



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Angie Paola Lagos Carvajal

**EFEITOS DA ADRENOMODULINA NO TRATAMENTO DA
HIPERTENSÃO PULMONAR INDUZIDA POR
MICROESFERAS EM OVINOS**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Alan Dias Junior

**Botucatu
2015**

Angie Paola Lagos Carvajal

**Efeitos da adrenomodulina no tratamento da
hipertensão pulmonar induzida por microesferas
em ovinos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Anestesiologia.

]

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Alan Dias Junior

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Carvajal, Angie Paola Lagos.

Efeitos da adrenomodulina no tratamento da hipertensão pulmonar induzida por microesferas em ovinos / Angie Paola Lagos Carvajal. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Francisco José Teixeira Neto

Coorientador: Carlos Alan Dias Junior

Capes: 40102130

1. Peptídeos microbianos. 2. Embolia pulmonar. 3. Hipertensão pulmonar. 4. Monitorização hemodinâmica. 5. Ovino.

Palavras-chave: adrenomedulina ; embolia pulmonar; hemodinâmica; hipertensão pulmonar.

"E assim, depois de muito esperar, num dia como outro qualquer, decidi triunfar...
Decidi não esperar as oportunidades e sim, eu mesma buscá-las.
Decidi ver cada problema como uma oportunidade de encontrar uma solução.
Decidi ver cada deserto como uma possibilidade de encontrar um oásis.
Decidi ver cada dia como uma nova oportunidade de ser feliz.
Naquele dia descobri que meu único rival não era mais que minhas próprias limitações e que enfrentá-las era a única e melhor forma de as superar.
Descobri que o amor é mais que um simples estado de enamoramento, o amor é uma filosofia de vida.
Aprendi que de nada serve ser luz se não iluminar o caminho dos demais.
Naquele dia, aprendi que os sonhos existem para tornarem-se realidade.
E desde aquele dia já não durmo para descansar... simplesmente durmo para sonhar."

Adaptação - Walt Disney

Dedicatória

Dedico esta conquista e cada uma das linhas aqui escritas, que são a representação gráfica do aprendizado, primeiramente ao meu Pai Celestial que abriu as portas do Brasil e traçou o destino para que hoje esta vitória fosse uma realidade. Aos meus Pais fonte de vida e inspiração, amor eterno e suporte incondicional, que com amor, valores, exemplo e esforço me ensinaram desde pequena a satisfação da conquista. Aos meus irmãos que são minha base de sustento, meus grandes amigos e conselheiros de todas as horas que com ações e amor profundo aproximaram os meus sonhos mais distantes ao meu presente. E ao meu namorado Ismael, meu doce amor, por ser meu melhor amigo, meu companheiro, meu suporte, minha fonte de sorrisos, o capitão do meu barco e o companheiro com quem o amor virou um estilo de vida.

A todos vocês dedico esta conquista e agradecerei eternamente por ser vento embaixo das minhas asas e por ter confiado naquele sonho que tive antes de ir embora do meu país. Muito obrigada de todo coração por terem acreditado em mim, por saber que conseguiria o que parecia impossível e por acompanhar minuto a minuto esta que, sem nenhuma dúvida, é uma das melhores histórias da minha vida!

MUCHAS GRACIAS!

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus amados pais, **Isabel Cristina Carvajal e José Vicente Lagos**, por serem vocês os grandes amores da minha vida, os protagonistas de todas minhas histórias, por sempre ter tomado a melhor escolha disponível para oferecer o melhor para seus filhos, inclusive mais longe das suas possibilidades. Suas batalhas pessoais e como casal, esforços, sacrifícios, amor imensurável e suas conquistas são um exemplo de vida que tem me mantido firme tanto nos ventos calmos, como nas adversidades. Nenhuma montanha poderia ser conquistada sem o suporte de quem sempre, sempre e sem importar a circunstância fará parte da tua eterna torcida, isso é família!!!.

Ao meu Orientador **Dr. Francisco Teixeira Neto**, exemplo de anesthesiologista e professor, do fundo do meu coração quero agradecer não só por você ter me orientado, mas principalmente por ter mudado minha vida. Quando cheguei ao Brasil na incerteza, você me aceitou como sua orientada, e me abriu novas possibilidades na anesthesiologia. Dois anos depois, aprendi com sua ampla experiência e decidi esta especialidade como caminho de vida. Muito obrigada Professor pela qualidade do ensino, pela preocupação com minha saúde, por compartilhar sua experiência, pelo aprendizado de alto nível, pela sua exigência e vocação, pelos momentos agradáveis durante a rotina, pela preocupação paternal pelos seus orientados, e pela grandeza do seu coração! O triunfo da minha residência também tem seu nome. Serei eternamente grata.

Ao meu mestre e amigo **Dr. Olimpo Oliver Espinosa** agradeço com muito carinho o ensino, apoio, incentivo, exemplo diário e conselhos desde meus primeiros anos na graduação, os quais foram fatores determinantes para que eu me sentisse envolvida na academia e motivada para ser professora. Sinto-me privilegiada por ter sido sua estudante e orientada, e por conhecer de perto seu coração generoso. Sempre terei admiração, carinho e respeito pela sua vocação, amor ao ensino e dedicação para transformar o mundo acadêmico na Colômbia. A conquista da minha residência tem talhado seu nome. Muito obrigada e que Deus o abençoe em suas lutas diárias.

Ao meu amor, melhor amigo e companheiro **Ismael Schegoscheski** agradeço por ter chegado à minha vida para colorir cada dia com as cores mais intensas, e iluminar meu sorriso desde que te conheci. Desejo poder recompensar tua incondicionalidade, apoio, suporte, detalhes e mostras de amor diário que fizeram de nossas responsabilidades um peso compartilhado. Aqui estamos novamente meu amor, comemorando mais uma conquista juntos. Obrigada meu anjo da guarda!

Aos meus preciosos irmãos, “**Babys y Gueguis**” duas estrelas brilhantes no firmamento que desde pequena admirei e que com o passar dos anos sua luz vem sendo cada dia mais resplandecente e inesgotável. Sempre iluminando meu caminho com seu amor, conselhos, escuta, alegria e ajuda incondicional, mesmo na distância. Suas famílias e companheiros têm

completado o mais lindo de vocês, e trouxeram as nossas vidas dois anjos de eterna inspi **Isabella e Valéria**. Para elas e por elas todo esforço deve continuar sendo feito.

Ao Professor **Dr. Carlos Alan Dias Junior** agradeço por ter me dado a oportunidade de trabalhar com este projeto de pesquisa e pela sua coorientação. Desde o início do mestrado você me motivou e acreditou no meu trabalho. Muito obrigada por ter estado ao meu lado, por apoiar minhas ideias, por sempre ter me dado ouvido e oferecer ajuda e soluções de forma incondicional. Seus méritos e sucesso acadêmico são um reflexo do seu amor pelo ensino, e da exigência acadêmica baseada no respeito, na escuta e no apoio aos estudantes. Deus abençoe sempre!

A minha amiga e companheira **Diana Becerra** agradeço o companheirismo, ajuda imprescindível, apoio, amizade e aprendizado ao longo destes dois anos. Foi uma alegria ter encontrado uma pessoa especial, cheia de valores, de ambição a superação e de perfeccionismo como você no caminho da pesquisa. Muito obrigada por ter dividido o peso da responsabilidade e por ter feito mais agradáveis os momentos de estudo. Deus abençoe você e todos os seus projetos de vida.

AGRADECIMENTOS

A **CAPES** pela bolsa de mestrado outorgada ao longo destes dois anos de estudo.

As minhas colegas **Miriely Diniz e Adriana Klein** agradeço pelas participações e ajuda nesta pesquisa. O apoio no trabalho e a divisão das tarefas durante os experimentos deixaram o ambiente mais agradável e facilitaram o trabalho para todos. Levarei comigo o melhor de vocês como pessoas e profissionais.

Ao **Professor Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna** agradeço pelo aprendizado, apoio e qualidade de ensino. Você representa um grande exemplo como veterinário, professor, anestesiológista e pessoa. Estarei eternamente grata por ter apoiado meus sonhos quando mais precisei. A conquista da minha residência também tem seu nome.

Aos Professores Dr. Paulo do Nascimento Junior, Dr. José Reinaldo Cerqueira Braz e Dra. Yara Marcondes Machado Castiglia, agradeço por ter apoiado meu processo acadêmico, por me apoiar e ter permitido acompanhar suas aulas de anestesiologia e a parte prática no Hospital Das Clínicas da Faculdade de Medicina da UNESP. Foi uma honra acompanhar de perto seu trabalho, e me orgulho de ter conhecido pessoas tão humanas e preparadas quanto vocês.

Muito obrigada a toda **equipe profissional da anestesiologia da Faculdade de Veterinária e Zootecnia da UNESP de Botucatu**, uma escola maravilhosa de anestesiologia e centro de pesquisa do Brasil. *Natache Garofalo, Esperta, Sujona, Miriely, Nadia, Lidia, Diani, Nata, Thalita, Beth, Carol, Mariana*: foi uma satisfação ter trabalhado com pessoas tão preparadas e especiais quanto vocês, que sempre mantiveram um sorriso, uma palavra ou um conselho para compartilhar.

A minha colega e amiga **Lidia Matsubara** agradeço por sempre ter sido uma pessoa maravilhosa disposta a ajudar, escutar apoiar e pela amizade sincera.

A **Nadia Crosignani** agradeço do fundo do meu coração pelo grão ajuda que você me ofereceu quando mais precisei. A minha história em Botucatu começou ao seu lado e estarei sempre grata por isso.

A **Adriana Fernandes e Rafaela Cardoso** por serem umas das pessoas mais especiais que conheci, cheias de valores, de carinho, de grandes metas, de alegria e suporte que fizeram dos nossos momentos em Botucatu, realmente inesquecíveis. As levarei sempre no meu coração amigas de todas as horas.

A **Tatiane, Neli e “Martica”** por serem pessoas prestativas e sempre dispostas a dar o melhor de vocês para quem precisa.

E finalmente, agradeço a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram com esta pesquisa.

Epígrafe

“ As oportunidades são para quem sabe reconhecê-las. ”

-Anônimo-

Resumo / Abstract

Resumo

LAGOS, A. C. Efeitos da adrenomedulina no tratamento da hipertensão pulmonar induzida por microesferas em ovinos. 2015. 86 pages. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2015.

A vasoconstrição pulmonar é responsável por grande parte dos distúrbios hemodinâmicos encontrados na embolia pulmonar aguda (EPA). A adrenomedulina, devido a sua ação vasodilatadora pulmonar e inotrópica positiva, poderia minimizar a hipertensão pulmonar e otimizar o índice cardíaco (IC) em indivíduos acometidos pela EPA. Objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos e respiratórios da adrenomedulina em um modelo de EPA induzida por microesferas em ovinos.

Sob anestesia com cetamina/midazolam, mensuraram-se variáveis hemodinâmicas e respiratórias em ovelhas não embolizadas tratadas com solução salina fisiológica intravenosa (IV) (Controle) e em ovelhas com EPA induzida pela injeção IV de microesferas de silicone (500 mg), tratadas pela via IV com solução fisiológica (Emb) ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min) (Emb+ADM) durante 30 min (n = 8 por grupo). As concentrações plasmáticas de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) foram determinadas por ensaio imunoenzimático.

Comparado aos valores obtidos 30 min após da indução da EPA, a ADM diminuiu significativamente ($P < 0,05$) o índice de resistência vascular pulmonar em 26% e aumentou significativamente o IC em 28%, sem alterar a pressão média da artéria pulmonar. A adrenomedulina reduziu significativamente a pressão arterial média e o índice de resistência vascular sistêmica em 24% e 40%, respectivamente. Embora a concentração de AMPc tenha se elevado significativamente com a adrenomedulina ($P < 0,05$), os níveis de GMPc permaneceram inalterados.

A adrenomedulina induz vasodilatação pulmonar e sistêmica na EPA induzida por microesferas em ovelhas. No entanto, o efeito anti-hipertensivo pulmonar da adrenomedulina foi prevenido pelo incremento do IC. A adrenomedulina IV deve ser empregada com cautela para o tratamento da hipertensão pulmonar secundária à EPA devido ao seu impacto sobre a circulação sistêmica.

Palavras chave: adrenomedulina, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar.

Abstract

LAGOS, A. C. Effects of adrenomedullin treatment for pulmonary hypertension induced by microspheres in sheep. 2015. 86 folhas. Thesis (Master in Anesthesiology) – School of Medicine, São Paulo State University, Botucatu, 2015.

Accumulating evidence suggests that pulmonary vasoconstriction drives many of the haemodynamic disorders found in acute pulmonary embolism (APE). Because adrenomedullin induces pulmonary vasodilation and increases myocardial inotropism, the use of this peptide could minimize the pulmonary hypertension secondary to APE and improve cardiac output. This study examined the effects of adrenomedullin in a sheep model of APE.

Under ketamine/midazolam anaesthesia, variables were recorded in non-embolized sheep treated with physiological saline (Control) and in sheep with APE induced by intravenous injection of microspheres (500 mg) treated with either intravenous physiological saline (Emb) or adrenomedullin (50 ng/kg/min) (Emb+Adm) for 30 min ($n = 8$ per group). Plasma concentrations of cyclic adenosine (cAMP) and guanosine monophosphate (cGMP) were determined by enzyme immunoassay.

Compared to values recorded 30 min after induction of APE, adrenomedullin significantly ($P < 0.05$) decreased pulmonary vascular resistance index by 26% and significantly increased cardiac index by 28% with no impact on mean pulmonary artery pressure. Adrenomedullin significantly lowered systemic mean arterial pressure and systemic vascular resistance index by 24% and 40%, respectively. While significant increases in cAMP concentrations were observed with adrenomedullin ($P < 0.05$), cGMP levels were unaltered.

Adrenomedullin induces systemic and pulmonary vasodilation in a microsphere model of APE. However, an anti-hypertensive effect of adrenomedullin on the pulmonary circulation may be offset by increased CI. These findings suggest that intravenous adrenomedullin should be used cautiously for treating pulmonary hypertension because of a significant impact on systemic circulation.

Keywords: adrenomedullin, pulmonary embolism, pulmonary hypertension

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AMPc	monofosfato cíclico de adenosina
CRLR	receptor semelhante ao receptor de calcitonina
DC	débito cardíaco
Emb	grupo embolia
EPA	embolia pulmonar aguda
ETCO₂	pressão parcial de gás carbônico no final da expiração
Emb+Adm	grupo adrenomedulina
E₁₅	15 minutos após a embolização pulmonar
E₃₀	30 minutos após a embolização pulmonar
FC	frequência cardíaca
FiO₂	fração inspirada de oxigênio
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
IC	índice cardíaco
IV	intravenoso
IRVP	índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	índice de resistência vascular sistêmica
MMPs	metaloproteinases de matriz
PaCO₂	pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PAM	pressão arterial média
PaO₂	pressão parcial de oxigênio arterial
PMAP	pressão média da artéria pulmonar
POAP	pressão de oclusão da artéria pulmonar
PT₁₅	15 minutos pós-tratamento
PT₃₀	30 minutos pós-tratamento
PVC	pressão venosa central
PvO₂	pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto
P(a-ET)CO₂	gradiente entre a pressão parcial de dióxido de carbono arterial e expirado
P(A-a)O₂	gradiente entre a pressão parcial de oxigênio alveolar e arterial
Qs/Qt	mistura venosa ou fração de “shunt”
RAMP	receptor de proteína modificadora de atividade

RVP	resistência vascular pulmonar
RVS	resistência vascular sistêmica
SvO₂	saturação de oxigênio no sangue venoso misto
T₁₅	15 minutos após início do tratamento
T₃₀	30 minutos após início do tratamento
V/Q	relação ventilação/perfusão
VD	ventrículo direito
VM	volume minuto

Sumário / Lista de Figuras / Tabelas

SUMÁRIO

Resumo	9
Abstract	10
Lista de abreviaturas e símbolos	11
Lista de tabelas	16
Lista de figuras	17
1. Introdução	19
2. Revisão de literatura	21
2.1 Caraterísticas da circulação pulmonar	21
2.2 Embolia pulmonar aguda	23
2.3 Epidemiologia clínica da embolia pulmonar aguda na medicina humana e veterinária	24
2.4 Distúrbio hemodinâmico na embolia pulmonar aguda	25
2.5 Alterações das trocas gasosas na embolia pulmonar aguda ...	29
2.6 Adrenomedulina	30
3. Justificativa e objetivos	34
4. Materiais e métodos	37
4.1 Animais	37
4.2 Anestesia	37
4.3 Preparo dos animais	38
4.4 Análise bioquímica	39
4.5 Desenho experimental	40
4.6 Análise estatística	41

5. Resultados	44
5.1 Parâmetros hemodinâmicos	44
5.2 Parâmetros respiratórios	47
5.3 Concentrações plasmáticas de AMPc e GMPc	51
6. Discussão	53
7. Conclusões	60
8. Referências	62
Apêndice	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Média dos valores individuais do pH arterial e volume minuto	50
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama do distúrbio hemodinâmico na EPA	28
Figura 2. Momentos de coleta de parâmetros com relação às intervenções e tratamentos experimentais	41
Figura 3. Variáveis hemodinâmicas	46
Figura 4. Variáveis respiratórias	49
Figura 5. Concentrações plasmáticas de AMPc e GMPc	51

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

A obstrução dos vasos sanguíneos pulmonares observada durante a embolia pulmonar aguda (EPA) causa elevação repentina da resistência vascular pulmonar (RVP) com o consequente desenvolvimento de hipertensão pulmonar. (1) O aumento abrupto da pós-carga do ventrículo direito (VD) pode causar insuficiência cardíaca direita, a qual está relacionada com a elevada mortalidade após o início da doença. (2; 3) As abordagens terapêuticas da EPA incluem a administração de fibrinolíticos, anticoagulantes, embolectomia cirúrgica e, nas formas graves, ventilação mecânica com altas concentrações de oxigênio inspirado, vasodilatação pulmonar seletiva e terapia de suporte hemodinâmico. (4; 5)

A adrenomedulina é um hormônio peptídeo multifuncional que possui abundantes sítios de ligação no leito vascular pulmonar (6) e miocárdio ventricular, (7) os quais são responsáveis pela dilatação dos vasos pulmonares e aumento do inotropismo, (8) respectivamente. de adenosina. Estes efeitos podem ocorrer através de mecanismos dependentes do aumento do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) ou monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). (9; 10)

A administração de adrenomedulina exógena reduz o tônus vascular pulmonar em humanos e em ovinos com hipertensão pulmonar secundária a endotoxemia. (11; 12) Entretanto, não se sabe até a presente data se este peptídeo poderia atenuar a hipertensão pulmonar induzida pela embolia pulmonar, ou se este possível efeito seria associado com elevações do AMPc e/ou GMPc.

Através de um modelo de microembolização pulmonar aguda cuja hipertensão arterial pulmonar mantém-se estável por várias horas, (13; 14) o presente trabalho objetivou avaliar os efeitos hemodinâmicos e respiratórios da infusão contínua de adrenomedulina durante a hipertensão pulmonar induzida pela EPA. Também foram determinadas as concentrações plasmáticas de AMPc e GMPc visando fundamentar bioquimicamente os efeitos hemodinâmicos observados.

2. Revisão de literatura

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Características da circulação pulmonar

Com o surgimento de animais homeotérmicos no curso da evolução das espécies, a circulação pulmonar foi completamente separada da circulação sistêmica, visando adaptação à maior demanda metabólica de oxigênio em espécies homeotérmicas, a qual é cerca dez vezes maior que a observada em animais pecilotérmicos (sangue frio). (15)

Embora os fluxos sanguíneos na circulação pulmonar e sistêmica sejam aproximadamente iguais, a pressão da artéria pulmonar representa apenas um sexto da pressão arterial sistêmica. (15) A explicação para este gradiente de pressão reside no fato da RVP ser substancialmente menor que a resistência vascular sistêmica (RVS). (16)

A RVS é determinada pelas arteríolas, enquanto que na circulação pulmonar, a resistência é compartilhada quase de forma equitativa entre arteríolas, vênulas e capilares. (15) No pulmão, as arteríolas pulmonares, devido a sua camada muscular, respondem a estímulos gasosos, neurais e humorais. (16) Diferentemente da circulação sistêmica onde os capilares não possuem nenhum papel de modulação da resistência vascular, os capilares pulmonares, devido ao seu íntimo contato com os alvéolos, contribuem de forma efetiva para aumentos na resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar através das mudanças nas pressões alveolares. (15; 17) Desta forma, os capilares pulmonares cumprem um papel ativo no controle da resistência vascular e na distribuição do fluxo pulmonar. (15; 17; 18)

A grande capacidade de reserva do pulmão lhe confere a possibilidade de incrementar em até quatro vezes o seu fluxo sanguíneo ao custo de elevações discretas na pressão arterial pulmonar. (15-17) A acomodação de elevações no DC é consequência do recrutamento passivo de vasos sanguíneos não perfundidos, assim como a acomodação de um maior fluxo de sangue para o interior dos vasos já distendidos, o que permite a distribuição homogênea do DC, mantendo-se a pressão pulmonar estável. (15) Desta forma previne-se o aumento do trabalho do VD, uma vez que os incrementos no DC são associados à diminuição da RVP. (15; 17)

A relação entre o fluxo de entrada e saída do sangue nos pulmões não é exatamente igual devido à circulação colateral nos pulmões e miocárdio (anastomoses bronco-pulmonares e vasos tebesianos, respectivamente). Esta circulação colateral contribui com a mistura do sangue venoso desoxigenado com o sangue oxigenado no lado esquerdo do coração. (15) Entretanto, este tipo de mistura venosa é menor que 5% do DC em condições fisiológicas, e resulta em efeito insignificante sobre a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2). (15)

A vasoconstrição pulmonar hipóxica é um mecanismo protetor exclusivo dos vasos sanguíneos pulmonares. Este fenômeno desvia o fluxo sanguíneo através da intensa vasoconstrição em áreas com baixa pressão parcial oxigênio alveolar, redirecionando o fluxo sanguíneo para alvéolos bem ventilados. (19) Esse reflexo hiperagudo é altamente eficiente, e nos casos de hipoxemia generalizada no pulmão pode gerar significativos incrementos da pressão da artéria pulmonar, agravando estados de hipertensão pulmonar. (20) A vasoconstrição pulmonar hipóxica reduz a perfusão de alvéolos que não participam da troca gasosa, (15-18) sendo uma reposta vantajosa após a hipóxia local, porém desvantajosa nos casos de hipóxia generalizada. (15; 17; 21)

A distribuição do fluxo sanguíneo no pulmão é dependente da gravidade, a qual determina diferenças na pressão hidrostática no interior dos vasos sanguíneos, e da distribuição da resistência vascular pulmonar quase equitativa entre arteríolas, vênulas e capilares ao interior do parênquima pulmonar. (15; 17) Estas características representam o controle passivo da distribuição do DC gerado pelo VD nas diferentes regiões pulmão. (15; 17) Nas porções mais inferiores ou dependentes do pulmão são submetidas a uma força maior da gravidade. Nesta região o fluxo sanguíneo é contínuo devido a pressão hidrostática no interior das arteríolas e vênulas ser maior que a pressão alveolar (Zona III de West). (15; 18; 22) Nas regiões intermediárias dos pulmões, a pressão hidrostática arterial é maior que a pressão alveolar, enquanto que a pressão hidrostática nas vênulas é inferior à pressão alveolar. Estes gradientes de pressão produzem uma zona de fluxo sanguíneo intermitente. (Zona II de West). (18; 22) Por fim, nas regiões superiores dos pulmões (regiões não dependentes), a pressão hidrostática nas arteríolas e vênulas é menor que a pressão alveolar, o que resulta em perfusão reduzida nestas áreas (Zona I de West). (18) A ausência completa de perfusão em alvéolos ventilados é denominada espaço morto alveolar. (23)

2.2. Embolia Pulmonar Aguda

Na EPA observa-se a obstrução mecânica do fluxo sanguíneo pulmonar gerado por um ou vários êmbolos no interior dos vasos sanguíneos pulmonares. (24; 25) Os êmbolos podem se originar de tecidos, agregados celulares, gordura, parasitas, cabelo, bactérias ou coágulos sanguíneos, entre outros. (24) No entanto, os coágulos se constituem na causa mais frequente da EPA na medicina humana. (26) A embolia pulmonar é uma doença relativamente comum e tratável, porém é uma enfermidade potencialmente letal que representa a terceira causa de morte associada ao sistema cardiovascular em humanos. (24; 25; 27)

A trombose venosa profunda é a principal causa de EPA em medicina humana, podendo estar implicada como agente causal principal em até 70% dos pacientes acometidos por esta patologia. (25-27) A trombose venosa profunda ocorre com maior frequência nas veias ilíacas, femorais profundas e poplíteas. (26; 28) A formação de trombos, que pode ocorrer em qualquer parte do corpo, foi associada a múltiplos fatores de risco sumarizados na tríade de Virchow: 1) estase venosa, 2) hipercoagulabilidade e 3) injúria da parede do vaso sanguíneo. (25) Os coágulos formados nestes vasos podem entrar na circulação sistêmica e causar graus variados de obstrução da rede arterial pulmonar.

A EPA pode rapidamente progredir para a morte em casos graves. Muito embora na última década as técnicas de diagnóstico tenham sido aperfeiçoadas com protocolos de diagnóstico específicos, (25) a dificuldade no diagnóstico da EPA antes da sua progressão para a morte e/ou estágio avançado deve-se a sua apresentação clínica inespecífica, muitas vezes associada a sinais dissimulados ou sugestivos. (25; 28)

A EPA pode ser classificada de acordo com sua duração (aguda e crônica), segundo a porcentagem de vasos sanguíneos pulmonares obstruídos (mais ou menos que 50% dos vasos obstruídos), ou segundo o grau de instabilidade hemodinâmica (EPA grave ou moderada). (2; 24; 28) A EPA grave ou de alto risco, ocorre quando há colapso cardiocirculatório evidente (hipotensão sistêmica e outros sinais de choque circulatório) devido à obstrução de, pelo menos, 50% dos vasos sanguíneos pulmonares; enquanto que a EPA moderada é caracterizada apenas por alterações funcionais cardíacas detectáveis ao ultrassom. (24; 26)

O pilar do tratamento da EPA consiste na remoção da obstrução mecânica dos vasos sanguíneos pulmonares com o emprego de terapia fibrinolítica ou antitrombótica que inclui a administração de estreptoquinase, uroquinase, ou ativador do plasminogênio tissular recombinante, e/ou a administração de anticoagulantes como heparina fracionada ou heparina de baixo peso molecular, entre outros. (24; 29) O emprego de anticoagulantes não tem apenas finalidade terapêutica, mas também profilática, uma vez que previne a progressão de processos trombóticos ou recidivas de novos quadros de EPA que poderiam chegar a ser fatais. (29) De forma direta a EPA pode ser tratada mediante a remoção cirúrgica dos trombos (embolectomia) ou através de técnicas com cateteres vasculares. (25; 26), Nas formas graves da EPA, também são benéficas a ventilação mecânica com fração de oxigênio inspirado (FiO_2) elevada associada a terapia de suporte hemodinâmico e vasodilatação pulmonar seletiva. (4; 5)

2.3. Epidemiologia clínica da EPA na medicina humana e veterinária

A EPA é uma doença de elevada prevalência no ambiente hospitalar, (28) principalmente em pessoas da terceira idade devido à relação desta população com outras comorbidades. (26) Esta doença foi catalogada como a terceira causa de morte dos pacientes hospitalizados nos Estados Unidos, (25; 30; 31) com uma incidência superior a um indivíduo para cada mil pacientes hospitalizados no ano de 2003 e o registro de 300 a 650 mil mortes anuais durante o ano de 2012. (30; 32) No entanto, devido à dificuldade no diagnóstico, poucos registros de necropsias, certificados de óbito imprecisos, mortes assintomáticas e subdiagnóstico da enfermidade, a mortalidade e a incidência global da doença na população humana é desconhecida. (26) Estimava-se que apenas 30% dos pacientes com EPA eram corretamente diagnosticados nos Estados Unidos no início da década atual. (25) A falha no diagnóstico da EPA pode ser constatada nas necropsias de casos de morte por causa desconhecida onde, de forma surpreendente, 70 a 80% das mortes foram associadas à embolia pulmonar. (25)

A forma grave da EPA, caracterizada pela instabilidade hemodinâmica e sintomas de choque, pode resultar em mortalidade de até 70% dos pacientes ao longo das primeiras horas da doença. (2; 31) Muito embora a instabilidade hemodinâmica seja um sinal de alerta para a rápida e efetiva intervenção terapêutica

visando reduzir a mortalidade, até 20% dos pacientes assintomáticos podem apresentar morte súbita devido a embolia pulmonar. (2; 33; 34)

No decorrer da última década, avanços significativos nos métodos diagnósticos e profiláticos têm diminuído os casos fatais. (33) Porém, a mortalidade em casos de EPA grave continua sendo elevada, mesmo com o diagnóstico e a terapia fibrinolítica rapidamente instaurada. (2; 34) Devido às elevadas taxas de mortalidade, a EPA na sua forma grave continua representando um grande desafio clínico na medicina de emergência, (25) havendo a necessidade de novas terapias que visem estabilizar o quadro hemodinâmico agudo da doença, enquanto é instaurada a terapia fibrinolítica contra a obstrução mecânica dos vasos pulmonares.

Na medicina veterinária se desconhece a incidência e mortalidade da embolia pulmonar em cães e gatos. (24) Embora seja aparente que a incidência da enfermidade seja baixa na medicina veterinária devido ao número reduzido de casos relatados na literatura, é possível que os poucos casos conhecidos sejam uma consequência do subdiagnóstico da EPA na veterinária. (24) Nos dois estudos retrospectivos pós-morte em cães e gatos, (35; 36) observou-se em cães uma prevalência de embolia pulmonar à necropsia de apenas 0,9% ao longo de 10 anos, enquanto que a prevalência em gatos foi ainda menor (0,06% durante 24 anos). (35; 36) Entretanto, é provável que estes números representem um subdiagnóstico da enfermidade ao menos em cães, uma vez que nesta espécie mais de 50% dos trombos sofrem lise nas primeiras 3 horas após a morte devido à maior secreção e atividade do ativador do plasminogênio, além da maior atividade de lise das plaquetas. (37)

2.4. Distúrbio hemodinâmico da embolia pulmonar aguda

A condição hemodinâmica do paciente com EPA é o principal fator determinante do prognóstico em curto prazo, (29) uma vez que a hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg) e/ou a disfunção ventricular são fatores fortemente associados com a mortalidade dos pacientes ao longo das primeiras horas do início da enfermidade. (2; 38; 39)

A magnitude da instabilidade hemodinâmica secundária à EPA dependerá do tamanho e do número de êmbolos localizados nos vasos sanguíneos pulmonares, (29; 33) da extensão da obstrução da rede arterial pulmonar, (26; 33)

da reserva cardíaca e da condição cardiovascular pré-existente no paciente, assim como da magnitude da reposta neuro-humoral desencadeada a partir dos êmbolos no interior da vasculatura pulmonar. (2; 25; 28; 32)

Quando a obstrução mecânica acontece em mais de 50% da vasculatura pulmonar, o desarranjo cardiopulmonar leva a uma instabilidade hemodinâmica crítica. (26) Porém, a obstrução mecânica isoladamente não pode explicar a gravidade do incremento da pressão da artéria pulmonar observado na EPA. (1) A influência de mediadores vasoativos sobre a severidade da hipertensão pulmonar decorrente da EPA começou a ser estabelecida a partir de estudos realizados na década de 50. (40) Atualmente, reconhece-se que os estímulos neurais e humorais são importantes determinantes da gravidade da hipertensão pulmonar e da instabilidade hemodinâmica na fisiopatologia da EPA. (1; 4) De igual maneira, sabe-se que a hipóxia local e a hipoxemia gerada a partir da EPA podem desencadear a potente reposta de vasoconstrição pulmonar hipóxica. (32)

Segundo a literatura, a embolia pulmonar pode desencadear vasoconstrição pulmonar generalizada de origem neurogênica possivelmente através de vias simpáticas eferentes, porém tal reposta ainda não é bem esclarecida. (1; 41) Da mesma forma, uma vez que o trombo oclui a vasculatura pulmonar, são desencadeados uma série complexa de eventos mecânicos, celulares e moleculares que aumentam as concentrações de mediadores vasoconstritores e diminuem a concentração de importantes vasodilatadores pulmonares. (4) Nesta reposta complexa, as plaquetas cumprem um papel determinante logo após da sua ativação e agregação na superfície do êmbolo de origem sanguínea (trombo), favorecendo a formação de trombos adicionais e a vasoconstrição local secundária a liberação da serotonina (5-hidroxitriptamina), liberada a partir dos grânulos das plaquetas ativadas. (4; 42) De forma similar, a ativação das plaquetas gera o aumento do tromboxano A₂, o qual perpetua e incrementa a reposta vasoconstritora e estimula a produção de serotonina pelas plaquetas. (1)

A vasoconstrição de origem humoral na EPA é causada pela soma de uma série complexa de eventos bioquímicos que envolvem a liberação de substâncias vasoconstritoras e inibição de mediadores vasodilatadores pulmonares. (1; 4) Dentre os mecanismos responsáveis pela vasoconstrição de origem humoral na EPA, se destacam: 1) Aumento na atividade da trombina no interior do trombo resultando em estimulação direta da musculatura lisa vascular pulmonar e

estimulação indireta através do incremento da produção de prostanóides, e aumento da atividade dos neutrófilos (1; 41; 43) 2) Disrupção do endotélio secundária a hipertensão pulmonar resultando em efeito vasoconstritor e procoagulante. (1; 3; 4) Liberação do vasoconstritor endotelina-1 a partir de uma variedade de estímulos químicos induzidos pela embolização. 4) Inibição da liberação de óxido nítrico por fatores como a hipóxia e a liberação de radicais livres. (2; 4; 32)

A obstrução mecânica gerada pelo êmbolo associada à reposta neuro-humoral descrita anteriormente, causa incrementos da pressão da artéria pulmonar e da RVP que conduzem a um aumento significativo da pós-carga ventricular direita como ilustrado na Figura 1. (2) Devido à maior resistência ao fluxo sanguíneo pulmonar, ocorre elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar, com dilatação e aumento do trabalho pressórico do VD objetivando manter o DC na presença da hipertensão pulmonar. (26; 33; 44) O aumento do volume ventricular direito, secundário a elevação do trabalho pressórico do VD, ocasiona insuficiência da válvula tricúspide e consequente regurgitação do ventrículo para o átrio direito, e por fim, pode gerar restrição pericárdica em casos avançados de dilatação ventricular. (32) Os aumentos excessivos do trabalho pressórico do VD podem resultar em um abaulamento / desvio do septo interventricular em direção ao ventrículo esquerdo, contribuindo para a redução do volume ventricular esquerdo (pré-carga) no final da diástole com consequente redução do volume sistólico e do DC, que em pouco tempo pode conduzir a um quadro hipotensivo sistêmico (pressão arterial sistólica < 90 mmHg). (39; 32; 33) A presença de hipotensão sistêmica é um preditor de elevada mortalidade na EPA. (38) A hipotensão pode tornar mais grave a disfunção cardíaca na EPA por causar reduções na pressão de perfusão coronariana, (26) e na oferta de oxigênio para o miocárdio e para outros tecidos vitais. (32) O surgimento de áreas isquêmicas difusas no miocárdio nas formas graves da EPA é atribuído à diminuição da oferta e ao aumento da demanda de oxigênio, fatores ocasionados pela redução da pressão de perfusão coronariana e pelo aumento do trabalho ventricular direito, respectivamente. (26; 33; 44)

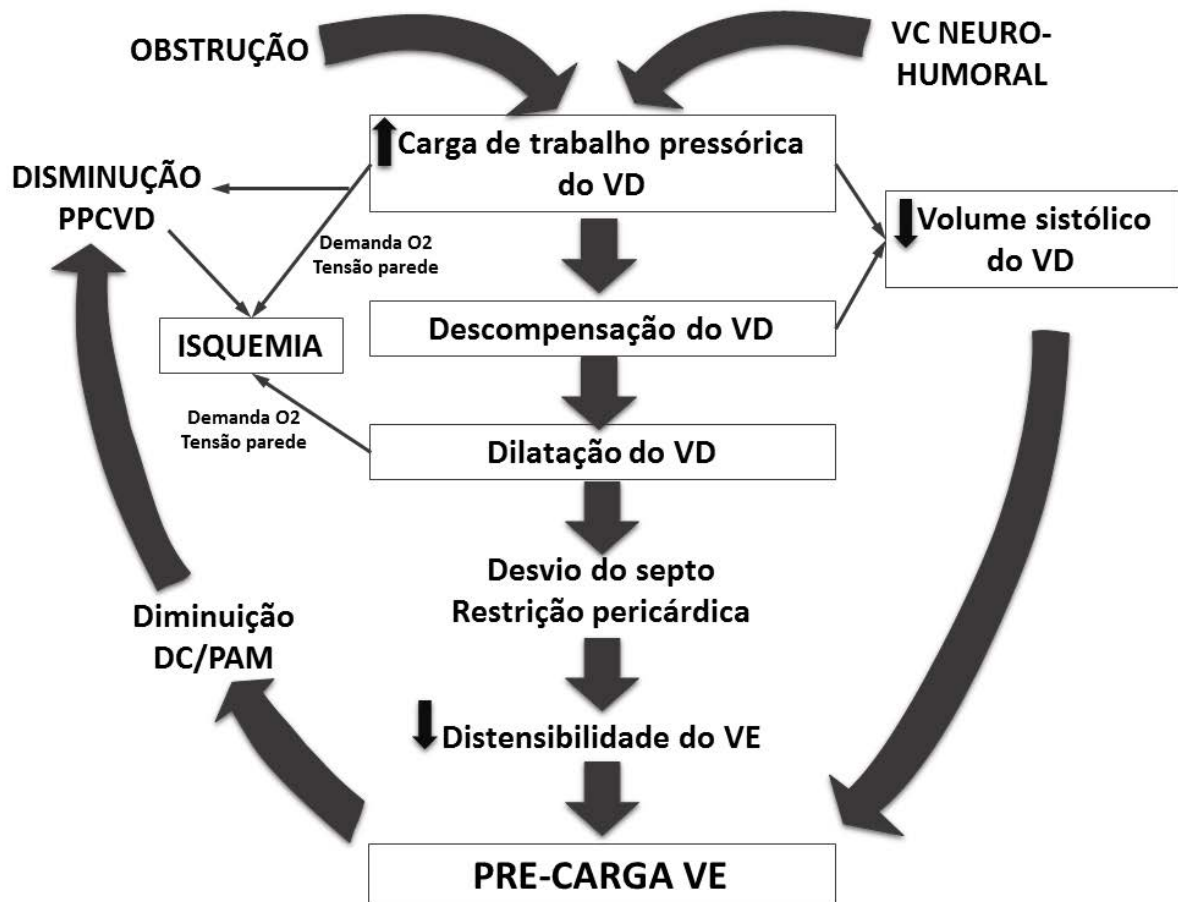


Figura 1. Diagrama do distúrbio hemodinâmico na EPA. A obstrução vascular associada à vasoconstrição neuro-humoral desencadeiam alterações hemodinâmicas que prejudicam a função de ambos ventrículos, culminando na forma grave em redução do DC e hipotensão sistêmica.

VC = Vasoconstrição, VD = Ventrículo direito, VE = Ventrículo esquerdo, DC = Débito cardíaco, PPCVD = Pressão de perfusão coronariana do ventrículo direito. Adaptado de Chest 2002; 121: 877-905 (2)

A espessura relativamente reduzida da parede ventricular direita é atribuída ao pequeno trabalho pressórico necessário para a ejeção de sangue na circulação pulmonar, a qual oferece baixa resistência ao fluxo sanguíneo. (26; 32) Devido a elevação súbita da pós-carga ventricular direita, o desenvolvimento da hipertrofia ventricular excêntrica do VD face ao aumento da pós-carga é limitado na EPA. (41) Deste modo, ao longo de poucas horas devido à sobrecarga ventricular, à reduzida oferta de oxigênio e baixa pressão de perfusão coronariana com áreas isquêmicas na parede ventricular direita, o coração desenvolve insuficiência cardíaca direita. (26; 31; 32)

2.5. Alterações das trocas gasosas na embolia pulmonar aguda

O aumento do espaço morto fisiológico é uma das mais importantes alterações respiratórias encontradas nos pacientes com EPA. (45) Tendo-se em vista que o espaço morto anatômico é relativamente constante, o aumento do espaço morto fisiológico é um indicativo do aumento do espaço morto alveolar, (46) o qual representa a porção do ar inspirado que não participa das trocas gasosas devido à ausência de fluxo sanguíneo capilar para alvéolos ventilados [relação ventilação/perfusão (V/Q) = infinito]. (23; 46; 47) O aumento do espaço morto alveolar ocasiona elevação do gradiente entre a pressão parcial de dióxido de carbono (CO_2) arterial e expirado [$P(a-ET)CO_2$] na EPA. Apesar da eliminação do CO_2 ser prejudicada nesta situação, pacientes com EPA frequentemente apresentam hipocapnia [pressão parcial de CO_2 arterial ($PaCO_2$) < 35 mmHg] devido à resposta hiperventilatória nas unidades alveolares funcionais. (48) A hipercapnia ($PaCO_2$ > 45 mmHg), entretanto, pode eventualmente ocorrer em casos extremamente graves de EPA. (32)

O aumento dos valores de $P(a-ET)CO_2$ pode ser uma ferramenta útil no reconhecimento da EPA. (49; 50) Tendo-se em vista que a elevação deste gradiente ocorre devido à diminuição abrupta da pressão parcial de CO_2 expirado ($ETCO_2$) imediatamente após a instauração da EPA, a avaliação dos valores de $ETCO_2$ através da capnografia é um importante método não invasivo de monitoração visando a detecção precoce da enfermidade em pacientes hospitalizados. (50)

A ligadura de uma das artérias pulmonares de forma experimental reduz a ventilação para os lobos pulmonares irrigados pela artéria obstruída. (45; 51) Estes resultados, associados a outros estudos demonstrando que a embolização induzida por coágulos autólogos reduziu a ventilação para as regiões pulmonares nas quais o fluxo sanguíneo foi parcial/totalmente obstruído, sugerem a presença de um reflexo compensatório denominado vasoconstrição hipocápnica na EPA. (45) A vasoconstrição hipocápnica objetiva evitar o desperdício da ventilação para áreas não perfundidas (embolizadas), redistribuindo o volume corrente para regiões pulmonares que continuam recebendo o fluxo sanguíneo e que, portanto, continuam participando das trocas gasosas. (45; 52; 53)

Muito embora a vasoconstrição hipocápnica possa auxiliar na manutenção das trocas gasosas pulmonares, a oxigenação do sangue arterial ainda

pode se encontrar comprometida em pacientes com EPA. (53) A hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$) pode ser atribuída a inúmeros fatores, incluindo: 1) hipoventilação alveolar; 2) inibição da difusão pela barreira alvéolo-capilar; 3) áreas com relação V/Q reduzida (alvéolos menos ventilados que perfundidos); 4) “shunts” intrapulmonares (regiões pulmonares não ventiladas porém perfundidas em função de atelectasia, edema alveolar, consolidação/fibrose pulmonar) ou extrapulmonares (defeitos anatômicos intracardíacos prevenindo o contato do sangue venoso com alvéolos ventilados); 5) pressão venosa de O_2 no sangue venoso misto (PvO_2) reduzida. (48; 54) A gravidade do comprometimento da oxigenação do sangue arterial está associada ao tipo e número de êmbolos, assim como à condição cardiopulmonar pré-existente no paciente. (53)

A origem fisiopatológica do “shunt” intrapulmonar (sangue que passa pelos pulmões sem ser oxigenado) na EPA parece estar relacionada com a formação de áreas atelectásicas, edema alveolar, infarto pulmonar, presença de infiltrados alveolares, hemorragia alveolar ou como consequência da perfusão excessiva de áreas não embolizadas. (53; 55; 56) As implicações clínicas do “shunt” (áreas de relação V/Q = 0) são muito importantes, uma vez que esta condição pode agravar ou perpetuar estados de hipoxemia no paciente com EPA. (46) Há suspeita do desvio do sangue pelos “shunts” ao se observar incrementos no gradiente entre a pressão parcial de oxigênio alveolar e arterial [P(A-a)O_2], ou relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ reduzida na presença de uma FiO_2 elevada ($> 0,6$). (45)

2.6 Adrenomedulina

A adrenomedulina é um peptídeo hormonal multifuncional de 52 aminoácidos homólogo ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. (57-59) Devido à sua presença no interior da medula adrenal humana, este peptídeo foi denominado adrenomedulina. (60) A meia-vida da adrenomedulina na circulação é de aproximadamente 15 minutos, sendo metabolizada por endopeptidases nos rins e subsequentemente eliminada pelos pulmões. (61-63)

A adrenomedulina foi originalmente isolada a partir do feocromocitoma humano em 1993, após a estimulação da produção de AMPc em plaquetas humanas e de ratos. (60; 64) Inicialmente acreditava-se que sua síntese ocorria apenas em tecidos tumorais. Muito embora a síntese deste peptídeo tenha sido

demonstrada em múltiplos tecidos (rins, sistema nervoso central, órgãos digestivos e reprodutores), (59; 60) esta ocorre principalmente no endotélio vascular pulmonar e sistêmico, musculatura lisa vascular, pulmões e miocárdio ventricular. (58-60; 62) A identificação de grande número de sítios de ligação na vasculatura pulmonar e no miocárdio ventricular, suportam a hipótese de que o principal papel biológico deste peptídeo seja na regulação do tônus vascular pulmonar e da contratilidade miocárdica. (6; 7; 63)

A adrenomedulina é um potente peptídeo endógeno multifuncional cujos efeitos hemodinâmicos incluem vasodilatação e inotropismo positivo. (9; 65-67) Entretanto, os mecanismos de ação deste peptídeo podem ser diferentes de acordo com a espécie animal avaliada. (63; 68) A adrenomedulina endógena induz potente efeito vasodilatador no leito vascular pulmonar, assim como administração pela via intravenosa (IV) diminui a RVP em casos de hipertensão pulmonar primária e secundária, (62; 63; 69; 70) e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. (62; 63) Do mesmo modo, demonstrou-se que a adrenomedulina regula as funções cardiopulmonares e o tônus vascular tanto de forma autócrina como de forma parácrina. (60) Em função da sua ação vasodilatadora pulmonar e inotrópica positiva, a adrenomedulina é um fármaco com grande potencial terapêutico na EPA. Entretanto a ação vasodilatadora deste peptídeo não se restringe à circulação pulmonar, podendo envolver também a circulação sistêmica. (60)

As concentrações plasmáticas de adrenomedulina no humano e no rato aumentam em resposta a diversas doenças cardiovasculares e pulmonares. (62) O aumento da adrenomedulina endógena parece ser uma importante resposta fisiológica à hipertensão pulmonar, sendo diretamente proporcional à severidade da doença, (58; 63; 68). Estas observações sugerem que o aumento no número de receptores (“up-regulation”) da adrenomedulina cumpre um papel protetor e homeostático na manutenção da pressão arterial pulmonar dentro de limites fisiológicos. (58; 62)

A administração de adrenomedulina IV em ovelhas com endotoxemia experimental agrava a hipotensão associada ao estado de choque hiperdinâmico. Muito embora sua ação vasodilatadora sistêmica possa limitar seu emprego na sepse, este peptídeo minimiza os efeitos vasopressores pulmonares da endotoxemia. (69) De forma semelhante aos resultados de estudos experimentais

realizados em animais, adrenomedulina exógena reduz significativamente a RVP e RVS em humanos com hipertensão pulmonar. (70)

Muito embora o mecanismo de ação possa diferir entre as espécies animais e tecidos do organismo, os efeitos da adrenomedulina sobre a função celular são mediados predominantemente pelo aumento da síntese do AMPc, (10; 71) secundário ao acoplamento da adrenomedulina com dois tipos de receptores de membrana acoplados à proteína G e ao receptor semelhante ao receptor da calcitonina (CRLR). (60) O CRLR é um receptor seletivo para a adrenomedulina que interage com os subtipos 2 e 3 da família de receptores de modificação da atividade de proteína (RAMP-2 e RAMP-3) para produção dos efeitos biológicos da adrenomedulina. (60; 71) Outros possíveis mecanismos intracelulares da adrenomedulina envolvem a via do óxido nítrico e GMPc, (60) assim como foi relacionada com incrementos da fosfatidilinositol 3-kinase. (61)

3. Justificativa e Objetivos

3- JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A EPA é uma emergência cardiovascular catalogada como a terceira causa de morte dos pacientes hospitalizados nos Estados Unidos. (30; 31; 72) Nos casos severos caracterizados por instabilidade hemodinâmica, a mortalidade pode ser de até 70% ao longo das primeiras horas da doença. (2; 31) O distúrbio hemodinâmico é caracterizado pela hipertensão pulmonar com aumento da RVP e do trabalho ventricular direito, chegando a estar associado à diminuição significativa do DC (insuficiência cardíaca) e consequente hipotensão sistêmica nos casos graves. (26; 33) As alterações hemodinâmicas observadas na EPA não são secundárias apenas à obstrução mecânica gerada pelo êmbolo, mas também ocorrem devido a potente vasoconstrição pulmonar de origem neuro-humoral. (2; 25; 28; 32) A gravidade do quadro clínico pode ser ainda maior em função das alterações respiratórias associadas à EPA, caracterizadas pelo aumento do espaço morto alveolar e hipoxemia. (45; 47; 56)

A adrenomedulina é um potente vasodilatador pulmonar que pode ser útil no tratamento da hipertensão pulmonar secundária à EPA, (57; 65-67) uma vez que há sítios de ligação abundantes para este peptídeo na rede vascular pulmonar. (6) Entretanto, não há estudos avaliando se a adrenomedulina é capaz de minimizar a hipertensão pulmonar associada à EPA induzida por microesferas em ovinos. Além do possível efeito anti-hipertensivo pulmonar, o inotropismo positivo e a redução da pós-carga ventricular direita induzida por este peptídeo são efeitos benéficos que podem auxiliar na reversão do quadro de insuficiência cardíaca observada em casos graves de EPA. (6-8)

Com base nos pontos levantados anteriormente, hipotetizou-se no presente estudo que a infusão contínua IV de adrenomedulina induziria vasodilatação pulmonar e atenuaria a hipertensão pulmonar, paralelamente a uma melhora do DC, em um modelo de EPA induzida por microesferas em ovinos anestesiados. Também hipotetizou-se que os efeitos hemodinâmicos da

adrenomedulina em ovinos estariam associados à elevação do AMPc, como demonstrado em estudos prévios em humanos e ovinos. (70; 73)

Para testar as hipóteses acima mencionadas o presente estudo teve como objetivos:

1. Determinar os efeitos hemodinâmicos da adrenomedulina IV em ovinos submetidos a um modelo de EPA induzida pela administração de microesferas.

2. Verificar se os efeitos hemodinâmicos da adrenomedulina são associados a elevações nas concentrações plasmáticas do AMPc e/ou do GMPc.

4. Materiais e métodos

4- MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (CEUA, IBB-UNESP), com o protocolo número 457 de 2013. Foram empregados 24 carneiros sadios (8 a 12 meses de idade), sem raça definida, com peso de 35 ± 5 kg (média $\pm$ desvio padrão), provenientes de uma fazenda de criação de ovinos de Rubião Junior, Botucatu-SP. Os animais foram considerados sadios com base em exame clínico realizado por dois veterinários e em valores de hematócrito e proteínas plasmáticas totais dentro dos limites normais para a espécie.

4.2. Anestesia

Dez dias antes do início do experimento, os carneiros foram vermifugados com dose única de Levamisol (10 mg/kg) pela via subcutânea e posteriormente alocados em baias com acesso a água, feno e ração peletizada. Após jejum alimentar e hídrico de 24 e 12 horas, respectivamente, os carneiros receberam medicação pré-anestésica com fentanil IV (5 mg/kg). Decorridos 15 minutos da pré-medicação, procedeu-se a indução anestésica com cetamina (7,5 mg/kg) e midazolam (0,35 mg/kg), administrados através de um cateter 14G posicionado na veia jugular direita. Posteriormente à indução da anestesia, realizou-se a intubação orotraqueal seguida pelo posicionamento em decúbito dorsal e conexão a um circuito circular valvular¹ com fluxo de oxigênio de 1,5 L/min e uma $FiO_2 > 0,9$. Durante a anestesia realizou-se a ventilação com volume controlado¹ através do ajuste do volume corrente para 15 ml/kg e da relação inspiração/expiração para 1:2. O volume minuto (VM) foi modificado por meio de ajustes na frequência respiratória de forma a manter normocapnia ($PaCO_2$ entre 35 e 45 mmHg) durante todo o experimento.

A manutenção da anestesia foi realizada por meio da infusão contínua de cetamina e midazolam IV (20 mg/kg/hora e 0.25 mg/kg/hora, respectivamente)

¹ Dräger Primus, Drägerwerk AG & Co, Lübeck, Alemanha

utilizando-se uma bomba de infusão de seringa.² Para evitar a interferência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica administrou-se atracúrio IV (bolus de 0,3 mg/kg, seguido 0,5 mg/kg/hora) por meio de outra bomba de infusão de seringa². Um analisador de gases infravermelho³ foi empregado para determinação das concentrações expiradas de CO₂ (ETCO₂).

4.3. Preparo dos animais

Um cateter 20G inserido na veia cefálica foi empregado para fluidoterapia com solução de Ringer Lactato (2 mL/kg/hora), com o auxílio de uma bomba de infusão peristáltica,⁴ e para a administração dos tratamentos experimentais (solução fisiológica ou adrenomedulina). Um cateter 18 G introduzido na artéria femoral foi conectado a um transdutor de pressão⁵ para monitoração da pressão arterial média (PAM).

Através de um catéter introdutor⁶ inseriu-se na veia jugular direita um cateter de termodiluição,⁷ o qual foi avançando progressivamente até a observação na tela do monitor multiparamétrico⁸ dos traçados da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e da pressão da artéria pulmonar, obtidas com o balonete da extremidade do cateter inflado (0,7 mL de ar) e desinflado, respectivamente. As vias proximal e distal do cateter de termodiluição foram conectadas a dois transdutores de pressão⁵ para a monitorização da pressão venosa central (PVC) e da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), respectivamente. Os transdutores foram zerados na altura da base do coração.

O DC foi mensurado em triplicata através da técnica de termodiluição pulmonar empregando-se a equação de Stewart Hamilton. Para cada medida de DC, empregou-se a injeção de 5 mL de solução resfriada de dextrose a 5% (3 a 5 °C) na via proximal do cateter de termodiluição. A variação de temperatura do sangue (ΔT) na artéria pulmonar foi medida através do termistor localizado na extremidade deste cateter.

² Digipump SR 8X, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, USA.

³ Aparelho de Anestesia Primus, Draeger Medical, Lübeck, Germany.

⁴ Bomba de Infusão LP8x. Tecnologia biomédica Digicare, Boynton Beach, FL

⁵ Tru Wave PX 260, Edward Lifesciences, Irvine, USA

⁶ Kit Introdutor Percutâneo (Intro-Flex) n° 8F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

⁷ Swan-Ganz Catheter 7.5F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

⁸ Dixtal DX 2020, Dixtal Biomédica, Brasil

A mensuração da FC foi realizada a partir do eletrocardiograma, utilizando a 2ª derivação de Einthoven.⁹ A temperatura corpórea, monitorada através do termistor do cateter de termodiluição, foi mantida entre 38,5 e 39,5 °C mediante o emprego de um insuflador de ar aquecido.⁹

A superfície corpórea para carneiros foi calculada com base na fórmula: Superfície corpórea (m²) = peso^{0,67} x 0,09. (74) O índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), P(a-ET)CO₂ e P(A-a)O₂, foram calculados mediante o emprego de fórmulas padrão:

$$\text{IC (mL/min/m}^2\text{)} = \text{DC (mL)} / \text{superfície corpórea}$$

$$\text{IRVP (dinas/seg/m}^2\text{/cm}^{-5}\text{)} = (\text{PMAP} - \text{POAP}) / \text{IC} \times 79.9$$

$$\text{IRVS (dinas/seg/m}^2\text{/cm}^{-5}\text{)} = (\text{PAM} - \text{PVC}) / \text{IC} \times 79.9$$

$$\text{P(a-ET)CO}_2 \text{ (mmHg)} = \text{PaO}_2 - \text{ETCO}_2$$

$$\text{P(A-a)O}_2 \text{ (mmHg)} = \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2, \text{ onde } \text{PAO}_2 = [\text{FiO}_2 \times (691 - 47)] - (\text{PaCO}_2 / 0.8)$$

Amostras de sangue arterial e de sangue venoso misto foram coletadas em seringas heparinizadas a partir dos cateteres posicionados na artéria femoral e na artéria pulmonar, respectivamente, para análise hemogasométrica.¹⁰ Os parâmetros hemogasométricos foram corrigidos com base na temperatura do sangue da artéria pulmonar.

4.4. Análise bioquímica

Amostras de 5 mL de sangue arterial foram colhidas da artéria femoral em tubos com EDTA e imediatamente centrifugadas durante 4 minutos. O plasma foi armazenado em um freezer a -70 °C¹¹ para posterior mensuração das concentrações plasmáticas de AMPc e GMPc, com o emprego de kits de imunoenensaio enzimático.¹²

⁹ Warmtouch – Mallinkrodt, Pleasanton, CA.

¹⁰ Aparelho de hemogasometria Siemens 348, São Paulo, Brasil

¹¹ Freezer Sanyo Ultra low VIP Series USA – Canada

¹² Kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) AMPc - GMPc / R&D Systems

4.5. Desenho experimental

Os 24 carneiros foram aleatoriamente divididos em três grupos experimentais (n = 8 por grupo):

1) Grupo Controle: Animais que não foram embolizados e que não receberam nenhum tratamento.

2) Grupo Embolia (Emb): Animais submetidos a EPA mediante a administração de 500 mg de microesferas de silicone¹³ (300 µm de diâmetro), divididos em 5 bolus de 100 mg diluídos em 10 mL de solução fisiológica administrados a cada 30 segundos através do cateter implantado na veia jugular direita. Após 30 minutos da embolização, os animais receberam 10 mL de solução fisiológica (placebo) durante 30 minutos através de uma bomba de seringa¹⁴.

3) Grupo Adrenomedulina¹⁵ (Emb+Adm): Animais submetidos a EPA, conforme descrito anteriormente, que receberam 30 minutos após a indução da EPA a adrenomedulina diluída em 10 mL de solução fisiológica, administrada na taxa de 50 ng/kg/min (70) ao longo de 30 minutos com o emprego de bomba de seringa¹⁴.

Os momentos de coleta de parâmetros com relação às intervenções realizadas nos diferentes grupos são sumarizados na Figura 2. Decorridos 60 minutos do término preparo dos animais, coletaram-se os parâmetros cardiorrespiratórios e amostras de sangue para hemogasometria e dosagem de AMPc e GMPc no início do experimento (BASAL). Os parâmetros hemodinâmicos foram coletados após 15 e 30 minutos (E₁₅ e E₃₀, respectivamente) da injeção de microesferas (grupos Emb e Emb+Adm) ou da ausência de intervenção (grupo Controle). Os parâmetros foram novamente coletados após 15 e 30 minutos (T₁₅ e T₃₀) do início do tratamento com placebo (solução fisiológica) ou com adrenomedulina (grupos Emb e Emb+Adm, respectivamente) ou sem intervenção (Controle) e após 15 e 30 minutos (PT₁₅ e PT₃₀) do término da administração dos tratamentos (grupos Emb e Emb+Adm) ou da ausência de intervenção (Controle).

Amostras de sangue arterial para análise hemogasométrica foram colhidas nos momentos BASAL, E₃₀, T₃₀ e PT₃₀; enquanto que as mostras de

¹³ Sephadex G50; Pharmacia Fine Chemicals; Uppsala, Suécia

¹⁴ Pump 11 Elite, Harvard Apparatus, Holliston, MA

¹⁵ Adrenomedulina humana, Bachem AG, Bubendorf, Suíça

sangue arterial para quantificação de AMPc e GMPc foram coletadas no início e no final do experimento (BASAL e PT₃₀).

Ao final da coleta dos parâmetros (PT₃₀), realizou-se a eutanásia dos animais mediante a administração IV de tiopental sódico (30 mg/kg), seguido por cloreto de potássio IV (150 mg/kg).

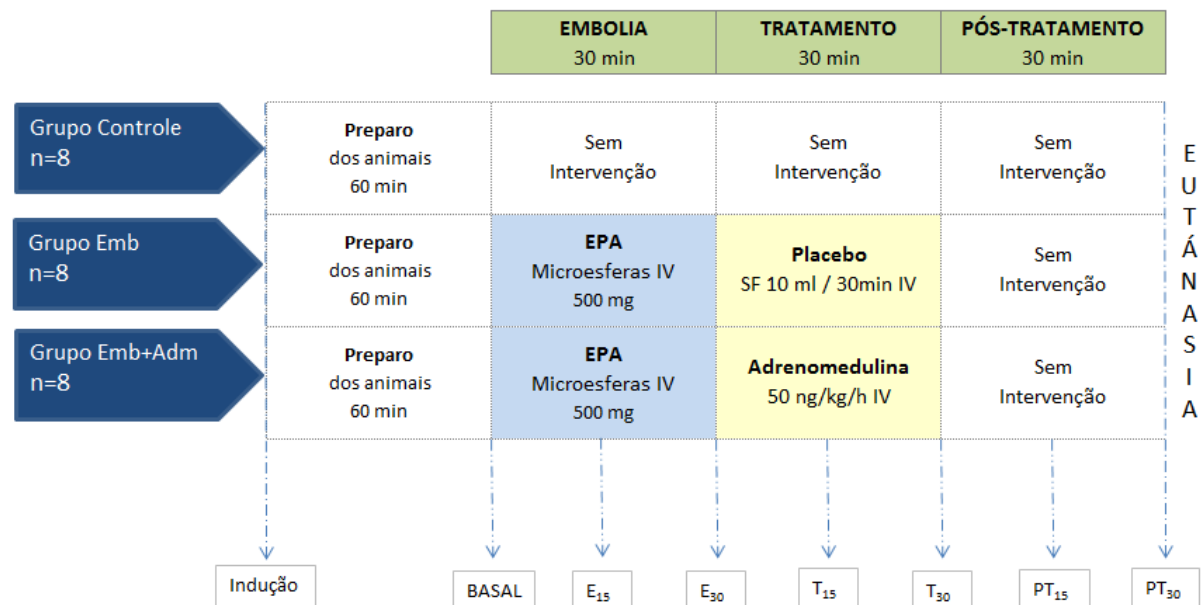


Figura 2. Momentos de coleta de parâmetros com relação às intervenções e tratamentos experimentais nos grupos Controle, Embolia (Emb) e Embolia + Adrenomedulina (Emb+Adm) (n = 8 por grupo). Após coleta dos parâmetros no momento BASAL em todos os grupos, as variáveis foram coletadas em três fases. Fase 1 (Embolismo): 15 e 30 minutos (E₁₅ e E₃₀, respectivamente) após indução do embolismo (grupos Emb e Emb+Adm) ou da ausência de intervenção (Controle). Fase 2 (Tratamento): 15 e 30 minutos (T₁₅ e T₃₀, respectivamente) do início do tratamento através de infusão IV de solução fisiológica (10 mL/30 min) (placebo) ou adrenomedulina (50 ng/kg/min durante 30 min) (grupos Emb e Emb+Adm) ou da ausência de intervenção (Controle). Fase 3 (Pós-tratamento): 15 e 30 minutos (PT₁₅ e PT₃₀, respectivamente) após o término da infusão dos tratamentos nos grupos Emb e Emb+Adm ou da ausência de intervenção (Controle). Ao final do experimento, os animais foram submetidos a eutanásia durante a anestesia.

4.6. Análise estatística

Através de um programa estatístico¹⁶, a normalidade da distribuição das variáveis estudadas foi avaliada com o emprego do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis hemodinâmicas e respiratórias foram submetidas à análise de variância (ANOVA) de duas vias, com tempo e tratamento definidos como fontes de variância, seguida pelo teste de Tukey de comparação múltipla entre grupos. O teste de Dunnet foi empregado posteriormente à ANOVA de duas vias para comparação das

¹⁶ Prism 6.02; GraphPad, San Diego, CA

variáveis obtidas nos diferentes momentos dentro de cada grupo em relação ao momento obtido após 30 minutos da indução da EPA (E_{30}) (grupos Emb e Emb+Adm) ou 30 minutos sem intervenção (Controle). As concentrações plasmáticas de AMPc e GMPc obtidas nos momentos BASAL e PT_{30} dentro cada grupo foram comparadas entre si através do test t de Student para amostras pareadas. Todos os valores são expressos como média $\pm$ erro padrão da média. O nível de significância estatística foi considerado como $P < 0,05$.

5. Resultados

5- RESULTADOS

5.1. Parâmetros hemodinâmicos

As variáveis hemodinâmicas são apresentadas na Figura 3. Os parâmetros hemodinâmicos basais não diferiram entre os grupos, bem como não se observaram alterações hemodinâmicas significativas ao longo do tempo no grupo Controle.

A embolização com microesferas de silicone induziu elevação significativa da PMAP em ambos os grupos embolizados, com incrementos de 111% e 142% nos valores médios obtidos no momento E_{30} , relativamente aos valores médios do momento BASAL dos grupos Emb e Emb+Adm, respectivamente. Paralelamente, a injeção de microesferas nos grupos Emb e Emb+Adm elevou significativamente o IRVP (aumento de 181% nos valores médios no momento E_{30} em relação ao momento BASAL em ambos os grupos).

Enquanto no grupo Emb a administração de solução fisiológica (placebo) não modificou significativamente o IRVP em relação ao momento E_{30} , a administração de adrenomedulina diminuiu significativamente esta variável a partir de 15 minutos da sua administração (T_{15}) até o final do experimento (PT_{30}), com reduções percentuais dos valores médios de IRVP oscilando entre 18% (T_{15}) e 25% (T_{30}). Apesar de ter reduzido significativamente o IRVP, a adrenomedulina não alterou os valores de PMAP em relação ao momento E_{30} .

Os valores de IRVP e PMAP foram significativamente maiores nos grupos Emb e Emb+Adm em relação ao grupo Controle em todos os momentos após a administração das microesferas (de E_{15} a PT_{15}), à exceção do momento T_{30} do grupo Emb+Adm, no qual o IRVP não diferiu significativamente do grupo Controle.

No grupo Emb não se observaram alterações no IRVS e PAM após a administração do placebo, enquanto a administração de adrenomedulina diminuiu significativamente o IRVS e a PAM em relação ao momento E_{30} desde o momento T_{15} até o final do estudo (PT_{30}). Neste período, as reduções nos valores médios de IRVS oscilaram entre 32% (T_{15}) e 40% (T_{30}), enquanto que para a PAM as reduções dos valores médios variaram entre 18% (T_{15}) e 24% (T_{30}).

A PAM foi significativamente menor no grupo Emb+Adm em relação aos grupos Controle (T_{15} e T_{30}) e Emb (T_{30} e PT_{15}). Os valores de IRVS também foram

significativamente menores em relação ao Controle (T_{30} e PT_{15}) e em relação ao grupo Emb (desde E_{15} até PT_{30}).

As diminuições do IRVP e IRVS coincidiram com o aumento significativo do IC aos 30 minutos após a administração da adrenomedulina (25% de elevação no valor médio em T_{30}). Não houve alterações da FC em nenhum dos grupos experimentais ao longo de todo o experimento.

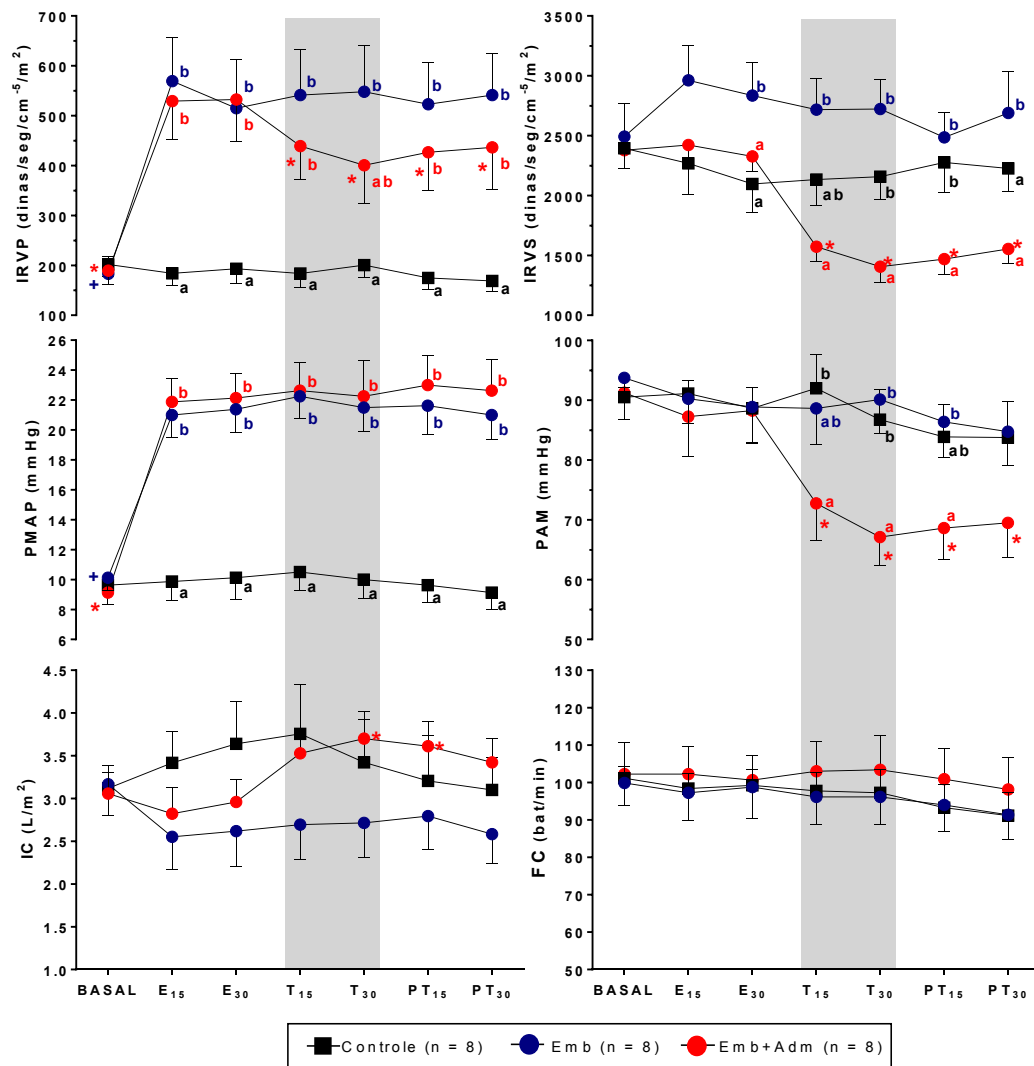


Figura 3: Variáveis hemodinâmicas (média $\pm$ erro padrão da média) observadas em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle, $n = 8$), ou em ovinos submetidos à embolia pulmonar aguda (EPA) mediante a administração de 500 mg de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL, durante 30 min) (Emb, $n = 8$), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm, $n = 8$). As variáveis foram registradas ao término do preparo dos animais (BASAL); após 15 e 30 minutos (E_{15} e E_{30} , respectivamente) da indução do EPA (grupos Emb e Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle). As variáveis foram novamente coletadas decorridos 15 e 30 minutos (T_{15} e T_{30} , respectivamente) do início do tratamento intravenoso com solução fisiológica (grupo Emb), ou com adrenomedulina (grupo Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle) e após 15 e 30 minutos (PT_{15} e PT_{30} , respectivamente) do final da administração dos tratamentos (grupos Emb e Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle).

IRVP = Índice de resistência vascular pulmonar; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; PMAP = pressão média da artéria pulmonar; PAM = pressão arterial média; IC = índice cardíaco; FC = frequência cardíaca.

^{a,b} Médias de grupos seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa (Tukey, $P < 0,05$)

+ Diferença significativa em relação a E_{30} no grupo Emb (Dunnet, $P < 0.05$). * Diferença significativa em relação a E_{30} no grupo Emb+Adm (Dunnet, $P < 0.05$).

5.2 Parâmetros Respiratórios

Os parâmetros respiratórios são apresentados na Figura 4 e na Tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas ao longo do tempo nos parâmetros respiratórios no grupo Controle, bem como os valores basais não diferiram entre grupos.

Devido a elevação significativa do VM em relação aos valores basais (momento E₃₀) visando manter a normocapnia (PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg) nos grupos Emb e Emb+Adm, os valores de PaCO₂ e pH se mantiveram estáveis ao longo do tempo em todos os grupos experimentais.

Enquanto os valores de VM foram significativamente maiores nos grupos Emb e Emb+Adm em relação ao grupo controle após a injeção das microesferas (de E₃₀ a PT₃₀), não houve diferença entre grupos para o pH arterial e PaCO₂.

A administração de microesferas (momento E₃₀) elevou significativamente os valores de P(a-ET)CO₂ em relação aos valores basais tanto no grupo Emb, como no grupo Emb+Adm. Neste momento, as elevações percentuais dos valores médios de P(a-ET)CO₂ em relação aos valores médios basais foram de 218% e 219% nos grupos Emb e Emb+Adm, respectivamente. A administração de solução fisiológica (Emb) ou de adrenomedulina (Emb+Adm) não alterou os valores de P(a-ET)CO₂.

Os valores de P(a-ET)CO₂ foram significativamente maiores nos grupos Emb e Emb+Adm em relação ao grupo Controle após a injeção de microesferas (de E₃₀ a PT₃₀).

Os valores de saturação de O₂ do sangue venoso misto (SvO₂) se reduziram significativamente após a embolização (E₃₀) em relação ao momento BASAL, tanto no grupo Emb como no grupo Emb+Adm, sem posterior alteração temporal neste parâmetro após a administração dos tratamentos.

Os valores de SvO₂ do grupo Emb+Adm não diferiram do grupo Controle. Porém esta variável foi significativamente menor no grupo Emb em relação ao grupo Controle após a indução da embolização (de E₃₀ a PT₃₀). No grupo Emb+Adm observaram-se valores de SvO₂ significativamente maiores que o grupo Emb ao final do experimento (PT₃₀).

Houve redução significativa da PaO₂ em relação ao momento BASAL após a indução da EPA no grupos Emb e Emb+Adm (E₃₀). Neste momento, as

reduções percentuais nos valores médios PaO_2 em relação ao valores médios basais foram de 56% (grupo Emb) e 36% (grupo Emb+Adm).

A comparação entre grupos revelou que a PaO_2 foi significativamente menor nos grupos Emb e Emb+Adm em comparação ao grupo Controle após a indução da EPA (de E_{30} a PT_{30}).

A redução da oxigenação arterial nos grupos submetidos à EPA foi associada a elevação significativa dos valores de $P(A-a)O_2$ e de mistura venosa ou fração de “shunt” (Q_s/Q_t) no momento E_{30} em relação ao momento BASAL. A elevação nos valores médios de $P(A-a)O_2$ após a embolização (E_{30}) foi de 132% e 100% nos grupos Emb e Emb+Adm, respectivamente; enquanto os valores médios de Q_s/Q_t se elevaram em 75% (grupo Emb) e 79% (grupo Emb+Adm) neste mesmo momento.

Os valores de $P(A-a)O_2$ e de Q_s/Q_t foram significativamente maiores nos grupos Emb e Emb+Adm em relação ao grupo Controle após a indução da EPA (a partir de E_{30}), à exceção do Q_s/Q_t observado no momento E_{30} , quando esta variável no grupo Emb não diferiu em relação ao grupo Controle ou em relação ao grupo Emb+Adm.

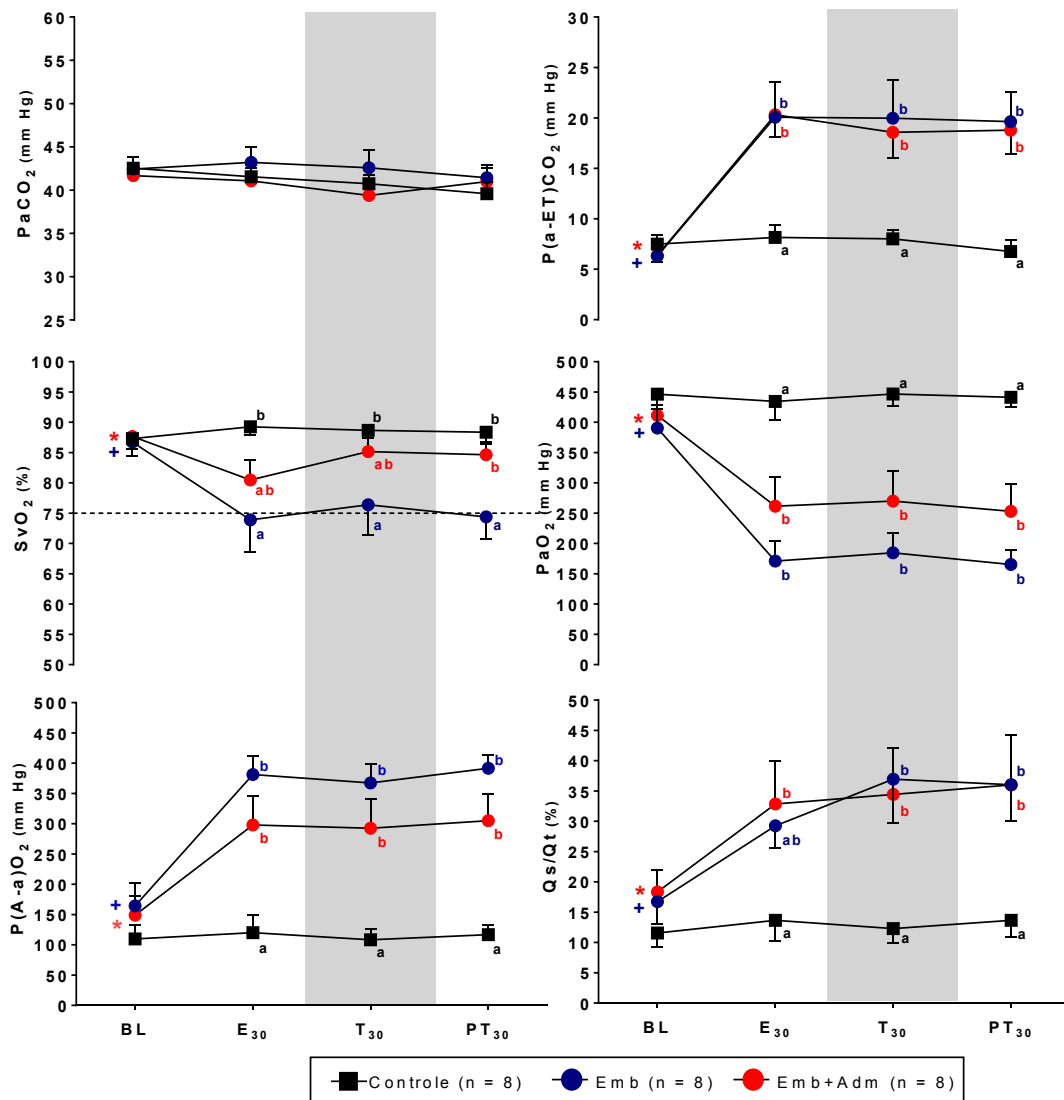


Figura 4: Variáveis respiratórias (média $\pm$ erro padrão da média) observadas em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle, n = 8), ou em ovinos submetidos à embolia pulmonar aguda (EPA) mediante a administração de 500 mg de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL, durante 30 min) (Emb, n = 8), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm, n = 8). As variáveis foram registradas ao término do preparo dos animais (BASAL); após 30 minutos (E₃₀) da indução da EPA (grupos Emb e Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle). As variáveis foram novamente coletadas decorridos 30 minutos (T₃₀) do início do tratamento intravenoso com solução fisiológica (grupo Emb), ou com adrenomedulina (grupo Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle) e após 30 minutos (PT₃₀) do final da administração dos tratamentos (grupos Emb e Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle).

$PaCO_2$ = pressão parcial de CO_2 arterial; $P(a-ET)CO_2$ = gradiente entre o CO_2 arterial e expirado; SvO_2 = saturação de O_2 do sangue venoso misto; PaO_2 = pressão parcial de O_2 arterial; $P(A-a)O_2$ gradiente entre o O_2 alveolar e arterial; Qs/Qt = "shunt" intrapulmonar.

^{a,b} Médias de grupos seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa (Tukey, $P < 0,05$)

+ Diferença significativa em relação a E₃₀ no grupo Emb (Dunnet, $P < 0,05$). * Diferença significativa em relação a E₃₀ no grupo Emb+Adm (Dunnet, $P < 0,05$).

Tabela 1. Média ($\pm$ erro padrão da média) dos valores de pH arterial e volume minuto (VM) observados em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle, $n = 8$), ou em ovinos submetidos à embolia pulmonar aguda (EPA) mediante a administração de 500 mg de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (Emb, $n = 8$), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm, $n = 8$). As variáveis foram registradas ao término do preparo dos animais (BASAL); após 30 minutos (E30) da indução do EPA (grupos Emb e Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle). As variáveis foram novamente coletadas decorridos 30 minutos (T30) do início do tratamento intravenoso com solução fisiológica (grupo Emb), ou com adrenomedulina (grupo Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle) e após 30 minutos (PT30) do final da administração dos tratamentos (grupos Emb e Emb+Adm), ou da ausência de intervenção (Controle).

Variável	Grupo	MOMENTO			
		BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
pH arterial	Controle	7.44 $\pm$ 0.01	7.44 $\pm$ 0.01	7.44 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.02
	Emb	7.42 $\pm$ 0.01	7.41 $\pm$ 0.02	7.43 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.01
	Emb+Adm	7.44 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.03	7.43 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.01
VM (mL/min)	Controle	2782 $\pm$ 200	3023 $\pm$ 218 ^a	3203 $\pm$ 234 ^a	3127 $\pm$ 208 ^a
	Emb	3513 $\pm$ 306*	7032 $\pm$ 648 ^b	7405 $\pm$ 546 ^b	7487 $\pm$ 601 ^b
	Emb+Adm	2753 $\pm$ 132*	4612 $\pm$ 275 ^c	4724 $\pm$ 238 ^c	4652 $\pm$ 236 ^c

* Diferença significativa em relação a E₃₀ (Dunnet, $P < 0,05$)

^{a,b,c} Médias de grupos (colunas) seguidas por letras diferentes apresentam diferença estatisticamente significativa (Tukey, $P < 0,05$)

5.3 Concentrações plasmáticas de AMPc e GMPc:

Não foram observadas alterações significativas do AMPc e GMPc plasmáticos nos grupos Controle e Emb (Figura 5). No grupo Emb+Adm, apenas o AMPc se elevou significativamente no momento PT₃₀ em relação ao momento basal. (Figura 5)

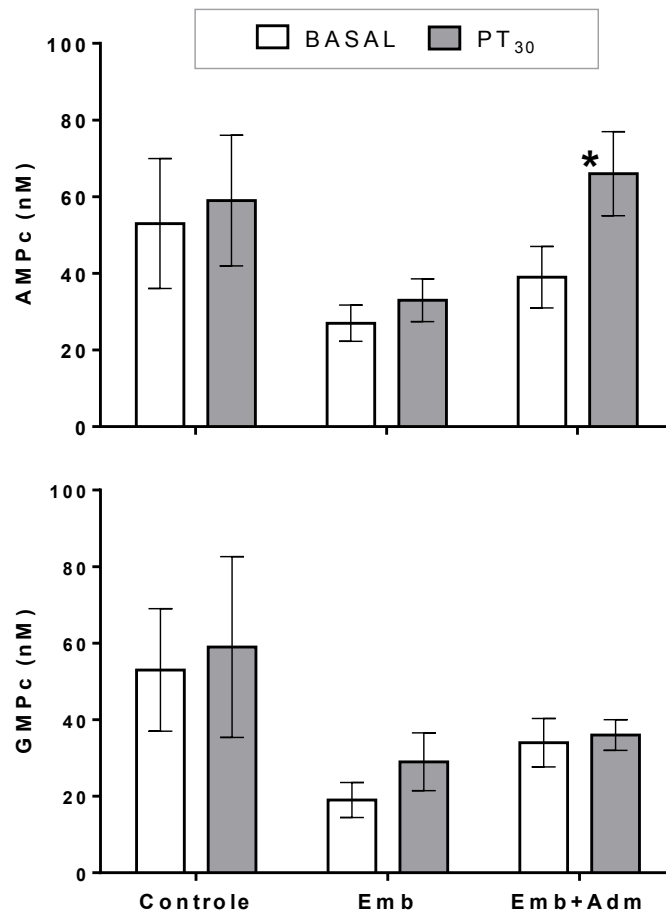


Figura 5. Concentrações plasmáticas de adenosina e guanosina de monofosfato cíclico (AMPc e GMPc, respectivamente)(média ± erro padrão da média) observadas em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle, n = 8), ou em ovinos submetidos à embolia pulmonar aguda (EPA) mediante a administração de 500 mg de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (Emb, n = 8), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm, n = 8).A concentrações plasmáticas foram obtidas após o preparo dos animais (momento BASAL) e após 30 minutos do fim da administração do tratamentos (PT₃₀).

*Diferença significativa ao momento BASAL (teste t pareado, $P < 0,05$)

6. Discussão

6- DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a infusão de adrenomedulina induz vasodilatação pulmonar em um modelo de EPA induzido por microesferas, mas este efeito não foi associado com a atenuação da hipertensão pulmonar devido ao incremento concomitante do IC. Por outro lado, a adrenomedulina resultou em um impacto substancial sobre a circulação sistêmica, induzindo reduções moderadas da PAM devido aos seus efeitos vasodilatadores sistêmicos. Apesar da adrenomedulina aumentar as concentrações de AMPc no plasma, as concentrações de GMPc não se modificaram em este estudo. Esperava-se um aumento nos níveis de AMPc uma vez que este segundo mensageiro pode estar implicado na mediação da resposta vasodilatadora da adrenomedulina. (66; 70; 71; 75) Embora o AMPc esteja aumentado em miócitos cardíacos de ratos, (8) este segundo mensageiro parece não estar envolvido na resposta inotrópica positiva após a infusão de adrenomedulina IV. (9; 10)

A inclusão de um grupo controle negativo (Controle) e de um grupo controle positivo (Emb) possibilitou demonstrar que a injeção de microesferas induziu elevações sustentadas da PMAP e do IRVP, enquanto o IC não se alterou significativamente até o final do período experimental. Devido a ausência de alterações hemodinâmicas significativas após o tratamento com placebo no grupo submetido a EPA (grupo Emb), as alterações temporais significativas observadas para algumas variáveis hemodinâmicas (redução do IRVP, IRVS e PAM; aumento do IC) durante ou após a infusão de adrenomedulina é atribuída a um efeito real do tratamento administrado. Embora as comparações estatísticas entre grupos não tenham demonstrado diferenças significativas para estas variáveis, a inclusão de um grupo controle positivo (Emb) e de um grupo controle negativo (Controle) no desenho experimental permitiu demonstrar que a adrenomedulina induziu um efeito vasodilatador pulmonar e que a elevação do IC preveniu que este peptídeo atenuasse a hipertensão pulmonar durante a EPA induzida por microesferas.

Muito embora o IC não tenha se reduzido significativamente após a indução da EPA, os valores de SvO₂ no grupo Emb foram menores que os valores encontrados no grupo Controle após a embolização, sugerindo que a indução da EPA resultou em aumento da extração de O₂ pelos tecidos devido à diminuição da oferta de O₂ ocasionada pela redução do IC. Por outro lado, o aumento significativo

do IC observado após a administração da adrenomedulina neste estudo pode representar um efeito clínico benéfico, uma vez que em pacientes acometidos pela forma grave de EPA observa-se uma diminuição do IC como consequência da insuficiência cardíaca secundária a incremento da pós-carga do VD. (2; 4; 76). Além do incremento no IC associado à adrenomedulina, os valores de SvO₂ significativamente maiores ao final do período de observação no grupo Emb+Adm em relação ao grupo Emb (momento PT₃₀), suportam a hipótese de que a adrenomedulina otimizou a perfusão tecidual durante a EPA.

Considerando-se que a adrenomedulina induz efeito inotrópico positivo em miocárdio isolado de ratos, (8; 9) o incremento do IC reportado no presente estudo poderia ser explicado por uma possível atividade inotrópica positiva, e/ou por uma diminuição da pós-carga do VD e esquerdo (evidenciado pela diminuição do IRVP e IRVS, respectivamente) observados após o início da infusão de adrenomedulina. No entanto, devido à contractilidade miocárdica não ter sido avaliada de forma objetiva no presente estudo, a importância relativa destes mecanismos sobre o incremento do IC após a infusão da adrenomedulina não puderam ser determinados.

Enquanto o efeito vasodilatador pulmonar (diminuição do IRVP) da adrenomedulina não resultou em efeito significativo sobre a hipertensão pulmonar induzida pelas microesferas, este peptídeo induziu uma redução moderada e sustentada da PAM ao longo do tempo, de forma semelhante ao relatado por estudos anteriores. (12; 66; 70; 75) A adrenomedulina induziu um maior efeito vasodilatador sobre a circulação sistêmica do que sobre a circulação pulmonar (reduções nos valores médios de IRVP e IRVS de 25% e 40%, respectivamente). A ação vasodilatadora sistêmica da adrenomedulina pode ser um motivo de preocupação em pacientes com EPA grave uma vez que a instabilidade hemodinâmica da doença caracteriza-se pela hipotensão sistêmica (PAM < 60 mmHg), a qual poderia ser agravada por este peptídeo. Portanto, a adrenomedulina deve ser utilizada judiciosamente em pacientes com EPA e o uso concomitante de vasopressores com o objetivo de proporcionar estabilidade hemodinâmica em pacientes hipotensos pode ser considerado antes do início da administração desse peptídeo hormonal.

Pelo menos quatro fatores principais contribuem para a hipertensão pulmonar observada na EPA: 1) Obstrução mecânica dos vasos pulmonares. 2)

Constrição das arteríolas pulmonares devido ao reflexo neurogênico. 3) Hipoxemia / vasoconstrição pulmonar hipóxica. 4) Liberação de vasoconstritores a partir de plaquetas ativadas, leucócitos, células endoteliais e células pulmonares e diminuição de potentes vasodilatadores pulmonares como óxido nítrico. (1; 4) No entanto, espera-se que a adrenomedulina atue reduzindo incrementos no IRVP secundários à vasoconstrição de origem neuro-humoral, sem atuação importante sobre os incrementos no IRVP associados apenas à obstrução mecânica. A atenuação parcial do incremento do IRVP pela adrenomedulina observada no presente estudo pode ser explicada pelo modelo de embolização pulmonar por microesferas, onde os incrementos no IRVP e na PMAP seriam atribuídos principalmente à obstrução mecânica da rede arterial pulmonar.

A magnitude da hipertensão pulmonar [elevação dos valores médios da PMAP de 9-10 mmHg (BASAL) para 21-22 mmHg (E_{30}) devido a elevações da ordem de 181% no IRVP] no presente estudo utilizando uma quantidade fixa de microesferas foi substancialmente menor do que a magnitude da hipertensão pulmonar relatada em outros estudos utilizando uma dose variável de microesferas para induzir a EPA na mesma espécie (elevação da PMAP de 15 para 40 mmHg devido a um aumento de 310% no IRVP). (77) Esta discrepância pode ser atribuída às diferentes quantidades de microesferas utilizadas em ambos os estudos (dose fixa de microesferas no presente estudo *versus* dose variável ajustada para aumentar a PMAP em pelo menos 20 mmHg) (77) No entanto, durante os ensaios piloto da presente pesquisa foi empregada uma elevada FiO_2 ($>0,9$), com a qual o mesmo modelo de dose variável não produziu um aumento de 20 mmHg da PMAP antes da ocorrência do tromboembolismo fatal, de tal forma que adotou-se um modelo de dose fixa de microesferas para evitar complicações fatais. Além das diferenças na quantidade de microesferas, o uso de concentrações inspiradas de oxigênio menores (ar ambiente) durante a EPA no estudo de Sertório e colaboradores (2013) (77) representou um fator de confusão que pode ter agravado os aumentos do IRVP e a hipertensão pulmonar associada à EPA, uma vez que as baixas concentrações inspiradas de oxigênio podem estar associadas a um agravamento da vasoconstrição pulmonar de origem hipóxica.

A EPA induzida por microesferas aumentou os valores de $P(a-ET)CO_2$ devido ao incremento do espaço morto alveolar como consequência da obstrução dos vasos sanguíneos pulmonares pelas microesferas. (43) A elevação do VM

obtida pelo incremento da frequência respiratória preveniu a hipercapnia e acidose respiratória que ocorreriam caso os parâmetros do ventilador tivessem sido mantidos constantes diante dos incrementos da $P(a-ET)CO_2$ associados à EPA.

Paralelamente ao aumento do espaço morto alveolar a injeção de microesferas prejudicou a oxigenação arterial, reduzindo a PaO_2 devido a um incremento nos valores de $P(A-a)O_2$. Apenas a embolização com consequente aumento do espaço morto alveolar (áreas de relação $V/Q = \infty$) não é suficiente para prejudicar a oxigenação arterial e aumentar o “shunt” intrapulmonar (áreas de relação $V/Q = 0$) caso o sangue seja desviado da região embolizada para áreas de relação V/Q normal (54; 56). Em humanos com embolia pulmonar, dois fatores causais da hipoxemia foram identificados: 1) Desvio do fluxo sanguíneo de áreas embolizadas (relação V/Q elevada) para áreas de relação V/Q reduzida. 2) Redução da PvO_2 secundária a diminuição do DC/IC em casos de EPA grave. (48) Muito embora a redução da PaO_2 após a EPA induzida por microesferas em suínos também tenha sido atribuída ao desvio do sangue de regiões pulmonares embolizadas para áreas de relação V/Q reduzida, (54) esta hipótese não pode explicar a diminuição da PaO_2 no presente estudo, uma vez que durante a ventilação mecânica com $FiO_2 > 0,9$, as regiões de relação V/Q baixa deixam de contribuir para a redução da oxigenação arterial (15; 56). Tendo-se em vista que em ovinos ocorrem aumentos importantes do “shunt” intrapulmonar devido ao desenvolvimento de áreas atelectásicas durante a anestesia e decúbito (78), é possível que o aumento do “shunt” intrapulmonar e redução da PaO_2 observada tenha sido ocasionado pelo desvio de sangue de áreas embolizadas para regiões atelectásicas ou ainda pelo desenvolvimento de lesões alveolares (edema e infiltrados alveolares, infarto pulmonar) secundárias à EPA (43). Entretanto, estas são observações especulativas, uma vez que o presente estudo não estava aparelhado para investigar tais hipóteses.

Em outras espécies (ratos) a vasodilatação induzida pela adrenomedulina ocorre através da cascata do GMPc com subsequente produção de óxido nítrico. (79) Em cães, a atenuação da hipertensão pulmonar secundária à EPA induzida pelo sildenafil parece ocorrer através da vasodilatação pulmonar mediada pelo GMPc (80). Vários mecanismos vêm sendo propostos para explicar os efeitos vasodilatadores sistêmicos e pulmonares da adrenomedulina encontrados no presente estudo, incluindo interações com a proteína G acoplada ao CRLR (receptor

semelhante ao receptor da calcitonina) e com três RAMPs (proteínas modificadoras de atividade de receptor), o que resulta na formação do segundo mensageiro intracelular AMPc. (69; 81) Os resultados da presente pesquisa corroboram com estudos prévios em humanos e ovinos, nos quais se demonstrou que a vasodilatação pulmonar e sistêmica induzida pela adrenomedulina é secundária à elevação do AMPc nestas espécies (70; 73). No entanto, devido à variabilidade do efeito vascular da adreomedulina de acordo com a espécie e o tecido vascular avaliado, são necessários mais estudos para elucidar este tema.

A ativação das metaloproteinases de matriz (MMPs) nos vasos sanguíneos pulmonares e no VD contribui para a vasoconstrição pulmonar e para a diminuição do inotropismo cardíaco em quadros clínicos de EPA (82; 83). Considerando-se que as MMPs metabolizam adrenomedulina, dando origem a pequenos produtos de degradação que promovem atividade vasoconstritora, o incremento da atividade das MMPs durante a EPA poderia ter limitado a ação vasodilatadora da adrenomedulina exógena no presente estudo. (84; 85)

Embora a adrenomedulina tenha aumentado significativamente o IC no presente experimento, a magnitude deste efeito pode também ter sido limitada pela degradação da adrenomedulina pelo aumento da atividade das MMPs no miocárdio. (83; 85) Uma vez que há fármacos que bloqueiam a atividade das MMPs (ex: doxiciclina), estudos futuros são necessários para investigar se a utilização destes fármacos poderia agir sinergicamente com a adrenomedulina para aumentar seu potencial vasodilatador pulmonar e seus efeitos inotrópicos positivos.

A presente pesquisa apresenta algumas limitações que devem ser levadas em consideração. A embolização induzida por microesferas pode não ser o modelo experimental mais próximo das condições clínicas associadas à EPA. A indução da EPA por injeções de coágulos de sangue autólogo (77) poderia se aproximar mais do cenário clínico porque, além da obstrução mecânica dos vasos pulmonares pelos coágulos sanguíneos, provavelmente resultaria em resposta de vasoconstrição humoral a partir da ativação de plaquetas na superfície do trombo. (4) Tendo-se em vista que a adrenomedulina atua sobre a vasoconstrição pulmonar de origem neuro-humoral, poderia se esperar que este peptídeo apresentasse um efeito vasodilatador pulmonar de maior intensidade durante a EPA induzida por coágulos autólogos.

O presente estudo demonstrou que a atenuação da vasoconstrição pulmonar secundária a EPA foi associada a um incremento do IC que preveniu o possível efeito anti-hipertensivo da adrenomedulina na circulação pulmonar. Embora estes resultados possam sugerir que a adrenomedulina tenha utilidade limitada para reverter a hipertensão pulmonar induzida pela EPA, este fármaco pode desempenhar um papel importante no tratamento dessa doença, pois além das suas ações vasodilatadoras pulmonares, o aumento do IC gerado por este peptídeo poderia contribuir para a reversão da insuficiência cardíaca direita que ocorre em casos graves de EPA. (1) Entretanto, o emprego clínico da adrenomedulina deve ser cauteloso, principalmente em pacientes com condição hemodinâmica instável, uma vez que a ação vasodilatadora sistêmica induzida pela adrenomedulina poderia agravar quadros hipotensivos pré-existentes.

7. Conclusões

7- CONCLUSÕES

A adrenomedulina intravenosa induz vasodilatação pulmonar e sistêmica, possivelmente devido a elevações do AMPc, em um modelo de EPA induzido por microesferas em ovinos. No entanto, o efeito pulmonar anti-hipertensivo desse peptídeo foi prevenido pelo incremento do IC. Estes achados sugerem que a adrenomedulina intravenosa deve ser empregada com cautela no tratamento da hipertensão pulmonar secundária à embolia pulmonar aguda devido ao seu impacto sobre a circulação sistêmica.

8. Referências / Apêndice

8- REFERÊNCIAS

1. Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg* 2003; 97: 341–54.
2. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877-905.
3. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable embolism: a systemic review. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1569-77.
4. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *CardiovasRes*. 2000; 48:23-33.
5. Penaloza A, Roy PM, Kline J. Risk stratification and treatment strategy of pulmonary embolism. *Curr Opin Care*. 2012; 18: 318-25.
6. Lipton H, Chang JK, Hao Q, Summer W, Hyman AL. Adrenomedullin dilates the pulmonary vascular bed in vivo. *J Appl Physiol* 1985; 76: 2154-6.
7. Owji AA, Smith DM, Coppock HA, Morgan DG, Ghatei MA, Blomm SR. An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology*. 1995; 136: 127-34.
8. Szokodi I, Kinnunen P, Ruskoaho H. Inotropic effect of adrenomedullin in the isolated perfused rat heart. *Acta Physiol Scand*. 1996; 156: 151-2.
9. Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, Weckström M, Ruskoaho H. Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circulation*. 1998; 97: 1062-70.
10. Nishikimi T, Horio T, Yoshihara F, Nagaya N, Matsuo H, Kangawa K. Effect of adrenomedullin on cAMP and cGMP levels in rat cardiac myocytes and nonmyocytes. *Eur J Pharmacol*. 1998; 24: 337-44
11. Westphal M, Booke M, Dinh-Xuan AT. Adrenomedullin: a smart road from pheochromocytoma to treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2004; 24: 518-20.
12. Ertmer C, Mprelli A, Rehberg S, Lange M, Hucklenbruch C, Van Aken H, Booke M, Westphal M. Exogenous adrenomedullin prevents and reverses hypodynamic circulation and pulmonary hypertension in ovine endotoxaemia. *Br J Anaesth*. 2007; 99: 830-6.

13. Malik AB. Pulmonary microembolism. *Physiol Rev.* 1983; 63: 1114-1207.
14. Dias-Junior CA, Montenegro MF, Florencio BC, Tanus-Santos JE. Sildenafil improves the beneficial haemodynamic effects of intravenous nitrite infusion during acute pulmonary embolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008; 103: 374-9.
15. Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 6th ed. The Pulmonary Circulation and Distribution of pulmonary ventilation and perfusion. Philadelphia: Elsevier/ Butterworth Heinemann: 2005. p. 138-197.
16. Barnes PJ, Liu sf. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 87-131.
17. Klein BG. Tratado de fisiologia veterinária Cunningham. 5º ed. Elsevier. Síntese da função respiratória: Ventilação do pulmão; Fluxo sanguíneo pulmonar; Troca gasosa. 2014; 495-519.
18. West JB. Fisiología respiratoria. 7º ed. Panamericana. Fluxo sanguíneo e metabolismo. 2005; 4: 37-56.
19. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, Seeger W, Grimminger F, Weissmann N. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanism. *Eur Respir J.* 2008; 32: 1639-51.
20. Delcroix M, Mélot C, Vermeulen F, Naeije R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange in acute canine pulmonary embolism. *J Appl Physiol.* 1996; 80: 1240-8.
21. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiological Reviews* 2012; 92: 367-520.
22. West J, Dollery C, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1964; 19: 713-24.
23. Petersson J; Glenny RW. Gas exchange and ventilation–perfusion relationships in the lung. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1023–41
24. Goggs R, Benigni L, Fuentes VL, Chan DL. Pulmonary thromboembolism. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2009;19: 30-52.
25. Sadosty AT, Boie ET, Stead LG. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am.* 2003; 21: 363-84.
26. Riedel M. Venous thromboembolic disease. Acute pulmonary embolism I: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart* 2001; 85: 229-40.

27. Goldhaber H, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet* 2012; 379: 1835-46.
28. Terra-Filho M, Menna-Barreto SS, Saldanha S, Rocha AT, Jardim C, Jasinowodolinski D, et al. Recommendations for the management of pulmonary thromboembolism. *J. Bras. Pneumol.* 2010; 36: 1-68.
29. Penaloza A, Roy PM, Kline J. Risk stratification and treatment strategy of pulmonary embolism. *Current Opinion in Critical Care* 20012; 18: 318-325.
30. Ouellette DW, Patocka C. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin N Am* 2012; 30: 329-75.
31. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovascular Research* 2000; 48: 23-33.
32. Goldhaber SZ, Elliot CG. Acute pulmonary embolism: Part I Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation.* 2003; 108: 2726-9.
33. Sekhi V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2012; 20: 957-69.
34. Hunt J, Bull T. Clinical review of pulmonary embolism: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *Med Clin N Am* 2011; 95: 1203-22.
35. Johnson LR, Lappin MR, Baker DC. Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995. *J Vet Intern Med* 1999; 12:338-345.
36. Schermerhorn T, Pembleton-Corbett JR, Kornreich B. Pulmonary thromboembolism in cats. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 533-535.
37. Moser KM. In vivo and post mortem dissolution rates of pulmonary emboli and venous thrombi in the dog. *Circulation.* 1973; 48: 170-8.
38. Jaff MR, McMurtry S, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Jenkins S, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2011; 123: 1788-1830.
39. Tilli P, Testa A, Covino M, Portale P, Capaldi L, Carbone L, Gentiloni N. Diagnostic and therapeutic approach to acute pulmonary embolism in an emergency department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006; 10: 91-8.
40. Comroe JH, Van Lingen B, Stroud RC, Roncoroni A. Reflex and Direct Cardiopulmonary Effects of 5 -OH-Tryptamine (Serotonin). Their Possible Role in Pulmonary Embolism and Coronary Thrombosis¹. *Am J Physiol* 1953; 173: 379-86.

41. Den Exter PL, Van Der Hulle T, Klok FA, Huisman MV. Advances in the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2014; 133: S10–S16.
42. Malik A, Jhonson A. Role of humoral mediators in the pulmonary vascular response to pulmonary embolism. New York: Marcel Dekker 1989; 10: 445-68.
43. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992; 101: 163S-71S.
44. Wood KE. Major pulmonar embolism: Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. *CHEST* 2002; 121:877-905.
45. Vidal Melo MF, Harris RS, Layfield D, Musch G, Venegas JG. Changes in regional ventilation after autologous blood clot pulmonary embolism. *Anesthesiology*. 2002; 97: 671-81.
46. Tang Y, Turner JM, Baker AB. Effects of alveolar dead space, shunt and V/Q distribution on respiratory dead-space measurements. *B Jr Anaesth* 2005; 95: 538-48.
47. Ferreira JH, Terzi RG, Paschoal IA, Silva WA, Moraes AC, Moreira MM. Mechanism underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism. *Braz J Med Biol Res*. 2006; 39: 1197-204.
48. Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, Formichi B, Begliomini E, Giannella-Neto A, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 336-347.
49. Skimming JW, Banner MJ, Spalding HK, Jaeger MJ, Burchfield DJ, Davenport PW. Nitric oxide inhalation increases alveolar gas exchange by decreasing dead space volume. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1195-2001.
50. Thys F, Elamly A, Marion E, Roeseler J, Janssens P, El Gariani A, Meert P, Verschuren F, Reynaert M. PaCO₂/ETCO₂ gradient: early indicator of thrombolysis efficacy in a massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 2001; 49: 105–8.
51. Severinghaus JW, Swenson EW, Finley TN, Lategola MT, Williams J. Unilateral hypoventilation produced in dogs by occluding one pulmonary artery. *J Appl Physiol*. 1961; 16: 53-60.
52. Levy SE, Simmons DH. Redistribution of alveolar ventilation following pulmonary thromboembolism in the dog. *J Appl Physiol*. 1974; 36: 60-8.

53. Ferreira JH, Terzi RG, Paschoal IA, Silva WA, Moraes AC, Moreira MM. Mechanisms underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39: 1197-204.
54. Altemeier W, Robertson T, McKinney S, Glenny R. Pulmonary embolization causes hypoxemia by redistributing regional blood flow without changing ventilation. *J Appl Physiol.* 1998; 85: 2337-43.
55. Caldini P. Pulmonary hemodynamics and arterial oxygen saturation in pulmonary embolism. *J Appl Physiol.* 1965; 20: 2184-190.
56. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, Mathieu D. Hypoxemia in Acute Pulmonary Embolism. *CHEST* 1985; 8: 829-36.
57. Richard D, Troughton RD, John G, Lainchbury JG, McGregor DO, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin in hypertension. *Current Hypertension Reports* 2000; 2: 1-2.
58. Von der Hardt K, Kandler MA, Chada M, Cubra A, Schoof E, Amann K, Dötsch J. Brief adrenomedullin inhalation leads to sustained reduction of pulmonary artery pressure. *Eur Respir J.* 2004; 24: 615-23.
59. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000; 21:138-67.
60. Westphal, M. Brooke, A.T. Dinh-Xuan. Adrenomedullin a smart road from pheochromocytoma to treatment of pulmonar hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 518-520.
61. Nagaya N, Kangawa K. Adrenomedullin in the treatment of pulmonary hypertension. *Peptides* 2005; 25: 2013-18.
62. Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, Uematsu M, Ueno K, Oya H, Nakanishi N, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K. Effects of adrenomedullin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 109: 351-356.
63. Nagaya N, Okumura H, Uematsu M, Shimizu W, Ono F, Shirai M, Mori H, Miyatake K, Kangawa K. Repeated inhalation of adrenomedullin ameliorates pulmonary hypertension and survival in monocrotaline rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: H2125-31.
64. Kline JA, Hernandez J, Garrett JS, Jones AE. Pilot study of a protocol to administer inhaled nitric oxide to treat severe acute submassive pulmonary embolism. *Emerg Med J.* 2014; 31: 459-62.

65. Ross GR, Yallampalli U, Gangula PR, Reed L, Sathishkumar K, Gao H, Chauhan M, Yallampalli C. Adrenomedullin relaxes rat uterine artery: mechanisms and influence of pregnancy and estradiol. *Endocrinology*. 2010; 151: 4485-93.
66. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F, Oya H, Kyotani S, Nakanishi N, Goto Y, Masuda Y, Miyatake K, Kangawa K. Hemodynamic, renal and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive failure. *Circulation*. 2000; 101: 498-503.
67. Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Sakio H, Kangawa K, Matsuoka H. Effects of long-term intravenous administration of adrenomedullin (AM) plus hANP therapy in acute decompensated heart failure: a pilot study. *Circ J*. 2009; 73: 892-8.
68. Shimokubo T, Sakata J, Kitamura K, Kangawa K, Matsuo H, Eto T. Augmented adrenomedullin concentrations in right ventricle and plasma of experimental pulmonary hypertension. *Life Sci*. 1995; 57: 1771-9.
69. Westphal M, Stubbe H, Bone HG, Daudel F, Vocke S, Van Aken H, Booke M. Hemodynamic effects of exogenous adrenomedullin in healthy and endotoxemic sheep. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 134-138.
70. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart*. 2000; 84: 653-658.
71. Takei Y, Hyodo S, Katafuchi T, Minamino N. Novel fish-derived adrenomedullin in mammals: structure and possible function. *Peptides*. 2004; 25: 1643-56.
72. Mesquita CT, Morandi Júnior JL, Perrone FT, Oliveira, CD, Barreira, LJ, Nascimento SS, Pareto Júnior RC, Mesquita ET. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. Clinical diagnosis versus pathological confirmation. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 73: 255-58.
73. Rademaker MT, Charles CJ, Cooper GJS, Coy DH, Espiner EA, Lewis LK, Nicholls MG, Richards MA. Combined endopeptidase inhibition and Adrenomedullin in sheep with experimental heart failure. *Hypertension*. 2002; 39: 93-98.
74. Berman A. Effects of body surface area estimates on predicted energy requirements and heat stress. *J Dairy Sci*. 2003; 86: 3605-1.
75. Rademaker MT, Charles CJ, Nicholls MG, Richards AM. Haemodynamic, endocrine and renal actions of adrenomedullin 5 in an ovine model of heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122: 429-37.
76. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569–77.

77. Sertório JT, Neto-Neves EM, Dias-Junior CA, Sousa-Santos O, Kiss T, Mühl D, Tanus-Santos JE. Elevated plasma hemoglobin levels increase nitric oxide consumption in experimental and clinical acute pulmonary thromboembolism. *Crit Care Med.* 2013; 41: e118-24.
78. Hedenstierna GL; Lundh HB; Tokics I; Strandberg A; Brismar B; Frostell C. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 528-535, 1989.
79. Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, Moriyama N, Satonaka H, Walsh K, Sata M, Kangawa K, Matsuo H, Goto A. Adrenomedullin Induces Endothelium-Dependent Vasorelaxation via the Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-Dependent Pathway in Rat Aorta. *Circ Res* 2001; 89: 63–70.
80. Dias-Junior CA, Tanus-Santos JE. Hemodynamic effects of sildenafil interaction with a nitric oxide donor compound in a dog model of acute pulmonary embolism. *Life Sci* 2006; 79: 469-74.
81. Takei Y, Hyodo S, Katafuchi T, Minamino N. Novel fish-derived adrenomedullin in mammals: structure and possible function. *Peptides.* 2004; 25: 1643-56
82. Fortuna GM, Figueiredo-Lopes L, Dias-Junior CA, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. A role for matrix metalloproteinase-9 in the hemodynamic changes following acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2007; 114: 22-7.
83. Neto-Neves EM, Kiss T, Mühl D, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinases as drug targets in acute pulmonary embolism. *Curr Drug Targets.* 2013; 14: 344-52.
84. Neto-Neves EM, Dias-Junior CA, Rizzi E, Castro MM, Sonogo F, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Metalloproteinase inhibition protects against cardiomyocyte injury during experimental acute pulmonary thromboembolism. *Crit Care Med.* 2011; 39: 349-56.
85. Neto-Neves EM, Sousa-Santos O, Ferraz KC, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates right ventricular dysfunction and improves responses to dobutamine during acute pulmonary thromboembolism. *J Cell Mol Med.* 2013; 17: 1588-97.

APÊNDICE

Apêndice A- Valores individuais da frequência cardíaca (FC) (bpm) registrada em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm). Os dados foram registrados no início do experimento (BASAL), 15 e 30 minutos após intervenção (sem intervenção ou embolização pulmonar) (E₁₅ e E₃₀), 15 e 30 minutos após administração do tratamento (sem tratamento, solução fisiológica ou adrenomedulina) (T₁₅ e T₃₀) e 15 e 30 minutos posterior ao final do tratamento (PT₁₅ e PT₃₀).

FC GRUPO Controle

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	120	122	122	121	117	115	109
Animal 2	94	95	95	85	76	75	75
Animal 3	90	89	88	84	83	78	75
Animal 4	102	87	88	86	93	86	87
Animal 5	101	103	111	115	128	124	125
Animal 6	100	95	97	100	94	88	79
Animal 7	103	103	100	99	99	95	95
Animal 8	99	93	93	92	88	85	84

FC GRUPO Emb

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	85	87	89	83	82	81	80
Animal 2	112	103	101	101	103	101	100
Animal 3	76	83	88	91	89	85	76
Animal 4	103	105	117	117	117	119	113
Animal 5	110	120	117	116	122	115	115
Animal 6	126	130	136	120	113	111	105
Animal 7	82	65	62	63	62	65	67
Animal 8	105	85	80	78	81	75	75

FC GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	132	120	117	122	125	125	125
Animal 2	96	98	100	113	117	115	113
Animal 3	130	134	125	136	146	130	125
Animal 4	126	117	117	120	113	113	113
Animal 5	80	83	81	84	90	96	92
Animal 6	70	77	75	72	70	74	73
Animal 7	88	81	84	85	84	82	78
Animal 8	96	108	106	92	82	72	66

ASC GRUPO Controle

Apêndice C- Valores individuais da média de três mensurações do débito cardíaco (DC) (L/min) através da técnica da termodiluição pulmonar registradas em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm).

DC GRUPO Controle

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	1,49	2,09	2,28	2,64	2,24	2,04	1,81
Animal 2	3,46	3,21	2,88	2,57	2,10	2,10	2,17
Animal 3	2,01	2,25	2,66	2,23	2,43	1,93	2,26
Animal 4	2,04	2,23	2,33	2,10	1,98	2,13	2,03
Animal 5	3,14	4,53	5,60	5,86	5,45	5,50	4,23
Animal 6	2,81	2,83	2,86	3,21	2,90	2,52	2,02
Animal 7	3,68	3,38	3,17	3,60	2,89	2,90	3,79
Animal 8	2,24	1,94	2,02	2,17	2,35	1,84	2,11

DC GRUPO Emb

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	3,08	2,45	2,10	2,09	2,17	2,31	2,44
Animal 2	3,46	1,73	1,81	1,68	1,78	1,91	1,92
Animal 3	2,82	2,08	2,53	2,70	2,41	2,64	1,75
Animal 4	3,60	3,71	3,97	4,23	4,25	4,25	3,95
Animal 5	3,92	3,64	3,83	3,71	3,76	3,69	3,28
Animal 6	2,69	2,13	2,08	2,08	2,22	2,46	2,05
Animal 7	1,85	1,32	1,33	1,45	1,53	1,53	1,66
Animal 8	1,90	1,77	1,70	1,99	1,96	1,91	1,98

DC GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2,40	1,18	1,59	1,86	2,09	2,03	1,91
Animal 2	2,44	2,40	2,58	3,34	3,81	3,61	3,46
Animal 3	2,95	2,71	2,47	3,08	3,26	2,88	2,66
Animal 4	2,25	2,18	2,87	2,84	2,79	2,88	2,77
Animal 5	2,19	1,75	1,89	2,76	3,38	3,25	3,26
Animal 6	2,09	2,05	2,00	2,26	2,42	2,68	2,47
Animal 7	2,43	2,44	2,30	3,08	2,97	3,34	3,18
Animal 8	2,51	3,15	3,03	3,12	2,70	2,22	2,00

Apêndice D- Valores individuais do IC calculado a partir do DC e área de superfície corpórea de 24 ovinos anestesiados e sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (grupo Controle), ou em ovinos submetidos à embolia pulmonar aguda (EPA) mediante a administração de 500 mg de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (grupo Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min) (grupo Emb+Adm) ao longo de 30 minutos.

IC GRUPO Controle

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2,82	3,94	4,31	4,99	4,23	3,84	3,42
Animal 2	3,72	3,45	3,1	2,76	2,26	2,26	2,34
Animal 3	2,42	2,71	3,21	2,69	2,93	2,33	2,72
Animal 4	2,29	2,51	2,61	2,36	2,23	2,39	2,28
Animal 5	3,74	5,4	6,67	6,98	6,48	6,54	5,04
Animal 6	3,35	3,37	3,41	3,82	3,45	3,0	2,4
Animal 7	4,28	3,93	3,69	4,19	3,36	3,37	4,4
Animal 8	2,33	2,02	2,11	2,26	2,44	1,91	2,2

IC GRUPO Emb

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	3,14	2,5	2,14	2,14	2,21	2,35	2,49
Animal 2	4,22	2,11	2,2	2,05	2,17	2,33	2,35
Animal 3	2,69	1,98	2,41	2,57	2,3	2,52	1,67
Animal 4	3,83	3,95	4,22	4,5	4,52	4,52	4,2
Animal 5	4,78	4,44	4,67	4,53	4,58	4,5	4,0
Animal 6	2,57	2,03	1,98	1,98	2,11	2,35	1,95
Animal 7	1,94	1,39	1,4	1,53	1,61	1,61	1,75
Animal 8	2,16	2,01	1,93	2,26	2,22	2,17	2,25

IC GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	2,96	1,46	1,97	2,3	2,58	2,51	2,36
Animal 2	3,01	2,96	3,18	4,12	4,7	4,46	4,27
Animal 3	4,68	4,29	3,92	4,88	5,18	4,57	4,23
Animal 4	3,04	2,94	3,88	3,84	3,77	3,89	3,74
Animal 5	2,46	1,97	2,12	3,1	3,79	3,65	3,66
Animal 6	2,55	2,49	2,44	2,76	2,96	3,26	3,02
Animal 7	2,97	2,97	2,8	3,75	3,62	4,08	3,88
Animal 8	2,79	3,5	3,37	3,47	3,0	2,47	2,22

Apêndice E- Valores individuais da pressão média da artéria pulmonar (PMAP) (mmHg) para cada tempo experimental. O grupo Controle não recebeu intervenção nem tratamento. Nos grupos com as iniciais “Emb”, induziu-se embolia pulmonar aguda (EPA), e meia hora depois receberam tratamento IV com solução fisiológica (Emb) ou adrenomelina (Emb+Adm).

PMAP GRUPO Controle

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	11	10	11	12	11	12	9
Animal 2	13	13	12	10	8	8	7
Animal 3	11	12	14	13	14	12	13
Animal 4	5	5	5	5	5	5	5
Animal 5	6	6	6	8	7	8	8
Animal 6	15	15	16	16	15	14	13
Animal 7	10	11	11	12	12	12	12
Animal 8	6	7	6	8	8	6	6

PMAP GRUPO Emb

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	13	21	22	20	19	20	21
Animal 2	11	24	25	25	27	30	28
Animal 3	10	21	21	22	21	21	19
Animal 4	8	20	19	18	18	17	16
Animal 5	8	19	18	24	18	17	18
Animal 6	14	29	30	30	29	29	27
Animal 7	10	20	20	22	23	23	23
Animal 8	7	14	16	17	17	16	16

PMAP GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	14	23	29	28	31	32	33
Animal 2	8	26	28	32	33	29	29
Animal 3	8	28	22	24	24	26	24
Animal 4	10	20	22	22	14	22	21
Animal 5	11	20	19	20	21	22	22
Animal 6	8	18	19	18	18	18	18
Animal 7	8	15	15	16	16	16	16
Animal 8	6	25	23	21	21	19	18

Apêndice F- Valores individuais da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) (mmHg) registrados em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm).

POAP GRUPO Controle

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	1	1	1	4	2	4	1
Animal 2	2	1	0	0	1	1	2
Animal 3	3	4	4	4	4	5	5
Animal 4	0	0	0	0	-1	0	-1
Animal 5	1	2	1	2	1	4	3
Animal 6	4	5	5	4	4	6	6
Animal 7	2	3	1	4	2	4	5
Animal 8	2	3	3	4	4	3	3

POAP GRUPO Emb

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	7	8	11	9	9	9	9
Animal 2	4	5	5	5	3	5	6
Animal 3	4	6	4	5	4	5	5
Animal 4	3	3	4	4	3	3	3
Animal 5	0	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	4	3	4	4	5	5
Animal 7	4	6	14	12	10	9	8
Animal 8	4	5	6	6	6	5	6

POAP GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	0	5	3	3	3	3	4
Animal 2	0	2	2	4	2	1	1
Animal 3	0	1	1	2	3	3	2
Animal 4	4	9	4	5	6	6	7
Animal 5	6	7	8	8	7	8	8
Animal 6	3	2	3	4	5	4	4
Animal 7	3	4	4	4	4	4	4
Animal 8	1	3	2	4	5	6	7

Apêndice G- Valores individuais do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) ($\text{dinas/seg/cm}^{-5}/\text{m}^2$) coletados de ovinos anestesiados sob ventilação mecânica no momento BASAL e cada 15 e 30 minutos das três fases experimentais (Embolia, Tratamento y Pós-tratamento). O grupo Controle não recebeu intervenção, e os grupos Emb foram embolizados com um protocolo de dose fixa de microesferas com posterior administração IV de solução fisiológica (Emb) ou Adrenomedulina (Emb+Adm).

IRVP GRUPO Controle

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	284	182	185	128	170	166	187
Animal 2	236	278	310	289	248	248	171
Animal 3	264	236	249	267	273	241	235
Animal 4	175	159	153	170	215	167	210
Animal 5	107	59	60	69	74	49	79
Animal 6	262	237	258	251	255	213	233
Animal 7	149	163	217	153	238	190	127
Animal 8	137	158	114	142	131	125	109

IRVP GRUPO Emb

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	153	416	411	411	361	373	385
Animal 2	132	720	725	778	885	856	749
Animal 3	179	605	564	528	591	508	670
Animal 4	104	344	284	248	265	247	247
Animal 5	134	324	291	406	297	284	340
Animal 6	405	983	1087	1049	945	817	900
Animal 7	247	805	343	523	646	695	686
Animal 8	111	358	414	389	395	404	355

IRVP GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	378	987	1056	868	866	923	983
Animal 2	212	649	653	543	527	502	524
Animal 3	137	502	429	360	324	402	416
Animal 4	158	299	371	354	170	328	299
Animal 5	195	487	414	335	274	285	284
Animal 6	157	513	524	406	351	318	344
Animal 7	135	296	314	255	265	235	247
Animal 8	143	502	498	392	427	420	396

Apêndice H- Valores individuais da pressão arterial média (PAM) (mmHg) para cada momento. Dados registrados em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica no momento BASAL e cada 15 e 30 minutos das três fases experimentais (Embolia, Tratamento y Pós-tratamento). O grupo Controle não recebeu intervenção, e os grupos Emb foram embolizados com um protocolo de dose fixa de microesferas com posterior administração IV de solução fisiológica (Emb) ou Adrenomedulina (Emb+Adm).

PAM GRUPO Controle

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	87	89	83	120	92	84	89
Animal 2	93	89	87	75	62	59	60
Animal 3	86	92	81	85	83	80	75
Animal 4	84	78	73	70	76	66	65
Animal 5	92	92	93	93	94	96	94
Animal 6	93	95	98	96	95	93	98
Animal 7	98	99	104	106	109	106	110
Animal 8	91	95	90	91	83	87	79

PAM GRUPO Emb

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	102	100	102	101	102	97	96
Animal 2	82	90	89	85	88	90	87
Animal 3	81	98	98	103	105	105	105
Animal 4	108	97	103	106	105	103	100
Animal 5	91	90	90	89	94	85	84
Animal 6	104	102	102	95	92	87	82
Animal 7	91	69	55	55	58	56	59
Animal 8	91	76	72	75	77	68	65

PAM GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E ₁₅	E ₃₀	T ₁₅	T ₃₀	PT ₁₅	PT ₃₀
Animal 1	89	62	76	49	53	52	55
Animal 2	78	100	88	62	64	73	72
Animal 3	101	97	101	86	79	92	98
Animal 4	102	99	98	83	80	85	89
Animal 5	68	56	59	53	53	54	59
Animal 6	93	91	88	66	51	54	53
Animal 7	94	85	90	85	76	68	66
Animal 8	105	108	106	98	81	71	64

Apêndice I- Valores individuais do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) ($\text{dinas/seg/cm}^{-5}/\text{m}^2$) para cada momento, coletados de ovinos anestesiados sob ventilação mecânica no momento BASAL e cada 15 e 30 minutos das três fases experimentais (Embolia, Tratamento y Pós-tratamento). O grupo Controle não recebeu intervenção, e os grupos Emb foram embolizados com um protocolo de dose fixa de microesferas com posterior administração IV de solução fisiológica (Emb) ou Adrenomedulina (Emb+Adm). Os dados foram registrados no início do experimento (BASAL), 15 e 30 minutos após intervenção (sem intervenção ou embolização pulmonar) (E_{15} e E_{30}), 15 e 30 minutos após administração do tratamento (sem tratamento, solução fisiológica ou adrenomedulina) (T_{15} e T_{30}) e 15 e 30 minutos posterior ao final do tratamento (PT_{15} e PT_{30}).

IRVS GRUPO Controle

	BASAL	E_{15}	E_{30}	T_{15}	T_{30}	PT_{15}	PT_{30}
Animal 1	2410	1661	1447	1842	1623	1643	1962
Animal 2	1999	2015	2167	2171	2229	2088	2052
Animal 3	2777	2627	1918	2435	2129	2611	2056
Animal 4	2933	2515	2262	2407	2761	2240	2308
Animal 5	1924	1347	1102	1054	1146	1160	1474
Animal 6	2194	2208	2251	1967	2152	2424	3164
Animal 7	1831	2014	2253	2002	2570	2491	1960
Animal 8	3082	3756	3373	3189	2648	3553	2833

IRVS GRUPO Emb

	BASAL	E_{15}	E_{30}	T_{15}	T_{30}	PT_{15}	PT_{30}
Animal 1	2469	2976	3548	3479	3428	3021	2820
Animal 2	1495	3257	3082	3153	3061	2911	2793
Animal 3	2321	3670	3084	3041	3476	3175	4785
Animal 4	2232	1942	1911	1863	1819	1783	1844
Animal 5	1506	1565	1557	1571	1658	1527	1700
Animal 6	3115	3736	3866	3590	3212	2725	3069
Animal 7	3616	3680	2859	2565	2536	2431	2378
Animal 8	3183	2866	2777	2473	2587	2315	2131

IRVS GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E_{15}	E_{30}	T_{15}	T_{30}	PT_{15}	PT_{30}
Animal 1	2349	2962	2803	1459	1391	1401	1559
Animal 2	2071	2621	2160	1164	1055	1272	1292
Animal 3	1706	1768	2020	1374	1172	1556	1796
Animal 4	2575	2608	1959	1664	1611	1642	1814
Animal 5	2044	1947	1919	1187	948	986	1092
Animal 6	2884	2851	2785	1797	1244	1200	1272
Animal 7	2451	2179	2453	1746	1766	1529	1483
Animal 8	2951	2441	2512	2190	2053	2167	2121

Apêndice J- Valores individuais da pressão venosa central (PVC) (mmHg) para cada momento, coletados em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm). Os dados foram registrados no início do experimento (BASAL), 15 e 30 minutos após intervenção (sem intervenção ou embolização pulmonar) (E_{15} e E_{30}), 15 e 30 minutos após administração do tratamento (sem tratamento, solução fisiológica ou adrenomedulina) (T_{15} e T_{30}) e 15 e 30 minutos posterior ao final do tratamento (PT_{15} e PT_{30}).

PVC GRUPO Controle

	BASAL	E_{15}	E_{30}	T_{15}	T_{30}	PT_{15}	PT_{30}
Animal 1	2	7	5	5	6	5	5
Animal 2	0	2	3	0	-1	0	0
Animal 3	2	3	4	3	5	4	5
Animal 4	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1
Animal 5	2	1	1	1	1	1	1
Animal 6	1	2	2	2	2	2	3
Animal 7	0	0	0	1	1	1	2
Animal 8	1	0	1	1	2	2	1

PVC GRUPO Emb

	BASAL	E_{15}	E_{30}	T_{15}	T_{30}	PT_{15}	PT_{30}
Animal 1	5	7	7	8	7	8	8
Animal 2	3	4	4	4	5	5	5
Animal 3	3	7	5	5	5	5	5
Animal 4	1	1	2	1	2	2	3
Animal 5	1	3	-1	0	-1	-1	-1
Animal 6	4	7	6	6	7	7	7
Animal 7	3	5	5	6	7	7	7
Animal 8	5	4	5	5	5	5	5

PVC GRUPO Emb+Adm

	BASAL	E_{15}	E_{30}	T_{15}	T_{30}	PT_{15}	PT_{30}
Animal 1	2	8	7	7	8	8	9
Animal 2	0	3	2	2	2	2	3
Animal 3	1	2	2	2	3	3	3
Animal 4	4	3	3	3	4	5	4
Animal 5	5	8	8	7	8	9	9
Animal 6	1	2	3	4	5	5	5
Animal 7	3	4	4	3	4	4	6
Animal 8	2	1	0	3	4	4	5

Apêndice – K Média de três mensurações de VG e PPT empregadas como critérios de seleção dos 24 ovinos participantes do experimento nos três grupos experimentais (n = 8).

Grupo Controle

	VG	PTT
Animal 1	32	6,9
Animal 2	26	6,2
Animal 3	28	7,4
Animal 4	28	7,0
Animal 5	33	6,6
Animal 6	33	7,0
Animal 7	28	7,8
Animal 8	34	8,1

Grupo Emb

	VG	PTT
Animal 1	27	6,2
Animal 2	30	7,2
Animal 3	31	7,0
Animal 4	27	6,2
Animal 5	35	8,0
Animal 6	33	8,3
Animal 7	30	7,0
Animal 8	34	7,0

Grupo Emb + Adm

	VG	PTT
Animal 1	37	7,0
Animal 2	27	7,4
Animal 3	32	6,6
Animal 4	33	7,3
Animal 5	31	6,2
Animal 6	29	7,0
Animal 7	34	7,1
Animal 8	34	6,7

Apêndice L - Valores individuais da frequência respiratória (FR) (rpm) e do volume corrente (Vt) (ml) para cada momento. Variáveis colidas em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica no momento BASAL e cada 15 e 30 minutos das três fases experimentais (Embolia, Tratamento y Pós-tratamento). O grupo Controle não recebeu intervenção, e os grupos Emb foram embolizados com um protocolo de dose fixa de microesferas com posterior administração IV de solução fisiológica (Emb) ou Adrenomedulina (Emb+Adm).

GRUPO Controle

	FR				Vt			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	11	12	13	13	235	239	236	237
Animal 2	3	4	4	4	523	546	540	536
Animal 3	6	6	6	6	448	451	452	449
Animal 4	7	7	7	7	466	480	476	458
Animal 5	7	7	7	7	479	454	477	440
Animal 6	7	9	9	9	455	476	472	469
Animal 7	6	6	6	7	475	477	478	468
Animal 8	5	5	7	6	553	548	557	553

GRUPO Emb

	FR				Vt			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	6	14	14	11	575	578	595	589
Animal 2	8	18	18	20	456	432	429	441
Animal 3	7	12	12	12	653	668	661	668
Animal 4	8	14	14	18	530	534	554	541
Animal 5	6	11	11	11	394	398	399	399
Animal 6	5	12	14	15	491	490	490	492
Animal 7	8	9	12	12	553	539	547	535
Animal 8	6	19	19	17	492	515	510	509

GRUPO Emb+Adm

	FR				Vt			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	6	12	12	12	449	445	446	447
Animal 2	6	10	11	11	418	432	430	431
Animal 3	8	15	15	15	336	351	344	340
Animal 4	8	12	12	12	370	372	372	366
Animal 5	7	10	10	10	507	504	495	505
Animal 6	5	11	11	10	460	474	473	465
Animal 7	6	9	7	7	459	469	461	454
Animal 8	5	6	9	9	515	506	523	527

Apêndice M- Valores individuais do pH e do dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂ - end tidal CO₂) para cada momento. Parâmetros registrados em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm).

GRUPO Controle

	pH				ETCO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7,46	7,48	7,50	7,52	37	33	31	29
Animal 2	7,428	7,423	7,376	7,374	34	34	35	36
Animal 3	7,494	7,451	7,452	7,489	32	33	33	32
Animal 4	7,389	7,424	7,420	7,413	39	36	35	36
Animal 5	7,422	7,432	7,441	7,419	32	32	35	32
Animal 6	7,36	7,42	7,43	7,41	40	36	36	36
Animal 7	7,425	7,456	SV	7,428	32	33	34	32
Animal 8	7,46	7,447	7,516	7,484	32	33	27	28

GRUPO Emb

	pH				ETCO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7,40	7,48	7,50	7,44	41	20	19	23
Animal 2	7,400	7,350	7,360	7,400	39	14	14	15
Animal 3	7,38	7,39	7,40	7,42	38	22	23	19
Animal 4	7,414	7,380	7,378	7,421	33	17	18	16
Animal 5	7,448	7,474	7,485	7,474	36	23	22	22
Animal 6	7,45	7,37	7,44	7,49	43	25	21	20
Animal 7	7,502	7,433	7,439	7,452	29	23	22	23
Animal 8	7,419	7,443	7,448	7,442	37	16	16	17

SC GRUPO Emb+Adm

	pH				ETCO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	7,38	7,32	7,29	7,31	39	16	17	18
Animal 2	7,480	7,460	7,440	7,450	32	21	22	21
Animal 3	7,47	7,53	7,51	7,52	35	19	18	17
Animal 4	7,45	7,41	7,43	7,41	34	20	21	21
Animal 5	7,432	7,459	7,47	7,485	38	29	31	31
Animal 6	7,35	7,39	7,42	7,4	40	24	25	25
Animal 7	7,502	7,553	7,51	7,496	36	27	32	32
Animal 8	7,488	7,415	7,437	7,472	35	28	23	21

Apêndice N- Valores individuais da pressão arterial de oxigênio (PaO_2) (mmHg) e pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) (mmHg) registrados coletados de ovinos anestesiados sob ventilação mecânica no momento BASAL e cada 15 e 30 minutos das três fases experimentais (Embolia, Tratamento y Pós-tratamento). O grupo Controle não recebeu intervenção, e os grupos Emb foram embolizados com um protocolo de dose fixa de microesferas com posterior administração IV de solução fisiológica (Emb) ou Adrenomedulina (Emb+Adm).

GRUPO Controle

	PaO_2				PaCO_2			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	311,6	238,3	341,3	356,3	47,2	45,6	41,0	38,8
Animal 2	509,0	520,4	513,6	493,6	39,7	40,6	44,1	44,2
Animal 3	501,7	452,4	475,2	455,3	36,1	36,8	37,2	32,3
Animal 4	500,3	448,2	450,6	483,4	47,0	43,7	44,5	44,2
Animal 5	418,0	412,2	428,6	414,4	42,6	41,6	41,8	36,9
Animal 6	414,2	457,2	432,0	427,0	44,8	40,4	40,7	40,8
Animal 7	433,7	442,1	430,0	423,7	42,6	39	40	40,2
Animal 8	482,9	504,3	502,8	477,2	40,3	44,6	36,6	39,3

GRUPO Emb

	PaO_2				PaCO_2			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	422,4	199,2	215,1	235,2	49,7	39,0	37,0	44,3
Animal 2	153,0	60,5	60,8	64,6	45,7	53,5	55,0	49,6
Animal 3	385,9	277,8	329,9	147,2	44,2	42,3	42,1	40,6
Animal 4	453,3	98,1	119,8	107,8	40,9	42,2	45,9	41,2
Animal 5	423,1	225,6	227,2	213,7	41,6	41,7	39,2	41,2
Animal 6	469,4	123,4	147,6	195,0	39,3	44,8	41,5	36,1
Animal 7	337,0	81,1	98,6	113,8	37,4	44,9	43,3	41,2
Animal 8	479,0	301,6	278,0	245,0	40,7	37,2	36,7	37,2

SC GRUPO Emb+Adm

	PaO_2				PaCO_2			
	BASAL	E ₃₀	E ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	E ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	470,6	85,9	103,8	118,8	43,9	46,1	48,9	48,2
Animal 2	227,0	76,7	102,8	98,1	41,4	44,3	40,7	41,2
Animal 3	368,0	308,5	322,7	273,5	41,2	36,4	33,8	33,6
Animal 4	452,0	280,8	295,6	283,4	39,9	43,0	40,2	42,2
Animal 5	485,8	460,6	497,0	428,7	43,2	38	37,1	36,8
Animal 6	383,1	175,5	150,0	130,9	47,2	40,6	39,9	42,9
Animal 7	446,6	386,2	351,9	407,1	37,6	32,4	36,1	42,6
Animal 8	458,1	318,5	336,7	284,7	39	47,8	38,4	40,4

Apêndice O- Valores individuais da saturação arterial de oxigênio (SpO₂) (%) e saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) (%) para cada momento. Variáveis registradas em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm).

GRUPO Controle

	SpO ₂				SvO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	99,7	99,6	99,8	99,8	51,10	58,00	59,00	53,20
Animal 2	99,9	99,9	99,9	99,9	83,70	79,90	72,20	77,10
Animal 3	99,9	99,9	99,9	99,9	47,60	55,80	53,70	51,60
Animal 4	99,9	99,9	99,9	99,9	45,30	46,80	48,80	48,40
Animal 5	99,8	99,8	99,8	99,8	52,00	62,70	65,90	111,50
Animal 6	99,9	99,9	99,9	99,9	58,60	58,80	55,90	47,40
Animal 7	99,8	99,9	100,0	99,8	60,60	59,30	61,90	58,10
Animal 8	99,9	99,9	99,9	99,9	52,50	54,20	49,90	50,20

GRUPO Emb

	SpO ₂				SvO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	99,8	99,4	99,5	99,5	54,20	45,20	135,60	134,60
Animal 2	98,8	86,0	86,9	90,8	53,90	33,60	38,80	37,40
Animal 3	99,8	99,6	99,7	98,9	59,00	51,30	49,60	41,10
Animal 4	99,9	96,9	98,1	97,8	61,10	47,60	50,00	47,10
Animal 5	99,8	99,5	99,6	99,5	64,90	56,50	67,00	53,00
Animal 6	99,6	99,6	99,6	99,6	55,40	39,80	40,70	41,50
Animal 7	99,8	96,1	97,5	98,2	38,00	24,10	25,60	28,50
Animal 8	99,3	99,3	99,3	99,3	51,50	39,60	41,20	39,60

SC GRUPO Emb+Adm

	SpO ₂				SvO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	99,9	94,3	96,5	97,9	56,30	31,80	35,90	41,00
Animal 2	99,5	95,4	97,8	97,6	53,10	41,90	47,30	49,60
Animal 3	99,8	99,8	99,8	99,7	55,70	48,00	53,40	46,60
Animal 4	99,9	99,7	99,7	99,7	57,20	53,40	59,20	58,60
Animal 5	99,7	99,7	99,7	99,7	62,90	50,30	69,80	70,00
Animal 6	99,3	99,3	99,3	99,3	54,30	47,70	47,90	47,60
Animal 7	99,9	99,9	99,8	99,8	48,30	47,40	63,90	57,00
Animal 8	99,9	99,7	99,8	99,7	51,80	54,80	52,10	44,10

Apêndice P- Valores individuais da hemoglobina (mg/dl) e da fração inspirada de oxigênio (FiO₂) (%) para cada momento, coletados de coletados de ovinos anestesiados sob ventilação mecânica no momento BASAL e cada 15 e 30 minutos das três fases experimentais (Embolia, Tratamento y Pós-tratamento). O grupo Controle não recebeu intervenção, e os grupos Emb foram embolizados com um protocolo de dose fixa de microesferas com posterior administração IV de solução fisiológica (Emb) ou Adrenomedulina (Emb+Adm).

GRUPO Controle

	Hb				FiO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	8,2	8,2	8,2	8,1	0,94	0,93	0,93	0,94
Animal 2	11,7	12,0	11,3	8,0	0,95	0,95	0,95	0,95
Animal 3	8,6	8,3	8,4	8,6	0,95	0,94	0,94	0,95
Animal 4	9,3	8,9	8,1	8,5	0,95	0,94	0,94	0,94
Animal 5	8	7,7	7,8	7,5	0,94	0,94	0,93	0,93
Animal 6	10	10,5	9	10,5	0,95	0,94	0,94	0,94
Animal 7	6,1	6,2	6,3	6,2	0,95	0,94	0,95	0,96
Animal 8	8,6	8,1	8,1	10,3	0,94	0,95	0,95	0,94

GRUPO Emb

	Hb				FiO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	8,6	9,0	8,7	8,5	0,96	0,95	0,95	0,96
Animal 2	8,6	9,0	8,7	8,5	0,95	0,94	0,94	0,94
Animal 3	8,2	8,4	8,3	8,2	0,95	0,94	0,94	0,95
Animal 4	6,0	6,0	5,9	6,4	0,93	0,94	0,93	0,95
Animal 5	7,4	8,2	7,4	7,7	0,93	0,94	0,94	0,94
Animal 6	8,7	9,6	9	8,2	0,93	0,93	0,93	0,93
Animal 7	8,7	7,2	7,9	7,8	0,94	0,94	0,94	0,94
Animal 8	10,6	10,3	10,4	9,2	0,96	0,95	0,95	0,95

GRUPO Emb+Adm

	Hb				FiO ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	6,8	6,1	6,2	8,0	0,93	0,93	0,93	0,93
Animal 2	10,5	10,1	9,6	9,7	0,96	0,96	0,95	0,95
Animal 3	10,2	9,4	9,1	8,9	0,95	0,95	0,95	0,95
Animal 4	7,5	7,7	7,4	7,0	0,96	0,95	0,95	0,95
Animal 5	9,9	9,8	8,9	8,7	0,94	0,94	0,94	0,94
Animal 6	10,6	10,3	10,4	9,2	0,96	0,95	0,96	0,96
Animal 7	10,3	9,8	9,4	9,2	0,96	0,96	0,96	0,95
Animal 8	8,2	7,5	6,9	7,2	0,95	0,95	0,96	0,94

Apêndice Q- Valores individuais do gradiente de CO₂ arterial-expirado P(a-ET)CO₂ e do gradiente alveolar-arterial de O₂ P(A-a)O₂ cada momento experimental, coletados em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm).

GRUPO Controle

	P(a-ET)CO ₂				P(A-a)O ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	10	13	10	10	235	304	206	201
Animal 2	6	7	9	8	53	41	43	63
Animal 3	4	4	4	0	65	107	84	116
Animal 4	8	8	10	8	53	103	99	67
Animal 5	11	10	7	5	134	141	118	138
Animal 6	5	4	5	5	142	98	122	127
Animal 7	11	6	6	8	125	115	132	144
Animal 8	8	12	10	11	72	52	63	79

GRUPO Emb

	P(a-ET)CO ₂				P(A-a)O ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	8,7	19,0	18,0	21,3	133,7	363,9	350,5	327,7
Animal 2	6,7	39,5	41,0	34,6	401,7	478,0	475,8	478,8
Animal 3	6,2	20,3	19,1	21,6	170,7	274,7	222,8	413,9
Animal 4	7,9	25,2	27,9	25,2	94,5	454,5	421,7	452,5
Animal 5	5,6	18,7	17,2	19,2	123,8	327,6	329,2	340,2
Animal 6	-3,7	19,8	20,5	16,1	80,4	419,5	399,4	358,8
Animal 7	8,4	21,9	21,3	18,2	221,6	468,1	452,6	440,1
Animal 8	3,7	21,2	20,7	20,2	88,4	263,7	287,9	320,3

GRUPO Emb+Adm

	P(a-ET)CO ₂				P(A-a)O ₂			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	4,9	30,1	31,9	30,2	73,4	455,4	434,0	419,9
Animal 2	9,4	23,3	18,7	20,2	339,5	486,2	458,1	462,2
Animal 3	6,2	17,4	15,8	16,6	192,3	257,8	246,9	296,3
Animal 4	5,9	23,0	19,2	21,2	116,4	277,3	266,0	275,7
Animal 5	5,2	9,0	6,1	5,8	65,6	97,3	62,0	130,7
Animal 6	7,2	16,6	14,9	17,9	176,1	385,6	418,4	433,7
Animal 7	1,6	5,4	4,1	10,6	124,6	191,5	221,2	151,5
Animal 8	4,0	19,8	15,4	19,4	105,0	233,6	233,5	270,2

Apêndice R- Valores individuais do espaço morto fisiológico (VD/VT) (%) e da mistura venosa (Qs/Qt) (%) para cada momento. , coletados em ovinos anestesiados sob ventilação mecânica que não foram submetidos a nenhuma intervenção (Controle), ou que foram embolizados mediante a administração de microesferas pela via intravenosa e tratados após 30 minutos da indução da EPA com solução fisiológica (10 mL/30 min) (Emb), ou com adrenomedulina (50 ng/kg/min, durante 30 minutos) (Emb+Adm).

GRUPO Controle

	% VD/VT				% QS/QT			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	0,216	0,276	0,244	0,253	0,231	0,356	0,245	0,207
Animal 2	0,144	0,163	0,206	0,186	0,078	0,057	0,056	0,097
Animal 3	0,114	0,103	0,113	0,009	0,055	0,114	0,084	0,109
Animal 4	0,170	0,176	0,213	0,186	0,040	0,083	0,090	0,059
Animal 5	0,249	0,231	0,163	0,133	0,136	0,179	0,149	0,278
Animal 6	0,107	0,109	0,115	0,118	0,148	0,100	0,126	0,096
Animal 7	0,249	0,154	0,150	0,204	0,167	0,149	0,175	0,181
Animal 8	0,206	0,260	0,262	0,288	0,070	0,054	0,058	0,066

GRUPO Emb

	% VD/VT				% QS/QT			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	0,175	0,487	0,486	0,481	0,137	0,284	0,767	0,714
Animal 2	0,147	0,738	0,745	0,698	0,411	0,301	0,391	0,362
Animal 3	0,140	0,480	0,454	0,532	0,199	0,266	0,205	0,303
Animal 4	0,193	0,597	0,608	0,612	0,130	0,501	0,496	0,473
Animal 5	0,135	0,448	0,439	0,466	0,167	0,363	0,461	0,361
Animal 6	-0,094	0,442	0,494	0,446	0,084	0,265	0,269	0,261
Animal 7	0,225	0,488	0,492	0,442	0,138	0,209	0,191	0,208
Animal 8	0,091	0,570	0,564	0,543	0,074	0,152	0,177	0,200

GRUPO Emb+Adm

	% VD/VT				% QS/QT			
	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀	BASAL	E ₃₀	T ₃₀	PT ₃₀
Animal 1	0,112	0,653	0,652	0,627	0,088	0,301	0,322	0,323
Animal 2	0,227	0,526	0,459	0,490	0,305	0,354	0,392	0,424
Animal 3	0,150	0,478	0,467	0,494	0,185	0,212	0,236	0,238
Animal 4	0,148	0,535	0,478	0,502	0,133	0,292	0,323	0,336
Animal 5	0,120	0,237	0,164	0,158	0,075	0,084	0,125	0,263
Animal 6	0,153	0,409	0,373	0,417	0,346	0,772	0,849	0,904
Animal 7	0,043	0,167	0,114	0,249	0,234	0,358	0,258	0,160
Animal 8	0,103	0,414	0,401	0,480	0,101	0,256	0,249	0,233