MEDICAÇÕES VASOATIVAS

GILBERTO FRIEDMAN
RAFAEL BARBERENA MORAES
CARLOS ROMERO PATIÑO
GLENN HERNÁNDEZ POBLETE

CÓPIA CONTROLADA

INTRODUÇÃO

As medicações vasoativas são essenciais no **manejo dos distúrbios circulatórios e hemodinâmicos** em pacientes graves. Os medicamentos vasoativos são utilizados em estados de choque circulatório de qualquer etiologia: distributiva, obstrutiva, hipovolêmica ou cardíaca.

O choque pode ser definido como "um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio e nutrientes para as necessidades celulares", e o intensivista/emergencista deve entender que a manutenção da pressão arterial média (PAM) em níveis aceitáveis (PAM maior do que 60–65mmHg) não trata definitivamente o choque. A correção de qualquer parâmetro hemodinâmico deve ser feita sempre objetivando a **melhora da oxigenação tecidual**. A correção das variáveis macro-hemodinâmicas não oferece benefício em morbidade e mortalidade se os parâmetros de oxigenação tecidual não estiverem apresentando também sinais de melhora progressiva.[1,2]

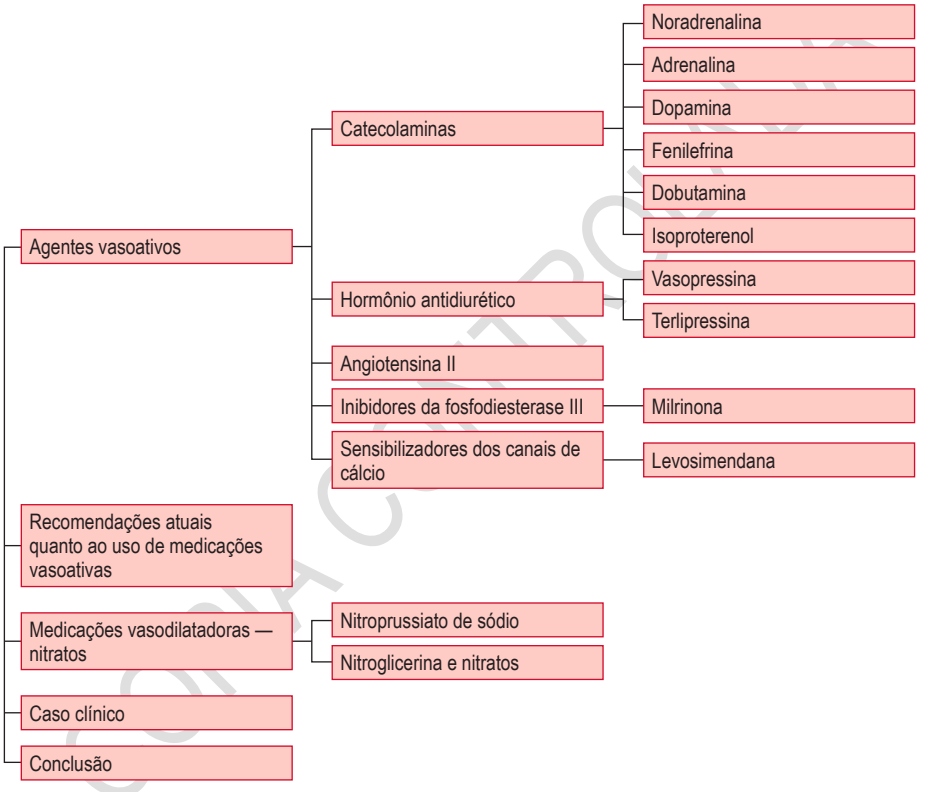
Por isso, o uso de fármacos vasoativos deve ser criterioso em suas indicações e muito bem avaliado em seus resultados, para a garantia de um tratamento correto e atual dos distúrbios circulatórios dos pacientes graves. Assim como o infarto agudo do miocárdio (IAM), trauma grave, e o acidente vascular cerebral (AVC), o choque de qualquer natureza deve ser tratado adequadamente nas primeiras horas.

OBJETIVOS

Ao final da leitura deste artigo, o leitor será capaz de

- revisar a farmacologia dos vasopressores, inotrópicos e vasodilatadores;
- discutir as indicações das medicações vasoativas;
- orientar o uso combinado de fármacos vasoativos.

ESQUEMA CONCEITUAL



CÓPIA CONTROLADA

AGENTES VASOATIVOS

Em pacientes com instabilidade hemodinâmica, as medicações vasoativas são frequentemente utilizadas para restaurar e manter a perfusão tecidual, visando diminuir a incidência de disfunção múltipla de órgãos.

Os medicamentos vasoativos são geralmente introduzidos após a adequada reposição volêmica. Tanto a reposição volêmica insuficiente quanto a reposição excessiva são deletérias aos pacientes.[3]

Os agentes vasoativos devem ser titulados para restaurar a PAM sem prejudicar o fluxo sanguíneo. A hipotensão crítica em adultos é geralmente observada quando a PAM é menor do que 60mmHg — abaixo desses níveis, a autorregulação dos leitos renal, coronariano e do sistema nervoso central (SNC) pode não conseguir manter o fluxo necessário para seu funcionamento, e a perfusão se torna linearmente dependente da pressão arterial (PA).[4]

A PAM é uma variável mais adequada do que a pressão sistólica, pois reflete melhor a pressão de perfusão orgânica. Alguns grupos de pacientes podem se beneficiar de uma PAM um pouco mais elevada, particularmente os hipertensos e os idosos. Nesses pacientes, uma pressão de perfusão um pouco mais elevada pode ser necessária para manter o fluxo sanguíneo suficiente, particularmente o fluxo renal, evitando-se, potencialmente, o surgimento de insuficiência renal aguda (IRA) e a necessidade de terapia de substituição renal.[4]

Os pacientes com choque e necessidade de vasopressores devem receber monitorização invasiva da PA, ou seja, por meio da inserção de cateter intra-arterial. A medida da pressão pelo manguito em pacientes com choque não é fidedigna e não permite a monitorização contínua da PAM, medida essa importante quando são empregados medicamentos vasopressores cuja meia-vida é de poucos minutos.[5]

Adicionalmente, a monitorização invasiva da pressão intra-arterial por meio da análise da curva de pulso permite a avaliação dinâmica de responsividade a volume, permitindo um controle mais preciso de reposição volêmica, evitando-se os efeitos colaterais desta.[5] Neste artigo, será revisada a farmacologia dos principais medicamentos empregados no choque, e serão discutidas suas indicações de uso.

CATECOLAMINAS

As catecolaminas são as medicações vasoativas mais frequentemente utilizadas como **inotrópicos positivos e vasopressores**. Agem estimulando receptores β-adrenérgicos, α-adrenérgicos e dopaminérgicos.[6]

O Quadro 1 indica os receptores de ação dos fármacos vasoativos. Os receptores β1 se localizam principalmente no miocárdio, aumentando o inotropismo e o cronotropismo cardíaco. Os receptores β2 estão presentes em especial nos vasos sanguíneos, promovendo vasodilatação. Esses receptores também estão presentes na musculatura lisa brônquica, promovendo broncodilatação.

CÓPIA CONTROLADA

Quadro 1

EFEITOS DAS DIFERENTES CATECOLAMINAS SOBRE OS DIFERENTES RECEPTORES

	Receptor		
Catecolamina	α	β1	β2
Isoproterenol	0	++	+++
Dopamina*	+	++	+
Dobutamina	+	++++	+++
Adrenalina	++	++	+++
Noradrenalina	+++	+	+
Fenilefrina	++++	0	0

**A dopamina possui, ainda, efeitos sobre os receptores dopaminérgicos.*
Fonte: *Adaptado de Friedman e colaboradores (2016).*[7]

Os receptores α-adrenérgicos são subdivididos em dois subtipos, α1 e α2, e ambos promovem vasoconstrição. A ativação dos receptores α1-adrenérgicos pós-sinápticos promove vasoconstrição, enquanto a ativação pré-sináptica dos receptores α2-adrenérgicos reduz a liberação do neurotransmissor por meio de um mecanismo de *feedback* inibitório da noradrenalina, o que também promove a constrição de arteríolas e de vasos venosos de capacitância.

Os receptores dopaminérgicos são divididos em dois subtipos, DA_1 e DA_2. A ativação dos receptores DA_1 pós-sinápticos promove vasodilatação renal, mesentérica, coronariana e cerebral, além de inibir diretamente a reabsorção tubular renal de sódio, promovendo natriurese. A ativação dos receptores DA_2 pré-sinápticos inibe a liberação de prolactina e noradrenalina, resultando em vasodilatação.

Noradrenalina

Os efeitos hemodinâmicos da noradrenalina são diversos. A noradrenalina tem um potente efeito vasoconstrictor arterial mediante a estimulação de receptores adrenérgicos α1, o que permite um rápido aumento da PA. Também pode ter um efeito inotrópico mediante a estimulação adrenérgica β1 e, em menor grau, pelos receptores α1. Farmacologicamente, em baixas doses, predominam os efeitos β1-adrenérgicos. Doses maiores de noradrenalina produzem efeitos mistos na ativação α1 e β1-adrenérgica, aumentando a resistência vascular sistêmica e a contratilidade miocárdica, com consequente elevação da PA.

A noradrenalina produz um aumento da pressão média sistêmica (que gera o retorno venoso) e a resistência ao retorno venoso, com efeitos variáveis no fluxo sanguíneo.

Recentes estudos sugerem que a noradrenalina pode aumentar o retorno venoso em alguns pacientes mediante um aumento da pressão média sistêmica, com o consequente incremento do débito cardíaco (DC), enquanto, em outros pacientes, aumentaria predominantemente a resistência ao retorno venoso, o que diminuiria seu DC.[8,9] Essa elevação da PA em geral não é acompanhada de grande aumento da frequência cardíaca (FC) pelo efeito α1-adrenérgico predominante.

CÓPIA CONTROLADA

Em virtude das preocupações no passado, de que poderia causar importantes efeitos vasoconstritores deletérios em vários leitos, a noradrenalina era reservada como segunda escolha. No entanto, os estudos realizados nas últimas três décadas com a noradrenalina em choque séptico mostram que a medicação pode aumentar a PAM com sucesso, sem causar prejuízo nas funções orgânicas.[10]

Os efeitos renais da noradrenalina dependem da presença de hipovolemia, por seus efeitos vasoconstritores, que podem causar danos na hemodinâmica renal, com aumento da resistência vascular renal e isquemia. Em pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina, mas com volemia adequada, ocorre um aumento da diurese e uma melhor função renal se adequadamente reanimados.[10]

Deve-se assinalar que não está claro qual é a dose máxima de noradrenalina que se pode utilizar. Estudos experimentais evidenciam *up regulation* de seus receptores em situações de choque. Existem relatos de pacientes com reanimação exitosa que necessitaram de doses de até 4µg/kg/min para obter o objetivo de PAM. O relevante é sempre assegurar uma adequada reposição de fluidos e monitorizar a perfusão tissular.

A noradrenalina em estudos comparativos com outros vasopressores, particularmente a dopamina, não é inferior e apresenta menos paraefeitos e, por isso, é o fármaco vasopressor de escolha inicial nos estados de choque.[11–14]

Adrenalina

A adrenalina é uma catecolamina endógena, sintetizada, armazenada e liberada pela medula adrenal em resposta à estimulação simpática. É um potente agonista α e β-adrenérgico que aumenta a PA ao elevar o DC e a resistência vascular sistêmica.

A ação da adrenalina é dose-dependente, estimulando receptores β1, β2 e α1-adrenérgicos. Sua potente ação α-adrenérgica em doses altas causa aumento da PAM em pacientes que não respondem aos agentes tradicionais, principalmente em virtude do aumento do DC e do volume sistólico, com atuação menor na FC e na resistência vascular. Aumenta a entrega de oxigênio, mas também pode aumentar a demanda. Aumenta os níveis de lactato, contudo, provavelmente isso ocorre por uma maior produção aeróbica de lactato mediada por receptores β2-adrenérgicos, particularmente no músculo esquelético, e não por metabolismo anaeróbico.

A maior preocupação a respeito do uso de adrenalina é a potencial diminuição dos fluxos regionais por vasoconstricção excessiva, especialmente no território esplâncnico. Os estudos de perfusão esplâncnica mostram resultados contraditórios, e, provavelmente, seu efeito é variável ou igual a como acontece com outras medicações vasoativas.[12]

No contexto de choque séptico, a adrenalina, em doses de 0,1 a 0,5µg/kg/min, é capaz de aumentar o índice cardíaco (IC) em 24 a 54%.[15]

CÓPIA CONTROLADA

Estudos que compararam adrenalina com a combinação noradrenalina-dobutamina em pacientes com choque cardiogênico e séptico não encontraram diferenças relevantes em seus efeitos hemodinâmicos e mesmo em desfechos clínicos.[15]



Em geral, adrenalina é considerada como agente de segunda escolha em situações de choque resistente à noradrenalina, particularmente se associada a um DC insuficiente como uma opção por vezes melhor do que a dobutamina.[11]

Dopamina

A dopamina é um **precursor imediato de noradrenalina e adrenalina**. Apresenta efeitos farmacológicos dependentes da dose empregada. Doses inferiores a 5µg/kg/min ativam receptores DA_1 e DA_2 nos leitos renal, mesentérico e coronariano, causando vasodilatação e consequente aumento da taxa de filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal e da excreção de sódio — esses efeitos fisiológicos, entretanto, não se refletem em benefícios clínicos para os pacientes.



Análises de estudos randomizados e metanálises em IRA na sepse mostraram que a dopamina não mudou desfechos importantes, como mortalidade, instalação de insuficiência renal e necessidade de diálise. A recomendação atual é contra o uso da dopamina, para proteção renal.[11]



Com doses de 5 a 10µg/kg/min, a dopamina apresenta efeito em receptores β1, causando aumento da contratilidade e da FC. Em doses maiores do que 10µg/kg/min, apresenta efeito predominante α-adrenérgico, com aumento da PA. Entretanto, em pacientes graves, existe uma sobreposição desses efeitos.

A variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica presente em portadores de choque faz com que a divisão de efeitos da dopamina conforme dose infundida seja de valor mais teórico do que prático.

O efeito cardiovascular da dopamina que se deve buscar com qualquer dose é um aumento da PAM em pacientes que permanecem hipotensos apesar de uma reposição ótima de fluidos. Esse aumento se obtém principalmente por um DC maior, já que os efeitos vasoconstrictores só se produzem com doses elevadas. Sua principal **complicação cardiovascular** são as arritmias (principalmente fibrilação auricular) e podem levar à suspensão da infusão em 6% dos pacientes.

Os efeitos esplâncnicos da dopamina são controversos, e alguns estudos clínicos pequenos mostram efeitos variáveis sobre o fluxo hepatoesplâncnico, mas sem efeitos consistentes sobre a tonometria gástrica.[11]



Um efeito potencialmente deletério da dopamina em baixas doses é a redução da prolactina sérica, comprometendo a imunidade celular.



Segundo as diretrizes vigentes no manejo de choque séptico, nesse cenário, a dopamina é descrita como um vasopressor alternativo à noradrenalina, com uso restrito aos pacientes em choque séptico com bradicardia relativa ou absoluta.[11]

CÓPIA CONTROLADA

Fenilefrina

A fenilefrina é um agonista α1-adrenérgico quase exclusivo, aumenta a PA por vasoconstricção. Tem um rápido início de ação, entretanto, sua principal desvantagem é que pode diminuir o DC por um aumento desmedido da pós-carga. Esse fármaco não foi suficientemente estudado em estados de choque e sepse.[16] Estudos pequenos mostram efeitos hemodinâmicos similares à noradrenalina, mas com potencial para piorar a perfusão esplâncnica e a função renal.



A segurança da fenilefrina no manejo inicial do choque séptico não foi suficientemente demonstrada e não pode ser recomendada.

Dobutamina

A dobutamina é uma **catecolamina sintética** com ação predominante β1 e mínima β2-adrenérgico e α1-adrenérgico, levando a efeito positivo dose-dependente sobre o inotropismo e cronotropismo do miocárdio. Na parede vascular, o efeito sobre os receptores β2 pode causar vasodilatação e diminuição da resistência vascular sistêmica.



A dose inicial é de 2–3mg/kg/min, titulada para o efeito clínico desejado até uma dose máxima de 20mg/kg/min.[6]



Os pacientes pré-tratados com betabloqueadores respondem menos à dobutamina. A dobutamina aumenta a FC, o consumo de oxigênio, a arritmogênese e até a necrose miocárdica. Alguns estudos demonstraram o aumento de eventos adversos e de mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca tratados com dobutamina. Ainda assim, a dobutamina é o inotrópico mais utilizado na insuficiência cardíaca congestiva grave e no choque cardiogênico, por promover aumento do DC e redução da resistência vascular sistêmica e das pressões de enchimento.

Alguns estudos clínicos mostraram que a dobutamina poderia melhorar a perfusão regional e da microcirculação.[17,18] A maioria dos estudos não foi controlada e não deixa claro se a melhora da perfusão é independente do aumento do DC. Hernández e colaboradores publicaram um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que comparou a dobutamina com placebo em 20 pacientes com choque séptico.[19] A dobutamina aumentou a FC e o IC, mas não se observaram modificações nos parâmetros metabólicos, clínicos, microcirculatórios ou hepatoesplâncnicos.

As recomendações para utilizar dobutamina em choque carecem de um bom nível de evidência que as respalde. Ao se analisar criticamente a literatura científica disponível, pode-se apreciar que a maioria dos estudos fisiológicos mostra efeitos favoráveis, entretanto, vários carecem de grupo-controle ou não enfocaram em desfechos maiores. Nos estudos clínicos em pacientes sépticos, os dados são contraditórios acerca de se o aumento do DC está mediado por aumentos do volume sistólico ou da FC. A interpretação dos trabalhos relacionados com os efeitos cardíacos é complexa e decorrente da presença de hipovolemia não corrigida, da falta de grupo-controle ou do uso de terapias concomitantes.

No choque séptico, o uso de dobutamina pode ser indicado em pacientes que permanecem em choque apesar de adequada ressuscitação volêmica e emprego de vasopressores, observando-se, assim, seu efeito sobre a perfusão tecidual. Com a evolução de técnicas para a aferição de DC minimamente invasivas, a efetividade da infusão de dobutamina sobre o DC pode ser mais facilmente mensurável, tornando o emprego da dobutamina mais racional.

CÓPIA CONTROLADA

Isoproterenol

O isoproterenol é uma **catecolamina sintética** agonista β1 e β2-adrenérgico que aumenta a FC e a contratilidade miocárdica. No entanto, diminui o tempo de condução atrioventricular, podendo desencadear arritmia atrial ou ventricular. Considerando que a FC e a contratilidade miocárdica aumentam, o consumo miocárdico de oxigênio se eleva paralelamente. Por sua atividade sobre os receptores β2, produz vasodilatação arterial, reduzindo a resistência vascular sistêmica e a PA diastólica. O efeito resultante dessas propriedades farmacológicas é o aumento do DC em pacientes normovolêmicos.[20]

O uso do isoproterenol é restrito à falência cardíaca. Ele tem alguma utilidade no pós-operatório de transplante cardíaco, em que o DC pode ser dependente da FC e não existe a inervação normal do enxerto.[20]

Em pacientes com choque séptico e IC menor do que 2L/min/m^2, o isoproterenol aumentou o IC sem queda da PAM, mas com o aumento da FC. Em situações de normovolemia, de PA regularizada (mesmo com vasopressores) e quando o DC está baixo, associado a bradicardia e a hipertensão arterial pulmonar, o isoproterenol pode ser utilizado.[20] Sua ação β2-adrenérgica pode causar hipotensão e seu efeito cronotrópico β1-adrenérgico pode precipitar isquemia miocárdica.

ATIVIDADES

1. Qual a medicação vasoativa de primeira escolha em portador de choque séptico?

A) Adrenalina.
B) Dopamina.
C) Noradrenalina.
D) Vasopressina.

Resposta no final do artigo

2. Sobre as medicações que são catecolaminas, analise as seguintes alternativas.

I — Adrenalina.
II — Dopamina.
III — Noradrenalina.
IV — Vasopressina.

Quais estão corretas?

A) Apenas a I, a II e a III.
B) Apenas a I, a III e a IV.
C) Apenas a II, a III e a IV.
D) A I, a II, a III e a IV.

Resposta no final do artigo

CÓPIA CONTROLADA

3. Analise as afirmativas a respeito das medicações vasoativas e marque **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

( ) Os medicamentos vasoativos são utilizados em estados de choque circulatório de qualquer etiologia.
( ) O tratamento do choque se dá pela manutenção da PAM em níveis aceitáveis, ou seja, maior do que 60 a 65mmHg.
( ) A utilização das medicações vasoativas visa diminuir a incidência de disfunção múltipla de órgãos.
( ) Os efeitos colaterais que podem ser proporcionados pelos fármacos vasoativos são insignificantes em sua maioria.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

A) V — V — F — F
B) V — F — V — F
C) F — V — F — V
D) F — F — V — V

Resposta no final do artigo

4. Analise as afirmativas a seguir a respeito das catecolaminas.

I — A noradrenalina é o fármaco vasopressor de escolha em casos de choque.
II — No contexto de choque séptico, a adrenalina, em doses de 0,1 a 0,5µg/kg/min, é capaz de aumentar o IC em até 54%.
III — Estudos sobre IRA na sepse mostraram que a dopamina teve papel relevante em desfechos importantes, como mortalidade, instalação de insuficiência renal e necessidade de diálise.
IV — A dobutamina é o inotrópico mais utilizado na insuficiência cardíaca congestiva grave e no choque cardiogênico.

Quais estão corretas?

A) Apenas a I e a II.
B) Apenas a I, a II e a IV.
C) Apenas a III e a IV.
D) A I, a II, a III e a IV.

Resposta no final do artigo

CÓPIA CONTROLADA

HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

A seguir, será abordada a utilização da vasopressina, da terlipressina, da angiotensina II e dos inibidores da fosfodiesterase III como opção de medicação vasoativa.

Vasopressina



A vasopressina, ou hormônio antidiurético, é um hormônio sintetizado no hipotálamo e armazenado na hipófise posterior, de onde é liberada por estímulos osmóticos (hiperosmolaridade) e não osmóticos (hipovolemia/hipotensão).

A vida média de eliminação (6 minutos) e a vida média efetiva (6–20 minutos) da vasopressina são curtas, pois o hormônio é rapidamente metabolizado.



A hipotensão é o mais potente estímulo para a liberação e síntese de vasopressina.

A vasopressina provoca **vasoconstrição** pela interação com receptores V_1, presentes na musculatura lisa vascular, e exerce seu efeito antidiurético pela ativação de receptores V_2, presentes nos ductos coletores renais, aumentando a absorção de água livre. Via receptores V_3, localizados na hipófise, estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), advindo daí efeitos sinergéticos com os esteroides. Em baixas concentrações, possui, ainda, efeitos anti-inflamatórios pulmonares, aumenta a liberação de ACTH, estimula receptores de oxitocina e produz vasodilatação coronariana, cerebral, renal e pulmonar.

A vasopressina é um dos mais importantes hormônios liberados durante situações de estresse, especialmente em estados de choque.[21]



Nos últimos anos, ressurgiu o interesse pela incorporação da vasopressina no manejo hemodinâmico no choque séptico grave. Por atuarem em receptores não catecolaminérgicos, o uso concomitante de vasopressina com catecolaminas, particularmente em altas doses, alcança efeitos hipertensores adicionais, podendo corroborar para a melhor perfusão tecidual.[21]

Além disso, a descrição de deficiência relativa da vasopressina em portadores de choque séptico também fez ressurgir o interesse por esse hormônio.[19] Nesse contexto, a suplementação de vasopressina em baixas doses parece constituir uma abordagem terapêutica racional.[21]



A infusão de até 0,06U/min de vasopressina reduz a necessidade de outras medicações vasoativas e aumenta a resistência vascular sistêmica e a PA, sem alterar o DC, com escassos efeitos adversos.

CÓPIA CONTROLADA

A administração de altas doses de vasopressina se associa à excessiva vasoconstricção pulmonar, intestinal e coronariana, à aparição de lesões cutâneas isquêmicas, à deterioração do IC e da perfusão tissular, a uma eventual deterioração da função hepática e à trombocitopenia.

Pacientes com choque séptico são muito sensíveis à infusão de baixas doses de vasopressina, pois sua ação vasoconstritora ocorre independentemente de receptores adrenérgicos, frequentemente deprimidos pela sepse.

Em comparação à noradrenalina, o uso de vasopressina, isolada ou em associação, não mostrou diminuir a mortalidade, entretanto, alguns estudos apontam para a diminuição de IRA e da necessidade de terapia dialítica com o emprego de vasopressina. Metanálises desses estudos são aguardadas para responder essa questão.[14,22–25]

Terlipressina

A terlipressina é um **análogo sintético da vasopressina** que tem uma seletividade pelos receptores V_1, além de uma vida média mais longa (4–6 horas). Estudos experimentais mostram um aumento da PAM e uma redução dos requerimentos de catecolaminas com a administração de terlipressina, mas frequentemente associada à queda do DC.

Não há recomendação para o uso de terlipressina em choque.

ANGIOTENSINA II

Em 2017, foi publicado o primeiro ensaio clínico randomizado de fase 3 com o uso de vasopressina em choque distributivo. Nesse estudo, o emprego de angiotensina II foi capaz de elevar a pressão de pacientes em choque. O estudo não foi desenhado para aferir variáveis clínicas, tais como mortalidade ou disfunções orgânicas. A evidência atual não é suficiente para gerar recomendações a respeito de seu uso em choque.[20]

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE III

A fosfodiesterase III é uma enzima que se encontra nos cardiomiócitos e no músculo liso do aparato vascular. Sua inibição produz efeitos inotrópicos pelo aumento dos níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), produzindo efeitos no coração e em nível vascular. No coração, tem efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos, melhorando a contratilidade e o relaxamento, respectivamente. Seus efeitos vasculares se caracterizam por vasodilatação, com diminuição de pré-carga, pós-carga e resistência vascular sistêmica.

CÓPIA CONTROLADA

Milrinona

A milrinona é o fármaco mais utilizado dentro dos inibidores da fosfodiesterase III. Tem vida média de cerca de 3 horas. Ao contrário dos simpaticomiméticos, sua atividade pode ser atingida mesmo com o uso concomitante de betabloqueador, mas cautela deve ser empregada em pacientes com doença coronariana, já que o uso de milrinona pode aumentar a mortalidade em médio prazo. Outros efeitos da milrinona incluem a diminuição das resistências sistêmica e pulmonar e a melhora da complacência diastólica.



A terapia inicial com milrinona pode ser feita com um bolo de 25 a 75mg/kg, seguida de uma infusão de 0,375µg/kg/min a 0,75µg/kg/min, ajustando-se para a função renal.

Existem poucos estudos clínicos sobre o uso dos inibidores da fosfodiesterase III em choque séptico.[26] Um benefício em potencial desses agentes é sua ação independente dos receptores β-adrenérgicos, disfuncionados durante o choque séptico. A milrinona poderia ser considerada em alguns pacientes selecionados com depressão miocárdica e que não mostrem uma resposta favorável ao emprego de dobutamina.

O Quadro 2 apresenta os parâmetros a serem seguidos para o uso de vasopressores.

Quadro 2

USO DE VASOPRESSORES — PARÂMETROS A SEREM SEGUIDOS

Parâmetros hemodinâmicos: volemia, pressão arterial e débito cardíaco	
Volemia	■ A reposição volêmica é essencial antes do uso de vasopressores. ■ O diagnóstico de hipovolemia por medidas estáticas baseadas em pressão (PVC, PAPO) ou volume [p. ex., volume diastólico final de ventrículo direito (VD)] são limitadas, mas podem ser valorizadas se muito reduzidas. ■ A forma mais eficaz de avaliar a volemia é por meio da resposta a volume com métodos dinâmicos que avaliam a responsividade do DC ao desafio hídrico (lei de Frank-Starling).
Pressão arterial	■ Uma PAM em torno de 65mmHg garante, na maioria das vezes, adequada pressão de perfusão. ■ Em pacientes idosos e hipertensos, esse valor pode ser maior para garantir a perfusão urinária e neurológica. ■ Para se alcançar uma PAM adequada, deve-se restaurar a volemia e, não sendo suficiente, lançar mão de vasopressores. O uso de vasopressores está autorizado em situações de hipovolemia e PAM com risco imediato colapso vascular (morte). ■ A noradrenalina é a primeira escolha em quase todas as situações. A dopamina surge como alternativa na presença de bradicardia que comprometa o fluxo sanguíneo. ■ A adrenalina é uma opção de resgate na hipotensão refratária ou necessidade de altas doses de noradrenalina, particularmente se existe um DC reduzido. ■ A vasopressina é uma opção adicional à noradrenalina para manter a PAM, prioritariamente em pacientes muito vasoplégicos.

DC	■ O DC deve ser otimizado para garantir a oferta de oxigênio adequada aos tecidos. ■ Valores preestabelecidos para o DC não podem ser recomendados. Deve-se avaliar se o DC está adequado para a situação clínica por meio de parâmetros de fluxo sanguíneo (SvO_2, gradiente v-a CO_2). ■ A melhor medicação para aumentar o DC é a dobutamina. ■ O aumento indiscriminado do DC, sem um racional fisiológico, pode aumentar a mortalidade desses pacientes.
Parâmetros de oxigenação tecidual e perfusão	
SvO_2	■ Reflete a extração tecidual de oxigênio ($EO_2 = VO_2/DO_2$). ■ Valores de SvO_2 (central ou mista) entre 65 e 75% refletem que existe equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio sempre que a capacidade de extração de oxigênio está preservada. ■ Sempre que coexistir sinais clínicos e/ou metabólico (hiperlactatemia) de hipoperfusão com normoxia ou hiperoxia venosa, deve-se desconfiar de diminuição da capacidade de EO_2.
Lactato	■ A hiperlactatemia sinaliza desarranjo fisiológico, seja disoxia tecidual (hipoperfusão) ou inflamação (p. ex., sepse). ■ A diminuição progressiva dos níveis de lactato significa, de um lado, boa oxigenação tecidual e, de outro, diminuição da atividade metabólica e boa depuração hepática.
Gradiente venoarterial de CO_2 (central ou misto)	■ O gradiente alargado (> 6mmHg) significa que o DC está lento.
Perfusão periférica	■ O enchimento capilar lento (> 5 segundos) ou extremidades frias tem relação com a adequação do DC nas fases iniciais do choque.

PVC: pressão venosa central; PAPO: pressão da artéria pulmonar ocluída; DC: débito cardíaco; PAM: pressão arterial média; SvO_2: saturação venosa de oxigênio; EO_2: extração de oxigênio; VO_2: consumo de oxigênio; DO_2: oferta de oxigênio; CO_2: gás carbônico.
Fonte: *Adaptado de Friedman e colaboradores (2016).*[34]

CÓPIA CON

SENSIBILIZADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os sensibilizadores dos canais de cálcio são agentes inotrópicos e serão descritos a seguir.

Levosimendana

O mais conhecido sensibilizador dos canais de cálcio é a levosimendana. Possui um mecanismo de ação dependente, em parte, por sensibilização ao cálcio das proteínas contráteis (actina/miosina) e, por outro lado, pela abertura de canais de potássio trifosfato de adenosina (ATP) dependentes. Por outra parte, a abertura dos canais de potássio produz uma vasodilatação importante, que diminui a pré e a pós-carga, além de proteger o cardiomiócito em períodos de isquemia. Como efeito adverso, descreve-se taquicardia, hipotensão e alteração da condução.

Estudos clínicos recentes demonstram que a levosimendana possui efeitos hemodinâmicos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, aumentando o DC e diminuindo as pressões de enchimento — pressão venosa central (PVC) e pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO).[27]

No estudo LIDO, a levosimendana foi mais eficaz do que a dobutamina em melhorar o desempenho hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca por baixo débito.[27] Diferentemente da dobutamina, o efeito da levosimendana não é diminuído pelo uso de betabloqueadores, pelo contrário, há evidência de otimização de seu efeito com o uso desses medicamentos. Apesar disso, ensaios clínicos não mostraram benefícios clinicamente relevantes com o uso de levosimendana em choque séptico, havendo, ainda, relatos de aumento de taquiarritmias. O uso da levosimendana como uma opção no choque séptico ainda não pode ser recomendado, mesmo nos pacientes sépticos que apresentavam insuficiência cardíaca prévia.[28]



O tratamento com levosimendana é iniciado com uma dose de ataque de 12µg/kg, infundida via intravenosa (IV) em 10 minutos, seguida por uma infusão contínua de 0,1µg/kg/min até 0,2µg/kg/min. A duração da infusão não deve ultrapassar 24 horas.

RECOMENDAÇÕES ATUAIS QUANTO AO USO DE MEDICAÇÕES VASOATIVAS

Há diversos consensos e diretrizes redigidas para orientar o uso e a escolha de vasopressores.[9,29]

O objetivo a ser estabelecido com o emprego de vasopressores é uma PAM mínima necessária para manter as funções dos órgãos do paciente. A recomendação atual é que os vasopressores sejam titulados para manter uma PAM maior ou igual a 65mmHg. Não se deve ter como alvo PAMs demasiadamente elevadas, pois essas se mostraram inócuas ou deletérias em pacientes em choque.

As altas doses de vasopressores têm riscos, como arritmias, isquemia mesentérica e isquemia de extremidades, enquanto os altos requerimentos de fluidos se associam à falha ventilatória e ao edema intersticial. Há cenários clínicos específicos nos quais **PAMs mais elevadas** podem ser empregadas, como no AVC isquêmico (AVCI) e no vasoespasmo decorrente de hemorragia subaracnóidea (após clipagem de aneurisma).

Não existe um agente vasopressor, ótimo e, portanto, é ainda mais difícil estabelecer uma relação de benefício na mortalidade para uma medicação em particular.



A noradrenalina é atualmente recomendada como fármaco de primeira escolha em portadores de choque séptico. Alternativamente, a adrenalina e a vasopressina aparecem como medicamentos de segunda linha, podendo ser usadas isoladamente ou em associação com a noradrenalina ou com outros vasopressores e inotrópicos.

A dopamina, outrora considerada medicação de primeira escolha, hoje tem sua indicação restrita a casos selecionados, nos quais há bradicardia absoluta ou relativa e baixo risco de taquiarritmia. A dopamina não deve ser usada com o intuito de causar vasodilatação renal. A dobutamina pode ser usada nos casos em que vasopressores e a ressuscitação hídrica são incapazes de restaurar a perfusão tecidual.

Se o DC está sendo medido, a recomendação é titular os vassopressores e inotrópicos separadamente, sempre assegurando uma adequada administração de fluidos, se são necessários. Os fármacos predominantemente vasoconstritores (como a noradrenalina) devem ajustar-se segundo a meta de PAM, e não pelos valores da resistência vascular sistêmica.

CÓPIA CONTROLADA

A meta de IC para os pacientes críticos é um tema controverso. A lógica de que o dano tecidual se produz por aporte inadequado de oxigênio levou a alguns investigadores a testar valores "supranormais" de IC (maiores do que 4,5L/min/m^2), com a finalidade de alcançar uma maior entrega de oxigênio (DO_2 maior do que 600mL/min/m^2) para otimizar o consumo de oxigênio (VO_2 maior do que 170mL/min/m^2), e, eventualmente, melhorar o desfecho clínico desses pacientes. Contudo, dois estudos prospectivos e randomizados em populações mistas de unidade de tratamento intensivo (UTI) nos anos de 1990 descartaram essa hipótese.[30,31]

Já o estudo de Hayes e colaboradores não demonstrou diferenças no consumo de oxigênio entre os grupos, mas evidenciou um incremento da mortalidade intra-hospitalar no grupo tratado com dobutamina para alcançar uma meta "supranormal".[31] Deve-se destacar que esses estudos não incluíram especificamente pacientes sépticos nem avaliaram as primeiras 6 horas de tratamento.

A recomendação atual consiste em evitar o fluxo sanguíneo baixo (IC menor do que 2,5L/min/m^2). Não obstante, enfatiza-se que, ante a presença de um IC baixo, o primeiro a descartar deve ser a presença de hipovolemia ou fatores obstrutivos (pneumotórax, tamponamento pericárdico, entre outros). Contudo, a melhor estratégia de otimização do DC deve sempre considerar a adequação do mesmo, e não um valor pré-determinado.

A adequação do DC pode ser avaliada pelo aumento da extração de oxigênio (ou saturação venosa mista/central baixa), um gradiente venoarterial de dióxido de carbono (CO_2) aumentado e até sinais de perfusão periférica alterados. Sempre que um dos parâmetros sugerir inadequação e houver concomitância de hipoperfusão (por exemplo, hiperlactatemia mantida), um inotrópico pode estar indicado se o mecanismo de hipofluxo é por depressão miocárdica, e não por hipovolemia.

Na Tabela 1, estão descritos os parâmetros farmacocinéticos e as diluições usuais para os vasopressores e os inotrópicos.

CONTROLADA

Tabela 1

DILUIÇÕES E DOSES DE VASOPRESSORES E INOTRÓPICOS

	Noradrenalina	Adrenalina	Vasopressina	Dopamina	Dobutamina
Início de ação	1–2 minutos	3–10 minutos	6 minutos	5 minutos	2–3 minutos
Apresentação comercial	2mg/4mL	1mg/mL	20U/1mL	50mg/10mL	250mg/20mL
Diluição usual	8mg/242mL (32µg/mL) 16mg/234mL (64µg/mL)	10mg/90mL (0,1mg/mL)	1mL/50mL (0,4U/mL)	250mg/200mL (1.000µg/mL)	250mg/230mL (1.000µg/mL)
Dose inicial	0,01µg/kg/min	0,005µg/kg/min	0,01U/min	2µg/kg/min	2µg/kg/min
Dose de manutenção	----	Até 0,1µg/kg/min	0,01–0,03U/min	Até 25µg/kg/min	Até 30µg/kg/min

Fonte: *Adaptada de Vincent e colaboradores (1994).*[3]

ATIVIDADES

5. Qual dos fármacos a seguir é classificado como inotrópico?

A) Terlipressina.
B) Noradrenalina.
C) Vasopressina.
D) Dobutamina.

Resposta no final do artigo

6. Sobre o alvo pressórico em portadores de choque séptico, assinale a alternativa correta.

A) A maioria dos pacientes alcança adequada perfusão orgânica com PAM maior ou igual a 65mmHg, devendo ser esse o alvo pressórico a ser alcançado.
B) PAM igual a 85mmHg deve ser o alvo pressórico a ser alcançado, tendo em vista os resultados dos estudos comprovando melhor perfusão orgânica quando se visam esses valores pressóricos.
C) A PAM não deve ser tida como guia para o uso de vasopressores.
D) Os biomarcadores perfusionais (lactato e $SVcO_2$) são os únicos guias úteis que servem como guia para o uso de vasopressores.

Resposta no final do artigo

7. Sobre os marcadores de perfusão tecidual, analise as seguintes alternativas.

I — $SVcO_2$.
II — Lactato.
III — Tempo de enchimento capilar.

Quais estão corretas?

A) Apenas a I e a II.
B) Apenas a I e a III.
C) Apenas a II e a III.
D) A I, a II e a III.

Resposta no final do artigo

CÓPIA CONTROLADA

8. Analise as afirmativas a seguir a respeito da vasopressina e marque **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

( ) A vasopressina é um dos mais importantes hormônios liberados durante situações de estresse, especialmente em estados de choque.
( ) A vasopressina é lentamente metabolizada.
( ) O uso concomitante de vasopressina com catecolaminas, particularmente em altas doses, alcança efeitos hipertensores adicionais, podendo corroborar para a melhor perfusão tecidual.
( ) A infusão de 0,06U/min de vasopressina apresenta variados efeitos adversos.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

A) V — V — F — F
B) V — F — V — F
C) F — V — F — V
D) F — F — V — V

Resposta no final do artigo

9. Analise as seguintes afirmativas a respeito dos parâmetros para o uso de vasopressores.

I — Uma PAM em torno de 65mmHg garante, na maioria das vezes, adequada pressão de perfusão.
II — A reposição volêmica é opcional antes do uso de vasopressores.
III — Valores preestabelecidos para o DC não podem ser recomendados.
IV — A melhor medicação para aumentar o DC é a noradrenalina.

Quais estão corretas?

A) Apenas a I e a II.
B) Apenas a I e a III.
C) Apenas a III e a IV.
D) A I, a II, a III e a IV.

Resposta no final do artigo

CÓPIA CONTROLADA

10. Analise as seguintes afirmativas a respeito da levosimendana e marque **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

( ) A levosimendana possui como efeito adverso taquicardia, hipotensão e alteração da condução.
( ) Estudos clínicos recentes demonstram que a levosimendana possui efeitos hemodinâmicos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca aguda.
( ) No estudo LIDO, a dobutamina foi mais eficaz do que a levosimendana em melhorar o desempenho hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca por baixo débito.
( ) O efeito da levosimendana é diminuído pelo uso de betabloqueadores.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

A) V — F — V — F
B) V — V — F — F
C) F — F — V — V
D) F — V — F — V

Resposta no final do artigo

CÓPIA CONTROLADA

MEDICAÇÕES VASODILATADORAS — NITRATOS

As medicações vasoativas que aumentam a resistência vascular sistêmica (vasopressores) e os inotrópicos são usadas nos cenários mais variados de choque.[32]

Os medicamentos vasodilatadores são usados mais frequentemente nas síndromes cardiológicas (crise hipertensiva, edema agudo de pulmão, isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca e dissecção de aorta). Contudo, o nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina têm papel em algumas situações de instabilidade hemodinâmica de pacientes críticos sem patologia primariamente cardiológica.[32]

As medicações vasodilatadoras promovem a dilatação arterial e/ou venosa, aumentando o DC e reduzindo as pressões de enchimento ventriculares. Segundo seu sítio de ação, podem ser classificadas em:

- arteriais – agem nas arteríolas elevando o DC por meio do aumento do volume sistólico e têm pouca ação nas pressões venosas pulmonar e sistêmica;
- venosas – promovem a dilatação de veias e vênulas, reduzindo as pressões venosas pulmonar e sistêmica com pouca ou nenhuma alteração do DC;
- padrão balanceado – reduz a hipertensão venosa pulmonar e sistêmica e aumenta o DC.

A utilização das medicações vasodilatadoras visa aumentar o DC por meio das reduções de pós-carga das pressões de enchimento ventricular pela diminuição da pré-carga.

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca tratados com vasodilatadores não apresenta alterações na FC, enquanto a PA diminui pouco ou se mantém inalterada. Isso ocorre em virtude de um aumento proporcional do volume sistólico e, portanto, do DC em resposta à queda da resistência vascular sistêmica induzida por esses medicamentos. Com isso, ocorre melhora sintomática do paciente e reversão dos sinais de baixo débito. Com a melhora da perfusão renal, há aumento da excreção de sal e água, com diminuição das pressões de enchimento.

Os vasodilatadores podem ser mais eficazes quanto pior for a função ventricular. Vários estudos mostraram uma boa correlação entre o DC basal e seu aumento induzido pelos vasodilatadores, isto é, os pacientes que apresentavam os menores DCs foram os que tiveram a melhor resposta à terapêutica.

A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca encontra-se no platô da curva de Starling, de modo que reduções na pré-carga geralmente não diminuem o desempenho ventricular. No entanto, reduções importantes na pré-carga podem provocar diminuição do volume sistólico, com consequente hipotensão arterial e, por vezes, síndrome de baixo débito.

Os vasodilatadores são utilizados no **tratamento da isquemia miocárdica** visando:

- à diminuição da pré-carga (redução do diâmetro e da pressão intraventricular, com consequente queda da demanda miocárdica de oxigênio);
- à diminuição da pressão diastólica final (pode favorecer o fluxo subendocárdico);
- ao aumento do fluxo sanguíneo para áreas isquêmicas em virtude da vasodilatação da circulação colateral dessas regiões.

Vários estudos sugerem que as medicações vasodilatadoras podem melhorar a complacência ventricular desviando a curva volume-pressão do ventrículo esquerdo (VE) à direita, de modo que aumentos maiores do volume diastólico final não elevam exageradamente a pressão ventricular a ponto de provocar edema pulmonar. O mecanismo de ação não é conhecido. Alguns autores postulam que possa ocorrer uma diminuição da isquemia miocárdica, enquanto outros sugerem um aumento intrínseco do relaxamento ventricular ou do relaxamento do ventrículo direito (VD), com aumento da complacência do VE.

Outro efeito potencial dos vasodilatadores é a redistribuição do fluxo sanguíneo de áreas não essenciais para áreas vitais. Em pacientes com insuficiência cardíaca severa refratária, os mecanismos compensatórios, tais como liberação adrenérgica, ativação do sistema renina-angiotensina e capacidade autorreguladora do organismo, induzem à redistribuição do fluxo, de modo a manter uma boa perfusão cerebral e coronária. A terapêutica com vasodilatadores induz a um aumento do DC e, consequentemente, dos fluxos renal e mesentérico, que podem estar diminuídos.

SOMA CONTROLADA

LEMBRAR

O papel dos vasodilatadores tem sido desafiado recentemente.[33] Não parece haver diferença significativa entre a terapia vasodilatadora e as intervenções alternativas no tratamento da disfunção cardíaca aguda, no que diz respeito ao alívio dos sintomas e às variáveis hemodinâmicas (diuréticos, ventilação não invasiva). Os nitratos podem ser associados com uma menor incidência de efeitos adversos nas primeiras horas, em comparação com o placebo. No entanto, há uma falta de dados para tirar conclusões definitivas sobre o uso de nitratos.

NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

O nitroprussiato de sódio é um vasodilatador arterial e venoso. Seu mecanismo de ação em nível celular consiste na decomposição de seu metabólito ativo, o óxido nítrico (NO), que estimula a guanilato-ciclase presente no músculo liso dos vasos, aumentando os níveis de monofosfato de guanidina cíclico (GMPc), que é vasodilatador. A venodilatação resulta em uma diminuição da pré-carga. Com isso, ocorre queda do trabalho cardíaco, com melhora dos episódios anginosos.

Nos indivíduos com função ventricular normal, o DC diminui ou se mantém inalterado. No entanto, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, o nitroprussiato tem a capacidade de reduzir a pressão venosa pulmonar e sistêmica e aumentar o volume sistólico e o DC, em virtude da diminuição da pós-carga. Nesses pacientes, pode haver discreta redução da FC e da PA.

O nitroprussiato de sódio é comercializado em ampolas de 50mg. Dilui-se uma ampola em 250 ou 500mL de soro glicosado (SG) a 5%, devendo-se iniciar a infusão com uma dose entre 0,25 e 2,5µg/kg/min, e, se necessário, aumentando-se a dose até 10µg/kg/min. Tem início de ação em 1 a 2 minutos, com duração de 3 a 5 minutos após a suspensão da medicação. Deve ser administrada em bomba de infusão com controle rigoroso da PA.

O nitroprussiato de sódio é o vasodilatador de escolha em muitas situações graves, em virtude do seu rápido início de ação, da curta duração quando suspensa a medicação, do seu efeito específico na musculatura lisa dos vasos, do seu padrão balanceado nos sistemas arterial e venoso e da ausência de taquifilaxia.

O nitroprussiato de sódio é utilizado principalmente no tratamento das emergências hipertensivas, podendo ser de valor em situações que necessitem de uma queda rápida da pré-carga e/ou pós-carga, como no aneurisma dissecante de aorta, um aumento do DC em pacientes com insuficiência cardíaca severa e queda do consumo miocárdico de oxigênio após um quadro de IAM.

O principal efeito colateral é a hipotensão arterial. A maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca grave responde com aumento do DC e discreta queda na PA. No entanto, pacientes com baixas pressões de enchimento geralmente evoluem com diminuição do DC e hipotensão, em virtude da hipovolemia.

CÓPIA CONTROLADA

O nitroprussiato é metabolizado em cianeto, que é rapidamente convertido em tiocianato. A **intoxicação por cianeto** é rara. Se a concentração de tiocianato exceder 10mg/dL, pode haver fraqueza, hipoxia, náuseas, espasmos musculares, confusão mental e psicose.



Se o paciente apresenta insuficiência renal ou se o nitroprussiato for administrado em altas doses por mais de 72 horas, os níveis plasmáticos de tiocianato devem ser monitorizados. O tratamento consiste na administração de hidroxicobalamina e diálise.

NITROGLICERINA E NITRATOS

Os nitratos promovem a liberação de NO, que leva à vasodilatação. Os nitratos são vasodilatadores predominantemente venosos. Os nitratos aumentam a oferta e diminuem o consumo de oxigênio ao miocárdio. Exercem tal ação por meio do relaxamento da musculatura lisa vascular, da dilatação das artérias coronárias e da redistribuição do fluxo coronariano para áreas não isquêmicas, da inibição do vasoespasmo (aumento da oferta) e principalmente da venodilatação, com diminuição do retorno venoso, redução da tensão parietal do VE e aumento da perfusão subendocárdica (diminuição do consumo).

A nitroglicerina, por ter efeitos preferenciais em vasos de capacitância em oposição aos de resistência, pode não induzir o roubo coronariano, em contraste a outros vasodilatadores. A tolerância é um fenômeno comum com terapias de longo prazo e incomum no uso agudo, como em quadros de síndrome coronariana aguda.

Os nitratos diminuem a resistência vascular arterial em doses mais elevadas, mas o efeito sobre o DC é variado. Em alguns pacientes, o DC não aumenta, pois a redução concomitante da pré-carga induz à diminuição do volume sistólico. Apesar de os nitratos diminuírem a resistência arteriolar periférica, a diminuição da PA é pequena ou inexistente, exceto quando coexiste hipovolemia.



Em pacientes com angina instável, a administração da nitroglicerina por via sublingual (0,4mg a cada 5 minutos menor ou igual a 3 doses/15 minutos) geralmente alivia o ataque com rapidez. Nas situações agudas prolongadas, a infusão IV está indicada, iniciando-se com 10µg/min, aumentando-se para 10µg/min a cada 5 minutos, até o controle dos sintomas ou o desenvolvimento de efeitos colaterais (hipotensão, cefaleia, náusea, tonturas, taquicardia).

Os nitratos são úteis em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica ou aguda. No edema agudo de pulmão de várias etiologias, incluindo o IAM, os nitratos são muito eficazes. No entanto, deve-se monitorizar a PA e observar o eventual desenvolvimento de taqui ou bradicardia.

CÓPIA CONTROLADA

Na Tabela 2, podem ser aferidos parâmetros farmacocinéticos e diluições usualmente empregados em vasodilatadores.

Tabela 2

DILUIÇÕES E DOSES DE ANTI-HIPERTENSIVOS

	Nitroprussiato	Nitroglicerina	Esmolol	Labetalol	Hidralazina
Início de ação	< 2 minutos	Imediato	2–10 minutos	2–5 minutos	5–20 minutos
Apresentação comercial	50mg	25 ou 50mg/10mL	250mg/1mL	5mg/mL (4mL, 20mL ou 40mL)	
Diluição usual	50mg/248mL de SG 5%	50mg/240mL de NaCl 0,9%	10mL (2.500mg)/240mL de NaCl 0,9% ou SG 5%	Sem diluição (bolo) ou 500mg/250mL (2mg/mL) de SG 5% ou NaCl 0,9%	Sem diluição (bolo IV)
Dose inicial	0,5µg/kg/min	5µg/min	1mg/kg	20mg em 2 minutos	10–20mg
Dose de manutenção	8µg/kg/min	Até 200µg/min	Até 300µg/kg/min	0,5 a 2mg/min	Até 300mg/dia

SG: soro glicosado; IV: intravenoso.
Fonte: *Adaptada de Vincent e colaboradores (1994).*[3]

ATIVIDADES

11. Paciente é trazido à emergência com síndrome coronária aguda sem supradesnivelamento de segmento ST. Relata angina e apresenta PA igual a 160 x 90mmHg. Qual das medicações vasoativas a seguir está indicada, visando ao controle da dor?

A) Dopamina.
B) Nitroglicerina.
C) Noradrenalina.
D) Vasopressina.

Resposta no final do artigo

CÓPIA CONTR

12. Paciente portador de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e IRA apresenta-se à emergência com edema agudo de pulmão, cefaleia e PA igual a 200 x 120mmHg. Após manejo inicial, é transferido à UTI. No terceiro dia de internação, em uso de nitroprussiato de sódio IV, apresenta fraqueza, hipoxia, náuseas, espasmos musculares, confusão mental e psicose. Não apresenta alterações radiológicas, eletrocardiográficas nem gasométricas, mas apresenta piora progressiva de função renal. Tendo em vista o quadro descrito, analise as afirmativas a seguir.

I — A sintomatologia pode ser decorrente do uso de nitroprussiato.
II — A abordagem terapêutica pode demandar cessar infusão de nitroprussiato e usar hidroxicobalamina e fazer diálise.
III — Como há a presença de sintomas como fraqueza, hipoxia, náuseas, espasmos musculares, confusão mental e psicose, a concentração de tiocianato deve ter excedido os 20mg/dL.

Quais estão corretas?

A) Apenas a I e a II.
B) Apenas a I, a II e a III.
C) Apenas a III e a IV.
D) A I, a II, a III e a IV.

Resposta no final do artigo

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 62 anos de idade, tabagista (1 maço por dia há 40 anos), previamente diabético em uso de metformina, portador de nefropatia diabética e vasculopatia periférica, é trazido à emergência por febre, alteração do padrão de escarro (purulência) e dor pleurítica.

Ao exame físico, apresenta:

- crepitantes em base direita;
- frequência respiratória (FR) = 24mpm;
- saturação de oxigênio ($SatO_2$) = 88%;
- FC = 120bpm,
- PA = 80 x 60mmHg,
- extremidades frias;
- sonolência.

Os exames complementares revelam:

- leucocitose com desvio à esquerda;
- proteína C reativa (PCR) elevada;
- eletrocardiograma (ECG) sinusal;
- radiografia de tórax com consolidação em base direita;
- elevação de creatinina (duas vezes o valor basal).

CÓPIA CONTROLADA

ATIVIDADES

13. Quais marcadores perfusionais seriam úteis na avaliação do paciente do caso clínico apresentado?

A) Saturação venosa central de oxigênio ($SVcO_2$).
B) Lactato.
C) $SVcO_2$ e lactato.
D) Nenhum marcador acrescentaria informação aos dados de anamnese e exame físico.

Resposta no final do artigo

14. Quanto ao manejo hemodinâmico do paciente do caso clínico, qual seria a primeira medida a ser implementada?

A) Ressuscitação volêmica.
B) Vasopressores.
C) Inotrópicos.
D) Vasodilatadores.

Resposta no final do artigo

CÓPIA CONTROLADA

CONCLUSÃO

A manutenção de perfusão tecidual é uma medida importante no manejo do choque. A PA é um alvo a ser monitorizado, embora, na avaliação da eficácia do tratamento, as variáveis perfusionais, como lactato e saturação venosa, são índices-alvo a serem alcançados. As medicações vasoativas e os inotrópicos são ferramentas importantes para se alcançar essas metas. Entre os vasopressores, a noradrenalina se constitui atualmente como fármaco de primeira escolha.

Os vasopressores nos estados de choque são fundamentais para garantir uma PA mínima após a correção da hipovolemia. Os inotrópicos são medicamentos importantes para melhorar o DC, particularmente após a estabilização da PAM. Uma medicação vasoativa ou a combinação de medicações vasoativas deve ser utilizada com clareza de objetivos hemodinâmicos e/ou perfusionais. Seus efeitos devem ser monitorizados para se obter o melhor aproveitamento de efeitos benéficos e para se evitar os paraefeitos.

RESPOSTAS ÀS ATIVIDADES E COMENTÁRIOS

Atividade **1**
Resposta: **C**
Comentário: A noradrenalina está indicada nas principais guias como primeira opção no choque séptico, servindo de referência para a comparação da eficácia de novas medicações.

Atividade **2**
Resposta: **A**
Comentário: Com exceção da vasopressina, os demais fármacos apresentados são catecolaminas, exercendo seus efeitos via receptores catecolaminérgicos. A vasopressina atua em receptores específicos, podendo, assim, ter efeito sinergético com as catecolaminas, otimizando a manutenção de PAM-alvo em pacientes em choque.

Atividade **3**
Resposta: **B**
Comentário: A manutenção da PAM em níveis aceitáveis (PAM maior do que 60–65mmHg) não é o que trata o choque definitivamente. Ao se buscar a correção de qualquer parâmetro hemodinâmico, deve-se objetivar a melhora da oxigenação tecidual. Os fármacos vasoativos podem promover efeitos colaterais significativos, como taquicardia, taquiarritmias, hipotensão ou hipertensão e vasoconstrição excessiva.

Atividade **4**
Resposta: **B**
Comentário: Análises de estudos randomizados e metanálises em IRA na sepse mostraram que a dopamina não mudou desfechos importantes, sendo, portanto, contraindicada, para proteção renal.

Atividade **5**
Resposta: **D**
Comentário: A dobutamina é um inotrópico. As demais medicações são vasopressores sem efeito sobre o inotropismo.

Atividade **6**
Resposta: **A**
Comentário: Estudos demonstraram não haver benefícios em alcançar PAM igual a 85mmHg como alvo para todos os pacientes críticos sem choque. Talvez o subgrupo de pacientes previamente hipertensos se beneficie de PAM-alvo maior ou igual a 65mmHg, sobretudo com melhora de desfechos renais, mas esse benefício ainda deve ser comprovado antes que seja gerada essa recomendação. Embora o objetivo de uso de vasopressores em pacientes sépticos seja atingir a reperfusão tecidual, a PAM é um guia para atingir a reperfusão, sendo utilizada para titulação de dose de vasopressores. O lactato e a $SVcO_2$ não são os únicos marcadores úteis para guiar a terapia com vasopressores.

Atividade **7**
Resposta: **D**
Comentário: Todos marcadores apresentados ($SVcO_2$, lactato e tempo de enchimento capilar) são indicadores de perfusão tecidual.

CÓPIA CONTROLADA

Atividade **8**
Resposta: **B**
Comentário: A vasopressina é rapidamente metabolizada, apresentando vida média de eliminação e vida média efetiva curtas, de 6 minutos e de 6 a 20 minutos, respectivamente. A infusão de até 0,06U/min de vasopressina apresenta escassos efeitos adversos, reduzindo a necessidade de outras medicações vasoativas e aumentando a resistência vascular sistêmica e a PA, sem causar alteração no DC.

Atividade **9**
Resposta: **B**
Comentário: A reposição volêmica é imprescindível antes do uso de vasopressores. A melhor medicação para aumentar o DC é a dobutamina.

Atividade **10**
Resposta: **B**
Comentário: No estudo LIDO, a levosimendana foi mais eficaz do que a dobutamina, e não o contrário, em melhorar o desempenho hemodinâmico de pacientes com insuficiência cardíaca por baixo débito. O efeito da levosimendana não é diminuído pelo uso de betabloqueadores, pelo contrário, há evidência de otimização de seu efeito com o uso desses medicamentos, ao contrário do que acontece com a dobutamina.

Atividade **11**
Resposta: **B**
Comentário: A nitroglicerina é um vasodilatador com grande potencial de vasodilatação coronariana, advindo daí seu efeito antianginoso.

Atividade **12**
Resposta: **B**
Comentário: A situação apresentada descreve um caso de intoxicação por cianeto, decorrente do uso prolongado de nitroprussiato em paciente com insuficiência renal, cuja abordagem terapêutica pode demandar cessar a infusão de nitroprussiato e proceder ao uso de hidroxicobalamina e diálise. A concentração de tiocianato deve ter excedido os 10mg/dL, o que causa os sintomas descritos.

Atividade **13**
Resposta: **C**
Comentário: A $SVcO_2$ e o lactato são marcadores de perfusão que auxiliam na avaliação inicial para o reconhecimento de pacientes em sepse. A elevação do lactato atualmente é considerada critério para o diagnóstico de choque séptico, servindo como índice da qualidade da ressuscitação empregada no manejo de portadores de choque séptico.

Atividade **14**
Resposta: **A**
Comentário: O manejo inicial dos portadores de choque séptico atualmente prevê infusão volêmica. Há vasta discussão na literatura sobre quanto volume, qual solução e como guiar a reposição volêmica. Apesar disso, essa segue sendo a medida hemodinâmica inicial em portadores de choque séptico. Os vasopressores devem ser empregados para garantir a perfusão tecidual, mas não substituem a necessidade de adequada reposição volêmica. O uso de vasopressores em pacientes não ressuscitados volemicamente pode ser deletério. Da mesma maneira, o uso de inotrópicos em pacientes não ressuscitados volemicamente ou sem depressão miocárdica pode ser deletério, levando a taquiarritmias e à hipotensão. Os vasodilatadores não estão indicados nesse cenário. Apesar do otimismo quanto à sua capacidade de "recrutar" — e potencialmente otimizar — a microcirculação, não há ensaios clínicos que tenham comprovado sua eficácia no choque séptico.

CÓPIA CONTROLADA

REFERÊNCIAS

1. Friedman G. Drogas vasoativas. In: David CM, editor. Medicina Intensiva. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. p. 547–56.

2. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. Curr Opin Crit Care. 2012 Jun;18(3):280–6.

3. Vincent JL, Friedman G, Jankowski S, Zhang H. Use of vasoactive drugs in sepsis and septic shock. In: Skarvan K, editor. Vasoactive drugs. London: Baillière Tindall; 1994. p. 265–76.

4. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med. 2014 Apr;370(17):1583–93.

5. Oliveira-Costa CD, Friedman G, Vieira SR, Fialkow L. Pulse pressure variation and prediction of fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. Clinics (São Paulo). 2012 Jul;67(7):773–8.

6. Rob Todd S, Turner KL, Moore FA. Shock: general. In: Gabrielli A, Layon J, Yu M, editors. Civetta, Taylor & Kirby's: critical care. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 813–34.

7. Friedman G, Patiño CR, Poblete GH. Drogas vasoativas. In: Knobel E, editor. Condutas no paciente grave. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 143–54.

8. Maas JJ, Pinsky MR, Wilde RB, Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. Crit Care Med. 2013 Jan;41(1):143–50.

9. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. Crit Care Med. 2012 Dec;40(12):3146–53.

10. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fordos A, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. Intensive Care Med. 1993;19(3):151–4.

11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304–77.

12. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010 Mar;362(9):779–89.

13. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med. 2012 Mar;40(3):725-30.

14. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008 Feb;358(9):877–87.

15. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. Lancet. 2007 Aug;370(9588):676–84.

16. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. Crit Care. 2008;12(6):R143.

CÓPIA CONTROLADA

17. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):403–8.

18. Enrico C, Kanoore E, V, Vazquez AR, Pein MC, Perez de la Hoz RA, Ince C, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. J Crit Care. 2012 Dec;27(6):630–8.

19. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Intensive Care Med. 2013 Aug;39(8):1435–43.

20. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. N Eng J Med. 2017 Aug;377(5):419–30.

21. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation. 1997 Mar;95(5):1122–5.

22. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. JAMA. 2016 Aug;316(5):509–18.

23. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: The VANCS randomized controlled trial. Anesthesiology. 2017 Jan;126(1):85–93.

24. Belletti A, Musu M, Silvetti S, Saleh O, Pasin L, Monaco F, et al. non-adrenergic vasopressors in patients with or at risk for vasodilatory shock. a systematic review and meta-analysis of randomized trials. PLoS One. 2015 Nov;10(11):e0142605.

25. Moraes RB, Nedel W, Rech TH, Pellegrini JA. Effect of vasopressin and analogues on renal outcome in distributive shock. Prospero. Não publicado.

26. Heinz G, Geppert A, Delle KG, Reinelt P, Gschwandtner ME, Neunteufl T, et al. IV milrinone for cardiac output increase and maintenance: comparison in nonhyperdynamic SIRS/sepsis and congestive heart failure. Intensive Care Med. 1999 Jun;25(6):620–4

27. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002 Jul;360(9328):196–202.

28. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis (LeoPARDS). N Eng J Med. 2016 Oct;375(17):1638–48.

29. Cecconi M, Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014 Dec;40(12):1795–815.

30. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. N Engl J Med. 1995 Oct;333(16):1025–32.

31. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med. 1994 Jun;330(24):1717–22.

CÓPIA CONTROLADA

32. Elkayam U, Janmohamed M, Habib M, Hatamizadeh P. Vasodilators in the management of acute heart failure. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1 Suppl):S95–105.

33. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(8):CD005151.

Como citar este documento

Friedman G, Moraes RB, Patiño CR, Poblete GH. Medicações vasoativas. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Youssef NCM, Macedo GL, organizadores. PROAMI Programa de Atualização em Medicina Intensiva: Ciclo 15. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2017. p. 9–37. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).

CÓPIA CONTROLADA