central (PVC) que diminuiu também nos diferentes momentos após a administração do NPS, sendo de  $8.7\pm 3.1\text{mmHg}$  antes da infusão,  $7.4\pm 2.7\text{mmHg}$  aos 10 minutos,  $8.7\pm 2.7\text{mmHg}$  aos 60 minutos e com estabilização nos  $7.7\pm 2.9\text{mmHg}$  às 24 horas de infusão. (29)

O DC, volume sistólico anterógrado, RVS, Pressão de Encravamento Capilar Pulmonar (PECP), Pressão Arterial Média da Artéria Pulmonar (PAMAP), Resistências Vasculares Pulmonares (RVP), bem como, a Água Pulmonar ExtraVascular (APEV), poderão ser determinados pelo método de termodiluição transpulmonar.

#### 4.4. Péptido natriurético auricular

O Péptido Natriurético Auricular (PNA) é utilizado por forma a refletir a influência da regurgitação mitral na insuficiência cardíaca (64), e apesar de ser útil na estratificação de risco e avaliação de severidade de insuficiência cardíaca, não existem estudos que comprovem o benefício da sua utilização para monitorização da terapêutica da insuficiência cardíaca. (65, 66)

No estudo acerca dos efeitos vasculares do PNA publicado por Roy et al. foi descrito após a administração de PNA um aumento na concentração plasmática de monofostato cíclico de guanosina (GMPc) que levou à diminuição da pressão venosa periférica traduzida pela diminuição do volume sistólico anterógrado, do índice cardíaco e pressão arterial sistólica. (49) De acordo com Capomolla et al. o NPS é responsável pela diminuição do volume telediastólico e conseqüente diminuição da dilatação auricular (estímulo primário para produção endógena do PNA). Pelo que poderá considerar-se que os níveis de PNA tenderão a decrescer durante a terapêutica com NPS. (51)

Pimenta et al. extrapolaram a partir dos dados que recolheram no seu estudo acerca do efeito da terapêutica vasodilatadora em doentes com insuficiência cardíaca que a administração do NPS será responsável pela supressão na síntese de péptidos natriuréticos. Esta afirmação baseia-se, no subpreenchimento vascular que este vasodilatador condiciona, e que se associa a ativação de sistemas neuro-humorais compensatórios, nomeadamente do

sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema adrenérgico, os quais, por sua vez, promovem uma resposta anti-natriurética. (53)

Suportando estes dados Kieback et al. a propósito do estudo do perfil cardiovascular do NPS em doentes com insuficiência cardíaca determinou uma diminuição significativa na pressão auricular direita, tendo como ponto de partida  $8.5 \pm 4.9$  mmHg antes da infusão e  $2.5 \pm 2.2$  mmHg após 105 minutos de terapêutica. (57)

Nielsen et al. estudaram os efeitos imediatos produzidos pela administração de NPS em adultos saudáveis tendo confirmado uma diminuição no PNA, sendo  $3.3$  pmol/L antes da infusão e  $2.5$  pmol/L nos aos 90 minutos de terapêutica com NPS, representando um decréscimo de -24% em relação ao valor basal. (59)

#### 4.5. Volume regurgitante mitral

A regurgitação mitral (RM) é nos dias de hoje, a segunda patologia valvular mais frequente seguindo-se à estenose aórtica. Esta produz a complicações hemodinâmicas severas porque não permite a adaptação do coração ao aumento de volume. A complacência auricular esquerda encontra-se normal, no entanto, o aumento súbito do volume na cavidade leva a um aumento abrupto de pressão, que se transmite retrogradamente à circulação pulmonar. (64)

As grandes variações hemodinâmicas verificadas incluem o aumento da pré-carga e diminuição da pós-carga com diminuição da fração de ejeção e do volume sistólico global, comprometendo a circulação pulmonar e aumentando o risco de edema agudo pulmonar, podendo o quadro de instalação não ser súbito se o grau de regurgitação for mínimo e a complacência auricular esquerda suportar a sobrecarga de volume. (67, 68)

A descompensação da RM e sua progressão para a cronicidade caracteriza-se por um aumento progressivo no tamanho do ventrículo esquerdo, aumento de volume telediastólico e pressão intracavitária, bem como, diminuição da fração de ejeção por depressão da contractilidade ou diminuição da pós-carga, predispondo ao desenvolvimento de arritmias auriculares, hipertensão pulmonar e sintomatologia inerente à insuficiência cardíaca. (62)

O NPS minora a regurgitação mitral uma vez que diminui a resistência vascular sistémica e melhora a competência valvular mitral, diminuindo o tamanho do ventrículo esquerdo que permite aumentar o volume sistólico anterógrado e reduzir o consumo de oxigénio pelo miocárdio. (6, 67, 69)

A ecocardiografia permite avaliar vários parâmetros viabilizando a quantificação da regurgitação mitral e a sua severidade. Um deles é o volume regurgitante mitral (VRM), que é também um indicador da eficácia da terapêutica médica com vasodilatadores e pode ser determinado por: (69-71)

$$VRM = AORM \times constante \times D \times \sqrt{PVE - PAE} \quad (6)$$

Em que:

*AORM*: é a área do orifício regurgitante mitral;

*D*: é a duração;

*PVE – PAE*: é o gradiente de pressão sistólica através da válvula calculado pela diferença entre as pressões sistólicas médias do ventrículo esquerdo e aurícula esquerda.

Como o gradiente de pressão e área do orifício podem variar, os efeitos hemodinâmicos das intervenções terapêuticas podem explicar-se pelas alterações no VRM.

Sasayama et al. estudaram o efeito da terapêutica vasodilatadora na doença valvular regurgitante tendo determinado uma diminuição significativa no VRM com 74±10mL antes da infusão e 44±7mL após terapêutica com NPS. Este grupo de estudo determinou igualmente uma diminuição na fração regurgitante mitral tendo como ponto de partida os 60±4% antes da terapêutica e os 41±5% sob terapêutica vasodilatadora. (72)

No estudo de Kisilbash et al. foi determinada a resposta de doentes com regurgitação mitral crónica à terapêutica com NPS, tendo sido aferida uma diminuição na fração regurgitante de -4% relativamente ao valor de base. Neste estudo foi também avaliada a dimensão do ventrículo esquerdo no final da diástole e da sístole, tendo sido relatada uma diminuição na ordem dos 0.2cm e 0.1cm, respetivamente. O trabalho desta equipa permitiu também calcular o stresse a que a parede do ventrículo esquerdo é submetida no final da sístole nestes doentes, sendo de 122±50dyne.s/cm<sup>2</sup> antes da infusão e sofrendo uma diminuição para 89±36dyne.s/cm<sup>2</sup> após terapêutica com NPS. (58)

No estudo acerca dos efeitos do NPS em doentes com insuficiência cardíaca Copomolla et al. descreveu que além do aumento no débito cardíaco com melhoria na performance ventricular esquerda e da diminuição das RVS e RVP se verificou uma diminuição considerável na AORM de 9±4.6cm<sup>2</sup> antes da infusão e 4.6±3.4cm<sup>2</sup> após estabilização hemodinâmica durante a terapêutica com NPS, permitindo aumentar a contribuição da aurícula no enchimento ventricular esquerdo. (51)

O VRM e AORM poderão ser determinados através de doppler via ecocardiograma transtorácico.

## 4.6. Frequência respiratória

A frequência respiratória (FR), que poderá estar alterada indiretamente devido a alterações hemodinâmicas e tensionais decorrentes da patologia ou da terapia vasodilatadora deve ser igualmente monitorizada. Yang et al. estudaram os efeitos hemodinâmicos em diferentes momentos da administração de NPS em doentes com crise hipertensiva e edema agudo do pulmão, tendo relatado uma ligeira diminuição na FR, assumindo como ponto de partida  $22 \pm 5$  ciclos/minuto antes da infusão,  $19 \pm 3$  ciclos/minuto aos 15 minutos de NPS e  $18 \pm 3$  ciclos/minuto 60 minutos depois de iniciada a infusão com NPS. (73)

## 4.7. Saturação capilar de oxigénio

A utilização de vasodilatadores para induzir a hipotensão inibe a resposta de vasoconstrição pulmonar hipóxica aumentando assim o shunt intrapulmonar. Todos esses fatores resultam em hipercapnia e hipoxemia. Assim, as medições regulares  $\text{PaCO}_2$  são necessárias durante hipotensão controlada. Styles et al. determinaram a propósito do estudo acerca dos efeitos hemodinâmicos do NPS, que a saturação capilar de oxigénio ( $\text{SpO}_2$ ) não sofre alterações significativas, sendo o valor inicial de  $97 \pm 2.1\%$  e após hipotensão provocada pelo NPS  $97 \pm 1.3\%$ . (54) Mais recentemente Yang et al. no seu estudo acerca dos efeitos hemodinâmicos em doentes com crise hipertensiva e edema agudo do pulmão sob terapêutica com NPS, relataram um ligeiro aumento na  $\text{SpO}_2$ , com  $95 \pm 2\%$  antes da infusão,  $95 \pm 2\%$  aos 15 minutos de NPS e  $96 \pm 3\%$  aos 60 minutos de infusão com NPS. (73)

Em relação à monitorização dos gases sanguíneos Styles e a sua equipa verificaram que após terapêutica vasodilatadora a Pressão Arterial de Oxigénio ( $\text{PaO}_2$ ) diminuiu de  $95 \pm 10.5 \text{ mmHg}$  para  $93 \pm 11.2 \text{ mmHg}$ . Diminuiu também a Pressão Arterial de Dióxido de Carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) de  $40 \pm 3.7 \text{ mmHg}$  para  $37 \pm 4.2 \text{ mmHg}$ . No que diz respeito ao equilíbrio ácido-base verificou-se uma ligeira acidificação do pH sanguíneo sendo de  $7.41 \pm 0.07$  antes da infusão e de  $7.39 \pm 0.06$  após hipotensão com NPS. (54)

Segundo o estudo conduzido por Breisblatt et al. o aumento verificado no shunt intrapulmonar após terapêutica vasodilatadora com NPS foi de 3%, com aumento na tensão da mistura gasosa venosa, acompanhada da diminuição da pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP) em  $-8 \text{ mmHg}$  e da queda na pressão arterial de oxigénio ( $\text{PaO}_2$ ) de  $-4.7 \text{ mmHg}$ . Neste estudo foi também determinado um aumento no gradiente artério-alvéolar de oxigénio ( $\text{GA-aO}_2$ ) na ordem dos  $64 \pm 10 \text{ mmHg}$ . (63)

A quantidade de oxigênio tecidual disponível para o metabolismo celular pode ser inferida através do conteúdo arterial de oxigênio ( $DO_2$ ) e o seu consumo ( $VO_2$ ) a partir das seguintes fórmulas:

$$DO_2 = DC \times [(Hb \times SaO_2 \times 1.34) + (PaO_2 \times 0.003)] \quad (7)$$

$$VO_2 = DC\{[(Hb \times SaO_2 \times 1.34) + (PaO_2 \times 0.003)] - [(Hb \times SvO_2 \times 1.34) + (PvO_2 \times 0.003)]\} \quad (8)$$

Em que:

$DC$ : é o débito cardíaco;

$Hb$ : é a hemoglobina;

$SaO_2$ : é a saturação arterial de oxigênio;

$PaO_2$ : é a pressão arterial de oxigênio;

$SvO_2$ : é a saturação venosa de oxigênio;

$PvO_2$ : é a pressão venosa de oxigênio;

Styles et al. determinou que após administração de NPS o  $DO_2$  diminuiu de  $766 \pm 93 \text{ mL/min}$  para  $751 \pm 108 \text{ mL/min}$  (54) e no seguimento destes dados, Breisblatt et al. determinaram que após a administração de NPS se verificou uma diminuição do  $VO_2$  de  $-17 \pm 16 \text{ mL/min/m}^2$ . (63)

#### 4.8. Pressão de encravamento capilar pulmonar e água pulmonar extravascular

As pressões capilares pulmonares e a água pulmonar extravascular são fundamentais, sobretudo em caso de edema agudo do pulmão consequente de uma regurgitação mitral descompensada. A sua medição no entanto não é de fácil obtenção, requerendo monitorização invasiva. O NPS causa vasodilatação direta diminuindo o enchimento ventricular direito e esquerdo (pré-carga), promovendo o alívio da congestão pulmonar e redução da pressão e do volume do ventrículo esquerdo. (58)

A propósito do estudo multicêntrico acerca dos efeitos vasodilatadores do NPS Halpern et al. descreveram que pressão de encravamento capilar pulmonar (PECP) apresentou valores tendencialmente decrescentes com  $13 \pm 2 \text{ mmHg}$  antes da infusão,  $11 \pm 1 \text{ mmHg}$  ao atingir o valor alvo de PAM, mantendo  $11 \pm 1 \text{ mmHg}$  na fase de estabilização sob terapêutica com NPS. O mesmo estudo determinou uma descida na pressão arterial média da artéria pulmonar (PAMAP) sendo  $21 \pm 2 \text{ mmHg}$  antes da infusão,  $19 \pm 1 \text{ mmHg}$  ao atingir o valor alvo de PAM e  $17 \pm 1 \text{ mmHg}$  na fase de manutenção. O índice das resistências vasculares pulmonares (RVP) como seria de esperar também diminuiu, apresentando  $274 \pm 35 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$  antes da infusão,  $266 \pm 51 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$  ao atingir a PAM alvo e  $152 \pm 24 \text{ dyne.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$  após

estabilização hemodinâmica. (56) Em concordância com estes dados, o estudo conduzido por Kwak et al. descreveu as variações hemodinâmicas da pressão de encravamento capilar pulmonar, pressão arterial média da artéria pulmonar e resistências vasculares pulmonares sob terapêutica com NPS em doentes submetidos a cirurgia cardíaca. A PECP apresentou valores tendencialmente decrescentes, com  $11.9 \pm 3.4$  mmHg antes da infusão,  $10 \pm 3.2$  mmHg aos 10 minutos e com estabilização nos  $11.7 \pm 2.3$  mmHg aos 60 minutos de terapêutica com NPS. A monitorização da PAMAP revelou igualmente um padrão de descida sendo  $19.2 \pm 4.7$  mmHg antes da infusão,  $16.5 \pm 4.0$  mmHg aos 10 minutos e com estabilização nos  $18.4 \pm 3.6$  mmHg aos 60 minutos de infusão. As RVP como descrito em estudos anteriores também diminuíram, apresentando  $116 \pm 58$  dyne.s/cm<sup>5</sup> antes da infusão,  $99 \pm 42$  dyne.s/cm<sup>5</sup> aos 10 minutos e  $82 \pm 36$  dyne.s/cm<sup>5</sup> aos 60 minutos. (29) Estes resultados foram mais recentemente validados por Schwartzberg et al. a propósito do estudo dos efeitos da vasodilatação em doentes com insuficiência cardíaca que monitorizou os mesmos parâmetros determinando uma diminuição na PECP de  $-9 \pm 6$  mmHg, redução na PAMAP de  $-11 \pm 8$  mmHg e de  $-88 \pm 160$  dyne.s/cm<sup>5</sup> nas RVP. (48)

No seu estudo acerca do perfil cardiovascular de doentes com insuficiência cardíaca sob terapêutica com NPS Kieback et al. objetivaram uma diminuição de  $-14.8$  mmHg na PMAP, de  $-13.7$  mmHg na PECP e de  $-78.8$  dyn.s/cm<sup>2</sup> nas RVP aos 105 minutos de terapêutica. (57)

De acordo com Drummond e Murphy a termodiluição clássica por cateterismo da artéria pulmonar, tem sido o método de referência na abordagem do doente crítico do foro médico ou cirúrgico na titulação da fluidoterapia. No entanto, não fornece informações contínuas, a cada batimento cardíaco, acerca do volume sistólico e sabe-se que o seu valor varia com o modo ventilatório aplicado ao doente. Atualmente os sistemas de termodiluição transpulmonar e a análise do contorno da onda de pulso possibilitam a mensuração contínua do DC e permite avaliar parâmetros tais como a pré-carga, RVS e contratibilidade cardíaca, sendo este método obtido através da aplicação do algoritmo de Stewart-Hamilton. Além destes parâmetros e entre outros, é também possível identificar e quantificar o edema pulmonar através do parâmetro água extravascular pulmonar (APEV) cujo valor de referência se situa nos 3-7 mL/Kg. A APEV está habitualmente elevada em situações de insuficiência cardíaca descompensada. Em doentes com edema pulmonar é um parâmetro orientador hemodinâmico e determina a necessidade de restrição hídrica ou terapêutica com diuréticos. Correlaciona-se com a gravidade da situação clínica e prevê o aumento de morbidade e a necessidade de suporte ventilatório. (74)

A infusão de NPS aumenta o débito cardíaco ao mesmo tempo que reduz as RVP e por isso diminui a possibilidade de desenvolvimento de edema agudo do pulmão, apesar de aumentar o shunt intrapulmonar, pelo que poderá inferir-se uma relação inversa entre o débito cardíaco e a APEV.

## 4.9. Débito urinário

Quando utilizado para o tratamento de insuficiência cardíaca a administração de NPS deve ser guiada através de uma monitorização hemodinâmica invasiva e o débito urinário deverá ser igualmente monitorizado. A autorregulação do fluxo sanguíneo renal ocorre entre os 80-180mmHg. Quando a PAM cai abaixo de 75mmHg pode haver comprometimento da taxa de filtração glomerular. A disfunção renal foi definida pelo estudo ECLIPSE como uma creatinina sérica  $\geq 2.0\text{mg/dL}$  ou um aumento na creatinina sérica  $\geq 0,7\text{mg/dL}$  relativamente aos valores basais do doente, tendo concluído que após a administração de NPS e num follow-up até 30 dias, 9.1% dos doentes desenvolveu disfunção renal. (33)

O NPS diminui a taxa de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal e por conseguinte a excreção de sódio, a depuração de creatinina e o débito urinário. (47)

O débito urinário após a administração de NPS foi monitorizado por Roy et al. tendo objetivado um ligeiro incremento na diurese, apresentando um valor médio de  $204 \pm 51\text{mL}$  nas duas horas antes do início da infusão e  $238 \pm 54\text{mL}$  nas duas horas de infusão seguintes. (49)

Nielsen et al. estudaram igualmente os efeitos imediatos produzidos na hemodinâmica renal pela administração de NPS em adultos saudáveis e contrariamente ao descrito anteriormente objetivaram uma diminuição na diurese de  $-3.2\text{mL/min}$ , representando uma descida de aproximadamente  $-41\%$  em relação ao valor de base. Esta diminuição não foi acompanhada por alterações significativas na excreção de sódio, indicando uma dissociação entre os efeitos do NPS na retenção de água e sal na fase imediata do tratamento, provavelmente, relacionada com o aumento compensatório na reabsorção de água ao nível do túbulo distal. Este grupo concluiu igualmente que o NPS e em última análise o óxido nítrico aumenta a produção renal de  $\text{GMPc}$ , tendo relatado que o seu transporte transtubular subiu de  $28.85\text{pg/min}$  antes da infusão para  $214.4\text{pg/min}$  aos 90 minutos de NPS, podendo inferir que o NPS tem um efeito direto sobre a regulação do conteúdo em água ao nível do túbulo distal, sendo este efeito mediado pelo  $\text{GMPc}$ . (59)

Em concordância com os dados conhecidos, Elliot et al. confirmaram a propósito do seu estudo acerca dos efeitos do NPS na hemodinâmica renal que se verifica uma variação na diurese, tendo relatado uma diminuição de  $-15.3\text{mL/h}$ , correspondendo a uma quebra de aproximadamente  $-15\%$  relativamente ao valor basal. A *clearance* da creatinina diminuiu segundo este autor cerca de  $-13\%$  em relação ao valor basal, após a administração de NPS. Elliot et al. determinaram ainda uma diminuição na excreção renal de sódio e potássio. Relativamente ao sódio relatam como ponto de partida médio os  $190 \pm 50\mu\text{eq/min}$  e  $151 \pm 47\mu\text{eq/min}$  após terapêutica vasodilatadora. O potássio apresentava como valor basal  $81.1 \pm 14.3\mu\text{eq/min}$  e  $34.2 \pm 7\mu\text{eq/min}$  após infusão com NPS. (75)

Neste contexto, Pimenta et al. no seu estudo acerca da terapêutica vasodilatadora em doentes com insuficiência cardíaca descreveram um aumento na creatinina sérica de  $93.5 \pm 26.8 \text{ mg/6h}$  no pico de dose máxima de NPS. (53)

A monitorização da diurese é também de fácil obtenção através da cateterização vesical.

#### 4.10. Lactatos, tiocianeto, metahemoglobina

Os níveis de cianeto no sangue têm pouco utilidade clínica, no entanto os níveis de tiocianeto devem ser monitorizados. A metahemoglobinemia deve ser monitorizada por cooximetria, os níveis de lactato e alterações dos gases sanguíneos. O nitroprussiato pode provocar citotoxicidade devido à libertação de cianeto e sua interferência com o metabolismo aeróbio celular. Os métodos atuais de monitorização de toxicidade por cianeto são insensíveis, sendo que a apresentação mais frequente consiste no desenvolvimento de uma oxigenação ineficaz apesar de a  $\text{PaO}_2$  e o DC estarem normais. (34)

A acidose metabólica é geralmente um achado comum decorrente do aumento nos níveis séricos de tiocianeto, sendo um achado tardio e não diretamente relacionado à toxicidade de cianeto. As concentrações de cianeto nos glóbulos vermelhos, apesar de não estar disponível na maior parte das unidades hospitalares é o método mais confiável de monitorização e quando superior a  $40 \text{ nmol/ml}$  resulta em alterações metabólicas detetáveis. Níveis superiores a  $200 \text{ nmol/ml}$  estão associados sintomatologia clínica grave e níveis superiores a  $400 \text{ nmol/ml}$  são considerados letais. Os dados sugerem que a infusão de nitroprussiato em taxas superiores a  $4 \text{ mg/kg/min}$  podem produzir níveis séricos tóxicos em menos de 2-3 horas. (26) A dose total de NPS tipicamente necessária para produzir uma metamoglobinemia importante ( $>10\%$ ) é superior a  $10 \text{ mg/kg}$  ( $10 \mu\text{g/kg/min}$  durante mais de 16 horas). (34)

Segundo Taradash et al. no contexto da insuficiência cardíaca e por depressão miocárdica ocorre hipoxia tecidual decorrente da vasoconstrição excessiva e oligoanúria, que aumenta a produção de ácido láctico e propicia o desenvolvimento de acidose metabólica. Dado que o NPS aumenta a performance ventricular esquerda e o débito cardíaco, diminui o metabolismo anaeróbio e por conseguinte reduz a produção de lactatos. (76)

Essa confirmação foi conseguida por Newton et al. no seu estudo acerca dos efeitos metabólicos e hormonais em diferentes momentos da hipotensão induzida por NPS, tendo relatado uma diminuição dos níveis de lactatos com  $0.74 \text{ mmol/L}$  antes da infusão,  $0.58 \text{ mmol/L}$  aos 60 minutos e  $0.50 \text{ mmol/L}$  às 2 horas de terapêutica com NPS. Representando portanto uma redução de  $-32\%$  em relação ao valor basal. (77)

Bogusz et al. no seu estudo relativo a doentes neurocirúrgicos a quem foi induzida hipotensão determinou os níveis séricos de cianeto e tiocianeto em diferentes momentos da administração de NPS. Relativamente aos níveis de cianeto foi descrito um aumento, partindo

de um valor médio de 23µg/L antes da infusão, 206µg/L aos 10 minutos de terapêutica e 40µg/L passadas 3 horas do término da infusão. Os níveis de tiocianeto também aumentaram, tendo como ponto de partida o valor médio de 4.6mg/L antes da infusão, 6.2mg/L com 10 minutos de NPS, retomando o valor inicial de 4.6mg/L 3 horas após a suspensão do NPS. (78)

Robin et al. refere o estudo de Fahmy em que após 4 horas de hipotensão mantida com o NPS, o nível sérico de cianeto aumentou de 1.35±0.27 para 37.2±5.4µmol/L tendo o nível plasmático de tiocianeto subido apenas duas horas após o término da infusão. Mudanças significativas no pH e défices de base foram verificadas no decorrer da infusão, tendo sido descrita a correlação entre os níveis máximos de cianeto e os défices de base. (23, 79)

No estudo de Williams et al. acerca dos efeitos a longo prazo do NPS após cirurgia cardíaca foi determinado um aumento médio de 0.6% na metahemoglobinemia após administração de NPS a uma dose média de 1.3µg/kg/min durante um período médio de 64.5 horas. (80)

A determinação de lactatos, tiocianeto e metahemoglobina, bem como, de metabolitos exige a colheita de amostras sanguíneas arteriais.

#### 4.11. Fluxo sanguíneo cerebral

Quando a PAM desce, ocorre vasodilatação cerebral, sendo que em indivíduos saudáveis o fluxo cerebral se mantém constante com variações de PAM entre 50 e 150mmHg. (60)

Embora o nitroprussiato de sódio tenha sido relacionado com o aumento da pressão intracraniana, a queda simultânea na resistência vascular sistêmica parece compensar este efeito. (45, 46)

A autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral é mantida a 45-50mL/100g/min, através de uma PAM na ordem dos 50-150mmHg. Além dos mecanismos de autorregulação a PaCO<sub>2</sub> arterial é o mais importante fator na determinação do fluxo sanguíneo cerebral. Para cada aumento de 1mmHg na PaCO<sub>2</sub> há um aumento do fluxo sanguíneo cerebral na ordem de 1mL/100g/min. As crises hipertensivas desafiam a capacidade de autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, e determinam o aumento da pressão intracraniana (PIC) e conseqüente risco de edema cerebral. A hipotensão pode igualmente agravar a lesão isquêmica em tecidos marginalmente perfundidos, e em alguns casos pode provocar vasodilatação cerebral e aumento da PIC. (81)

O NPS dado o seu perfil de dose-resposta, reduz de forma abrupta a PAM, levando a um aumento da PIC e interferindo com a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. A pressão de perfusão cerebral (PPC) é calculada a partir da diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC) ou pressão venosa central (PVC), a que for maior.

$$PPC = PAM - \frac{PIC}{PVC} \quad (9)$$

A PIC e a PVC são em condições normais de aproximadamente 5-10mmHg, logo a PPC é, efetivamente muito semelhante à PAM. Em um estudo de pacientes neurocirúrgicos o NPS em infusão reduziu a PAM em até 33%, com uma PIC na ordem dos 14-28mmHg, produzindo uma redução na PPC superior a 50%. (81)

No seu estudo acerca da variação do fluxo sanguíneo cerebral sob terapêutica com NPS, Henriksen e Paulson confirmaram que após uma quebra de -18% e -43% na PAM se verifica uma diminuição de -6% e -27% no FSC, respetivamente. (82)

Immink et al. estudaram as variações hemodinâmicas cerebrais e sistêmicas produzidas pela administração de NPS em doentes com hipertensão maligna, tendo mencionado uma redução nas resistências vasculares cerebrais (RVC) de  $-7\pm 4\%$  após infusão com NPS. Este grupo estudou também as alterações produzidas na velocidade do fluxo sanguíneo da artéria cerebral média ( $V_{\text{médiaACM}}$ ) tendo registado uma diminuição na ordem dos  $-0.78\pm 0.04\%$ mmHg.cm/s. (43) Em concordância com os dados conhecidos e de acordo com o estudo Lucas et al. a  $V_{\text{médiaACM}}$  diminui  $-0.8\pm 0.35\%$  por cada descida de 1mmHg na PAM. Este grupo inferiu também que a oxigenação cortical varia na razão inversa à PAM e  $V_{\text{médiaACM}}$ , diminuindo portanto com a redução na PAM após terapêutica com NPS. (83)

Relativamente à monitorização do FSC, este pode ser determinado através de ecografia transcraniana.

## 4.12. Metabolismo basal e resposta neuro-hormonal

As variações no metabolismo basal e na resposta neuro-hormonal após a administração de NPS têm sido equacionadas por muitos autores.

De acordo com Okasha et al. no seu estudo acerca da utilização de glicose durante o tratamento com NPS, ocorre um aumento nos níveis séricos de glicose acompanhado de uma diminuição nos níveis de insulina em circulação. (84)

Newton et al. no seu estudo acerca dos efeitos metabólicos e hormonais em diferentes momentos da hipotensão induzida por NPS, descreveu uma diminuição dos níveis de insulina tendo 19.3mU/L antes da infusão, 16.3mU/L aos 60 minutos e 15.3mU/L às 2 horas de terapêutica com NPS, representando uma redução de -20% em relação ao valor basal. (77)

Dado o desvio do fluxo coronário importa perceber de que forma varia um dos marcadores de isquemia miocárdica, a isoenzima massa da creatinina fosfoquinase (CK-MB). Kwak et al. no seu estudo relativo à utilização de NPS no contexto da cirurgia cardíaca determinou que o CK-MB antes da infusão era de  $22.3\pm 13.9$ UI/L, tendo reduzido para  $18.2\pm 18.9$ UI/L às 24 horas após suporte terapêutico com NPS. (29) Apesar de existirem relatos de estudos prévios que atribuem ao NPS um papel preponderante no supradesnivelamento do segmento ST no

eletrocardiograma de 12 derivações, não são atualmente encontrados dados que validem esta correlação. (34, 85)

A resposta neuro-hormonal após terapêutica com NPS foi estudada por Kwat et al. que avaliou os níveis séricos de duas aminas vasoativas imediatamente antes e 60 minutos depois de iniciada a infusão de NPS, tendo descrito um aumento considerável nos níveis séricos de epinefrina e norepinefrina, sendo que eram respectivamente  $305.3 \pm 246.9 \text{ pg/mL}$  e  $328.2 \pm 234.2 \text{ pg/mL}$  antes do início da terapêutica tendo aumentado aos 60 minutos de infusão respectivamente para  $653.7 \pm 555.2 \text{ pg/mL}$  e  $623.5 \pm 487.5 \text{ pg/mL}$ . Este incremento na produção de catecolaminas pode refletir diferentes padrões de ativação simpática regional pelos mecanorreceptores de baixa pressão. (29)

Em concordância com os dados supramencionados, Pimenta et al. avaliaram doentes com insuficiência cardíaca após terapêutica com NPS, tendo confirmado um aumento na norepinefrina de  $7.25 \pm 0.05 \text{ pmol/mL}$  às 42 horas de terapêutica. (53)

O estudo dos efeitos imediatos produzidos pela administração de NPS em adultos saudáveis na aldosterona e angiotensina II, efetuado por Nielsen et al. demonstrou existir um aumento considerável de  $119 \text{ pmol/L}$  na aldosterona e de  $7 \text{ pmol/L}$  na angiotensina II, representando um incremento na ordem dos 63% em ambos, em relação ao respectivo valor de base. (59)

Roy et al. descreveram a variação dos níveis plasmáticos de aldosterona e renina em diferentes momentos da administração de NPS, tendo relatado um aumento discreto na aldosterona com  $41.6 \pm 0.7 \text{ ng/100mL}$  antes da infusão,  $41.6 \pm 0.7 \text{ ng/100mL}$  aos 15 minutos e  $41.7 \pm 0.7 \text{ ng/100mL}$  aos 60 minutos de terapêutica com NPS. Já no que diz respeito à renina foi descrito um aumento moderado na sua concentração plasmática com  $1.2 \pm 0.2 \text{ ng/mL/h}$  antes do início da terapêutica,  $3.0 \pm 0.6 \text{ ng/mL/h}$  aos 15 minutos de infusão e  $4.4 \pm 1.0 \text{ ng/mL/h}$  após 60 minutos de NPS. (49) Em sintonia com estes dados, Pimenta et al. determinaram em doentes com insuficiência cardíaca e após terapêutica com NPS que se verificou um aumento na aldosterona com  $161.1 \pm 32.5 \text{ pg/mL}$  antes da infusão e  $320.7 \pm 74.8 \text{ pg/mL}$  às 42 horas de terapêutica com NPS. Confirmada foi também a elevação da renina plasmática com  $1.88 \pm 0.69 \text{ ng/mL/h}$  antes do início da terapêutica e  $8.70 \pm 3.19 \text{ ng/mL/h}$  às 42 horas de NPS. (53)

Ferrari et al. a propósito do estudo da resposta endócrina ao NPS ao longo do tempo descreveram um rápido e significativo aumento da vasopressina em 893% relativamente ao valor basal no final da infusão. Foi descrito igualmente um aumento de 225% na corticotropina e 288% na prolactina nos primeiros 10 minutos de infusão. No que diz respeito à hormona de crescimento, esta aumentou durante a infusão e até 20 minutos após o término da administração de NPS chegando aos 414% relativamente ao seu valor basal. O cortisol aumenta durante a terapêutica com NPS em até 138% relativamente ao valor inicial. (86)

Newton et al. no seu estudo acerca dos efeitos metabólicos e hormonais em diferentes momentos da hipotensão induzida por NPS, descreveu um aumento nos níveis de hormona de crescimento com um incremento de 5.4mU/L aos 60 minutos de terapêutica com NPS, bem como um aumento de 5% no ácido úrico sérico e uma diminuição de 32% nos ácidos gordos não esterificados. (77)

#### **4.13. Temperatura corporal**

Quando administrado em infusão contínua por via endovenosa, o NPS é um poderoso vasodilatador direto venoso e arterial, independente do sistema nervoso autónomo, pelo que a monitorização da temperatura corporal pode ser importante na medida em que afeta o metabolismo basal e resposta hemodinâmica às alterações produzidas. Flaherty et al. a propósito do seu estudo comparativo determinou que os doentes submetidos a terapêutica com NPS experienciavam um ligeiro aumento na temperatura corporal, sendo de 35.7±0.9°C antes da infusão e 36.0±0.8°C após estabilização hemodinâmica. (85)

Em consonância com estes dados Kwak e a sua equipa descreveram igualmente um ligeiro incremento na temperatura corporal após terapêutica com NPS, tendo sido avaliada por via retal e correspondendo a 36.2±0.7°C antes da infusão, 36.5±0.6 aos 60 minutos e 37.2±0.6 às 24 horas após início da infusão. (29)

## Capítulo V. Conclusões Finais

Após a realização da presente revisão conclui-se que há uma alguma carência de bibliografia científica atualizada de relevância adequada ao tema em estudo, nomeadamente ao nível de revisões sistemáticas de alta qualidade.

O presente trabalho teve como objetivo a compreensão dos processos que permitem melhorar os sistemas existentes e incrementar a robustez dos algoritmos dos sistemas automáticos através do estudo das variações que serão expectáveis nas diferentes variáveis codependentes dos valores da pressão arterial em adultos saudáveis, em emergências hipertensivas e nos casos de regurgitação mitral que cursam com insuficiência cardíaca.

Verifica-se que existem vários parâmetros hemodinâmicos que podem ser alterados com a redução da pressão arterial, o que por conseguinte, exige a monitorização assertiva do doente. Não se pode tomar como *endpoint* primário da eficácia terapêutica a redução da pressão arterial aquando da administração de anti hipertensores.

Quando administrado em infusão contínua por via endovenosa, o NPS é um poderoso vasodilatador venoso e arterial em que as primeiras alterações hemodinâmicas são observáveis nos primeiros 30 segundos após a administração com pico hipotensor até aos 2 minutos e semivida plasmática que pode chegar aos 4 minutos, permitindo portanto a sua titulação de acordo com o efeito terapêutico alvo desejável.

O NPS reduz a resistência vascular venosa e a impedância arterial, garantido um efeito hipotensor a curto prazo, sendo que 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 com aumento do volume sistólico anterógrado. Melhorando portanto a função cardíaca em pacientes com falência ventricular esquerda, como acontece na regurgitação mitral. Em todos os estudos a descida da PAM foi relatada, variando entre os -8% e os -27%, sendo a descida mais pronunciada em doentes com hipertensão e/ou insuficiência cardíaca e menos patente em indivíduos saudáveis. Foi possível constatar também que o DC e o IC sofrem um acréscimo médio até -30% e -50% respetivamente enquanto o aumento no volume sistólico anterógrado supera os 10% relativamente ao valor basal. No que diz respeito às RVS, verifica-se de facto uma diminuição em até -53% após terapêutica com NPS, sendo o valor mais exuberante em doentes com hipertensão maligna.

A redução da pré-carga pelo NPS causa um aumento reflexo na frequência cardíaca e uma redução do stresse na parede endocárdica promovendo uma redução no consumo de oxigénio pelo miocárdio, sem compromisso isquémico evidente. Um aumento médio de aproximadamente 12% relativamente à FC basal foi descrito na generalidade dos estudos,

tendo sido descrita também um aumento na produção de epinefrina e norepinefrina acompanhadas de uma redução na isoenzima CK-MB.

O NPS será responsável pela supressão na síntese de péptidos natriuréticos, já que o subpreenchimento vascular que este vasodilatador condiciona, e que se associa a ativação de sistemas neuro-humorais compensatórios, nomeadamente do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema adrenérgico, os quais, por sua vez, promovem uma resposta anti-natriurética, tendo sido relatada uma diminuição do PNA na ordem dos -24% após a terapêutica com este fármaco. Os diferentes estudos confirmam um aumento nos níveis séricos de renina plasmática, angiotensina II e aldosterona, bem como, das hormonas do eixo hipotálamo-hipófise tais como a vasopressina, corticotropina, prolactina e hormona do crescimento.

A vasodilatação outorgada pelo NPS minora a regurgitação mitral uma vez que diminui a AORM em cerca de  $-4\text{cm}^2$  e melhora a competência valvular mitral conseguindo que o VRM se reduza em cerca de -20%, diminuindo o tamanho do ventrículo esquerdo e o stresse a que é sujeito, já que permite aumentar o volume sistólico anterógrado e reduzir o consumo de oxigénio pelo miocárdio.

O NPS é um potente vasodilatador pulmonar e que reduz a pressão capilar pulmonar e a frequência respiratória, podendo ser utilizado em pacientes com edema agudo do pulmão. Da bibliografia consultada foi possível extrair dados que confirmam uma redução média acima dos  $-80\text{dyn.s/cm}^2$  nas RVP,  $-10\text{mmHg}$  na PAMAP e  $-8\text{mmHg}$  na PECP em relação aos valores basais. Relativamente à APEV não existem estudos publicados que permitam confirmar a sua redução, mas dado que a terapêutica com NPS aumenta o débito cardíaco ao mesmo tempo que reduz as RVP poderá inferir-se que diminui a possibilidade de desenvolvimento de edema agudo do pulmão.

O efeito vasodilatador do NPS não é seletivo, em geral o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são mantidos ou minorados, com discreta diminuição na diurese e *clearance* da creatinina, acompanhada de aumento na atividade da renina plasmática. Os estudos confirmam estes dados, sendo possível extrapolar que a descida na diurese supera em média os -15% em relação ao valor basal, sendo de -10% no que diz respeito à *clearance* de creatinina, após terapêutica com NPS, acompanhadas por um aumento na creatinina sérica e diminuição na excreção renal de sódio e potássio.

A vasodilatação venosa produzida pelo NPS causa uma diminuição nas RVC superior a -5% relativamente ao valor basal, bem como, a diminuição do FSC a partir de -18% de acordo com a redução produzida na PAM e redução da velocidade média do fluxo na artéria cerebral média na ordem dos -0,5% por cada redução de  $1\text{mmHg}$  na PAM.

Os doentes sob terapêutica com NPS devem ser avaliados para a eventual toxicidade por cianeto, no entanto, devendo sobretudo existir monitorização assertiva e juízo clínico na

titulação da dose a infundir. Relativamente aos estudos consultados e dados disponíveis, está descrita uma descida dos lactatos séricos acima dos -30% relativamente ao valor basal e uma subida de 0.6% na methemoglobinémia acima das 60 horas de infusão, não sendo significativas as alterações ao nível do tiocianeto, que aumenta até 30% relativamente ao valor basal nos primeiros 10 minutos de infusão, mas que depois normaliza.

A nível metabólico o NPS é ainda responsável por uma redução média de -20% na insulina circulante com o conseqüente aumento na glicémia capilar, que poderá justificar uma atenção redobrada relativamente ao controlo metabólico dos doentes sob terapêutica com NPS.

A temperatura corporal foi avaliada em doentes sob terapêutica vasodilatadora com NPS, tendo sido determinado um incremento ligeiro de 1°C nas primeiras 24 horas de infusão, podendo correlacionar-se com os efeitos cardiocirculatórios e metabólicos que o NPS produz.

Por fim, é importante enquadrar a relevância desta tese para o autor desta tese, em particular, por permitir treinar a pesquisa em Medicina Baseada na Evidência, ter um contacto mais próximo da comunidade científica, percebendo as suas fragilidades, e ter noção da importância do investimento na investigação. Se, por um lado, é motivo de admiração e receio o facto de se constatar que ainda há tanto por esclarecer, por outro lado, esta carência traduz-se em entusiasmo, uma vez que destaca a perspectiva de alargar horizontes e a importância de se aplicar conhecimentos e capacidades de forma a tentar contribuir, num futuro a curto-médio prazo, para o “aprimorar” do estado da arte.

## Referências Bibliográficas

1. Sheppard LC. Computer control of the infusion of vasoactive drugs. *Annals of biomedical engineering*. 1980;8(4-6):431-4. Epub 1980/01/01.
2. Fazendeiro P, Valente de Oliveira J, Pedrycz W. A multiobjective design of a patient and anaesthetist-friendly neuromuscular blockade controller. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2007;54(9):1667-78. Epub 2007/09/18.
3. Auer LM, Rodler H. Microprocessor-control of drug infusion for automatic blood-pressure control. *Medical & biological engineering & computing*. 1981;19(2):171-4. Epub 1981/03/01.
4. Luz PL, Forrester JS, Wyatt HL, Tyberg JV, Chagrasulis R, Parmley WW, et al. Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. *Circulation*. 1975;52(3):400-7.
5. Goodman DJ, Rossen RM, Holloway EL, Alderman EL, Harrison DC. Effect of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation. *Circulation*. 1974;50(5):1025-32.
6. Laurence L. Brunton BAC, Björn C. Knollmann Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed December 20, 2010.
7. Gao Y, Er MJ. An intelligent adaptive control scheme for postsurgical blood pressure regulation. *IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council*. 2005;16(2):475-83. Epub 2005/03/25.
8. Nguyen CN JM, Bajorat J, Simanski O, Schubert A, Kähler R, Hofmockel R, Lampe B. Hypotensive Control system. *International Symposium on Electrical & Electronics Engineering*; Oct 24, 25; HCM City, Vietnam 2007. p. 54-9.
9. Zhu K. ZH, Zhang D. A Computerized Drug Delivery Control System for Regulation of Blood Pressure. *International Journal of Intelligent Computing in Medical Sciences*. 2008;2(1):1-13.
10. Chitwood WR, Jr., Cosgrove DM, 3rd, Lust RM. Multicenter trial of automated nitroprusside infusion for postoperative hypertension. *Titration Multicenter Study Group. The Annals of thoracic surgery*. 1992;54(3):517-22. Epub 1992/09/11.
11. Stern KS, Chizeck HJ, Walker BK, Krishnaprasad PS, Dauchot PJ, Katona PG. The self-tuning controller: comparison with human performance in the control of arterial pressure. *Annals of biomedical engineering*. 1985;13(5):341-57. Epub 1985/01/01.
12. Cosgrove DM, 3rd, Petre JH, Waller JL, Roth JV, Shepherd C, Cohn LH. Automated control of postoperative hypertension: a prospective, randomized multicenter study. *The Annals of thoracic surgery*. 1989;47(5):678-82; discussion 83. Epub 1989/05/01.
13. Fan L JE. An intelligent control approach for blood pressure system using self-generating fuzzy neural networks. *11th International Conference on Control Automation Robotics & Vision*; 7-10 Dec.; Singapore 2010. p. 2189-90
14. Feng J. BQ, KuanYi Z. Implementation of Drug Delivery system for blood pressure regulation. *9th International Conference on Control, Automation, Robotics and Vision*; Singapore: *IEEE transactions on bio-medical engineering*; 2006. p. 1-5.
15. Chau N. SM, London G., Weiss Y. Essential hypertension: an approach to clinical data by the use of models. *Hypertension by American Heart Association*. 1979;1:86-97.

16. Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annual review of physiology*. 1972;34:13-46. Epub 1972/01/01.
17. Kofranek J, Ruzs J. Restoration of Guyton's diagram for regulation of the circulation as a basis for quantitative physiological model development. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2010;59(6):897-908. Epub 2010/06/11.
18. Montani JP, Van Vliet BN. Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. *Experimental physiology*. 2009;94(4):382-8. Epub 2009/03/17.
19. Dorrington KL, Pandit JJ. The obligatory role of the kidney in long-term arterial blood pressure control: extending Guyton's model of the circulation. *Anaesthesia*. 2009;64(11):1218-28. Epub 2009/10/15.
20. Slate JB. Model-based design of a controller for infusing sodium nitroprusside during postsurgical hypertension. Madison: University of Wisconsin; 1982.
21. Pajunen GA, Steinmetz M, Shankar R. Model reference adaptive control with constraints for postoperative blood pressure management. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 1990;37(7):679-87. Epub 1990/07/01.
22. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*. 1991;43(2):109-42. Epub 1991/06/01.
23. Robin ED, McCauley R. Nitroprusside-related cyanide poisoning. Time (long past due) for urgent, effective interventions. *Chest*. 1992;102(6):1842-5. Epub 1992/12/01.
24. Szczepkowski T, Partyka-Wlodek L. [The cystathionase-rodanase system]. *Folia medica Cracoviensia*. 1974;16(1):133. Epub 1974/01/01. Układ cystationaza-rodanaza.
25. Bates JN, Baker MT, Guerra R, Jr., Harrison DG. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue. Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochemical pharmacology*. 1991;42 Suppl:S157-65. Epub 1991/12/21.
26. Varon J, Marik PE. Clinical review: the management of hypertensive crises. *Crit Care*. 2003;7(5):374-84. Epub 2003/09/17.
27. Murphy C. Hypertensive emergencies. *Emergency medicine clinics of North America*. 1995;13(4):973-1007. Epub 1995/11/01.
28. Francis GS. Vasodilators in the intensive care unit. *American heart journal*. 1991;121(6 Pt 1):1875-8. Epub 1991/06/01.
29. Kwak YL, Oh YJ, Bang SO, Lee JH, Jeong SM, Hong YW. Comparison of the effects of nifedipine and sodium nitroprusside for control of increased blood pressure after coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of international medical research*. 2004;32(4):342-50. Epub 2004/08/12.
30. Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 2. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009;66(16):1448-57. Epub 2009/08/12.
31. Shusterman NH, Elliott WJ, White WB. Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *The American journal of medicine*. 1993;95(2):161-8. Epub 1993/08/01.

32. Pilmer BL, Green JA, Panacek EA, Elliot WJ, Murphy MB, Rutherford W, et al. Fenoldopam mesylate versus sodium nitroprusside in the acute management of severe systemic hypertension. *Journal of clinical pharmacology*. 1993;33(6):549-53. Epub 1993/06/01.
33. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(4):1110-21. Epub 2008/09/23.
34. Friederich JA, Butterworth JFt. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesthesia and analgesia*. 1995;81(1):152-62. Epub 1995/07/01.
35. Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, Murphy CV, Bergese SD. Advances in management of acute hypertension: a concise review. *Discovery medicine*. 2012;13(72):375-83. Epub 2012/05/31.
36. Sarafidis PA, Georgianos PI, Malindretos P, Liakopoulos V. Pharmacological management of hypertensive emergencies and urgencies: focus on newer agents. *Expert opinion on investigational drugs*. 2012;21(8):1089-106. Epub 2012/06/07.
37. Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009;66(15):1343-52. Epub 2009/07/29.
38. INFARMED. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Lisboa2006.
39. Laboratoires S. Nitriate - Resume des Caracteristiques du Produit In: SERB, editor. Paris - France2005.
40. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(6):e1-194. Epub 2010/07/09.
41. Curry SC, Arnold-Capell P. Toxic effects of drugs used in the ICU. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Critical care clinics*. 1991;7(3):555-81. Epub 1991/07/01.
42. Sauer SW, Keim ME. Hydroxocobalamin: improved public health readiness for cyanide disasters. *Annals of emergency medicine*. 2001;37(6):635-41. Epub 2001/06/01.
43. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Kim YS, Hollmann MW, van Lieshout JJ. Cerebral hemodynamics during treatment with sodium nitroprusside versus labetalol in malignant hypertension. *Hypertension*. 2008;52(2):236-40. Epub 2008/07/09.
44. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiology clinics*. 2006;24(1):135-46. Epub 2005/12/06.
45. Kondo T, Brock M, Bach H. Effect of intra-arterial sodium nitroprusside on intracranial pressure and cerebral autoregulation. *Japanese heart journal*. 1984;25(2):231-7. Epub 1984/03/01.
46. Hartmann A, Buttinger C, Rommel T, Czernicki Z, Trtinjak F. Alteration of intracranial pressure, cerebral blood flow, autoregulation and carbondioxide-reactivity by hypotensive agents in baboons with intracranial hypertension. *Neurochirurgia*. 1989;32(2):37-43. Epub 1989/03/01.

47. Yakazu Y, Iwasawa K, Narita H, Kindscher JD, Benson KT, Goto H. Hemodynamic and sympathetic effects of fenoldopam and sodium nitroprusside. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(9):1176-80. Epub 2001/10/31.
48. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):442-51. Epub 2012/01/28.
49. Roy LF, Ogilvie RI, Larochelle P, Hamet P, Leenen FH. Cardiac and vascular effects of atrial natriuretic factor and sodium nitroprusside in healthy men. *Circulation*. 1989;79(2):383-92. Epub 1989/02/01.
50. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. 1996;27(1):144-7. Epub 1996/01/01.
51. Capomolla S, Pozzoli M, Opasich C, Febo O, Riccardi G, Salvucci F, et al. Dobutamine and nitroprusside infusion in patients with severe congestive heart failure: hemodynamic improvement by discordant effects on mitral regurgitation, left atrial function, and ventricular function. *American heart journal*. 1997;134(6):1089-98. Epub 1998/01/10.
52. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2003;348(18):1756-63. Epub 2003/05/02.
53. Pimenta J. PM, Castro A., Dias P., Azevedo A., Bettencourt P., Ferreira A. Ativação neuro-humoral, regulação da excreção renal de sódio e tratamento vasodilatador na insuficiência cardíaca. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2002;Vol. 21(nº 2):pp.157-62.
54. Styles M, Coleman AJ, Leary WP. Some hemodynamic effects of sodium nitroprusside. *Anesthesiology*. 1973;38(2):173-6. Epub 1973/02/01.
55. Neutel JM, Smith DH, Wallin D, Cook E, Ram CV, Fletcher E, et al. A comparison of intravenous nicardipine and sodium nitroprusside in the immediate treatment of severe hypertension. *American journal of hypertension*. 1994;7(7 Pt 1):623-8. Epub 1994/07/01.
56. Halpern NA, Goldberg M, Neely C, Sladen RN, Goldberg JS, Floyd J, et al. Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Critical care medicine*. 1992;20(12):1637-43. Epub 1992/12/01.
57. Kieback AG, Iven H, Stolzenburg K, Baumann G. Saterinone, dobutamine, and sodium nitroprusside: comparison of cardiovascular profiles in patients with congestive heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1998;32(4):629-36. Epub 1998/10/22.
58. Kizilbash AM, Willett DL, Brickner ME, Heinle SK, Grayburn PA. Effects of afterload reduction on vena contracta width in mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(2):427-31. Epub 1998/08/26.
59. Nielsen CB, Eiskjaer H, Pedersen EB. Enhanced renal production of cyclic GMP and reduced free water clearance during sodium nitroprusside infusion in healthy man. *European journal of clinical investigation*. 1993;23(6):375-81. Epub 1993/06/01.
60. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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). *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536. Epub 2007/06/15.

61. van den Bogaard B, Immink RV, Westerhof BE, van Montfrans GA, van Lieshout JJ, van den Born BJ. Central versus peripheral blood pressure in malignant hypertension; effects of antihypertensive treatment. *American journal of hypertension*. 2013;26(4):574-9. Epub 2013/03/08.

62. Rosario LB, Stevenson LW, Solomon SD, Lee RT, Reimold SC. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in the regurgitant orifice size. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(7):1819-24. Epub 1998/12/19.

63. Breisblatt WM, Navratil DL, Burns MJ, Spaccavento LJ. Comparable effects of intravenous nitroglycerin and intravenous nitroprusside in acute ischemia. *American heart journal*. 1988;116(2 Pt 1):465-72. Epub 1988/08/01.

64. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-96. Epub 2012/08/28.

65. Januzzi JL, Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Archives of cardiovascular diseases*. 2012;105(1):40-50. Epub 2012/03/01.

66. Januzzi JL, Jr. Natriuretic peptides, ejection fraction, and prognosis: Parsing the phenotypes of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Epub 2013/03/19.

67. Sasayama S, Takahashi M, Kawai C. Left atrial function in acute mitral regurgitation. Factors which modify the regurgitant volume. *Herz*. 1981;6(3):156-65. Epub 1981/06/01.

68. Sasayama S, Takahashi M, Osakada G, Hirose K, Hamashima H, Nishimura E, et al. Dynamic geometry of the left atrium and left ventricle in acute mitral regurgitation. *Circulation*. 1979;60(1):177-86. Epub 1979/07/01.

69. Goldfine H, Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Left ventricular length-force-shortening relations before and after surgical correction of chronic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31(1):180-5. Epub 1998/01/13.

70. Laskey WK, Plappert TA, Sutton MG. Left ventricular mechanical load and contractile function in patients with chronic mitral regurgitation. *The Journal of heart valve disease*. 2007;16(3):247-54. Epub 2007/06/21.

71. Levine HJ, Gaasch WH. Vasoactive drugs in chronic regurgitant lesions of the mitral and aortic valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28(5):1083-91. Epub 1996/11/01.

72. Sasayama S, Ohyagi A, Lee JD, Nonogi H, Sakurai T, Wakabayashi A, et al. Effect of the vasodilator therapy in regurgitant valvular disease. *Japanese circulation journal*. 1982;46(4):433-41. Epub 1982/04/01.

73. Yang HJ, Kim JG, Lim YS, Ryoo E, Hyun SY, Lee G. Nicardipine versus nitroprusside infusion as antihypertensive therapy in hypertensive emergencies. *The Journal of international medical research*. 2004;32(2):118-23. Epub 2004/04/15.

74. Drummond K, Murphy E. Minimally invasive cardiac output monitors. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2012;12(1):5-10.

75. Elliott WJ, Weber RR, Nelson KS, Oliner CM, Fumo MT, Gretler DD, et al. Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation*. 1990;81(3):970-7. Epub 1990/03/01.
76. Taradash MR, Jacobson LB. Vasodilator therapy of idiopathic lactic acidosis. *The New England journal of medicine*. 1975;293(10):468-71. Epub 1975/09/04.
77. Newton MC, Chadd GD, O'Donoghue B, Sapsed-Byrne SM, Hall GM. Metabolic and hormonal responses to induced hypotension for middle ear surgery. *British journal of anaesthesia*. 1996;76(3):352-7. Epub 1996/03/01.
78. Bogusz M, Moroz J, Karski J, Gierz J, Regieli A, Witkowska R, et al. Blood cyanide and thiocyanate concentrations after administration of sodium nitroprusside as hypotensive agent in neurosurgery. *Clinical chemistry*. 1979;25(1):60-3. Epub 1979/01/01.
79. Fahmy NR. Nitroprusside vs. a nitroprusside-trimethaphan mixture for induced hypotension: hemodynamic effects and cyanide release. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1985;37(3):264-70. Epub 1985/03/01.
80. Williams RS, Mickell JJ, Young ES, Shapiro JH, Lofland GK. Methemoglobin levels during prolonged combined nitroglycerin and sodium nitroprusside infusions in infants after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1994;8(6):658-62. Epub 1994/12/01.
81. Rose JC, Mayer SA. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocritical care*. 2004;1(3):287-99. Epub 2005/09/22.
82. Henriksen L, Paulson OB. The effects of sodium nitroprusside on cerebral blood flow and cerebral venous blood gases. II. Observations in awake man during successive blood pressure reduction. *European journal of clinical investigation*. 1982;12(5):389-93. Epub 1982/10/01.
83. Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension*. 2010;55(3):698-705. Epub 2010/01/20.
84. Okasha AS, el-Attar AM, el-Gamal NA. Hemodynamic changes and glucose utilization during controlled hypotensive anesthesia with labetalol and sodium nitroprusside. *Middle East journal of anesthesiology*. 1988;9(5):395-402. Epub 1988/06/01.
85. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, Potter A, MacAllister NP. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 1982;65(6):1072-7. Epub 1982/06/01.
86. Ferrari R, Ceconi C, De Giuli F, Panzali A, Harris P. Temporal relations of the endocrine response to hypotension with sodium nitroprusside. *Cardioscience*. 1992;3(1):51-9. Epub 1992/03/01.