

Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

**Reatividade da artéria pulmonar, ao óxido nítrico inalado, antes e após
a tromboendarterectomia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Terra Filho

**São Paulo
2009**

“Tudo o que sabemos é infinitamente menos do que tudo o que
ainda ignoramos”.

Willian Harvey
(1578-1657)

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Jussára, por seu amor incondicional, sua dedicação, seu carinho e sua incansável luta para a minha formação. Esta vitória é nossa!

Ao meu pai, José Guilherme, pelo amor e apoio de sempre. Meu exemplo de vida acadêmica, eu já estou seguindo seus passos...

À minha noiva, Flávia, por toda a sua ajuda, seu amor e companheirismo. A cada dia, tenho mais certeza que ela é a pessoa certa para compartilhar a minha vida.

Ao meu avô, Japy, minha inspiração para ser médico, meu exemplo para a vida. Como eu gostaria que ele ainda estivesse aqui...

À minha avó Vera, sempre ao meu lado, pessoa mais meiga e doce que conheço, a quem amo demais.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mário Terra Filho, meu orientador, meu exemplo de mestre, desde o início da minha residência médica. Obrigado por sua dedicação e o seu apoio, sem os quais não seria possível esta tese. Tenho a honra de considerá-lo não apenas meu Professor, mas meu amigo.

Ao Prof. Dr. Francisco Vargas, por todas as oportunidades que me propiciou na Pneumologia, sempre incentivando a pesquisa.

Ao Prof. Dr. Fábio Biscegli Jatene, exemplo de médico e de caráter, com quem tenho o privilégio de trabalhar, tanto no Transplante Pulmonar, como no TEP crônico.

Ao Prof. Dr. Rogério de Souza, por suas idéias, pelo seu incentivo, seus “puxões de orelha”, sempre oportunos, e pela sua amizade.

Ao Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, por ter me ensinado a “visão de pneumologista” para com os pacientes críticos, indispensável para o manejo de pacientes tão graves.

Ao Prof. Dr. Paulo Pêgo Fernandes, por sua grande dedicação à pesquisa, reforçando que além de assistencialista, também é necessário ser pesquisador.

À Prof. Dra. Lisete Ribeiro Teixeira, grande professora, sempre disponível para ajudar a todos, tanto na assistência quanto na pesquisa.

Ao Prof. Dr. Alberto Cukier, por seu apoio, sempre tornando os caminhos burocráticos do InCor menos árduos.

À Dra. Marlova Luzzi Caramori, minha mestra no Transplante Pulmonar, exemplo de dedicação para com os pacientes, a quem tenho a honra de considerar como uma grande amiga.

Ao Dr. Alexandre Hueb, um grande amigo, exemplo de cavalheirismo e de bom humor. Suas opiniões foram fundamentais para a melhora deste trabalho.

Ao Dr. Ronaldo Kairalla, mesmo sem saber, foi minha motivação para ser pneumologista, quando eu ainda estava no internato e fazia estágio voluntário na UTI do Hospital Sírio Libanês.

À Dra. Teresa Takegaki, médica mais presente que eu conheço, fundamental na formação de todos os pneumologistas que passaram por esta Disciplina.

Aos meus amigos do Grupo de Transplante Pulmonar do InCor, Samano, José Eduardo, Silvinha, Rafael, Werebe, Alessandro, por todo o apoio, companheirismo e toda a paciência que sempre tiveram para comigo.

Ao serviço de Hemodinâmica do InCor, na pessoa do Prof. Dr. Eulógio Emílio Martinez Filho, pela grande ajuda na realização dos cateterismos, sem os quais não seria possível esta tese.

Aos meus colegas da Unidade de Primeiro Atendimento do Hospital Israelita Albert Einstein, pelo apoio, incentivo e compreensão e, principalmente, pelas trocas de plantão.

Ao Professor Dr. Japy Angelini Oliveira Filho, meu tio, pelo apoio e bons conselhos.

À Sônia, Roseli, Solange, Vera, Neli e André, por seu carinho, sua competência, tornando possível trabalhar, frente a tantos encaixes administrativos do dia a dia.

À Luciana e Dina, por terem tornado fáceis todos os passos da minha Pós-Graduação.

SUMÁRIO

Resumo
Summary

1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVO	16
3. MATERIAL e MÉTODOS	18
3.1. Desenho do Estudo	18
3.2. Teste de Reatividade Vascular	21
3.3. Tromboendarterectomia Pulmonar	23
3.4. Análise Estatística	24
4. RESULTADOS	27
4.1. Características gerais	27
4.2. Parâmetros laboratoriais	27
4.3. Desempenho no primeiro estudo hemodinâmico	28
4.3.1. Relação entre os dados laboratoriais basais e a RVP pré- óxido nítrico	33
4.4. Desempenho no segundo estudo hemodinâmico	33
4.5. Comparação das reatividades ao óxido nítrico pré e pós tromboendarterectomia	38
4.6. Comparação das reatividades ao óxido nítrico de acordo com os critérios 1	39
4.6.1. Comparação das reatividades ao óxido nítrico de acordo com os critérios 2	39
4.7. Concordância entre os critérios	40
4.8. Comparação dos parâmetros hemodinâmicos pré e pós tromboendarterectomia	40
4.8.1 Avaliação funcional	41

5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÃO	54
7. REFERÊNCIAS	56
8. ANEXOS	64

LISTAS

Lista de símbolos

cm	centímetro
min	minuto
ml	mililitro
	milímetros de
mmHg	mercúrio
	picogramas por
pg/ml	mililitro
	partes por
ppm	milhão
s	segundo
W	wood

Lista de Abreviaturas

BCC	Bloqueador do canal de cálcio
BNP	Peptídeo natriurético tipo B (brain natriuretic peptide)
DC	Débito cardíaco
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
GTP	Trifosfato de guanosina
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HP	Hipertensão pulmonar
IPAH	Hipertensão pulmonar idiopática
NO	Óxido nítrico
PAI-1	Inibidor do fator ativador de plasminogênio
PAPd	Pressão arterial pulmonar diastólica
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PAPs	Pressão arterial pulmonar sistólica
PCP	Pressão de capilar pulmonar
PTE	Tromboendarterectomia pulmonar
RVP	Resistência vascular pulmonar
TEPCH	Tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo

RESUMO

Teixeira RHOB. *Reatividade da artéria pulmonar ao óxido nítrico inalado antes e após a tromboendarterectomia*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 62p.

INTRODUÇÃO: Após a embolia pulmonar cerca de 1 a 3% dos pacientes desenvolvem embolismo crônico seguido de elevação da pressão da artéria pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e o aumento contínuo da pressão vascular leva ao remodelamento das pequenas artérias. Considerando estes dados, o objetivo deste estudo foi avaliar o aumento da reatividade da artéria pulmonar após a inalação de óxido nítrico, após à tromboendarterectomia (PTE) em comparação ao pré-operatório. **MÉTODOS:** Foram inclusos neste estudo vinte pacientes com idade entre 18 e 68 anos, submetidos à tromboendarterectomia no período de janeiro de 2005 a julho de 2008. Todos os pacientes no período pré-operatório foram submetidos a cateterização cardíaca direita, com medida da pressão pulmonar, entre as duas pressões, potência cardíaca e resistência vascular pulmonar. Estes mesmos pacientes foram submetidos à inalação de óxido nítrico (NO) por dez minutos e nova medida de todas as variáveis foi realizada. Três meses após a tromboendarterectomia, treze pacientes passaram por novos exames, antes e após a inalação de NO. Foi avaliada a reatividade pela comparação estatística dos parâmetros hemodinâmicos, antes e após a inalação do NO. Nós também consideramos o teste positivo de acordo com o critério clássico (redução \geq 20% na PAPm e PVR após inalação de NO) e redefinimos o critério (PAPm diminuindo para 40 mmHg ou menos após inalação com NO, com um redução maior que 10 mmHg). **RESULTADOS:** A análise estatística usada para análise dos dados paramétricos foi o teste *student t* e para dados não paramétricos utilizou-se o Wilcoxon Signed Ranks. Significância estatística 5%. Considerando somente os pacientes que completaram os testes hemodinâmicos (n=13), de acordo com o critério clássico seis indivíduos apresentaram resposta positiva ao NO inalado antes PTE, enquanto nove pacientes tiveram resposta positiva após PTE. A diferença entre pré-PTE e pós-PTE não foi estatisticamente significativa ($p=0,375$). Assim, os critérios foram redefinidos. Dois pacientes tiveram resposta positiva na pré-PTE e outros quatro foram positivos na pós-PTE. Nenhuma diferença estatística foi observada entre pré-PTE e pós-PTE respondedores ($p=0,688$). **CONCLUSÕES:** Neste estudo, não foi observado aumento da reatividade ao NO inalado em comparação aos testes pré-operatórios.

Descritores: 1. Hipertensão pulmonar 2. Tromboembolismo pulmonar crônico
3. Tromboendarterectomia pulmonar 4. Óxido Nítrico

SUMMARY

SUMMARY

Teixeira RHOB. *Pulmonary Artery Vascular Reactivity, After Nitric Oxide Inhalation, Before And After Pulmonary Thromboendarterectomy*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.

INTRODUCTION: After pulmonary embolism, 1 to 3% of these patients develop a chronic embolism, with elevated pulmonary artery pressure and increased pulmonary vascular resistance (PVR). The continuous elevated pressure leads to the remodeling of the small arteries. The objective of this study is to determine if there is an increase in the responsiveness to the inhaled nitric oxide, in the post-thromboendarterectomy test, in comparison to the preoperative test. **METHODS:** The study includes twenty patients, age 18 to 68, submitted to thromboendarterectomy, between January 2005 and December 2007. All patients, in the preoperative period, were submitted to right cardiac catheterization, with the measurement of the pulmonary pressures, wedge pressure, cardiac output and PVR. Afterwards, they inhaled 20 ppm of nitric oxide (NO) for ten minutes, with a new measurement of all variables. Three months after thromboendarterectomy, thirteen patients underwent a new measurement, before and after nitric oxide inhalation. We analyzed the reactivity of the pulmonary artery, considering the statistical changes in the hemodynamical parameters. We also considered a positive test according to classical criterion (reduction $\geq 20\%$ in PAPm and PVR after NO inhalation) and redefined criterion (PAPm falling to 40 mmHg or less, after inhaled NO, with a drop higher than 10 mmHg). **RESULTS:** The statistical analysis used the Student-t test for parametrical data and the Wilcoxon Signed Ranks for non parametrical data. Statistical significance 5%. Regarding only the patients who complete both hemodynamic tests (n = 13), according to the classical criterion, six subjects had positive response to inhaled NO before PTE while nine patients had positive response after PTE. The difference between pre-PTE and post-PTE was not statistically significant: p = 0,375. Concerning the redefined criterion, two subjects had positive response in pre-PTE test and four subjects had positive response in post-PTE test, with no statistically significant difference between pre-PTE and post-PTE responders (p = 0,688). **CONCLUSIONS:** In this study, we could not find, in the postoperative test, a greater reactivity to inhaled NO, in comparison to the preoperative test.

Key words: pulmonary hypertension, chronic pulmonary thromboembolism, pulmonary thromboendarterectomy, nitric oxide.

1 -INTRODUÇÃO

Tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH) é uma condição clínica causada por único ou vários episódios de tromboembolismo pulmonar, com conseqüente obstrução ou obliteração do leito vascular, resultando em um tecido organizado, aderido à parede da artéria, com aumento da resistência vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar e progressiva falência do ventrículo direito (cor pulmonale) (1). O desenvolvimento de alterações microvasculares, causando a arteriopatia pulmonar hipertensiva, é importante fator de progressão da doença (1).

A real incidência de TEPCH é subestimada pela falta de diagnóstico em muitos casos. Os sintomas são inespecíficos e a doença possui apresentação variável. Além disso, Pengo et al. (2) demonstraram ausência de sintomas prévios de tromboembolismo pulmonar agudo em 63% dos pacientes com TEPCH. De acordo com estudos em autópsia, a incidência de TEPCH é de 0,5 a 1%, após um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo (3). Entretanto, dados epidemiológicos prospectivos mostram incidência de TEPCH sintomática de 1% no sexto mês, 3,1% no primeiro ano e 3,8% no final do segundo ano, após episódio agudo de tromboembolismo pulmonar (2).

Define-se, como hipertensão pulmonar, a pressão arterial pulmonar média (PAPm) superior a 25 mmHg, no repouso, ou 30 mmHg, durante exercício, através de medida direta, por cateterismo cardíaco direito (4). A taxa de mortalidade é próxima a 30%, em cinco anos, para PAPm superior a

30 mmHg, aumentando para 70%, em cinco anos, para PAPm superior a 40 mmHg e para 90%, quando a PAPm é superior a 50 mmHg (1,4).

A razão pela qual alguns pacientes, após episódio de tromboembolismo pulmonar, apresentam resolução incompleta do trombo, ainda não está determinada. A identificação de defeito na atividade fibrinolítica é rara, sendo mais comum a presença de anticorpo antifosfolípide e anticorpo anticardiolipina, positivos em 10 a 20% dos pacientes com tromboembolismo crônico (5). Outras alterações hematológicas que podem estar relacionadas ao desenvolvimento de CTHP são: presença de Fator V de Leiden, deficiência de proteína S ou C, presença de protrombina mutante, deficiência de antitrombina III e níveis elevados de homocisteína sérica (hiperhomocisteinemia).

Rosenhek et al. (6), em seu estudo, mostraram que existe um aumento do potencial fibrinolítico na artéria pulmonar, em comparação à aorta, determinado por aumento dos níveis de fator ativador de plasminogênio tecidual em relação aos níveis de inibidor do fator ativador de plasminogênio (PAI-1). Este balanço é compatível com o achado de completa resolução dos trombos, na maioria dos episódios de tromboembolismo pulmonar agudo. Entretanto, há evidências do aumento da expressão de PAI-1 e de Fator VIII na superfície de vasos neoformados dentro de áreas de tromboembolismo pulmonar crônico, o que pode favorecer, também, episódios de trombose *in situ* (5).

O estudo de Wartski et al.(7) mostrou que, em 157 pacientes que sobreviveram a um episódio de tromboembolismo pulmonar agudo, após uso

de trombolítico endovenoso, 104 (66%) apresentavam defeito residual de perfusão, após três meses do evento, e destes 13 pacientes (8,2%) mantinham obstrução vascular superior a 50% na cintilografia de perfusão pulmonar.

Pelo grande número de pacientes que mantêm algum grau de obstrução vascular após episódio tromboembólico, não é claro porque apenas uma pequena proporção destes indivíduos desenvolve hipertensão pulmonar e quais os fatores que determinam a progressão de sua doença. Embora o grau de obstrução vascular tenha papel central, outros fatores parecem colaborar com o desenvolvimento da hipertensão pulmonar: o efeito vasoconstritor circulante (elevação dos níveis séricos de endotelina, diminuição da atividade da fosfodiesterase com diminuição da produção de óxido nítrico), eventos imunomediados, predisposição genética e o desenvolvimento de arteriopatia pulmonar hipertensiva distal (8).

Entre o evento tromboembólico e o início dos sintomas de hipertensão pulmonar, podem se passar meses a anos, período chamado de fase de “lua de mel”, no qual o paciente permanece, quase sempre, assintomático. O diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica, geralmente, é feito quando os níveis pressóricos já estão elevados, com resistência vascular pulmonar superior a 600 dynas.s.cm⁻⁵ (2). A fisiopatologia da progressão da hipertensão pulmonar, neste período, permanece inexplicada. Acredita-se que, em alguns pacientes, a piora dos sintomas e da hemodinâmica esteja relacionada com eventos embólicos recorrentes ou à formação de trombose *in situ* nos grandes ramos da artéria pulmonar. Entretanto, em um estudo

que utilizou cintilografia de perfusão pulmonar seriada, após tromboembolismo pulmonar, na grande maioria dos pacientes, houve progressão da hipertensão pulmonar, na ausência de alteração do padrão cintilográfico de perfusão, sugerindo que o aumento na resistência vascular pulmonar deva provir de alterações na vasculatura pulmonar distal (9). Esta hipótese é suportada pelo estudo de Moser et al (8), que utilizou biópsia pulmonar, realizada durante tromboendarterectomia, revelando alterações na microvasculatura, similares aquelas encontradas em pacientes com hipertensão pulmonar idiopática, nos leitos vasculares distais, em áreas com e sem obstrução vascular central.

Outras evidências de remodelamento vascular distal, em pacientes com HPTC, incluem: pouca relação entre o grau de obstrução vascular central e o grau de hipertensão pulmonar (HP), progressão do nível de HP sem evidência de tromboembolismo recorrente, manutenção de áreas de maior resistência vascular e HP persistente, em até 10% dos casos, após a tromboendarterectomia (10).

A teoria clássica, para o desenvolvimento da hipertensão pulmonar secundária a tromboembolismo crônico (HPTC), conhecida como hipótese embólica (11,12), implica que esta condição se inicia após único ou recorrentes episódios de embolia pulmonar, provenientes de locais de trombose venosa. A falência na resolução destes êmbolos leva à obstrução segmentar do fluxo arterial pulmonar, com aumento da tensão na parede dos vasos das áreas não-ocluídas, causando hipertensão pulmonar progressiva,

secundária ao remodelamento das pequenas artérias e arteríolas pulmonares.

Entretanto, há outra teoria, denominada hipótese trombótica (13), que sugere que a arteriopatia primária e disfunção endotelial levam a trombose local nos vasos pulmonares, contribuindo, também, para falência na resolução deste trombo. Entretanto, a teoria mais aceita (11,14) é a da hipótese embólica, com importante papel da trombose local (*in situ*), para a progressão da hipertensão pulmonar.

Em pacientes com TEPCH, a desproporção, entre a obstrução vascular central e as alterações hemodinâmicas, sugere doença vascular periférica. A presença de hipertensão pulmonar persistente, após tromboendarterectomia, em até 10% dos pacientes operados, também é sugestiva de doença de pequenos vasos pulmonares. Cerca de 75% dos óbitos, até o terceiro mês de pós-operatório, e 50%, após este período, estão relacionados com hipertensão pulmonar persistente, fazendo desta a principal causa de mortalidade pós-tromboendarterectomia (4,14).

Em seu estudo, Peacock et al. (11) mostraram que ocorre boa evolução clínica pós-operatória, em pacientes com obstrução vascular central proporcional ao acometimento hemodinâmico, sendo o inverso indicativo de pior evolução após a cirurgia, corroborando o que já havia sido mostrado no trabalho de Darteville e colaboradores (10).

Os mecanismos para o desenvolvimento da doença vascular de pequenas artérias podem ser divididos em três categorias (15,16):

- a) Obstrução de pequenas artérias elásticas subsegmentares: presença de oclusões com estenoses, coágulos e bandas fibróticas.
- b) Arteriopatia pulmonar clássica, de pequenas artérias musculares e arteríolas, distais a artérias elásticas proximais, não obstruídas: presença de proliferação intimal, espessamento camada elástica, desenvolvimento de lesões plexiformes, disfunção endotelial relacionada a aumento pressórico.
- c) Arteriopatia pulmonar de pequenas artérias musculares e arteríolas, distais a artérias elásticas proximais, parcial ou totalmente obstruídas: presença de disfunção endotelial relacionada à pouca perfusão e às anastomoses entre a circulação brônquica e pulmonar.

O significado funcional das lesões plexiformes, em pacientes com TECPH, permanece indefinido. Nenhum estudo, até a atualidade, conseguiu estabelecer uma forte relação entre a extensão ou tipo de lesão vascular distal e a evolução clínica de indivíduos com hipertensão pulmonar, de diferentes etiologias. O trabalho de Moser e Bloor mostrou que pacientes com lesões plexiformes apresentavam boa resposta, funcional e hemodinâmica, após a tromboendarterectomia, em semelhança a indivíduos sem lesões plexiformes (8).

Por sua vez, no estudo de Yi e colaboradores (15), de 25 pacientes avaliados, vinte e dois apresentavam lesões plexiformes, identificadas em biópsia, realizada no intra-operatório de tromboendarterectomia. Destes,

cinco indivíduos não obtiveram melhora significativa dos valores hemodinâmicos, apesar do procedimento cirúrgico ter ocorrido com sucesso, o mesmo ocorrendo com três pacientes que apresentavam lesões semelhantes às plexiformes, com algum grau de espessamento intimal. Isto sugere que as lesões plexiformes devam possuir papel importante na persistência da hipertensão pulmonar, após a cirurgia.

No intuito de quantificar o grau de obstrução central e periférica, através da técnica de oclusão da artéria pulmonar, durante estudo hemodinâmico pré-operatório, Nick Kim et al. (17) propuseram um método de dividir a resistência vascular pulmonar em um componente correspondente a grandes artérias (padrão *upstream*) e um de pequenas artérias (padrão *downstream*). Uma relação de *upstream* inferior a 60% corresponde a um aumento de 15% nas complicações pós-operatórias, incluindo maior risco de morte e de persistência da hipertensão pulmonar.

Em pacientes com TEPCH, a morfologia dos vasos não obstruídos, submetidos ao elevado regime pressórico, é semelhante à dos indivíduos com hipertensão pulmonar idiopática (IPAH), sugerindo um mecanismo fisiopatológico comum (10,18). Esta semelhança conduziu a alguns estudos, utilizando vasodilatadores pulmonares, usualmente indicados para o tratamento de IPAH, apesar da suspeita de que o trombo organizado, ocludente, localizado na parede dos vasos proximais, pudesse impedir que a medicação atingisse a microvasculatura à jusante da obstrução (18).

Assim como em pacientes com TEPCH, existem semelhanças nas alterações histopatológicas na hipertensão pulmonar secundária à hipoxemia e IPAH. As principais alterações histopatológicas encontradas em pacientes com hipertensão pulmonar hipoxêmica são: remodelamento dos vasos arteriais de resistência e redução do número total de vasos sanguíneos pulmonares, fenômeno conhecido como rarefação (19).

O remodelamento, na HP hipoxêmica, consiste no espessamento da parede arterial e arteriolar, com muscularização da parede de porções arteriulares, previamente sem camada muscular, hipertrofia da camada adventícia e deposição, na parede arterial, de componentes da matriz extracelular, como colágeno e elastina. Essas alterações reduzem o diâmetro transversal dos vasos arteriais pulmonares, piorando a hipertensão arterial pulmonar. A diminuição do número total de vasos pulmonares leva ao aumento da pressão arterial pulmonar, por diminuir a distribuição, em paralelo, dos ramos arteriais de resistência. Esta diminuição dos vasos pode ser detectada pela diminuição na proporção entre número de vasos e número de alvéolos, em análise anátomo-patológica (19).

Para pacientes selecionados, a tromboendarterectomia pulmonar é a terapêutica de escolha, oferecendo quase normalização dos valores hemodinâmicos, aumentando a tolerância ao exercício e com melhora significativa da qualidade de vida (1). Não há limite de idade para este procedimento (20). A maioria dos pacientes, quando indicados ao procedimento cirúrgico, apresentam RVP superior a 300 dynas.s.cm-5. Em vários centros de referência para esta cirurgia, a RVP encontrada, na média

dos pacientes, encontra-se entre 700 e 1.100 dynas.s.cm-5 (21). Em indivíduos, com RVP inferior a 300 dynas.s. cm-5, mas com obstrução de ramo arterial principal (com conseqüente exclusão pulmonar) ou com importante piora da hipertensão pulmonar ao exercício, a tromboendarterectomia pode ser indicada (4).

O procedimento cirúrgico da tromboendarterectomia envolve esternotomia mediana, circulação extracorpórea e períodos de parada circulatória em hipotermia. A vantagem da esternotomia, em relação à toracotomia, é o acesso aos vasos centrais de ambos os pulmões, evitando o risco potencial de ruptura de vasos da circulação colateral brônquica e aderências pulmonares, que podem se desenvolver em conseqüência à obstrução arterial pulmonar. Além disso, esta cirurgia é uma verdadeira tromboendarterectomia, não uma embolectomia. A neoíntima deve ser, meticulosamente, dissecada e separada da íntima nativa, sendo necessária considerável experiência cirúrgica para identificar o correto plano de dissecação (22).

Alguns pacientes não são candidatos ao procedimento cirúrgico, por envolvimento predominante de pequenas artérias periféricas, situação que compromete o bom resultado da cirurgia (23,24). Além disso, existem indivíduos que permanecem com valor elevado de PAPm, após a cirurgia. Nestes casos, observa-se vasculopatia secundária nas artérias periféricas, com características histológicas semelhantes às encontradas em pacientes com hipertensão pulmonar idiopática (6). Nestes pacientes, medicações comumente utilizadas para hipertensão pulmonar idiopática, como

bloqueadores do canal de cálcio, citrato de sildenafil, epopostrenol e antagonistas do receptor de endotelina podem melhorar a hemodinâmica e a tolerância ao exercício (23, 24, 25).

A inalação de óxido nítrico (NO) poderia ser benéfica como terapêutica, de longo prazo, para pacientes com hipertensão pulmonar idiopática (IPAH), assim como para outras formas de hipertensão pulmonar (HP), uma vez que a sinalização celular dependente de NO está diminuída nestes pacientes. Entretanto, a forma de administração desta medicação, por via inalatória, diluída em alto fluxo de oxigênio, representa uma limitação ao seu uso prático. De fato, a principal utilidade do NO inalatório é como vasodilatador pulmonar, durante o teste de reatividade vascular (26). Outra possibilidade terapêutica, para o NO inalatório, é seu uso em pacientes com instabilidade hemodinâmica e HP grave (26).

O NO, mais especificamente a isoforma endotelial (eNOs), sintetizada pelas células do endotélio, a partir do aminoácido L-arginina, através da ação das enzimas Óxido Nítrico Sintases (NOS). A eNOS é dependente do sistema cálcio/calmodulina, liberando pequena quantidade de NO, auxiliando na manutenção do tônus vascular (27). Forças de estresse que atuam sobre o endotélio e a ativação de receptores do endotélio vascular, como a bradicinina e a acetilcolina, geram influxo de cálcio para o interior das células endoteliais. Então, o cálcio estimula a NO sintase constitutiva, aumentando a quantidade de eNOS, que se difunde para as células musculares lisas adjacentes, aumentando a síntese de GMPc (monofosfato de guanosina cíclico) a partir do GTP (trifosfato de guanosina). O aumento da

concentração de GMPc é responsável pela vasodilatação (27). Efeitos adicionais do NO incluem supressão da proliferação muscular lisa e diminuição da agregação plaquetária (28).

Parece haver um gatilho, para a vasodilatação pulmonar, quando o NO é administrado por via inalatória, o que ocorre a partir da concentração de 10 ppm. A meia-vida do eNOS é de apenas 0,1 a 5 segundos. Contudo, o NO inalado possui uma meia-vida efetiva de 15 a 30 segundos, em uma dose de 5 a 80 ppm. Esta meia-vida maior está relacionada ao tempo necessário para que o NO inalado chegue à região de troca gasosa, nos pulmões, e atinja a rede capilar pulmonar (29). A maior parte do NO inalado é rapidamente inativada, ao se ligar à hemoglobina, formando nitrosilmetahemoglobina nos capilares pulmonares. Desta forma, o NO inalado atua na vasculatura pulmonar, com pouco efeito sistêmico (30).

O teste de reatividade vascular pulmonar, com uso de óxido nítrico inalado, já é bem estabelecido e utilizado, em indivíduos com hipertensão pulmonar idiopática (IPAH), como método de identificação de pacientes potencialmente responsivos ao uso de bloqueadores de canal de cálcio (31).

A avaliação da responsividade ao teste, em pacientes com IPAH, possui implicações terapêuticas e também prognósticas. O critério clássico de resposta considerava positivo o teste em que ocorresse diminuição superior a 20% da pressão arterial pulmonar média (PAPm) e na resistência vascular pulmonar (RVP), sem diminuição do débito cardíaco (32). O critério atual considera positivo o teste em que a PAPm se reduz a níveis menores

do que 40 mmHg, com redução superior a 10 mmHg, sem diminuição do débito cardíaco(33).

Em indivíduos com IPAH, já foi demonstrado que aqueles respondedores ao teste apresentam menor comprometimento hemodinâmico basal, quando comparados aos não-respondedores, sendo um indício de que, nestes pacientes, é prevalente o fenômeno da vasoconstrição (reversível com vasodilatadores), em relação aos fenômenos de remodelamento (22). Assim, o teste hemodinâmico pode ser considerado, na prática clínica, como ferramenta para avaliação do processo de remodelamento, mesmo que de forma indireta (31,33).

No estudo de Ulrich et al (18), não houve diferença na resposta ao vasodilatador, óxido nítrico (NO) inalado, entre pacientes com TEPCH, com obstrução vascular de grandes vasos, e pacientes com IPAH, reforçando a teoria de remodelamento vascular distal à área ocluída e vasos adjacentes não ocluídos, levando à disfunção endotelial.

Para a realização deste estudo, consideramos a reatividade da artéria pulmonar, ao óxido nítrico inalado, como variação estatisticamente significativa dos parâmetros hemodinâmicos, independentemente da positividade do teste, segundo os critérios estabelecidos, clássico e atual.

Em pacientes com TEPCH, submetidos a este teste, o leito vascular obstruído pode não responder ao estímulo vasodilatador do óxido nítrico. Entretanto, existem duvidas se, após a tromboendarterectomia, as áreas previamente ocluídas, agora normalmente perfundidas, responderiam ao estímulo vasodilatador do óxido nítrico inalado, positivando o teste. Porém, a

presença de vasculopatia arterial secundária, nas áreas previamente obstruídas, pode comprometer a resposta ao óxido nítrico. Um aumento na reatividade, a este vasodilatador inalatório, após a tromboendarterectomia, pode ser um marcador da presença de leito vascular não remodelado.



OBJETIVO

O objetivo deste estudo é determinar se existe aumento na reatividade da artéria pulmonar, ao óxido nítrico inalado, após a tromboendarterectomia, em comparação ao pré-operatório.



3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo prospectivo, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 271/06, de 25 de maio de 2006 (Anexo 1).

No período entre Janeiro de 2005 e Julho de 2008, foram selecionados 26 pacientes consecutivos, com tromboembolismo pulmonar crônico, de ambos os sexos, sem limite de idade, atendidos no ambulatório de Pneumologia do Instituto do Coração - HCFMUSP.

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, incluindo pesquisa de alterações hematológicas (dosagem de proteína S e C, dosagem de antitrombina III, dosagem da homocisteína sérica, pesquisa da presença do Fator V de Leiden, pesquisa da presença de protrombina mutante e de anticorpo antifosfolípide), determinação do fluxo de depuração renal, dosagem do peptídeo natriurético tipo b (BNP), pesquisa da presença de fator anti-núcleo (FAN) e de aumento do nível sérico do fator reumatóide. Para exclusão de uma eventual manifestação tromboembólica paraneoplásica, nos pacientes do sexo masculino, sem sintomas urológicos, foi realizada dosagem do antígeno prostático específico (PSA). As pacientes do sexo feminino foram encaminhadas para avaliação ginecológica, com realização de mamografia e de colpocitológico.

Todos os indivíduos realizaram avaliação funcional pulmonar (espirometria), ecocardiograma com medida estimada da pressão sistólica da artéria pulmonar, angiotomografia de tórax e arteriografia digital da artéria pulmonar.

Os pacientes, considerados elegíveis para tromboendarterectomia, foram submetidos, no pré-operatório, a cateterismo cardíaco direito, com medida das pressões em artéria pulmonar (sistólica, diastólica e média), pressão de oclusão da artéria pulmonar, medida do débito cardíaco, pelo método de termodiluição, e cálculo da resistência vascular pulmonar. Após inalação de óxido nítrico, em concentração de 40 ppm (partes por milhão), por dez minutos, foram feitas novas medidas hemodinâmicas. Antes do procedimento cirúrgico, os pacientes fizeram teste de caminhada de seis minutos, para avaliação funcional.

No terceiro mês pós-operatório, foram realizadas novas medidas hemodinâmicas, antes e após inalação de óxido nítrico, e novo teste de caminhada de seis minutos.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- a) Tromboembolismo crônico considerado operável, pela presença de obstrução vascular predominantemente central;
- b) Resistência vascular pulmonar igual ou superior a $300 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$ (ou 3,75 W);
- c) Previsão de diminuição da pressão pulmonar média, após a cirurgia, de pelo menos 50% do valor basal.
- d) Assinatura do consentimento pós-informado (Anexo 2).

Os critérios de exclusão do estudo foram:

- a) Predominância de obstrução vascular periférica;
- b) Resistência vascular pulmonar inferior a $300 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$ (ou $3,75W$);
- c) Depuração plasmática de creatinina inferior a 60 ml/min , com BNP reduzido ou normal;
- d) Presença de neoplasia;
- e) Presença de insuficiência cardíaca congestiva moderada ou grave, por comprometimento ventricular esquerdo;
- f) Presença de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva importante.

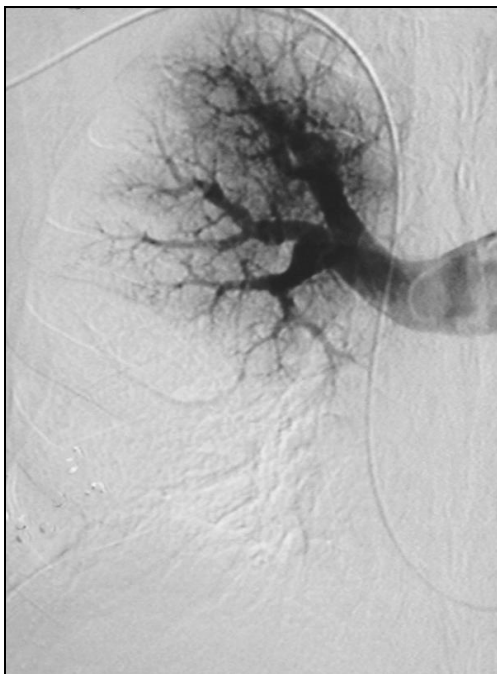


Figura 1: Paciente MGS. Arteriografia digital do ramo direito da artéria pulmonar, com defeito de perfusão central, em ramos médio e lobar inferior, e defeito perfusional periférico no lobo superior.



Figura 2: Paciente AMC. Arteriografia digital do ramo esquerdo da artéria pulmonar, com defeito de perfusão central, em ramo lobar superior, e defeito perfusional periférico no lobo inferior.

3.2 TESTE DE REATIVIDADE VASCULAR

Antes da cirurgia, os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco direito, na Unidade de Hemodinâmica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O procedimento foi realizado através de punção da veia jugular anterior direita, sob visualização por fluoroscopia, utilizando cateter de três lumens, com balão (Swan-Ganz, modelo 131F7, marca Baxter, fabricado pela Edwards Critical Care Division, em Irvine, Califórnia, Estados Unidos da América).

Mensuradas pressões da artéria pulmonar: sistólica (PAPS), diastólica (PAPD) e média (PAPM), pressão de capilar pulmonar (PCP), medida do

débito cardíaco (DC), por termodiluição, e cálculo da resistência vascular pulmonar (RVP), pela fórmula:

$$RVP = (PMAP - PCP)/DC$$

(com valores calculados em W (woods), multiplicados por oitenta, para valores em dynas.s.cm⁻⁵).

Para evitar interferência do potencial efeito vasodilatador pulmonar do oxigênio, na análise da reatividade ao óxido nítrico, todos os pacientes realizaram a primeira parte do teste, utilizando cateter de oxigênio a 5 litros/min.

Em seguida, os pacientes inalaram 40 ppm de óxido nítrico, em fluxo de oxigênio a 5 l/min, por dez minutos. Então, foi realizada nova medida dos parâmetros hemodinâmicos citados acima.

Foi avaliada a reatividade vascular, ao óxido nítrico inalado, pela comparação entre os valores hemodinâmicos, antes e após a inalação, pelo teste *t* de *Student*.

Os pacientes também foram classificados como respondedores e não-respondedores, de acordo com os critérios clássico e atual, propostos por Sitbon e colaboradores. Pelo critério clássico, o teste é considerado positivo quando a redução igual ou superior a 20% na PAPm e na RVP, sem redução do débito cardíaco (32). Pelo critério atual, o teste é considerado positivo quando há redução da PAPm a valor abaixo de 40 mmHg, com redução superior a 10 mmHg, com manutenção ou aumento do débito cardíaco (33).



Figura 3: Paciente sendo submetido ao teste de reatividade arterial pulmonar, ao óxido nítrico inalatório, na sala de Hemodinâmica.

3.3. TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR

O procedimento cirúrgico da tromboendarterectomia pulmonar consiste em esternotomia mediana, seguida por pericardiotomia vertical, instituição de circulação extracorpórea, com períodos de parada circulatória total, não superiores a quarenta minutos de duração, sob hipotermia profunda mantendo a temperatura corporal entre 17° e 20°C. Durante os períodos de parada circulatória, um angioscópio rígido, conectado a uma câmera de vídeo e dissectores por sucção, realiza a retirada do trombo, bem como do endotélio e íntima do vaso obstruído. Entre os períodos de parada circulatória, o paciente é reperfundido, por cerca de 15 minutos. Após o término do procedimento, o paciente é reaquecido a 37°C.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de McNemar foi usado para comparação de dados categóricos de amostras relacionadas.

As distribuições dos dados contínuos foram checados para normalidade de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Diferenças entre médias de dados contínuos foram testadas utilizando-se os testes T de Student (t) emparelhado, no caso de variáveis com distribuição normal ou pelo teste de Wilcoxon Signed Ranks (Z) quando a distribuição fugiu da normalidade.

O coeficiente de correlação de Spearman (r) foi usado para avaliar a relação entre as variáveis contínuas e o coeficiente de Kappa (K) foi calculado para avaliar a concordância entre os critérios.

Para interpretar os valores de K utilizamos os guias de Landis e Koch (1977) modificado por Altman (1991):

Quadro 1 - Classificação da força da concordância de acordo com o valor de kappa

Valor de K	Força da Concordância
< 0,20	Fraca
0,21 - 0,40	Razoável
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Forte
0,81 - 1,00	Muito forte

A probabilidade (p) menor que 0,05 foi considerada para indicar significância estatística. Todos os testes foram bicaudados. Noventa e cinco por cento de intervalo de confiança (IC) foram calculados em relação às diferenças entre médias. Toda a análise foi calculada segundo o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) 11.5.1 para Windows.



4. RESULTADOS

Foram selecionados 26 pacientes consecutivos, com tromboembolismo pulmonar crônico, atendidos no Ambulatório de Pneumologia do Instituto do Coração - HCFMUSP. Destes, cinco casos foram excluídos por apresentar doença vascular predominantemente periférica, diagnosticada por arteriografia digital. Após a realização do primeiro estudo de hemodinâmica, um paciente foi excluído por apresentar resistência vascular pulmonar inferior a $300 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$. Assim, os resultados das características gerais, parâmetros laboratoriais e primeiro estudo hemodinâmico, doravante expostos, têm como base os 20 pacientes que foram submetidos à tromboendarterectomia.

4.1. Características gerais

Dos 20 pacientes incluídos no estudo, doze eram mulheres. Na data do primeiro estudo hemodinâmico, as idades variaram de 23 a 71 anos (média= 51,5; desvio-padrão= 13,0).

Em relação à raça, 14 pacientes eram brancos e os demais eram pardos. Nenhum amarelo ou negro.

4.2. Parâmetros laboratoriais

O ritmo de filtração glomerular (*clearance*) de creatinina basal variou de 43 a 135 ml/min (média= 76,0; desvio-padrão= 24,1). O BNP basal variou de 21 a 805 pg/ml (mediana= 155).

Nenhum paciente apresentou Fator V de Leiden positivo, as proteínas S e C de todos os pacientes eram normais. Apenas um indivíduo apresentou FAN positivo na ordem de 1/160. Um paciente era positivo para anticorpo antifosfolípide e para anticorpo anticardiopina, todos os demais eram

negativos para os dois anticorpos. Um paciente era heterozigoto para protrombina mutante e também apresentava homocisteína aumentada (24,6 $\mu\text{mol/ml}$) e outro tinha apenas homocisteína aumentada (18,1 $\mu\text{mol/ml}$).

Tabela 1- Características de base dos pacientes

Características	Dados
Pacientes (n ^o)	20
Sexo feminino/masculine (n ^o)	12/8
Idade (anos)	51,5 \pm 13 (23 a 71)
Classe funcional NYHA III/IV	14/6
Nível sérico de BNP (pg/ml)	155 (21 a 805)
Depuração de creatinina (ml/min)	76 \pm 24,1 (43 a 135)
Achados hematológicos alterados:	
Fator V de Leiden (n ^o)	0
Deficiência de proteína C ou S (n ^o)	0
Anticorpo antifosfolípide/ anticorpo anticardiopina (n ^o)	1
Protrombina mutante (n ^o)	1
Hiperhomocisteinemia (n ^o)	2

n^o= Número de pacientes, BNP= peptídeo natriurético tipo B, NYHA= classificação de dispnéia pela New York Heart Association, pg/ml= picogramas por mililitro, ml/min= mililitro por minuto.

4.3. Desempenho no primeiro estudo hemodinâmico

A tabela 2 mostra os valores de PAPm e RVP, dos 20 pacientes, pré-tromboendarterectomia e pré inalação de 40 ppm de óxido nítrico. Os demais parâmetros hemodinâmicos estão descritos no Anexo 4.

Tabela 2- Análise descritiva da pressão de artéria pulmonar média e da resistência vascular pulmonar, pré-tromboendarterectomia e pré-inalação óxido nítrico (N=20)

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
PAPM (mmHg)	59,2	13,5	62,0	35,0	80,0
RVP (W)	12,9	4,7	11,7	4,8	20,4
RVP (dynas.s.cm ⁵)	1032	376	936	384	1632

PAPM= pressão de artéria pulmonar média, RVP= resistência vascular pulmonar, W= Wood, mmHg= milímetros de mercúrio, dynas.s.cm⁻⁵= dinas vezes segundo vezes centímetro elevado à quinta potência negativa.

Os novos valores de PAPm e RVP, medidos após a inalação de 40 ppm de óxido nítrico, estão descritos na tabela 3. Os demais parâmetros hemodinâmicos estão descritos no Anexo 5.

Tabela 3 – Análise descritiva da pressão de artéria pulmonar média e da resistência vascular pulmonar, pré-tromboendarterectomia e pós-inalação óxido nítrico (N=20)

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
PAPM (mmHg)	53,1	13,7	50,0	25,0	80,0
RVP (W)	12,8	5,1	15,0	3,5	20,3
RVP (dynas.s.cm ⁵)	1024	408	1200	280	1624

PAPM= pressão de artéria pulmonar média, RVP= resistência vascular pulmonar, W= Wood, mmHg= milímetros de mercúrio, dynas.s.cm⁻⁵= dinas vezes segundo vezes centímetro elevado à quinta potência negativa.

Aos compararmos os parâmetros hemodinâmicos pré e pós a inalação de óxido nítrico, notamos que a PAPS, a PAPM e a PW diminuíram significativamente (tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre os parâmetros hemodinâmicos (reatividade), pré e pós-inalação de óxido nítrico, pré-tromboendarterectomia, segundo teste *t* de *student* para amostras pareadas

Pré óxido nítrico x Pós óxido nítrico	95% IC (diferença)	T(19)	P
DC (l/min)	-0,03 a 0,31	1,70	0,106
PAPS (mmHg)	1,29 a 11,61	2,62	0,017*
PAPD (mmHg)	-2,58 a 6,58	0,91	0,372
PAPM (mmHg)	2,59 a 10,91	3,39	0,003*
PCP (mmHg)	0,27 a 3,83	2,41	0,026*
RVP (W)	-0,65 a 1,70	0,94	0,361
RVP (dynas.s.cm ⁵)	-52 a 136	0,94	0,361

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar, W=Wood, l/min= litro por minuto, dynas.s.cm⁻⁵= dinas vezes segundo vezes centímetro elevado à quinta potência negativa.

De acordo com o critério 1, oito pacientes tiveram respostas positivas ao óxido nítrico, ou seja, queda na PAPm e na RVP > 20%, sem queda do débito cardíaco (gráficos 1 e 3).

Entretanto, de acordo com o critério 2, apenas dois pacientes apresentaram respostas positivas ao óxido nítrico (gráficos 2 e 4). É interessante notar que ambos os pacientes apresentaram redução na PAPM de mais de 20% mas a redução na RVP foi superior a 20% em apenas um deles.

Gráfico 1: PAPm em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pré-operatório, de acordo com o critério clássico.

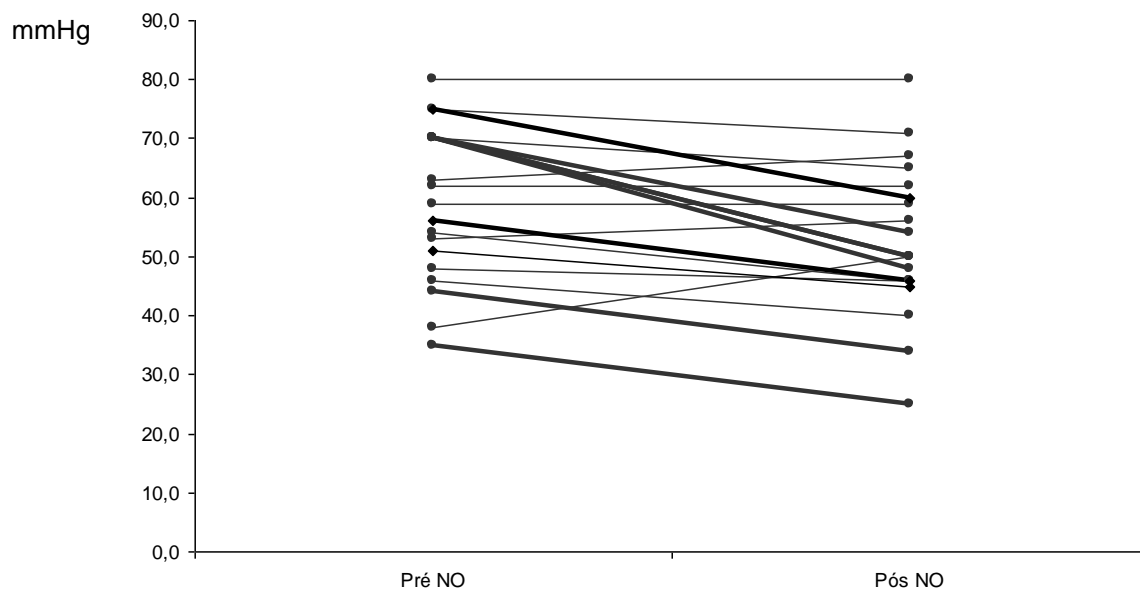


Gráfico 2: PAPm em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pré-operatório, de acordo com o critério atual.

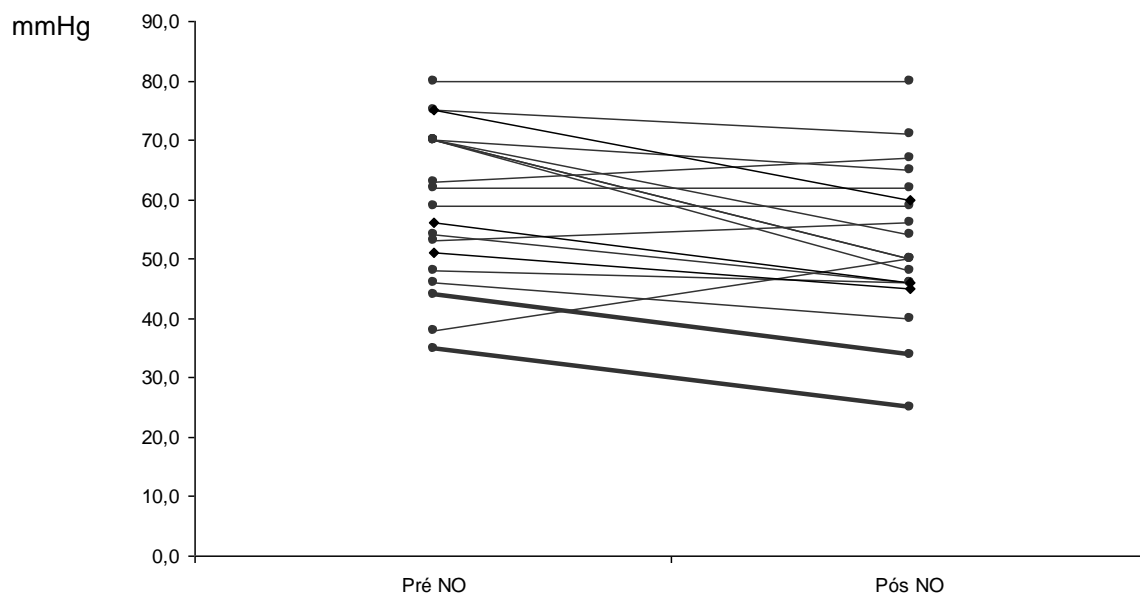


Gráfico 3: RVP em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pré-operatório, de acordo com o critério clássico.

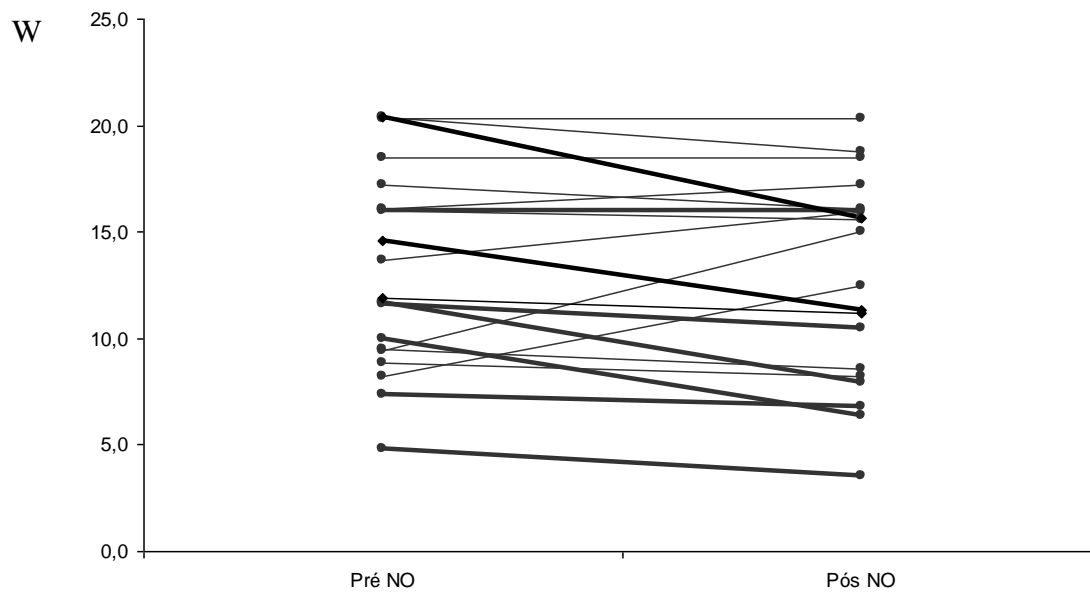
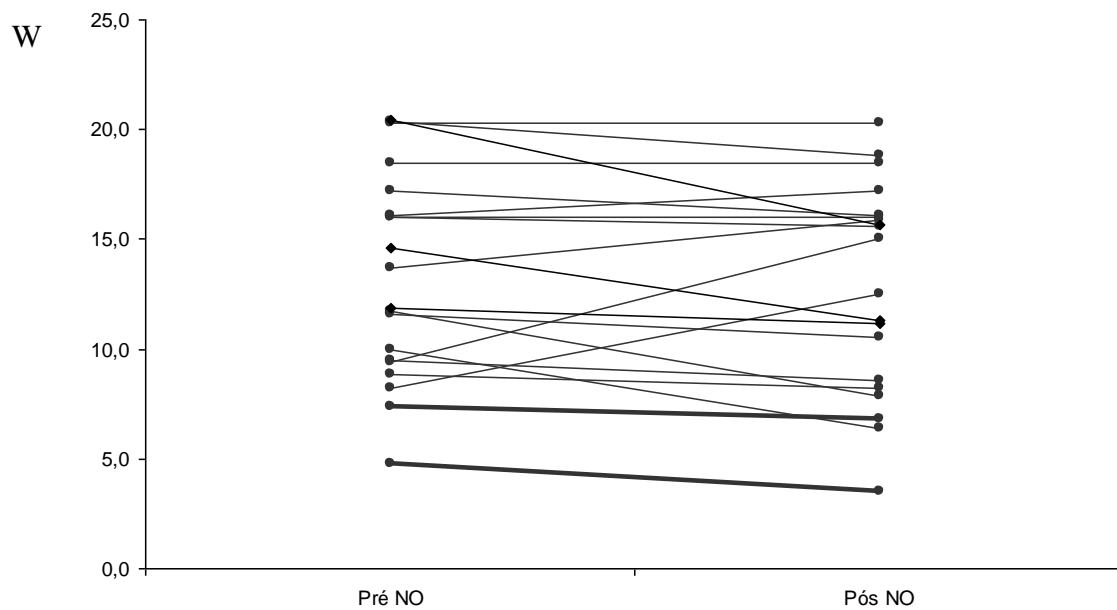


Gráfico 4: RVP em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pré-operatório, de acordo com o critério atual.



4.3.1. Relação entre os dados laboratoriais basais e a RVP pré-óxido nítrico

A relação entre o *clearance* de creatinina basal e a RVP pré-óxido nítrico foi fraca ($n= 20$; $r= -0,16$; $P= 0,488$), o mesmo foi observado em relação do BNP basal e a RVP pré-óxido nítrico ($n= 20$; $r= 0,45$; $P= 0,069$).

Constatamos ainda que a relação entre o ritmo de filtração glomerular (*clearance*) de creatinina basal e o BNP basal também foi fraca: $n= 20$ $r= -0,29$; $P= 0,263$.

4.4 Desempenho no segundo estudo hemodinâmico

Do total de 20 pacientes, apenas treze foram submetidos ao segundo estudo hemodinâmico, uma vez que quatro pacientes foram a óbito. Um por edema de perfusão e outros três por sepse. Três pacientes declinaram a participação na segunda parte do estudo.

O tempo entre a realização dos dois exames variou de 92 a 130 dias com média de $105\pm 12,7$.

Assim, a tabela 5 mostra os valores de PAPm e RVP, pré-inalação de 40 ppm de óxido nítrico, dos 13 pacientes que completaram o estudo. Os demais parâmetros hemodinâmicos estão descritos no Anexo 6.

Tabela 5- Análise descritiva da pressão de artéria pulmonar média e da resistência vascular pulmonar, pós-tromboendarterectomia e pré-inalação óxido nítrico (N=13)

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
PAPM (mmHg)	34,3	18,2	36,0	13,0	70,0
RVP (W)	4,8	4,2	3,7	1,0	16,1
RVP (dynas.s.cm ⁻⁵)	384	336	296	80	1288

PAPM= pressão de artéria pulmonar média, RVP= resistência vascular pulmonar, W= Wood, mmHg= milímetros de mercúrio, dynas.s.cm⁻⁵= dinas vezes segundo vezes centímetro elevado à quinta potência negativa.

Os novos valores de PAPm e RVP, medidos após a inalação de 40 ppm de óxido nítrico, estão descritos na tabela 6. Os demais parâmetros hemodinâmicos estão descritos no Anexo 7.

Tabela 6- Análise descritiva da pressão de artéria pulmonar média e da resistência vascular pulmonar, pós-tromboendarterectomia e pós-inalação de óxido nítrico (N=13)

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
PAPM (mmHg)	27,0	14,8	24,0	12,0	65,0
RVP (W)	3,9	3,5	2,9	1,1	17,2
RVP (dynas.s.cm ⁵)	312	280	232	88	1376

PAPM= pressão de artéria pulmonar média, RVP= resistência vascular pulmonar, W= Wood, mmHg= milímetros de mercúrio, dynas.s.cm⁻⁵= dinas vezes segundo vezes centímetro elevado à quinta potência negativa.

Aos compararmos os parâmetros hemodinâmicos pré e pós a inalação de óxido nítrico, notamos que o DC, a PAPS, a PAPD e a PAPM diminuíram significativamente (tabela 7).

Tabela 7- Comparação entre os parâmetros hemodinâmicos (reatividade), pré e pós-inalação de óxido nítrico, pós- tromboendarterectomia, segundo teste *t* de *student* para amostras pareadas (N=13)

Pré-óxido nítrico	95% IC	t(12)	P
x	(diferença)		
Pós-óxido nítrico			
DC (l/min)	0,32 a 0,91	4,56	0,001*
PAPS (mmHg)	5,20 a 14,49	4,62	0,001*
PAPD (mmHg)	1,13 a 9,64	2,76	0,017*
PAPM (mmHg)	3,56 a 11,82	4,06	0,002*
PCP (mmHg)	-1,11 a 2,49	0,84	0,419
RVP (W)	-0,04 a 1,66	2,09	0,059
RVP (dynas.s.cm ⁵)	-3,2 a 132,8	2,09	0,059

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar, dynas.s.cm⁻⁵: = dynas vezes segundo vezes centímetro elevado à quinta potência negativa.

De acordo com o critério 1, nove pacientes tiveram respostas positivas ao óxido nítrico (gráficos 5 e 7).

Considerando o critério 2, quatro pacientes apresentaram respostas positivas ao óxido nítrico (gráficos 6 e 8). É interessante notar que estes mesmos quatro pacientes se enquadravam nos dois critérios diagnósticos.

Gráfico 5: PAPm em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pós-operatório, de acordo com o critério clássico.

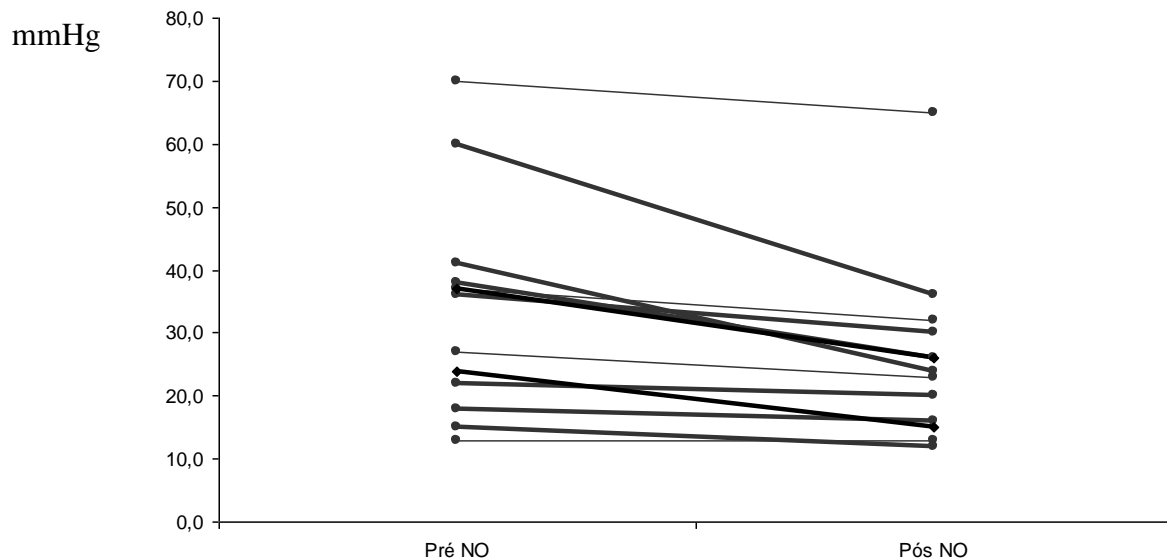


Gráfico 6: PAPm em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pré-operatório, de acordo com o critério atual.

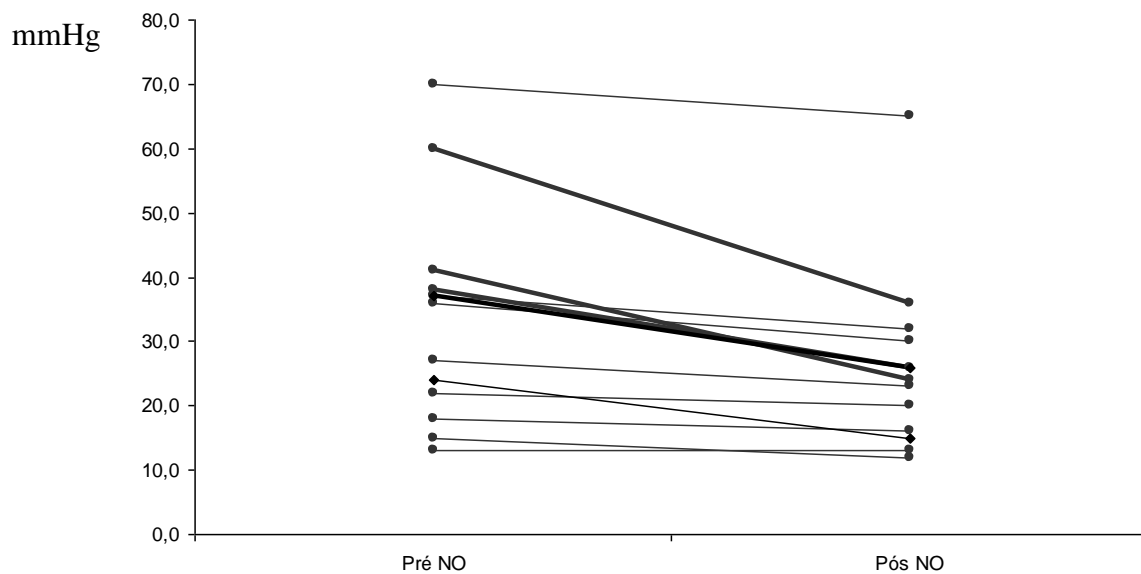


Gráfico 7: RVP em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pós-operatório, de acordo com o critério clássico.

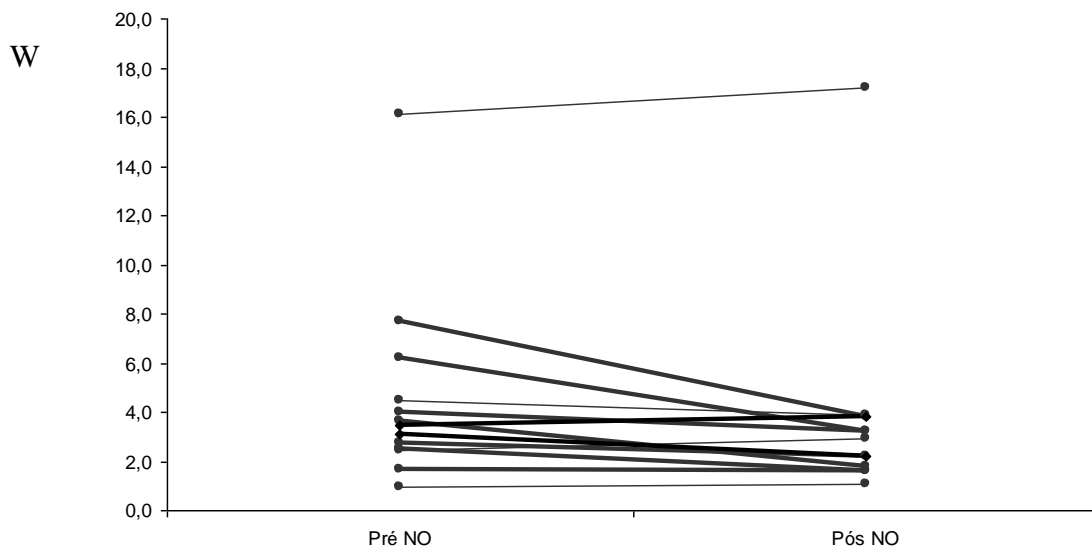
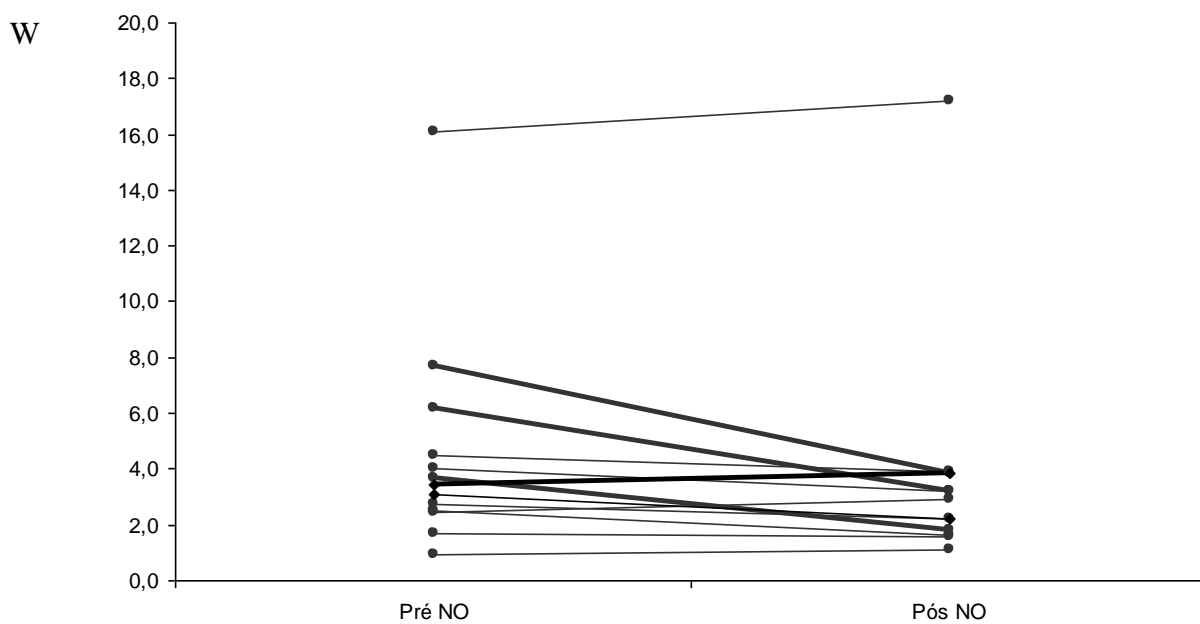


Gráfico 8: RVP em pacientes respondedores (linha cheia) e não-respondedores (linha fina), no teste de reatividade vascular pós-operatório, de acordo com o critério atual.



4.5. Comparação da resposta, ao teste de óxido nítrico inalatório, pré e pós tromboendarterectomia.

Embora já mencionado anteriormente, a tabela 8 mostra um resumo das respostas, ao teste de óxido nítrico inalatório, pré e pós tromboendarterectomia segundo os dois critérios.

Tabela 8- Resposta ao teste de óxido nítrico inalado, pré e pós- tromboendarterectomia, de acordo com os diferentes critérios

	N	Critério 1	Critério 2
Pré-tromboendarterectomia	20	8	2
Pós-tromboendarterectomia	13	9	4

É importante notar que a análise do teste pré-tromboendarterectomia foi realizada com um total de sete pacientes a mais em relação ao exame pós-tromboendarterectomia. Assim, as análises subseqüentes considerarão apenas os pacientes que completaram os dois estudos hemodinâmicos.

4.6. Comparação das respostas, ao óxido nítrico inalado, de acordo com o critério 1 (clássico).

Quando considerarmos apenas as respostas dos 13 pacientes que completaram os dois estudos hemodinâmicos, notamos que no primeiro estudo, seis pacientes apresentaram resposta positiva ao óxido nítrico, enquanto nove tiveram resposta positiva no teste após a cirurgia. A diferença de positividade nas respostas pré e pós tromboendarterectomia não foi estatisticamente significativa: $P= 0,375$.

4.6.1. Comparação das respostas, ao óxido nítrico inalado, de acordo com o critério 2 (atual).

Dos 13 pacientes que completaram o segundo estudo hemodinâmico, dois haviam apresentado respostas positivas, ao teste do óxido nítrico pré tromboendarterectomia, e quatro tiveram resposta positiva no teste após a cirurgia. A diferença de positividade nas respostas pré e pós tromboendarterectomia não foi estatisticamente significativa: $P= 0,688$.

Tabela 9- Resposta ao teste de óxido nítrico inalado, pré e pós tromboendarterectomia, de acordo com os diferentes critérios

	N	Critério 1	Critério 2
Pré-tromboendarterectomia	13	6	2
Pós-tromboendarterectomia	13	9	4

4.7. Concordância entre os critérios

O coeficiente de Kappa, calculado para avaliar as concordâncias entre os critérios em relação à positividade de resposta ao óxido nítrico, foi de 0.35, resultando em uma concordância razoável entre os métodos.

4.8. Comparação dos parâmetros hemodinâmicos pré e pós tromboendarterectomia (reatividade).

Nesta análise nosso objetivo foi comparar a mudança dos parâmetros hemodinâmicos com a inalação do óxido nítrico pré e pós tromboendarterectomia. Assim, consideraremos as medidas de DC, PAPS, PAPD, PAPM, PAOP e RVP sem levarmos em conta qualquer critério de resposta (tabela 10).

Tabela 10 - Comparação da mudança dos parâmetros hemodinâmicos (reatividade), após a inalação de óxido nítrico, pré e pós tromboendarterectomia, segundo teste t de student para amostras pareadas (N=13)

Pré- tromboendarterectomia x Pós- tromboendarterectomia	Mudança com NO				95% IC (diferença)	t(12)	P
	Pré-cirurgia média	Pós-cirurgia DP	Pré-cirurgia média	Pós-cirurgia DP			
DC (l/min)	-0,14	0,36	-0,62	0,49	0,04 a 0,80	2,43	0,032*
PAPS (mmHg)	-6,45	11,02	-9,85	7,69	-4,89 a 8,28	0,56	0,586
PAPD (mmHg)	-2,00	9,78	-5,38	7,04	-2,79 a 11,40	1,32	0,211
PAPM (mmHg)	-6,75	8,90	-7,69	6,84	-7,35 a 7,05	-0,05	0,964
PCP (mmHg)	-2,05	3,80	-0,69	2,98	-4,23 a 1,00	-1,34	0,204
RVP (W)	-0,53	2,51	-0,81	1,40	-1,06 a 2,10	0,72	0,487
RVP (dynas.s.cm ⁻⁵)	-42,4	200,8	-64,2	112	-84,8 a 168	0,72	0,487

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar, W= Wood, dynas.s.cm⁻⁵= dinas vezes segundo

vezes centímetro elevado à quinta potência negativa, l/min= litro por minuto, mmHg= milímetro de mercúrio

As mudanças nos parâmetros dadas pela introdução do óxido nítrico pós-cirúrgicas não foram estatisticamente diferentes das mudanças de parâmetros pré-cirúrgicas, com exceção do DC, que apresentou uma maior mudança pós-cirurgia.

4.8.1 Avaliação funcional

Os resultados da avaliação funcional dos pacientes com TEP crônico estão descritos no Anexo 12.

Ao compararmos o desempenho dos pacientes pré e pós-tromboendarterectomia, notamos que a distância percorrida foi significativamente maior, pós tromboendarterectomia. A dispnéia e a fraqueza de membros inferiores também melhoraram significativamente (tabela 11).

Tabela 11- Comparação do desempenho funcional dos pacientes com TEP crônico pré e pós tromboendarterectomia segundo o teste de Wilcoxon signed ranks

Pré-tromboendarterectomia		
x	Z	P
Pós-tromboendarterectomia		
Distância (m)	-2,93	0,003*
Saturação inicial (%)	-1,03	0,303
Saturação final (%)	-0,27	0,789
Frequência cardíaca inicial (bpm)	-1,53	0,126
Frequência cardíaca final (bpm)	-0,51	0,610
Dispnéia	-2,67	0,007*
Fraqueza de MMII	-2,16	0,031*

N=3

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Independentemente do tipo de HP, as causas, do aumento da pressão arterial pulmonar e da RVP, podem ser divididas em três elementos: vasoconstrição, remodelamento da parede arterial e trombose *in situ*. A diminuição da sinalização celular dependente de NO pode ter contribuição em todos estes elementos:

- a) Em pacientes com IPA e TEPCH existe uma desproporção entre os vasodilatadores derivados do endotélio (prostaciclina, NO, serotonina) e os vasoconstritores (endotelina-1, tromboxana A₂). O efeito desta relação é a vasoconstrição pré-capilar, que aumenta a RVP e a pressão arterial pulmonar (34).
- b) A proliferação da musculatura lisa da parede arterial é, normalmente, inibida pelo NO, por estímulo para apoptose. A diminuição da sinalização celular, relacionada ao NO, aumenta a proliferação muscular e, conseqüentemente, o remodelamento arterial (19).
- c) O recrutamento, a agregação e a adesão plaquetária são normalmente inibidos pelo NO. A diminuição da sinalização do NO pode favorecer o desenvolvimento de trombose *in situ* (35).

Neste presente estudo, considerando-se apenas os pacientes que completaram o protocolo (n=13), no teste pré-operatório, de acordo com o critério clássico, encontrou-se uma percentagem de respondedores, ao NO inalado, de 46%, semelhante ao encontrado no estudo de Ulrich (18). De acordo com o critério atual, mais restritivo, a percentagem de respondedores

foi de 15%, enquanto no trabalho referido anteriormente, a positividade foi de 6%. No teste pós-operatório, encontramos 69% dos pacientes com resposta positiva, de acordo com o critério clássico, enquanto 30% dos indivíduos tiveram teste positivo, segundo o critério atual.

Neste estudo, após a cirurgia, o aumento do número de respondedores ao óxido nítrico inalado, conforme ambos critérios, pode significar que as áreas, previamente ocluídas, agora normalmente perfundidas, possam estar reativas ao vasodilatador inalatório. A falta de significância estatística, em valores absolutos, pode ser causada pelo pequeno tamanho da amostra, assim como a falta de diferença significativa entre a reatividade vascular, no pré e pós-operatório.

A importância clínica da reatividade ao NO está relacionada com a escolha do vasodilatador pulmonar para uso diário. Em pacientes com IPAH, aqueles com resposta positiva ao teste vasodilatador podem utilizar os bloqueadores do canal de cálcio (BCC), como primeira medicação de escolha. Nos pacientes não respondedores, o uso de BCC pode acarretar piora hemodinâmica, por seu efeito inotrópico negativo (32).

Pelas semelhanças histológicas e funcionais, entre pacientes com IPAH e TEPCH, os BCC poderiam ser utilizados, como terapia inicial, em pacientes de TEPCH, respondedores no teste vasodilatador, naqueles com lesões vasculares predominantemente periféricas, e nos indivíduos sem condições clínicas para cirurgia (piora aguda da classe funcional, insuficiência renal estabelecida, cardiopatia e pneumopatia avançadas). Além disso, os BCC poderiam ser utilizados, na fase pré-operatória, a fim de

melhorar a situação hemodinâmica dos pacientes, causando melhor recuperação pós-operatória, como já demonstrado em estudos com prostaciclina endovenosa, iloprost (análogo de prostaciclina) inalatório, beraprost (outro análogo da prostaciclina) e com o inibidor da fosfodiesterase, sildenafil (15, 36, 37).

No estudo de Hughes e colaboradores (38), um total de 47 pacientes, com TEPCH inoperável, recebeu, por um ano, bosentana, um antagonista oral da endotelina, utilizado no tratamento da IPA. Destes pacientes, oito possuíam HP residual, pós-tromboendarterectomia, enquanto 39 possuíam lesões vasculares periféricas. Após um ano, houve aumento da distância percorrida, no teste de caminhada de seis minutos, bem como melhora sustentada da classe funcional, do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar. A sobrevida deste grupo, em um ano, foi de 96%.

No estudo multicêntrico BENEFIT (16), participaram 157 pacientes, sendo que 77 receberam bosentana, durante um ano, enquanto os demais receberam placebo. Nos pacientes que utilizaram o antagonista da endotelina, houve diminuição significativa da resistência vascular pulmonar e melhora do índice cardíaco. Não houve aumento significativo na distância percorrida no teste de caminhada. Já no estudo de Seyfarth (39), doze pacientes, com TEPCH inoperável, receberam bosentana por dois anos, com melhora sustentada da classe funcional, da função ventricular direita, acessada pela ecocardiografia, e aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.

Embora haja rápida melhora dos valores hemodinâmicos, a evolução clínica, na fase pós-operatória de tromboendarterectomia (PTE), é complexa. Podem ocorrer complicações comuns a outras cirurgias cardiotorácicas, tais como arritmia, atelectasia, infecção da ferida cirúrgica, infecção pulmonar, sepse, derrame pericárdico (inclusive tamponamento) e *delirium*. Além destas, estes pacientes podem sofrer outras duas complicações, com importante repercussão na troca gasosa pulmonar: desvio de fluxo arterial e edema de reperfusão pulmonar (40).

O desvio de fluxo arterial pulmonar consiste na redistribuição do fluxo sanguíneo, de segmentos arteriais previamente bem perfundidos, para áreas desobstruídas pela cirurgia. A principal hipótese é que haja desenvolvimento, temporariamente, de diferença de resistência vascular entre estes segmentos (41).

Já o edema de reperfusão pulmonar consiste em aumento da permeabilidade vascular, semelhante à síndrome da angústia respiratória do adulto, limitado aos segmentos desobstruídos. Inicia-se, em até 72 horas após a cirurgia, e pode se causar desde moderado edema, com hipoxemia, até hemorragia fatal. Quando associado ao desvio de fluxo arterial pulmonar, o edema de reperfusão causa significativa alteração na troca gasosa, uma vez que a alteração de permeabilidade vascular tende a ocorrer nas áreas com maior fluxo (42).

Nos pacientes, submetidos a PTE, o período perioperatório, constituído pelos três primeiros meses, é a fase mais crítica, com maior morbi-mortalidade. Vários fatores influenciam a evolução desta fase:

experiência da equipe clínica e cirúrgica, presença de comorbidades, sexo feminino (43) e gravidade da HP do paciente, determinada pela resistência vascular pulmonar (pior se $> 1.100 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$) (4,44) e pelo nível sérico de BNP (45). No trabalho de Jamieson e cols, a avaliação de 500 pacientes consecutivos, submetidos a PTE, revelou mortalidade perioperatória de 16%, antes de 1990, 7%, no período entre 1990 e 1999, e 4% entre 1999 e 2002 (4). Já o estudo de Mayer e colaboradores, com 335 pacientes, operados entre 1989 e 2005, apresentou mortalidade perioperatória média de 9%, chegando a 50% nos casos de reoperação (46).

No presente estudo, que avaliou o período perioperatório, a mortalidade encontrada foi de 20%. Apesar do Grupo de Tromboembolismo Crônico do InCor- HCFMUSP possuir uma grande experiência nesta cirurgia, com 93 pacientes operados até o momento, o valor elevado da mortalidade, nesta amostra de vinte indivíduos, pode ser explicado pelo perfil desta população: predominância do sexo feminino (60% dos indivíduos avaliados) e pela elevada resistência vascular pulmonar (média de $1032 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$).

Neste trabalho, a média da resistência vascular pulmonar, dos pacientes avaliados, no teste pré-operatório, era de $1032 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$, passando a $384 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$, após a cirurgia. Quanto à pressão arterial pulmonar média (PAPm), o valor médio, no teste pós-operatório, era de 59,2 mmHg e, no teste pós-PTE, passou para 34,3 mmHg.

Após o terceiro mês pós-operatório, o paciente já apresenta melhora significativa do quadro clínico, com estabilidade dos parâmetros hemodinâmicos, por vários motivos, dentre os quais, melhora da relação

ventilação/perfusão e diminuição da pós-carga ventricular direita. Esta melhora hemodinâmica pode prosseguir até o final do primeiro ano pós-operatório (47).

Nos pacientes que sobrevivem ao período perioperatório, a mortalidade pós-PTE é baixa. No estudo de Corsico e cols, de 137 pacientes estudados, apenas seis (4%) morreram, de causas relacionadas ao TEPCH, em quatro anos de seguimento (48). O estudo de Condilffe e colaboradores mostrou mortalidade de 1 e 6%, respectivamente, em seguimento de um e três anos pós-PTE (44).

Embora a mortalidade pós-operatória, nos grandes centros, esteja na faixa de 4 a 7% (4,10), valores de até 24% têm sido relatados, especialmente naqueles pacientes com RVP superior a $1.100 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$ (13). A principal causa de mortalidade, no pós-operatório recente, é o edema de reperfusão e, no pós-operatório tardio, a hipertensão pulmonar residual. Entretanto, na maior parte dos pacientes operados, as pressões de artéria pulmonar e a RVP reduzem dramaticamente, com valores superiores a 70%, em média, atingindo RVP entre 200 e $350 \text{ dynas.s.cm}^{-5}$ (4). A sobrevida em cinco anos, após tromboendarterectomia pulmonar, é de 75 a 80% (4).

A presença de alterações hematológicas, levando a um estado de hipercoagulabilidade do sangue, constitui fator de risco para o desenvolvimento de trombose venosa profunda, de tromboembolismo agudo e, conseqüentemente, de TEPCH. Entretanto, a prevalência destas alterações, em indivíduos com TEPCH, é baixa. No clássico estudo de Moser (49), a prevalência, nestes pacientes, de deficiência de proteína S, de

deficiência de proteína C e da presença de fator V de Leiden foi de 1%. No estudo de Lang (50), a prevalência de fator V de Leiden foi de 2%.

No trabalho de Wolf (51), que analisou, prospectivamente, 147 pacientes com TEPCH, a prevalência de fator V de Leiden também foi de 2%. Entretanto, a prevalência de anticorpos relacionados a síndrome antifosfolípide, como anticardiolipina e o anticorpo antifosfolípide, foi de 20%.

Não é conhecida a prevalência de protrombina mutante e de hiperhomocisteinemia nos pacientes com TEPCH. Entretanto, sabe-se que a presença de nível elevado de homocisteína sérica está associada a um aumento, de 2,5 vezes, no risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos agudos, com 19,2% de reincidência em dez anos (52). A presença de protrombina mutante aumenta, em 2 vezes, o risco destes eventos, com até 61,3% de recidiva em dez anos (52).

Neste presente estudo, encontramos dois pacientes com nível sérico elevado de homocisteína (10%), um paciente com protrombina mutante (5%) e um paciente com anticorpo antifosfolípide positivo (5%).

O aumento no nível sérico de BNP (*brain natriuretic peptide*) tem sido utilizado como marcador de disfunção ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca, bem como em pacientes com hipertensão pulmonar (53). O peptídeo N-terminal-pro-BNP, fração do BNP, também possui papel como marcador de gravidade em pacientes com hipertensão pulmonar, sendo também preditor de mortalidade (54,55).

O trabalho de Nagaya e colaboradores (56) avaliou o nível sérico de BNP em 34 pacientes com TEPCH, antes e um mês após

tromboendarterectomia (PTE). Houve correlação positiva entre a elevação do BNP e o valor da resistência vascular pulmonar (RVP), tanto na avaliação pré como na pós-operatória. A permanência de valor elevado de BNP, na avaliação após PTE, foi considerada como marcador de hipertensão pulmonar residual.

No estudo de Reesink et al (45), em 38 indivíduos com TEPCH, também foi encontrada correlação positiva entre o nível sérico de BNP e a RVP, bem como correlação positiva entre BNP e o grau de disfunção ventricular direita, avaliada por ressonância nuclear magnética.

A insuficiência renal sempre foi considerada fator de risco para a realização de tromboendarterectomia, uma vez que está relacionada a maior mortalidade, especialmente no período perioperatório (4,10).

No estudo de Leuchete e colaboradores (55), em 118 pacientes com hipertensão pulmonar, de várias etiologias, a presença de insuficiência renal e nível elevado de N-terminal-pro-BNP foram considerados fatores de risco isolados para mortalidade nestes pacientes.

Neste projeto, com a finalidade de se identificar um marcador para a gravidade da doença, esperava-se uma forte correlação entre o nível sérico de BNP e a RVP, entre a depuração plasmática de creatinina (*clearance*) e a RVP. Esperava-se também correlação entre o nível sérico de BNP e o *clearance* de creatinina, uma vez que valores mais elevados da RVP deveriam estar associados a maiores níveis séricos de BNP e à diminuição da depuração de creatinina. Entretanto, observou-se apenas uma fraca

relação entre estas variáveis. Uma amostra maior poderia corrigir esta ausência de correlações.

Em relação ao teste de caminhada de seis minutos, neste estudo, os pacientes apresentaram melhor desempenho na distância percorrida, diminuição da fraqueza de membros inferiores e da sensação de dispnéia, mas sem melhora significativa na queda da saturação arterial de oxigênio, ao final do teste.

No estudo de Reesink e colaboradores (57), 35 pacientes, submetidos a tromboendarterectomia, realizaram o teste de caminhada, no final do primeiro ano pós-operatório. Houve melhora significativa da distância percorrida, mesmo nos pacientes com hipertensão pulmonar residual. Não houve alteração nos demais parâmetros.

A manutenção da queda da saturação arterial de oxigênio pode ser explicada pela permanência de alterações da relação ventilação/perfusão, secundárias às alterações microvasculares da hipertensão pulmonar, que podem, também, causar elevação da pressão pulmonar, durante o exercício (57,58).

Independentemente da existência de áreas de remodelamento vascular, a tromboendarterectomia continua sendo a principal opção terapêutica, para pacientes com TEPCH, elegíveis para esta cirurgia. Após o procedimento, ocorre melhora significativa dos valores hemodinâmicos, da capacidade funcional e da sobrevida, mesmo nos indivíduos com hipertensão pulmonar residual (58).

O principal fator limitante, para este estudo, foi o pequeno número de pacientes estudados. O fato dos pacientes terem sido avaliados apenas uma vez, no terceiro mês pós-operatório, também pode ter causado efeito limitante. Talvez uma reavaliação, no sexto mês após a cirurgia, pudesse acrescentar informações.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Neste estudo, não pudemos verificar um aumento da reatividade da artéria pulmonar, ao óxido nítrico inalado, no teste pós-tromboendarterectomia, em relação ao pré-operatório.

Referências Bibliográficas

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*; vol 3; pp 564-567, 2006.
2. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasilio A, Pegoraro C, Iliseto S, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350; 2257-2264.
3. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345; 1465-1472.
4. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistkewaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76, 1457-1464.
5. Lang IM, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* vol 3. pp 568-570, 2006.
6. Rosenhek R, Korschneck I, Gharenbaghi-Schnell E, Jakowitsch J, Bondermann D, Huber K, Czerny M, Schleef RR, Maurer G, IM Lang. Fibrinolytic balance of the arterial wall: pulmonary artery displays increased fibrinolytic potential compared with aorta. *Lab invest* 2003; 83:871-876.
7. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. *J Nucl Med* 2000; 41:1043-1048.

8. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 684-692.
9. Azarian R, Wartski M, Collignon MA. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 980-983.
10. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 22: 637-648.
11. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, Vol 3, pp 608-614, 2006.
12. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-20.
13. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440-448.
14. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, vol 3, 571-6, 2006.
15. Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, Hansen LA, Park K, Friedmann PJ. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and

immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 1577-86.

16. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, Tuder RM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S25-32.

17. Kim NHS, Fesler P, Channick RN, Knowlton KU, Ben-Yehuda O, Lee SH, Naeije R, Rubin LJ. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic embolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004; 109: 18-22.

18. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Popov V, Maggiorini M. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *CHEST* 2006; 130: 841-846.

19. Howell K, Ooi H, Preston R, McLoughlin P. Structural basis of hypoxic pulmonary hypertension: the modifying effect of chronic hypercapnia. *Exp Physiol* 89.1 pp 66-72.

20. Genta PR, Jatene FB, Terra-Filho M. Quality of life before and after pulmonary thromboendarterectomy: preliminary results. *J Bras Pneumol*; 31 (1): 48-51, jan-feb 2005.

21. Masuda M, Nakajima N. Our experience of surgical treatment for chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 261-265.

22. Rubens FD, Bourke M, Hynes M. Surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension – inclusive experiences from a national referral center. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1075-81.

23. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schüfers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-2367.
24. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled iloprost in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: effects before and after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 711-8.
25. Jaïs X, D'Armini A, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008 Dec 16; 52(25): 2127-34.
26. Ichinose F, Roberts JD, Zapol Wm. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current use and therapeutic potential. *Circulation* 2004; 109:3106.
27. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 (Suppl1): 193-201.
28. Zapol WM, Rimar S, Gillis N. Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1375.
29. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo L, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:538.
30. Rimar S, Gillis N. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993; 88:2884.

31. Costa ELV, Jardim C, Bogossian HB, Amato MBP, Carvalho CCR, Souza R. Acute vasodilator test in pulmonary arterial hypertension: Evaluation of two response criteria. *Vascular Pharmacology*, vol. 43, pp 143-147, 2005.
32. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G, 1998. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in pulmonart primary hypertension. *Eur. Respir. J.* 12, 265-270.
33. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid AM, Provencher S. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation* Jun 2005; 111: 3105-11.
34. Christman BW, McPherson CD, Newman JH. An imbalance between the excretion of tromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:70.
35. Nong Z, Hoylaerts M, Van Pelt M. Nitric oxide inhalation inhibits platelet aggregation and platelet-mediated pulmonary thrombosis in rats. *Circ Res* 1997; 81:865.
36. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *CHEST* 2003; 123: 338-43.
37. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jaïs X, Humbert M, Hoeper MM. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, Vol. 3, pp 594-600, 2006.

38. Hughes RJ, Jaïs X, Bonderman D. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*, 2006; 28:138.
39. Seyfarth HS, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007; 74: 287-92.
40. Fedullo PF, Auger WR, Dembitsky WP. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11:172.
41. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, Fedullo PF. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1993; 104:1441.
42. Levinson R, Shure D, Moser KM. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis*, 1986; 134:1241.
43. Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, Hoshino S, Maruoka M, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Masuda M, Kuriyama T. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ J*. 2008 Dec; 72 (12): 2069-74.
44. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177:1122.
45. Reesink HJ, Tulevski II, Marcus JT, Boomsma F, Kloek JJ, Vonk Noordegraaf A, Bresser P. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of

the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*, 2007 Aug; 84 (2): 537-43.

46. Mayer E, Dahm M, Hake U. Surgical treatment for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med WKLY* 2006; 136: 491-497.

47. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523.

48. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 178:419.

49. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743.

50. Lang IM, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, Vol. 3, pp 568-70, 2006.

51. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395–399.

52. Schulman S, Ögren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 258–66.

53. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102: 865–70.

54. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MBP, Carvalho CRR. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic

marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25 (3): 509-13.

55. Leuchte HH, Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Voseger M, Muehling O, Behr J. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007 Feb; 131 (2): 402-9.

56. Nagaya N, Ando M, Oya H. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 180–4.

57. Reesink HJ, Van der Plas MN, Verhey NE, Steenwijk RP, Kloek JJ, Bresser P. Six-minute walking distance as a parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 510-6.

58. Freed DH, Thomson BM, Tsui SSL, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Jenkins DP. Functional and haemodynamic outcome one year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* Sep1, 2008; 34(3): 525-30.

ANEXO 1: Certificado CAPPESQ



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.05.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 271/06, intitulado: "Reatividade da artéria pulmonar ao óxido nítrico inalatório, em pacientes com tromboembolismo pulmonar crônico, antes e após tromboendarterectomia" apresentado pelo Departamento de Cardiopneumologia, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

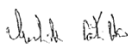
Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Mário Terra Filho

Pesquisador (a) Executante: Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

CAPPesq, 25 de Maio de 2006.

Prof. Dr. Mário Terra Filho
 chefe de Pós-Graduação FMUSP
 Área de Pneumologia
 Coordenador


 PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
 Presidente da Comissão de Ética para Análise
 de Projetos de Pesquisa

ANEXO 2: Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
 DA
 FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
 RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M -
F -

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M - F -

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD
(.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA REATIVIDADE DA ARTÉRIA PULMONAR AO OXIDO NITRICO INALATORIO ANTES E APÓS TROMBOENDARTERECTOMIA

.....

.....

PESQUISADOR: RICARDO HENRIQUE DE OLIVEIRA BRAGA TEIXEIRA

CARGO/FUNÇÃO: . MÉDICO INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 90861.....

UNIDADE DO HCFMUSP: SERVIÇO DE PENUMOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO -	RISCO MÍNIMO	x
RISCO MÉDIO -		
RISCO BAIXO -	RISCO MAIOR	-

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 MESES.....

....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

O (a) senhor (a) possui um coágulo no vaso que leva sangue do coração para os pulmões, o que aumenta a pressão deste vaso, que é chamado de Artéria Pulmonar. Para retirar este coágulo é necessária uma operação. Para a indicação desta cirurgia é necessário medir a resistência deste vaso, ou seja, a dificuldade que o sangue tem para passar por dentro deste vaso. Esta medida é feita através da colocação de um tubinho dentro da artéria pulmonar. A diminuição desta resistência, após a inalação de um gás, chamado óxido nítrico, é esperada caso a parte de dentro do vaso não esteja machucada. Com a presença do coágulo, esta parte interna do vaso está machucada, sem conseguir responder ao gás inalado. Após a operação, esta parte interna do vaso pode responder ao gás. Assim, estas medidas serão feitas, de novo, três meses após a cirurgia.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Punção de veia do braço ou do pescoço. Colocação do tubinho dentro da artéria pulmonar. Medida da pressão e da resistência do vaso. Inalação de um gás, por dez minutos. Nova medida da pressão e da resistência do vaso.

3. desconfortos e riscos esperados

Dor no local da punção. Inchaço e vermelhidão no local da punção. Batedeira do coração durante a passagem do tubinho. Dor de cabeça, vermelhidão do rosto e vontade de vomitar durante a inalação do gás. Queda da pressão arterial durante a inalação do gás.

4. benefícios que poderão ser obtidos

A medida da resistência do vaso é necessária para a indicação da cirurgia.

A resposta ao gás pode indicar resposta ao uso de medicações que aumentam o calibre da artéria pulmonar nos casos em que a cirurgia não apresenta a resposta esperada.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

A resposta ao gás pode indicar resposta ao uso de medicações que aumentam o calibre da artéria pulmonar nos casos em que a cirurgia não pode ser indicada, ou nos casos em que o paciente não se encontra em condições clínicas de realizar a cirurgia ou não quer realizar a cirurgia e nos casos em que a resposta após a cirurgia não é satisfatória.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O paciente, bem como seu representante legal, terá acesso irrestrito às informações sobre o procedimento, bem como será informado dos riscos e benefícios deste procedimento.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O paciente terá liberdade para não fazer parte do estudo, bem como desistir após ter dado consentimento para o estudo. Tal decisão não prejudicará a sua posição frente à necessidade de cirurgia.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Os dados do paciente serão sigilosos e sua identidade será preservada.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Todos os pacientes incluídos no estudo serão pacientes do Instituto do Coração – HCFMUSP e terão total assistência médica durante o estudo.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Os pacientes serão indenizados por eventuais danos relacionados à pesquisa de acordo com a legislação vigente.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador : Ricardo Henrique de Oliveira Braga Teixeira

Endereço comercial: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, nº 44, 2º andar, bloco II, sala 9

Telefone: 3069-5248

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 200 ____ .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

ANEXO 3: Características gerais dos pacientes

Paciente	idade (anos)	sexo	cor	RVP (W)	RVP (dynas.s.cm ⁻⁵)	BNP (pg/ml)	clearance creatinina (ml/min)	desfecho
P L C	24	F	Branca	8,2	656	150	80	vivo
G A P	46	F	Parda	16	1280	210	135	vivo
L I S	71	F	Parda	11,6	928	805	43	vivo
M R M	52	F	Parda	16	1280	280	80	óbito
M L V	52	F	Branca	16,1	1288	135	84	vivo
T K K	60	F	Branca	18,5	1480	121	80	vivo
M G S	56	F	Branca	20,3	1624	215	60	óbito
A R	65	M	Branca	17,2	1376	115	53	vivo
A M C	63	F	Branca	11,7	936	255	65	vivo
M A A S	59	F	Branca	8,82	705	138	85	vivo
O C	54	M	Branco	7,4	592	155	75	vivo
J R L P	37	M	Parda	13,7	1096	636	88	óbito
C J R	43	M	Branco	9,4	752	111	57	vivo
E E A	71	M	Branco	9,5	760	99	65	vivo
E L	34	F	Parda	4,8	384	21	85	vivo
M E R	49	F	Parda	10	800	91	134	vivo
A M R	46	F	Branca	20,4	1632	390	48	óbito
A L P	56	M	Branco	14,6	1168	520	65	vivo
G S O	65	M	Branco	11,9	952	468	57	vivo
L A S O	23	M	Branco	20,41	1632	650	82	vivo

W= Wood, RVP = resistência vascular pulmonar, BNP= peptídeo natriurético tipo B, pg/ml= picogramas por ml, ml/min= mililitro por minuto, em negrito = pacientes que completaram o estudo

ANEXO 4: Análise descritiva dos parâmetros hemodinâmicos pré tromboendarterectomia e pré-inalação óxido nítrico (N=20)

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
DC (l/min)	3,6	0,9	3,4	2,1	4,9
PAPS (mmHg)	96,1	22,1	95,0	55,0	135,0
PAPD (mmHg)	35,0	9,5	40,0	20,0	50,0
PAPM (mmHg)	59,2	13,5	62,0	35,0	80,0
PCP (mmHg)	16,3	6,4	15,0	8,0	30,0
RVP (W)	12,9	4,7	11,7	4,8	20,4
RVP (dynas.s.cm ⁵)	1032	376	936	384	1632

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar. W= Wood

ANEXO 5: Análise descritiva dos parâmetros hemodinâmicos pré- tromboendarterectomia e pós-inalação óxido nítrico (N=20)

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
DC (l/min)	3,4	0,8	3,4	2,1	4,8
PAPS (mmHg)	90,1	20,1	90,0	40,0	128,0
PAPD (mmHg)	34,7	12,5	30,0	18,0	70,0
PAPM (mmHg)	53,1	13,7	50,0	25,0	80,0
PCP (mmHg)	13,9	4,8	13,0	8,0	23,0
RVP (W)	12,8	5,1	15,0	3,5	20,3
RVP (dynas.s.cm ⁵)	1024	408	1200	280	1624

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar. W= Wood

ANEXO 6: Análise descritiva dos parâmetros hemodinâmicos pós-tromboendarterectomia e pré-inalação óxido nítrico (N=13).

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
DC (l/min)	5,4	1,1	5,4	3,4	6,8
PAPS (mmHg)	51,3	27,9	49,0	20,0	110,0
PAPD (mmHg)	19,8	12,3	18,0	7,0	50,0
PAPM (mmHg)	34,3	18,2	36,0	13,0	70,0
PCP (mmHg)	10,8	5,6	9,0	6,0	25,0
RVP (W)	4,8	4,2	3,7	1,0	16,1
RVP (dynas.s.cm ⁵)	384	336	296	80	1288

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar, W= wood.

ANEXO 7: Análise descritiva dos parâmetros hemodinâmicos pós-tromboendarterectomia e pós-inalação de óxido nítrico (N=13)

	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
DC (l/min)	4,9	1,0	5,1	3,2	6,7
PAPS (mmHg)	42,2	23,4	37,0	18,0	100,0
PAPD (mmHg)	14,9	7,2	14,0	7,0	30,0
PAPM (mmHg)	27,0	14,8	24,0	12,0	65,0
PCP (mmHg)	10,2	3,6	10,0	5,0	18,0
RVP (W)	3,9	3,5	2,9	1,1	17,2
RVP (dynas.s.cm ⁵)	312	280	232	88	1376

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar, W=wood.

ANEXO 8: Dados hemodinâmicos dos pacientes respondedores e não respondedores, pré-tromboendarterectomia, de acordo com o critério 1, e comparação estatística pelo teste de Mann-Whitney (U).

n=13	Não-respondedores n=7			Respondedores n=6			U	p
	média	DP	mediana	média	DP	Mediana		
Pré-NO								
DC	3,2	0,7	3,3	4,0	1,0	4,5	23,0	0,053
PAPS	94,3	17,6	89,0	102,3	28,5	109,0	37,0	0,395
PAPD	34,7	9,3	31,0	37,0	9,3	40,0	43,0	0,697
PAPM	58,3	12,4	56,5	61,3	14,7	70,0	40,5	0,560
PCP	14,5	6,2	15,0	15,8	7,6	15,0	43,0	0,698
RVP	14,2	4,5	14,9	12,1	4,9	11,7	36,5	0,375
Pós-NO								
DC	3,2	0,7	3,1	3,8	0,8	3,8	25,0	0,075
PAPS	93,5	15,3	89,0	87,3	25,8	95,0	47,5	0,969
PAPD	34,0	9,2	30,0	33,0	15,6	30,0	43,0	0,697
PAPM	57,3	12,2	57,5	45,9	11,2	49,0	28,0	0,122
PCP	12,8	4,4	11,5	13,3	6,1	12,0	46,5	0,907
RVP	14,8	3,9	15,8	9,8	4,5	9,2	18,0	0,021*

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar

ANEXO 9: Dados hemodinâmicos dos pacientes respondedores e não-respondedores, pós-tromboendarterectomia, de acordo com o critério 1, e comparação estatística pelo teste de Mann-Whitney (U).

N=13	Não-respondedores n=4			Respondedores n=9			U	p
	média	DP	mediana	média	DP	mediana		
Pré-NO								
DC	5,7	1,6	6,4	5,4	0,8	5,2	11,5	0,315
PAPS	61,0	39,2	56,0	46,0	20,5	49,0	14,5	0,589
PAPD	17,3	9,6	16,0	20,9	12,2	18,0	15,0	0,641
PAPM	36,8	24,3	32,0	32,3	14,1	36,0	17,5	0,938
PCP	10,0	3,8	9,0	11,4	6,5	9,0	18,0	1,000
RVP	6,0	6,9	3,5	3,9	1,9	3,5	17,0	0,877
Pós-NO								
DC	4,9	1,2	5,3	4,8	0,9	4,7	15,0	0,643
PAPS	51,8	34,9	42,5	35,9	14,3	37,0	13,0	0,440
PAPD	15,8	9,9	13,0	13,8	5,5	13,0	17,5	0,938
PAPM	33,3	22,5	27,5	22,8	7,7	24,0	14,0	0,537
PCP	8,5	1,3	8,5	11,1	4,1	11,0	10,5	0,245
RVP	6,3	7,4	3,4	2,6	0,9	2,2	13,0	0,440

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar

ANEXO 10: Dados hemodinâmicos dos pacientes respondedores e não respondedores, pré-tromboendarterectomia, de acordo com o critério 2, e comparação estatística pelo teste de Mann-Whitney (U).

	n=13 Não-respondedores n=11			Respondedores n=2			U	p
	média	DP	mediana	média	DP	mediana		
Pré-NO								
DC	3,4	0,9	3,4	4,6	0,1	4,6	3,0	0,058
PAPS	101,3	19,6	99,5	62,5	10,6	62,5	0,0	0,023*
PAPD	37,1	8,3	40,0	22,5	3,5	22,5	2,0	0,042*
PAPM	61,7	11,7	62,5	39,5	6,4	39,5	1,0	0,031*
PCP	15,4	6,9	15,0	11,5	2,1	11,5	12,5	0,486
RVP	14,1	4,2	14,2	6,1	1,8	6,1	0,0	0,023*
Pós-NO								
DC	3,4	0,8	3,3	3,6	0,3	3,6	12,5	0,487
PAPS	95,6	14,3	90,0	50,0	14,1	50,0	0,0	0,023*
PAPD	34,9	11,7	30,0	22,0	5,7	22,0	3,0	0,057
PAPM	55,3	10,6	52,0	29,5	6,4	29,5	0,0	0,023*
PCP	13,2	5,2	12,0	10,5	3,5	10,5	12,5	0,485
RVP	13,6	4,2	15,3	5,2	2,3	5,2	1,0	0,032*

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar

ANEXO 11: Dados hemodinâmicos dos pacientes respondedores e não-respondedores, pós-tromboendarterectomia, de acordo com o critério 2, e comparação estatística pelo teste de Mann-Whitney (U).

n=13	não-respondedores n=9			respondedores n=4				
Pré-NO	média	DP	mediana	média	DP	Mediana	U	p
DC	5,4	1,1	5,2	5,7	1,0	5,8	14,5	0,588
PAPS	45,0	29,9	38,0	63,3	13,4	62,0	8,0	0,122
PAPD	16,0	7,2	14,0	28,3	15,1	22,5	8,0	0,120
PAPM	29,1	17,5	24,0	44,0	10,8	39,5	4,5	0,037*
PCP	8,9	3,1	7,0	15,8	7,6	15,5	6,5	0,072
RVP	4,3	4,6	2,8	5,2	2,2	4,9	9,0	0,165
Pós-NO								
DC	4,6	0,9	4,7	5,4	0,9	5,2	11,5	0,315
PAPS	38,7	26,4	31,0	45,5	9,5	44,5	11,0	0,280
PAPD	13,1	7,2	11,0	17,3	5,3	15,5	8,0	0,122
PAPM	25,1	16,6	20,0	28,0	5,4	26,0	10,0	0,216
PCP	8,8	2,2	9,0	13,8	4,2	14,5	5,5	0,053
RVP	4,2	5,0	2,9	2,8	0,9	2,7	17,5	0,938

DC= débito cardíaco, PAPS= pressão sistólica de artéria pulmonar, PAPM= pressão de artéria pulmonar média, PAPD= pressão diastólica de artéria pulmonar, PCP= pressão de capilar pulmonar, RVP= resistência vascular pulmonar

ANEXO 12: Análise descritiva dos resultados do teste de seis minutos, pré e pós tromboendarterectomia.

N=13	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Pré tromboendarterectomia					
Distância (m)	378,4	96,7	360,0	214,0	529,0
Saturação inicial (%)	93,8	2,7	94,0	88,0	98,0
Saturação final (%)	86,1	5,8	86,0	79,0	95,0
Frequência cardíaca inicial (bpm)	85,1	17,8	86,0	50,0	107,0
Frequência cardíaca final (bpm)	122,1	14,6	120,0	100,0	140,0
Dispnéia	3,9	1,9	4,0	1,0	10,0
Fraqueza de MMII	1,5	1,1	1,0	0,0	5,0
Pós tromboendarterectomia					
Distância (m)	492,8	67,0	512,0	390,0	592,0
Saturação inicial (%)	95,2	1,1	96,0	93,0	96,0
Saturação final (%)	86,3	3,5	88,0	80,0	91,0
Frequência cardíaca inicial (bpm)	78,9	12,9	82,0	50,0	92,0
Frequência cardíaca final (bpm)	109,9	9,9	105,0	100,0	125,0
Dispnéia	1,8	0,4	2,0	1,0	2,0
Fraqueza de MMII	0,4	0,7	0,0	0,0	2,0

m= metro, bpm= batimentos por minuto, %= percentagem