

# Antigos Agentes, Novas Indicações: vasopressores

---

*Ricardo Pires Coelho, TSA/SBA\**

### **Introdução**

Vasopressores são fármacos cuja ação característica é o aumento da pressão arterial através da vasoconstrição arterial e venosa. O seu uso é indicado nos quadros clínicos de hipotensão e choque. No entanto, a restauração da pressão arterial a níveis normais com vasoconstritores é um objetivo secundário, subordinado à manutenção da perfusão tecidual.

Estudos clínicos originaram diferentes protocolos para tratamento do choque cardiogênico, resposta inflamatória sistêmica e sepse. Estes protocolos incluem as seguintes drogas com ação vasopressora significativa: adrenalina, noradrenalina, dopamina, metoxamina, fenilefrina e vasopressina.

Revisões baseadas em evidências sobre o uso de vasopressores na vasodilatação que ocorre na sepse têm na maioria das recomendações nível de evidência C ou abaixo, e como consequência, abertura para múltiplas controvérsias. As preferências entre as alternativas seguem rotinas, disponibilidade e tradições locais, preferências pessoais além de considerações sobre custos. Fundamental, no entanto, são os conhecimentos básicos da farmacologia dos agentes e da fisiopatologia da situação clínica.

Em anestesia, os vasopressores são utilizados rotineiramente no tratamento das hipotensões resultantes de bloqueios espinhais e nas alterações hemodinâmicas da anestesia geral. Hipotensão no trauma, anafilaxia e a parada cardiorrespiratória são indicações recentes.

A complexidade dos seus efeitos é exemplificada no problema clínico freqüente e antigo do tratamento da hipotensão resultante dos bloqueios para cirurgia de cesariana, mais comum no bloqueio subaracnoideo. A restauração da pressão arterial com o uso de vasoconstritores tem efeito

---

\* Médico Anestesiologista

em uma paciente que possui um grande aumento de volume circulante, associado à compressão dinâmica da veia cava e diminuição de retorno venoso. Há necessidade de manutenção satisfatória da pressão arterial, da perfusão tecidual global, da circulação útero-placentária e da perfusão fetal. Estudos clínicos recentes mantêm a controvérsia sobre a droga mais adequada para restaurar a pressão arterial.

Dois antigos agentes, fenilefrina e arginina-vasopressina com ação vasoconstritora predominante serão revistos. Tradicionalmente têm sua utilidade limitada e são clinicamente mal-vistos, pois sua intensa atividade vasoconstritora acarreta isquemia regional, principalmente esplâncnica. No entanto, eles ressurgem em anestesiologia e terapia intensiva como úteis em situações clínicas bem definidas tanto em adição ou como alternativas aos agentes que também têm efeito inotrópico.

## **Fenilefrina**

### *Farmacologia*

A fenilefrina foi introduzida na prática clínica em 1975 como um agonista de receptores alfa1-adrenérgicos. Através da ligação com receptores alfa1-arenérgicos, há ativação de proteína  $G_{\alpha q}$ , ativação da fosfolipase C, que hidrolisa o fosfolipídio fosfatidilinositol-bi-fosfato da membrana plasmática em diacilglicerol e inositol-1,4,5-fosfato. Esses mensageiros iniciam diretamente ou através de múltiplas kinases o aumento de cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático.

Os efeitos clínicos são resultantes da vasoconstricção arterial – principalmente das arteríolas de resistência - e venosa, com aumento da pressão arterial durante a sua infusão. A diminuição da frequência cardíaca ocorre reflexamente pela ativação do nervo vago. Há efeito midriático e cardiotônico. Há pouco efeito beta-adrenérgico nas doses clinicamente indicadas.

### *Uso em anestesia*

O uso deve ser em infusão, nas doses variando entre 0.2 a 2 mcg/kg/min até a restauração da pressão arterial em níveis desejados. É facilmente observável o efeito minutos logo após o início da infusão; e pequenos bolus de 50-100 mcg tem efeito mais rápido para aumentar a pressão arterial.

Soluções diluídas e acessos venosos de grosso calibre ou centrais devem ser utilizados para evitar a necrose cutânea associada com o extravasamento da solução das linhas venosas que é uma complicação grave que limita o seu uso fora do ambiente anestésico com supervisão constante. Uma ampola de 10 mg deve ser diluída com solução de 250 ml de soro fisiológico, obtendo-se a concentração de 40 mcg/ml. Deve-se tomar precauções para a redução do espaço morto entre a entrada da infusão da linha venosa e a veia.

A hipertensão arterial é resultado de infusões em doses maiores. Outro problema comum é a bradicardia reflexa decorrente da estimulação vagal durante a infusão.

### *Indicações clínicas*

O uso da fenilefrina como vasoconstritor nasal quando há necessidade de manipulação da via aérea é bem conhecida. Nesta indicação, especial atenção deve ser tomada com o uso concomitante de beta-bloqueadores; pela aumento da frequência de edema agudo pulmonar.

O uso no intraoperatório é o mais comum para tratamento da vasodilatação dos bloqueios periféricos e manutenção da pressão arterial.

O efeito tóxico que a estimulação dos receptores beta pode ter no miocárdio e o potencial neurotóxico desses receptores tornam a fenilefrina ótima escolha para aumento transitório da pressão arterial em anestesia cardiovascular e neuroanestesia.

Os bloqueios do neuroeixo resultam em bloqueio simpático, que podem ser extensos, com conseqüente vasodilatação arterial e venosa, diminuição da pré-carga e hipotensão arterial. O uso de fenilefrina associado a reposição de volume é uma opção à injeção intermitente de efedrina, que possui efeito beta-associado, tempo de ação prolongado e taquifilaxia.

Um estudo sobre o tratamento da hipotensão que resulta da indução do bloqueio subaracnóideo para cirurgia de cesariana sugere que o tratamento agressivo da hipotensão está associado a um melhor prognóstico para o bebê (medido pelo pH arterial umbilical) e para a parturiente (menos náusea). O tratamento agressivo da hipotensão arterial após indução do bloqueio de cesariana é corroborado pela observação clínica que em cirurgias fetais, há aumento imediato da saturação da fetal de oxigênio no aumento da pressão arterial sistêmica da mãe tanto com uso de fenilefrina com efedrina.

O tratamento atual envolve principalmente injeções intermitentes de efedrina, que em modelos experimentais em comparação com outros vasoconstritores sem efeito beta-adrenérgico, preservou melhor o fluxo sanguíneo placentário. No entanto, o uso em doses maiores, está associado com baixos valores de pH umbilical por estimulação do metabolismo fetal em comparação com fenilefrina. Esse efeito pode ser clinicamente relevante, especialmente em cesarianas de maior risco. Portanto, pela sua fácil titulação com o emprego de bombas de infusão, previsibilidade de ação e ausência de taquicardia deletéria a fenilefrina é tida por alguns autores o vasoconstritor de escolha para tratamento de hipotensão após bloqueio subaracnóideo.

A necessidade de aumento da pressão arterial durante a cirurgia cardíaca pode ocorrer tanto para tratamento de hipotensão arterial ou para avaliar o resultado da correção das anomalias valvulares, especialmente na plastia da válvula mitral. O uso de fenilefrina é interessante na hipotensão transitórias durante a manipulação cardíaca e manobras realizadas durante a revascularização miocárdica sem circulação extra-corpórea. Aumentos de frequência cardíaca podem ser deletérios e acarretar isquemia miocárdica e devem ser evitados durante recuperação do miocárdio logo após a separação da circulação extra-corpórea.

A elevação da pressão arterial durante a fase aguda da infarto cerebral, tipicamente durante as primeiras 48 horas pode ser benéfica em reduzir os sintomas e área de infarto total; perfundindo zonas onde o fluxo de sangue é dependente da pressão arterial média, nas zonas peri-infarto. A fenilefrina é o vasopressor mais indicado nessa situação, pois possui a menor incidência de efeitos colaterais entre os vasopressores e é objeto de ativa investigação com essa indicação clínica. Em neuronanestesia ou em cirurgias de carótida associadas com anestesia geral com necessidade de manutenção ou aumento da pressão arterial para manutenção da perfusão cerebral, a fenilefrina é uma opção facilmente titulável com poucos efeitos colaterais.

O uso no pos-operatório deve ser considerado quando da persistência da vasodilatação dos bloqueios periféricos ou da necessidade de aumento da pressão arterial associada à restrição de volume.

Ela não é recomendada nas situações de vasodilatação na resposta inflamatória sistêmica e na sepse, e nas reações de anafilaxia. Pacientes com disfunção ventricular esquerda ou direita em anestesia podem ter precipitados falência ventricular pelo seu uso.

## Arginina-vasopressina

O conhecimento do efeito pressor do extrato de glândula pituitária atribuída à sua parte posterior remonta de dois séculos. O hormônio foi isolado e sintetizado durante a década de 50, e foram provadas a sua dupla atividade antidiurética e vasoconstritora intensa. O interesse renovado pelo hormônio tem origem no resultado clínico surpreendente em pacientes com grave insuficiência cardíaca e choque cardiogênico em suporte circulatório, cuja infusão de arginina-vasopressina reduziu dramaticamente a necessidade de vasopressores para manutenção da circulação.

O estudo da variação dos níveis séricos de vasopressina em relação ao tempo nos diferentes estados de choque com sua depleção em casos de choque prolongado, sua importância na manutenção da pressão arterial e da perfusão tecidual, e as múltiplas interações com receptores catecolaminérgicos sugerem que a reposição hormonal de vasopressina por uma deficiência relativa pode ser a justificativa da utilidade no tratamento do choque circulatório com vasoplegia.

### *Farmacologia*

Vasopressina é um nonapeptídeo sintetizado por neurônios magnocelulares nos núcleos supraópticos e paraventricular do hipotálamo, transportado e armazenado na neurohipófise, de onde é liberado para a circulação sistêmica.

As vias que controlam sua síntese e liberação não estão esclarecidas, mas ocorrem através de projeções através do trato supra-óptico-hipofisário e recebem aferências do nervo vago de receptores de estiramento do átrio esquerdo (inibitórias), arco aórtico e seios carotídeos (excitatórias) e lâmina terminalis – que é sensível a variações de osmolalidade.

A liberação de vasopressina se dá por aumentos de osmolaridade e queda de volemia. Outros estímulos podem liberar vasopressina, como hipercapnia, hipóxia, hipertermia, dor, náusea, morfina e nicotina.

As vasopressina atua em cinco receptores específicos por órgão e acoplados à proteína G. O receptor V1 (V1R) é o responsável pela vasoconstrição da musculatura lisa. O mecanismo envolve aumento do cálcio intracelular; através da via do

inositol-fosfato e diacil-glicerol. Outros receptores são V2, responsável pelo efeito antidiurético; V3, de caracterização recente, aumenta a secreção do hormônio adrenocorticotrófico. O receptor de Oxitocina e o receptor Purinérgico (P2) também ligam a vasopressina.

A ação da vasopressina têm vias semelhantes de ação com glucagon, adrenalina, acetilcolina, dopamina, serotonina, interleucina-8 através de proteínas G acopladas aos receptores dessas substâncias na membrana celular. O acoplamento do receptor de vasopressina é com subtipos Gs (inibe a adenil-ciclase) e Gq/11 (ativa fosfolipase-beta) das proteína G. Receptores beta-adrenérgicos regulam a sinalização através dos subtipo Gs junto com a vasopressina. Há dessensibilização das proteínas G após a ligação da vasopressina com seu receptor que pode chegar a 80% de sua atividade; com subsequente seqüestro intracelular. A vasopressina têm uma meia-vida no plasma de 10 minutos.

As interações fisiológicas principais são com os receptores de Angiotensina II que dessensibilizam os receptores V1 e na modulação da atividade dos receptores beta-adrenérgicos.

### *Uso clínico*

Vasopressina é utilizada com diversas indicações de dois modos, aproveitando o seu efeito vasoconstritor intenso nas doses maiores em bolus ou então em infusão, visando a reposição hormonal.

No caso de infusão, a recomendação atual é que a dose não deve exceder 0.04 UI/min; geralmente situa-se em 0.02 UI/min e deve ser utilizada em associação com noradrenalina quando a dose dessa exceder 0.5mcg/kg/min. Na injeção em bolus, a dose é de 2 a 4 unidades; ou de 40 Unidades na Parada Cardiocirculatória em substituição à adrenalina.

### *Indicações Clínicas*

Vasopressina é estudada em cinco situações clínicas: a primeira é a utilidade no choque após a circulação extra-corpórea ou como adjunta com outras drogas vasopressores no suporte circulatório em pacientes com disfunção ventricular grave submetidos a suporte circulatório prolongado. O eventual uso altas doses de noradrenalina ( $> 0.5$  mcg/kg.min) ou outros vasoconstritores para manter a pressão arterial diminui a perfusão esplâncnica e a adição de vasopressina nas doses de 0.08 U/kg/h reduziu a necessidade dessas altas doses para manutenção da pressão arterial.

Na vasodilatação que acompanha a sepse, ela tem sido empregada em infusão, sempre em associação com noradrenalina para manter a adequada perfusão tecidual. Esta indicação está sendo avaliada em estudos em andamento na dose de 0.03 U/min em associação com noradrenalina, principalmente com o intuito de diminuir doses elevadas da catecolamina. No entanto, não há estudos conclusivos sobre essa associação e perfusão visceral. Relatos de casos de hiperbilirrubinemia na associação das drogas foram relatados, sugerindo isquemia hepática, embora a maioria dos estudos experimentais apontem para um efeito levemente benéfico ou neutro na perfusão visceral.

No choque anafilático, vasopressina é uma alternativa em adição à terapia convencional com infusão rápida de volume e adrenalina IV. Nesse caso, bolus seguidos por uma infusão é útil para restauração da pressão arterial e da perfusão sistêmica.

Na parada cardíaca, duas doses de vasopressina podem substituir adrenalina segundo as recomendações de 2005 da American Heart Association para o tratamento farmacológico avançado da Parada Cardíaca. Esse tratamento mostrou vantagens no sucesso de retorno da circulação espontânea e admissão hospitalar; que é atribuído ao intenso efeito vasoconstritor semelhante à adrenalina, sem os efeitos cardiotoxicos.

Em um modelo experimental de choque hemorrágico grave por lesão de artéria femoral com trauma craniano associado, doses em bolus de vasopressina preveniram a morte imediata por falência circulatória com o controle cirúrgico da hemorragia, aumentaram a sobrevida e diminuíram a lesão neurológica em relação a um grupo controle. Essa é uma situação clínica especial.

O choque hemorrágico grave é fatal e a hipotensão é deletéria no trauma craniano. Um estudo demonstra que o tratamento precoce do choque com volume no trauma sem o controle da hemorragia aumenta a mortalidade. O emprego de doses em bolus seguidas de infusão de vasopressina promove intensa vasoconstrição esplâncnica. A vasoconstrição visceral intensa melhora hemorragias locais e mantém perfusão cerebral e miocárdica, mas também promove isquemia tecidual que pode ser tolerada se não for prolongada. A decisão clínica individual do emprego de vasopressina nessa situação deve levar em conta essas considerações.

### **Referências Bibliográficas**

1. Richard J. Beale, Steven M. Hollenberg, Jean-Louis Vincent, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidencebased review Crit Care Med 2004; 32[Suppl.]:S455-S465
2. Warwick D Ngan Kee e Kim S Khaw Vasopressors in Obstetrics: what should we be using ? Current Opinion in anesthesiology 2006: 19:238-43

3. T. Erkinaro, T. Kavasmaa, M Pääkkilä et al. Ephedrine and phenylephrine for the treatment of hypotension in a chronic sheep model of increased vascular resistance *British Journal of Anesthesia* 2006; 96(2):231-7
4. W.D. Ngan Kee, K S Khaw e F F Ng Comparison of Phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anesthesia for Caesarean section *British Journal of Anesthesia* 2004; 92(4):469-74
5. E.T. Riley – Editorial I Spinal anaesthesia for Caesarean delivery: keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors
6. F. Reynolds e P T Seed Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis *Anaesthesia* 2005; 60:636-53
7. Amit K. Mistri, Thompson G. Robinson, John F. Potter Pressor Therapy in Acute Ischemic Stroke - Systematic Review *Stroke*. 2006; 37:1565-1571.)
8. Tanja A. Treschan e Jürgen Peters The Vasopressin System - Physiology and Clinical Strategies *Anesthesiology* 2006; 105:599–612
9. Cheryl L Holmes, Donald W Landry and John T Granton Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology *Critical Care* 2004, 7:427-434
10. Cheryl L Holmes, Donald W Landry and John T Granton Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology *Critical Care* 2004, 8:15-23
11. Knotzer H, Maier S, Dunser MW et al. Arginine vasopressin does not alter mucosal tissue oxygen tension and oxygen supply in an acute endotoxemic pig model. *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(1):170-4. Epub 2005 Nov 18.
12. Asfar P, Radermacher P, Hauser B. Vasopressin and splanchnic blood flow: vasoconstriction does not equal vasoconstriction in every organ. *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(1):21-3. Epub 2005 Nov 18.
13. Christian Ertmer, Hans-Georg Bone and Martin Westphal Arginine vasopressin versus norepinephrine: will the stronger one win the race? *Critical Care* 2006, 10:144
14. Barbara E Friesenecker<sup>1</sup>, Amy G Tsai, Judith Martini et al. Arteriolar vasoconstrictive response: comparing the effects of arginine vasopressin and norepinephrine *Critical Care* 2006, 10:R75