

DOSAGEM DO FATOR NATRIURÉTICO ATRIAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO PULMONAR MECÂNICA

K.N. COSTA, *W.B. CARVALHO, B.I. KOPELMAN, R. DiDio

Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos – Universidade Federal de São Paulo;
Centro de Radioimunoensaio de São Paulo – São Paulo, Brazil.

RESUMO – OBJETIVOS. Os objetivos deste trabalho foram verificar se existe alteração na secreção do fator natriurético atrial (FNA) em crianças submetidas à ventilação pulmonar mecânica e se essas possíveis alterações levariam à modificações no débito urinário e na excreção urinária de sódio.

METODOLOGIA. Estudo prospectivo, realizado em uma Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos Terciária, em nove crianças submetidas à ventilação pulmonar mecânica para recuperação anestésica, exceto em uma que sofreu traumatismo cranioencefálico não-cirúrgico. O período de estudo foi de Setembro de 1995 a Março de 1996.

Aguardava-se pelo menos três horas do início da ventilação pulmonar mecânica e então colhia-se amostra de sangue para dosagem de fator natriurético atrial, gasometria arterial, glicemia, creatinina e eletrólitos. Coletava-se ainda urina durante 6 horas para a verificação do débito urinário e da concentração de sódio. Depois da extubação, aguardava-se por um período de 15 a 30 minutos e colhia-se sangue e urina para as mesmas dosagens realizadas anteriormente. A comparação estatística foi feita pelo

teste não-paramétrico de Wilcoxon Signed Rank, sendo o nível de significância de 0,05.

RESULTADOS. O fator natriurético atrial mostrou uma tendência ao aumento quando a ventilação pulmonar mecânica foi retirada ($p=0,0547$). O débito urinário e a natriurese não se alteraram com a ventilação pulmonar mecânica.

CONCLUSÕES. A tendência ao aumento do fator natriurético atrial ocorreu provavelmente por diminuição da pressão intratorácica. A reposição volêmica no trans-operatório pode ter influenciado no débito urinário e na natriurese. Em pacientes submetidos à ventilação pulmonar mecânica por períodos prolongados, com altos parâmetros de pressão inspiratória e pressão expiratória final positiva, seria interessante a dosagem do fator natriurético atrial e se esse se encontrasse diminuído, seria uma indicação para o seu uso.

UNITERMOS. Ventilação com pressão positiva intermitente. Fator natriurético atrial.

INTRODUÇÃO

Bem antes de ser demonstrada a estrutura de aminoácidos do fator natriurético atrial, episódio registrado há pouco mais de 12 anos, já havia a idéia de que o coração exerce uma importante função no controle do volume sanguíneo circulante. Em 1981, de Bold *et al.* descreveram que o extrato de miocárdio atrial e ventricular injetado em modelos animais causava um rápido aumento na excreção urinária de

sódio e cloreto. A substância que causou estes efeitos foi denominada Fator Natriurético Atrial e a secreção cardíaca é considerada a principal fonte desta substância e parece ser determinada mais fortemente pelo aumento na pressão transmural.

A forma biologicamente ativa do fator natriurético atrial compreende um peptídeo com 28 aminoácidos e é removido da circulação pelo receptor para peptídeo natriurético atrial tipo C, por meio da filtração glomerular e pela endopeptidase 24-11. A meia vida plasmática do fator natriurético atrial é de dois a quatro minutos em humanos².

Pacientes submetidos à ventilação pul-

monar mecânica com pressão expiratória final positiva podem apresentar diminuição do débito urinário e da natriurese. Uma das hipóteses levantadas para explicar essas alterações sugere que a elevação na pressão intratorácica causada pela ventilação pulmonar mecânica com pressão expiratória final positiva diminui o retorno venoso, levando à redução na pressão de enchimento atrial e, conseqüentemente, à diminuição na secreção do fator natriurético atrial. Vários autores investigaram essa hipótese que é bastante atraente²⁻⁶.

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a existência de alteração na secreção do fator natriurético atrial em crianças

*Correspondência:

R. Maria da Grá, 333 – Casa 16 – Cep: 05465-040
São Paulo/SP-Brasil-Tel.: (011) 576-4288/3758-4240
E-mail: wertherbru.dpmed@epm.br

submetidas à ventilação pulmonar mecânica e se essa possível alteração levaria à modificações no débito urinário e na excreção urinária de sódio.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo realizado de maneira prospectiva na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, tendo sido submetido à análise da Comissão de Ética do Hospital São Paulo- Universidade Federal de São Paulo, que o aprovou. Foram analisadas nove crianças submetidas à ventilação pulmonar mecânica para recuperação anestésica, exceto em uma que sofreu traumatismo cranioencefálico não-cirúrgico. A ventilação pulmonar mecânica foi realizada por aparelhos de fluxo contínuo ciclados a tempo e limitados à pressão (Sechrist IV 100B), com frequência respiratória de ciclagem de ventilação pulmonar mecânica variando de 11 a 26 ciclos, pressão expiratória final positiva variando de 4 a 5 cm de H₂O e pressão inspiratória máxima variando de 15 a 25 cm de H₂O.

Para um adequado recrutamento alveolar, aguardava-se pelo menos três horas do início da ventilação pulmonar mecânica. Após esse período, colhia-se amostra de sangue para dosagem de fator natriurético atrial, gasometria arterial, glicemia, creatinina e eletrólitos. Coletava-se ainda urina por um período de seis horas em que o paciente encontrava-se sob ventilação pulmonar mecânica, para verificação do débito urinário e da concentração de sódio urinário. Depois da extubação, aguardava-se um período variável de 15 a 30 minutos e colhia-se sangue e urina para as mesmas dosagens realizadas anteriormente, sendo que a urina era coletada por um novo período de 6 horas.

Para dar ao grupo estudado maior homogeneidade possível, foram excluídos do

Tabela 1 – Características gerais da população e parâmetros cardiocirculatórios e gasométricos

Características	
Idade (meses) média	65
Peso (kg) média	21,8
Sexo feminino	7/9
Tempo de ventilação Pulmonar Mecânica (min) média / DP	1266 (1472)
Frequência cardíaca (batimentos por minuto)	125,8
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121,5
Ph	7,37
PaO ₂ (mmHg)	123,3
PaCO ₂ (mmHg)	35,2
Saturação arterial (%)	97,3

Tabela 2 – Diagnósticos à admissão

Paciente	Diagnóstico
1	Craniosinostose
2	Traumatismo intracraniano
3	Craniosinostose
4	Traumatismo intracraniano com hematoma subdural agudo
5	Craniosinostose
6	Craniosinostose
7	Craniosinostose
8	Laminectomia da primeira vértebra
9	Lobectomia – Atrofia fronto temporal

estudo aqueles pacientes que apresentavam patologia renal; os portadores de patologia pulmonar; que fizeram uso de diuréticos até 24 horas antes da coleta do material para dosagens laboratoriais; apresentavam instabilidade hemodinâmica e que necessitavam de drogas inotrópicas e vasoativas e aqueles com alterações nos níveis de sódio.

Para constatar a estabilidade hemodinâmica necessária para o início da coleta do material para os exames laboratoriais, verificou-se, em cada paciente, tanto a frequência cardíaca como a pressão arterial, sendo

essa observada por monitorização não-invasiva (Distal DX-2710). Todos os pacientes, durante o estudo, foram monitorizados com oximetria de pulso (Ohmeda Biox 3700).

Para a dosagem do fator natriurético atrial, o sangue foi coletado com uma seringa gelada e colocado em um tubo também gelado com EDTA e aprotinina (500 KIU/ml – SIGMA) (3). Foi conservado em gelo até ser submetido à centrifuga refrigerada durante 10 minutos, a uma temperatura de 5 graus centígrados, em 3000 rotações por minuto. Após a centrifu-

gação, todo o soro foi armazenado a 20 graus centígrados negativos para posterior dosagem, que foi realizada utilizando-se a técnica do radioimunoensaio (Península Laboratories, Inc – Belmont, California, USA).

Os dados foram expressos como média e desvio padrão. A comparação estatística foi feita pelo teste não-paramétrico de Wilcoxon Signed Rank Test. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

O período de estudo foi de Setembro de 1995 a Março de 1996 e foram analisadas nove crianças. Na tabela 1 podemos ver as características gerais da população e os parâmetros cardiocirculatórios e gasométricos. A tabela 2 mostra os diagnósticos.

O fator natriurético atrial mostrou uma tendência ao aumento quando a ventilação pulmonar mecânica foi retirada ($p=0,0547$), conforme podemos ver na figura 1.

O débito urinário e a natriurese não se alteraram com a ventilação pulmonar mecânica ($p= 0,3594$ e $0,844$ respectivamente), conforme verificamos na tabela 3.

DISCUSSÃO

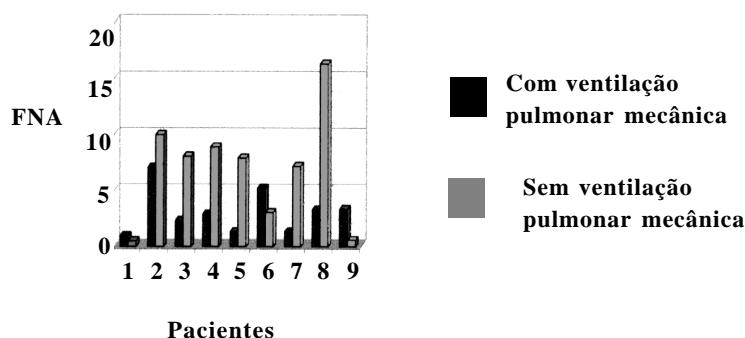
A influência da ventilação pulmonar mecânica na função renal tem sido bastante estudada e observada com frequência por aqueles que trabalham em Unidades de Cuidados Intensivos. Tendo em vista que a grande maioria da população admitida nestas unidades apresenta insuficiência respiratória e necessita de ventilação pulmonar mecânica, compreende-se a importância desta pesquisa, que tenta esclarecer a influência da ventilação pulmonar mecânica no fator natriurético atrial. Salienta-se ainda que este estudo é pioneiro na área de pediatria no Brasil, o que ressalta ainda mais a sua importância.

Existe a possibilidade de que as altera-

Tabela 3 – Valores da natriurese e do débito urinário durante a ventilação pulmonar mecânica (I) e logo após a extubação (II)

Parâmetros	Natriurese(mEL)	Natriurese(mEL)	Déb.Urin.(ml/kg/h)	Déb.Urin.(ml/kg/h)
	I	II	I	II
Média	130,2	133,7	2,6	3,4
Desvio Padrão	60,8	50,1	1,5	1,34

Figura 4 - Dosagem do fator natriurético atrial nos pacientes com e sem ventilação pulmonar mecânica



ções verificadas na diurese, durante a ventilação pulmonar mecânica com pressão expiratória final positiva, sejam resultantes do aumento da pressão intratorácica provocada pela pressão positiva. Esse fato provocaria o aumento da pressão pleural que, por sua vez, ocasionaria a diminuição do retorno venoso que resultaria na redução da pressão de enchimento atrial e, conseqüentemente, na diminuição da secreção do fator natriurético atrial.

Observou-se nesta investigação que há uma tendência ao aumento do fator natriurético atrial quando os pacientes são retirados da ventilação pulmonar mecânica com pressão expiratória final positiva ($P = 0,0547$ teste de Wilcoxon Signed Rank).

O tamanho da amostra pode explicar o

fato de, nesta pesquisa, ter-se encontrado valores que expressam uma tendência, e não um valor estatisticamente significativo. A população pesquisada, entretanto, não está distante, em termos quantitativos, das referidas nos trabalhos realizados em humanos adultos sobre a correlação entre o fator natriurético atrial e a pressão expiratória final positiva. Esses últimos têm uma população que variou de 7 a 22 pacientes^{2,5,6,7}.

Essa tendência também pode ser explicada pelo nível de pressão expiratória final positiva a que os pacientes desta pesquisa foram submetidos. Essa, variando de 4 a 5 cm de H₂O, é considerada a pressão expiratória final positiva fisiológica.

Nos trabalhos de Leither *et al.*, 1987; Andrivet *et al.*, 1988 e Andrivet *et al.*, 1991,

o nível de pressão expiratória final positiva ficou entre 10 e 15 cm H₂O. Esses níveis maiores de pressão expiratória final positiva levam a uma maior pressão transpulmonar, que altera a pressão transmural cardíaca, comprometendo de forma mais importante a distensão atrial e, conseqüentemente a liberação do fator natriurético atrial. Perreault & Gutkowska, em 1995, em uma ampla revisão sobre o fator natriurético atrial e a fisiologia e patologia pulmonar, consideraram a possibilidade de ser necessário altos níveis de pressão expiratória final positiva, como 20 cmH₂O, para produzir mudanças significantes nas concentrações do fator natriurético atrial. Como os pacientes do presente estudo não apresentavam comprometimento pulmonar com alteração importante da complacência pulmonar, considerou-se não haver indicação clínica para o uso de níveis maiores de pressão expiratória final positiva.

Os valores de fator natriurético atrial encontrados foram de 3,05 pg/ml (média) quando os pacientes estavam em ventilação pulmonar mecânica; e de 6,9 pg/ml (média) quando retirados da ventilação pulmonar mecânica. Esses valores podem ser considerados baixos se comparados com os apresentados nos trabalhos que estudaram o fator natriurético atrial e a pressão expiratória final positiva em humanos adultos. Nesses, os valores variaram de 126 a 520 pg/ml (valores médios)^{7,2,6}.

O fator natriurético atrial funciona como um vasodilatador endógeno que se contrapõe à hipertensão pulmonar causada pela hipóxia. Lordick *et al.*, em 1995, estudaram indivíduos saudáveis submetidos à hipóxia por meio da inalação de ar com baixa concentração de oxigênio (11%). Esses mesmos indivíduos foram submetidos a exercícios físicos moderados, o que aumentava ainda mais a hipóxia. Foi observado que a hipóxia levou a um aumento significativo do

nível sérico do fator natriurético atrial. Adnot *et al.*, em 1988, aplicando a mesma metodologia em modelos animais (porcos), também encontraram níveis aumentados do fator natriurético atrial. Um dado importante destes trabalhos, e que difere da investigação ora realizada, é que os pacientes da atual pesquisa não apresentavam comprometimento pulmonar e, portanto, não tinham hipóxia. Os trabalhos que estudaram em humanos o fator natriurético atrial e pressão expiratória final positiva incluíram pacientes com diversas patologias pulmonares como a síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA) e pneumonia. Para esses, portanto, o estímulo da hipóxia poderia ocasionar níveis elevados do fator natriurético atrial.

A natriurese mostrou um pequeno aumento quando os pacientes foram retirados da ventilação pulmonar mecânica (valores em média-130,2 mEq/L e 133,7 mEq/L respectivamente), mas sem significancia estatística. Nos trabalhos de Andrivet *et al.*, em 1988 e Leithner *et al.*, 1987, em que a natriurese foi medida na condição com e sem ventilação pulmonar mecânica, houve um aumento bem mais significativo da natriurese de 118 e 126%, respectivamente. Outro dado importante é que os valores da natriurese estão aumentados tanto na condição com ventilação pulmonar mecânica quanto na condição sem ventilação pulmonar mecânica. Considerou-se, então, que a reposição volêmica no transoperatório - constituída, para a maioria dos pacientes, de ringer lactato, soro fisiológico e concentrado de hemáceas - poderia ter influenciado nesses resultados. Alguns pacientes também receberam solução glicosada a 5%. Lembrando que as coletas de urina foram realizadas no pós-operatório imediato, admite-se a hipótese de que a natriurese poderia, ainda, refletir a re-

posição volêmica do transoperatório.

O débito urinário mostrou um aumento quando os pacientes foram retirados da ventilação pulmonar mecânica, embora também sem significância estatística. Deve-se lembrar que não somente a ventilação pulmonar mecânica, mas outros fatores - como a reposição volêmica e condições hemodinâmicas no transoperatório - têm um papel importante na justificativa dos resultados encontrados.

O débito urinário aumentado encontrado na presente pesquisa também pode ser explicado pela quantidade aumentada de sódio na urina, demonstrada pela natriurese elevada. A elevação do débito urinário provavelmente não reflete apenas o aumento dos níveis do fator natriurético atrial da condição com ventilação para a condição sem ventilação pulmonar mecânica, mas a estabilização das condições hemodinâmicas dos pacientes sob análise.

Assim, poder-se-ia supor que a influência da ventilação pulmonar mecânica na secreção do fator natriurético atrial levaria a alterações no débito urinário, mas uma resposta segura a essa questão dependerá da confirmação que se venha a ter em outros trabalhos.

Podemos concluir que a tendência ao aumento do fator natriurético atrial ocorreu provavelmente por diminuição da pressão intratorácica e que a reposição volêmica no transoperatório pode ter influenciado no débito urinário e na natriurese.

Talvez fosse válido proceder à dosagem do fator natriurético atrial nos pacientes submetidos à ventilação pulmonar mecânica por tempo prolongado e com altos parâmetros de pressão inspiratória positiva e de pressão expiratória final positiva, mesmo sendo esse um procedimento dispendioso, nem sempre disponível na rotina dos laboratórios.

Futuros estudos poderiam incluir o uso do fator natriurético atrial endove-

noso em pacientes que apresentassem níveis séricos diminuídos desse hormônio. Seria ideal que, além da dosagem hormonal, estudos com ecocardiograma também fossem realizados, analisando conjuntamente a distensibilidade atrial.

SUMMARY

DOSAGE OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE IN PEDIATRIC PATIENTS SUBMITTED TO MECHANICAL VENTILATION

OBJECTIVE. *The aims of this article are to verify if there is any alteration in the secretion of natriuretic atrial factor (NAF) in children submitted to mechanical pulmonary ventilation and if these possible alterations would lead to modification in the urinary volume and in the urinary sodium excretion.*

METHODOLOGY. *A prospective study in a tertiary pediatric intensive care unit, nine children submitted to mechanical pulmonary ventilation for recuperation from anesthetics, except one who suffered a not surgical cranioencephalic trauma. The period of the study was from September 1995 to March 1996. Patients with renal pathology, pulmonary pathology, in use of diuretics until 24 hours before the collection of laboratory dosages, hemodynamic instability in need of vasoactive and inotropic agents, and patients with alterations of sodium blood levels were excluded from this work.*

In order to have an adequate alveolar

recruitment at least 3 hours were taken. After this period a blood sample was collected for dosage of natriuretic atrial factor, arterial gas analysis, glucose analysis, creatinine and electrolytes dosage. Urine was collected in a 6 hours interval during the patient's period under mechanical pulmonary ventilation in order to verify the urinary volume and urinary sodium excretion. Fifteen to thirty minutes after extubation, blood and urine were collected for the same dosages done before. Urine was collected in a 6 hour period. A statistical comparison was done by the non parametric test of Wilcoxon signed rank, with a significance level of 0,05.

RESULTS. *The natriuretic atrial factor showed tendency to increase when mechanical pulmonary ventilation was taken away ($p=0,0547$). The urinary volume and natriuresis were not altered by mechanical pulmonary ventilation. [Rev Ass Med Bras 2000; 46(4): 320-4]*

KEY WORDS: Mecanical ventilation. Atrial natriuretic factor. Critical care. Pediatrics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T., Sonnenberg, H. – A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 28: 89-94, 1980.
2. Andrivet, P.; Adnot, S.; Brun-buisson, C.; Chabrier, P. E.; Darmon, J. Y.; Braquet, P.; Lemaire, F. – Involvement of ANF in the acute antidiuresis during PEEP ventilation. *J. Appl. Physiol.*, 65: 1967-74, 1988.
3. Kharasch, E. D.; Yeo, T-k; Kenny, M. A.; Buffington, C. W. – Atrial natriuretic factor may mediate the renal effects of PEEP ventilation. *Anesthesiology*, 69: 862 – 869, 1988.
4. Schütten, H. J.; Kamp-jensen, M.; Nielsen, S. L.; Sztuk, F. J.; Engquist, A.; Warberg, J. – Inverse relation between central venous pressure and plasma concentration of atrial natriuretic peptide during positive-pressure breathing. *Acta Physiol. Scand.*, 139: 389-90, 1990.
5. Teba, L.; Dedhia, H. V.; Schiebel, F. G.; Blehschmidt, N. G.; Lindner, W. J. – Positive-pressure ventilation with positive end-expiratory pressure and atrial natriuretic peptide release. *Crit. Care Med.*, 18: 831-35, 1990.
6. Andrivet, P.; Adnot, S.; Sanker, S.; Chabrier, P. E.; Macquin-mavier, I.; Braquet, P.; Brun-buisson, C. – Hormonal interactions and renal function during mechanical ventilation and ANF infusion in humans. *J. Appl. Physiol.*, 70: 287-92, 1991.
7. Leithner, C.; Frass, M.; Pacher, R.; Hartter, E.; Pesl, H.; Woloszczuk, W. – Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure decreases release of alpha-atrial natriuretic peptide. *Crit. Care Med.*, 15: 484- 88, 1987.
8. Perreault, T. & Gutkowska, J. Role of atrial natriuretic factor in lung physiology and pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 151: 226-42, 1995.
9. Lordick, F.; Hauck, R. W.; Senekowitsch, R.; Emslander, H. P. – Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-exposed healthy subjects and in hypoxaemic patients. *Eur. Respir. J.*, 8: 216–21, 1995.
10. Adnot, S.; Chabrier, P. E.; Brun-buisson, C.; Viossat, I.; Braquet, P. – Atrial natriuretic factor attenuates the pulmonary pressor response to hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, 65: 1975-83, 1988.

Artigo recebido: 04/02/99

Aceito para publicação: 17/04/00
