

Ação da adenosina na circulação pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar primária*

Effect of adenosine on pulmonary circulation in patients with primary pulmonary hypertension

ROGERIO SOUZA^(TE SBPT), MARCELO BRITTO PASSOS AMATO^(TE SBPT), SERGIO EDUARDO DEMARZO^(TE SBPT), DANIEL DEHEINZELIN^(TE SBPT), CARMEN SILVIA VALENTE BARBAS^(TE SBPT), PEDRO CARUSO^(TE SBPT), CARLOS ROBERTO RIBEIRO CARVALHO^(TE SBPT)

Introdução: A adenosina é um nucleosídeo com potente ação vasodilatadora. Apesar de seus efeitos sobre o território arterial pulmonar ser conhecido, seu efeito sobre o território capilar/venoso ainda não foi descrito.

Objetivo: Estudar o comportamento das resistências arterial e venosa da circulação pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar primária antes e depois da administração de adenosina.

Método: Foram estudados sete pacientes com hipertensão pulmonar primária que apresentaram resposta positiva durante o teste agudo com adenosina. Resistência arterial e resistência venosa foram determinadas pela estimativa da pressão capilar pulmonar realizada através da análise da curva de decaimento da pressão arterial pulmonar, antes e depois da administração da adenosina.

Resultados: Após a administração da adenosina, houve um aumento do índice cardíaco ($1,71 \pm 0,23$ para $2,72 \pm 0,74$ L.min⁻¹.m⁻²) com concomitante diminuição da resistência vascular pulmonar (2.924 ± 1.060 para 1.975 ± 764 dina.s.cm⁻⁵.m⁻²), sem variações significativas da pressão arterial pulmonar média ($75,6 \pm 16,8$ para $78,1 \pm 18,8$ mmHg), da pressão de oclusão da artéria pulmonar ($15,3 \pm 1,5$ para $15,4 \pm 1,9$ mmHg) e da pressão capilar pulmonar ($43,8 \pm 5,8$ para $44,5 \pm 4,9$ mmHg). A proporção entre a resistência arterial e a resistência vascular pulmonar total também apresentou variação não significativa (50 ± 15 para $49 \pm 17\%$). Estes achados sugerem que a adenosina teve ação não somente sobre o território arterial mas também sobre o território capilar/venoso.

Conclusão: Os autores concluem que o mecanismo de ação da adenosina não é restrito ao território arterial da circulação pulmonar e que este tipo de análise, através da determinação da pressão capilar pulmonar, pode ser útil no estudo das diversas drogas que agem sobre a circulação pulmonar.

Background: The nucleoside adenosine is a potent vasodilator. Although its effect on the pulmonary arteries is well known, its influence on capillaries and veins has yet to be described.

Objective: To evaluate the pre- and post-administration effects of adenosine on arterial and venous resistance in the pulmonary circulation of patients with primary pulmonary hypertension.

Method: The study involved 7 patients with primary pulmonary hypertension and presenting a positive response to adenosine on the acute test. Before and after adenosine administration, arterial and venous resistances were determined by estimating pulmonary capillary pressure through analysis of pulmonary artery pressure decay curves.

Results: Following adenosine administration, there was an increase in the cardiac index (from 1.71 ± 0.23 to 2.72 ± 0.74 L/min-1/m-2) and a decrease in pulmonary vascular resistance (from 2924 ± 1060 to 1975 ± 764 dynes/s/cm-5/m-2) with no significant variations in mean pulmonary artery pressure (pre: 75.6 ± 16.8 mmHg; post: 78.1 ± 18.8 mmHg), pulmonary wedge pressure (pre: 15.3 ± 1.5 mmHg; post: 15.4 ± 1.9 mmHg) and pulmonary capillary pressure (pre: 43.8 ± 5.8 mmHg; post: 44.5 ± 4.9 mmHg). The ratio between arterial resistance and total pulmonary vascular resistance also presented a less than significant variation (pre: $50 \pm 15\%$; post: $49 \pm 17\%$). These findings suggest that adenosine affects the capillaries and veins as well as the arteries.

Conclusion: We can conclude that the adenosine mechanism is not restricted to the arterial aspect of the pulmonary circulation, and that analysis of pulmonary capillary pressure could prove useful in the study of various drugs that affect the pulmonary circulation.

J Bras Pneumol 2005; 31(1): 20-4.

Descritores: Adenosina/farmacocinética. Adenosina/uso terapêutico. Pressão arterial. Hipertensão pulmonar.

Key Words: Adenosine/pharmacocinetic. Adenosine/uso terapêutico. Blood pressure. Hypertension pulmonary.

*Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da USP.
Endereço para correspondência: Rogério Souza. Rua. Afonso de Freitas 556 - Sao Paulo, SP, CEP 04006052. Fax: 55-11 3889 7426. E-mail: rgrsz@uol.com.br
Recebido para publicação, em 7/4/2004. Aprovado após revisão, em 22/7/2004.

INTRODUÇÃO

A adenosina é um nucleosídeo com potente ação vasodilatadora e meia-vida extremamente curta⁽¹⁾. Nos últimos anos, o interesse crescente sobre a hipertensão pulmonar fez aumentar o número de estudos sobre os efeitos da adenosina na circulação pulmonar, no débito cardíaco⁽²⁾, e na fisiopatologia da hipertensão pulmonar⁽³⁾.

Particularmente na hipertensão pulmonar primária (HPP), doença caracterizada por elevação significativa da pressão arterial pulmonar que leva a hipertrofia ventricular direita e *cor pulmonale*, a capacidade da adenosina de reduzir a resistência vascular pulmonar e aumentar o débito cardíaco, com reduzido efeito sobre a circulação sistêmica, já foi amplamente descrita^(1,4,5). Apesar de o relaxamento da artéria pulmonar induzido pela adenosina já ter sido demonstrado⁽⁶⁾, não existem estudos sobre seu efeito no território capilar/venoso, principalmente em uma situação de obliteração vascular tal qual a hipertensão pulmonar primária. Considerando a circulação pulmonar como um sistema composto por três compartimentos (arterial, capilar e venoso) com duas resistências interpostas, uma arterial e uma venosa, a determinação das pressões de cada um dos compartimentos, para um dado débito cardíaco, permite o estudo isolado das resistências e não somente da resistência vascular pulmonar total⁽⁷⁾.

À beira do leito, as pressões arterial e venosa podem ser facilmente medidas com a utilização de um cateter arterial pulmonar (Swan-Ganz), mas a pressão capilar pulmonar só pode ser obtida através da análise da curva de decaimento da pressão arterial pulmonar após a oclusão com balão⁽⁸⁾.

Para determinar os efeitos da adenosina sobre cada uma das resistências da circulação pulmonar, estudamos o padrão hemodinâmico e a pressão capilar pulmonar (PCP) de pacientes com HPP, antes e após a administração de adenosina.

MÉTODOS

No período de um ano, 35 pacientes portadores de hipertensão pulmonar primária foram submetidos a teste agudo com vasodilatador. Foram incluídos nesse estudo os pacientes que apresentaram resposta positiva à administração do vasodilatador, definida como queda na resistência vascular pulmonar maior que 20%. Desta forma, sete pacientes (20%), todas do sexo feminino, com idade variando entre 21 e 52 anos ($29 \pm 10,6$ anos), foram admitidas no estudo.

Todas os pacientes foram inicialmente avaliados quanto à história, exame físico, exames radiológicos (radiograma e angiotomografia de tórax), testes de função pulmonar, ecocardiograma e cintilografia de inalação-perfusão pulmonar, tendo sido preenchidos os critérios para o diagnóstico de HPP⁽⁹⁾. O estudo foi realizado antes que qualquer tipo de tratamento crônico com vasodilatador fosse instituído.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Na unidade de terapia intensiva, todas as pacientes foram monitorizadas com cateter de artéria pulmonar 7F (Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA). As portas de cada lúmen eram então conectadas a transdutores (HP1290C – Hewlett-Packard, Waltham, MA, USA) e estes a módulos de pressão (M1006A – Hewlett-Packard, Waltham, MA, USA) conectados a um monitor *Hewlett-Packard* (M1176-A – Hewlett-Packard, Waltham, MA, USA). Esse monitor foi previamente modificado com a colocação de uma saída análogo-digital que permitia que as curvas de pressão fossem gravadas em um computador pessoal à frequência de 200 Hz. A aquisição e análise das curvas de decaimento da pressão da artéria pulmonar após a oclusão com o balão foram realizadas em um software desenvolvido em *LabVIEW* (National Instruments, TX, USA). Foram gravadas pelo menos três curvas de cada paciente, em cada uma das situações estudadas. Os parâmetros hemodinâmicos analisados foram os seguintes: pressão da artéria pulmonar média, pressão de oclusão da artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar indexada e índice cardíaco, calculado através da técnica de termodiluição, em que foi anotada a média de três medidas consecutivas que não diferissem mais que 10% entre si. Após a estabilização das medidas hemodinâmicas basais, foi realizada a administração endovenosa contínua de adenosina, iniciando-se com 100 ng/kg/min, com aumentos de 50 ng/kg/min a cada dois minutos⁽¹⁾, até que se obtivesse queda de 20% na resistência vascular pulmonar indexada ou até o aparecimento de efeitos colaterais, tais como precordialgia, cefaléia ou náuseas. Para a determinação da PCP foi aplicado um modelo matemático bi-exponencial na curva de decaimento da pressão em artéria pulmonar após a oclusão com o balão. Esse modelo pressupõe a circulação pulmonar como um modelo tri-compartimental (arterial, capilar e venoso) com duas resistências (arterial e venosa). A curva de decaimento da pressão da artéria pulmonar,

após a oclusão com o balão, fornece diretamente as pressões do compartimento arterial (pressão da artéria pulmonar média) e do compartimento venoso (pressão de oclusão da artéria pulmonar). A retro-extrapolação do componente lento do modelo bi-exponencial permite estimar a pressão no compartimento capilar (PCP) no momento da oclusão com o balão^(8, 10) (Figura 1). O cálculo das resistências arterial e venosa foi realizado de acordo com as seguintes fórmulas⁽¹¹⁾:

$$\begin{aligned} R_{art} &= 80 \times (PAPm - PCP) / DC \\ R_{ven} &= 80 \times (PCP - POAP) / DC \end{aligned}$$

Onde R_{art} = resistência arterial; R_{ven} = resistência venosa; $PAPm$ = pressão de artéria pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar; $POAP$ = pressão de oclusão da artéria pulmonar; e DC = débito cardíaco. A relação $R_{art} / (R_{art} + R_{ven})$ foi utilizada como estimativa da porcentagem do componente arterial na resistência vascular pulmonar total. Foi utilizado o teste t pareado para comparar cada um dos parâmetros hemodinâmicos pré e pós administração de adenosina. O nível de significância foi estabelecido em 0,05.

RESULTADOS

As pacientes receberam adenosina com doses finais que variaram de 150 a 350 ng/kg/min, com uma dose média de 221 ± 64 ng/kg/min. Nenhuma das pacientes apresentou efeitos colaterais à sua administração.

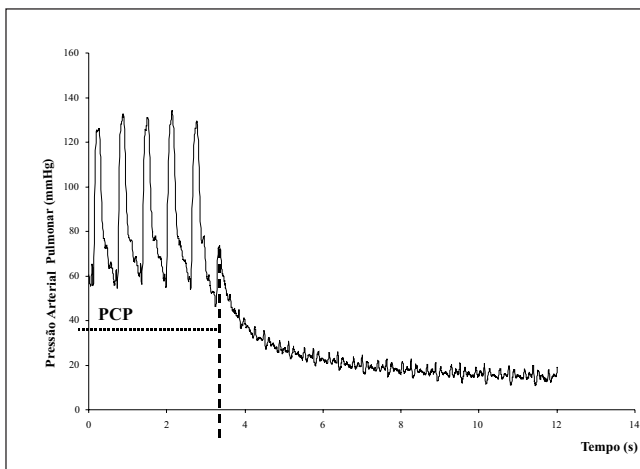


Figura 1. Curva de decaimento da pressão arterial pulmonar *modelo bi-exponencial. PCP: pressão capilar pulmonar estimada pela retro-extrapolação do componente lento do modelo bi-exponencial

Depois da administração de adenosina, houve um aumento significativo no índice cardíaco, assim como uma diminuição significativa na resistência vascular pulmonar indexada. Não houve alteração significativa na pressão da artéria pulmonar média, na pressão de oclusão da artéria pulmonar e na PCP. O mesmo comportamento foi observado na relação $R_{art} / (R_{art} + R_{ven})$.

Os dados hemodinâmicos das pacientes, pré e pós administração de adenosina, estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

DISCUSSÃO

Nossos resultados sugerem que a queda observada na resistência vascular pulmonar ocasionada pela administração de adenosina não é apenas decorrente da vasodilatação do sistema arterial, mas também do aumento de capacitância de todos os compartimentos do modelo da circulação pulmonar. O efeito vasodilatador da adenosina é provavelmente mediado pelo aumento no AMP cíclico intracelular, apesar de mecanismos independentes do AMP já terem sido descritos. Da mesma forma, já foi demonstrado haver uma depuração da adenosina durante a passagem pela circulação pulmonar, que combinada à capacidade dos eritrócitos em metabolizá-la, explica a baixa repercussão sistêmica da sua administração^(5, 12). Em situações de hipertensão pulmonar existe uma diminuição da concentração total de adenosina plasmática. Esse achado, juntamente com a resposta vasodilatadora existente durante a administração de adenosina em pacientes com hipertensão pulmonar, sugere que a adenosina tenha um papel na regulação do tônus vascular pulmonar, ainda que seu real mecanismo não tenha sido esclarecido⁽³⁾.

A influência do nível sérico basal de adenosina no efeito hemodinâmico secundário a sua administração endovenosa não foi determinada. Talvez a dose necessária para gerar resposta hemodinâmica ou efeito colateral possa ser decorrente do nível basal, o que explicaria a variação individual quanto à dose máxima utilizada encontrada neste estudo. Em nosso estudo, a ausência de variação significativa na pressão média da artéria pulmonar, na pressão de oclusão da artéria pulmonar e na pressão capilar pulmonar, com aumento concomitante no débito cardíaco, sugere que o efeito vasodilatador da adenosina não esteja restrito ao território arterial pulmonar. O acometimento venoso na fisiopatologia da hipertensão pulmonar primária é bem conhecido, embora se acredite que sua relevância clínica

TABELA 1

Dados hemodinâmicos pré e pós administração de adenosina

Paciente	IC (L.min ⁻¹ .m ²)		PAPm (mmHg)		POAP (mmHg)		RVPi (dina s cm ⁻⁵ m ⁻²)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1	1,62	2,16	97,65	84,65	16,33	17,76	4015,80	2479,98
2	1,88	2,40	70,92	57,65	15,02	14,28	2378,72	1446,38
3	1,95	3,97	51,38	59,35	15,27	14,14	1481,44	911,20
4	1,88	2,94	56,40	65,03	13,62	16,85	1820,43	1312,20
5	1,77	2,58	81,82	87,29	15,05	12,15	3017,85	2334,36
6	1,61	3,28	86,79	110,25	14,05	16,79	3614,41	2282,83
7	1,28	1,73	84,49	82,69	18,25	16,40	4140,00	3061,63
Média	1,71	2,72 *	75,64	78,13	15,37	15,48	2924,09	1975,51 *
DP	0,23	0,74	16,86	18,81	1,54	1,99	1060,84	764,86

IC: índice cardíaco; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVPi: resistência vascular pulmonar indexada; DP: desvio padrão. * p < 0,005

TABELA 2

Pressão capilar pulmonar e partição da resistência vascular pulmonar pré e pós administração de adenosina

Paciente	PCP(mmHg)		Rart (dina s cm ⁻⁵ m ⁻²)		Rven (dina s cm ⁻⁵ m ⁻²)		Rart/Rtotal (%)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1	53,62	44,06	1461,58	1011,71	1237,84	655,33	54,14	60,69
2	44,92	47,97	617,28	180,09	709,72	626,79	46,52	22,32
3	36,05	39,35	494,68	316,21	670,16	398,58	42,47	44,24
4	46,52	48,82	300,59	314,76	1000,70	620,78	23,10	33,64
5	45,41	49,23	1082,78	778,72	902,94	758,67	54,53	50,65
6	42,04	46,17	1591,11	1121,77	995,20	514,29	61,52	68,57
7	38,11	36,40	1892,90	1397,40	810,78	603,80	70,01	69,83
Média	43,81	44,57	1062,99	731,52 *	903,91	596,89 *	50,33	49,99
DP	5,82	4,96	609,61	470,22	195,88	113,46	15,07	17,88

PCP: pressão capilar pulmonar; Rart: componente arterial da resistência vascular pulmonar; Rven: componente venoso da resistência vascular pulmonar; Rart/Rtotal: porcentagem do componente arterial na resistência vascular pulmonar total; DP: desvio padrão. * p < 0,005

seja pequena, exceção feita à forma veno-oclusiva de hipertensão pulmonar⁽¹³⁾. Nossos achados sugerem que o compartimento venoso também se dilata sob efeito da adenosina, uma vez que a manutenção da pressão capilar pulmonar encontrada só pode ser explicada pelo aumento da capacitância capilar/venosa. A manutenção dos níveis de pressão de oclusão da artéria pulmonar também reforça essa hipótese. Para tornar mais claro esse efeito, comparamos a relação entre o componente arterial da resistência vascular pulmonar com o valor da resistência vascular pulmonar total. Essa relação reflete o percentual da resistência pulmonar total pelo qual o componente arterial é responsável, e também não mudou de forma significativa, o que indica que a adenosina não agiu somente no território arterial. Se fosse esse o caso, uma redução acentuada nessa relação seria esperada. Apesar do número reduzido de casos

incluídos em nosso estudo, a ação da adenosina no território venoso encontrada permite-nos especular sobre seu uso em outras situações clínicas que cursam com hipertensão pulmonar, em que a venodilatação concomitante à dilatação do sistema arterial pode ter um efeito benéfico, como na síndrome da angústia respiratória aguda. Quanto à metodologia utilizada, valores elevados de pressão capilar pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar primária já foram descritos previamente, sendo creditados ao acometimento venoso da circulação pulmonar⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. A ausência de edema pulmonar, característica desses pacientes, deve-se provavelmente a mecanismos adaptativos que podem ocorrer na presença de processos crônicos de aumento de pressão capilar pulmonar, mecanismos estes capazes de evitar o aumento de filtração de fluido para o interstício

pulmonar⁽¹⁷⁾. Deve-se ressaltar, porém, uma possível limitação do método de medida da pressão capilar pulmonar através da retro-extrapolação do componente lento do modelo bi-exponencial. Na situação de obliteração vascular, característica da hipertensão pulmonar primária, o tempo necessário para o completo esvaziamento do compartimento arterial é provavelmente maior que em situações normais. Dessa forma, a retro-extrapolação utilizada em nosso estudo, que foi validada em situações de esvaziamento normal, pode estar refletindo parcialmente pressões de territórios pré-capilares. Entretanto, a falta de acuidade na mensuração da pressão capilar pulmonar não muda o fato de que a pressão medida não se altera com o uso de adenosina, o que só pode ser explicado pela vasodilatação concomitante do sistema venoso pulmonar. A análise da curva de decaimento da pressão de artéria pulmonar, após a oclusão com o balão, com a conseqüente determinação da PCP, pode permitir uma análise mais acurada dos fenômenos relacionados às mais diversas drogas utilizadas no tratamento de pacientes com HPP. Foi previamente descrito que pacientes com HPP podem desenvolver um mecanismo de tolerância ao aumento da dose de prostaciclina endovenosa, vasodilatador habitualmente utilizado no tratamento crônico de pacientes com HPP. Alguns dos sintomas relatados foram interpretados como secundários a um estado de alto débito gerado pelo aumento da dose⁽¹⁸⁾. Nós especulamos se parte da sintomatologia poderia ser secundária a um aumento da pressão capilar pulmonar em função de uma vasodilatação arterial desproporcionalmente maior que a vasodilatação venosa, em virtude do território venoso ter atingido sua complacência máxima, por exemplo. Esse aumento secundário da PCP levaria ao aumento da filtração de líquido para o interstício pulmonar, levando à sintomatologia de dispnéia relatada por essa população de pacientes. A medida da PCP nesses casos pode ser utilizada para a comprovação dessa hipótese.

Em conclusão, o estudo da PCP permitiu uma análise dos sítios de ação da adenosina em pacientes com HPP. A adenosina, enquanto seletiva para a circulação pulmonar, não é seletiva ao compartimento arterial, provocando venodilatação concomitante. A análise das resistências arterial e venosa, através da determinação da pressão capilar pulmonar, pode ajudar a compreender os mecanismos de ação de outras drogas que atuam na circulação pulmonar, assim como seus mecanismos de tolerância.

REFERÊNCIAS

1. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1995;107:54-7.
2. Spalding MB, Ala-Kokko TI, Kiviluoma K, Ruskoaho H, Alahuhta S. The hemodynamic effects of adenosine infusion after experimental right heart infarct in young swine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35:93-9.
3. Saadjian AY, Paganelli F, Gaubert ML, Levy S, Guieu RP. Adenosine plasma concentration in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res*. 1999;43:228-36.
4. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1991;84:1145-9.
5. Utterback DB, Staples ED, White SE, Hill JA, Belardinelli L. Basis for the selective reduction of pulmonary vascular resistance in humans during infusion of adenosine. *J Appl Physiol*. 1994;76:724-30.
6. McCormack DG, Clarke B, Barnes PJ. Characterization of adenosine receptors in human pulmonary arteries. *Am J Physiol*. 1989;256:H41-6.
7. Baconnier PF, Eberhard A, Grimbert FA. Theoretical analysis of occlusion techniques for measuring pulmonary capillary pressure. *J Appl Physiol*. 1992;73:1351-9.
8. Pellett A, Johnson R, Morrison G, Champagne M, Levitzky M. A comparison of pulmonary arterial occlusion algorithms for estimation of pulmonary capillary pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:162-8.
9. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23.
10. Dawson CA, Bronikowski TA, Linehan JH, Haworth ST, Rickaby DA. On the estimation of pulmonary capillary pressure from arterial occlusion. *Am J Resp Crit Care Med*. 1989;140:1228-36.
11. Hakim TS, Michel RP, Chang HK. Partitioning of pulmonary vascular resistance in dogs by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol*. 1982;52:710-5.
12. Catravas JD. Removal of adenosine from the rabbit pulmonary circulation, in vivo and in vitro. *Circ Res*. 1984;54:603-11.
13. Pietra GG. The pathology of primary pulmonary hypertension. In: Rich S, editor. *Primary pulmonary hypertension*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 37-53.
14. Kafi SA, Melot C, Vachery JL, Brimiouille S, Naeije R. Partitioning of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1372-6.
15. Fesler P, Pagnamenta A, Vachery JL, Brimiouille S, Abdel Kafi S, Boonstra A, et al. Single arterial occlusion to locate resistance in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2003;21:31-6.
16. Souza R, Amato MBP, Demarzo SE, Barbas CSV, Caruso P, Carvalho CRR. Analysis of the pulmonary artery pressure decay curve in patients with pulmonary hypertension [abstract]. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002;165:A96.
17. Guyton AC, Hall JE. Pulmonary circulation, pulmonary edema, pleural fluid. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. p.444-52.
18. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1184-7.