

## Drogas vasoativas - Uso racional

JULIO CESAR L. DA FONSECA

Hospital Cardiobarra

---

### INTRODUÇÃO

A utilização de drogas vasoativas no suporte farmacológico de pacientes críticos, baseia-se na otimização do débito cardíaco e do tônus vascular da circulação sistêmica e pulmonar, com o objetivo principal de restabelecimento do fluxo sanguíneo regional para órgãos vitais durante o choque circulatório.

As catecolaminas, ou agonistas adrenérgicos, melhoram o desempenho mecânico do coração, devido ao efeito inotrópico positivo. Algumas reduzem a resistência vascular sistêmica e pulmonar, e as pressões de enchimento ventricular, conforme interação com receptores adrenérgicos específicos. Os inibidores da fosfodiesterase apresentam mecanismo de ação diferenciado, mas os efeitos hemodinâmicos são semelhantes às catecolaminas.

E os vasodilatadores promovem a vasodilatação arterial e/ou venosa, determinando a redução da pré e/ou pós-carga, e aumento do débito cardíaco, além de reduzir as pressões de enchimento ventricular.

Desta forma, as drogas vasoativas são de fundamental importância no tratamento do choque circulatório, pois exercem diversas ações farmacológicas, que induzem aumento do débito cardíaco e incremento da oferta de oxigênio, conforme o tipo de droga utilizada. Cabe ressaltar que a escolha da droga ou associação de drogas a ser utilizada, deve ser baseada no mecanismo fisiopatológico envolvido na gênese do choque circulatório, assim como a dose ideal deve ser calculada sistematicamente no decorrer do tratamento, conforme as alterações dos parâmetros hemodinâmicos, tornando-se imprescindível o uso da monitoração hemodinâmica em determinadas situações.

## AGONISTAS ADRENERGICOS

Os agonistas adrenérgicos são substâncias análogas às catecolaminas, as quais são sintetizadas naturalmente em nosso organismo. Existem três tipos de catecolaminas endógenas, ou seja, noradrenalina, adrenalina, e dopamina, que interagem com receptores de membrana específicos (a, b, e dopa), determinando uma série de fenômenos bioquímicos, que resultam em aumento do cálcio intracelular. Desta forma, as catecolaminas promovem os seus efeitos simpaticomiméticos sobre o organismo, tais como: estimulação da frequência e contratilidade cardíaca, estimulação do músculo liso vascular, inibição do músculo liso brônquico e intestinal, lipólise, glicogenólise e outros efeitos no sistema nervoso central.

Portanto, os agonistas adrenérgicos são produtos com atividade simpaticomiméticas derivados das catecolaminas, cuja substância básica é a beta-feniletilamina, que apresenta uma estrutura química que permite substituições do anel benzênico, determinando a formação de diversos produtos com características próprias, conforme descrito abaixo.

### Dopamina

A dopamina é um importante neurotransmissor do sistema nervoso central e periférico. A ativação dos receptores dopaminérgicos resulta em vasodilatação de artérias renais, mesentéricas, coronárias e cerebrais. A Dopamina na dose de 0,2 a 3,0 mg/kg/min é freqüentemente utilizada para aumento do fluxo sanguíneo renal e aumento do volume urinário, podendo ser utilizada em períodos de "stress" renal. Na dose de 3,0 a 10,0 mg/kg/min predomina os efeitos beta-adrenérgicos ocorrendo taquicardia, aumento do retorno venoso e queda da resistência vascular sistêmica. Parte da resposta inotrópica da dopamina depende da liberação endógena de noradrenalina o que limita sua eficiência em estados de depleção de catecolaminas, como ocorre na insuficiência cardíaca crônica. Doses superiores a 10,0 mg/kg/min produzem efeitos predominantes alfa-adrenérgicos com vasoconstrição sistêmica, aumento da pressão arterial e abolição dos efeitos vasodilatadores renais e mesentéricos.

A dopamina pode ser utilizada em baixas doses, associada ao uso de dobutamina e/ou noradrenalina no tratamento do choque cardiogênico e do choque séptico, com o objetivo de aumentar o fluxo hepático, esplâncnico e renal. Também pode ser utilizada em pacientes oligúricos não hipovolêmicos, com o propósito de incremento do fluxo sanguíneo renal e aumento do volume urinário.

### Dobutamina

Dobutamina, é uma catecolamina sintética, formulada como uma mistura racêmica com isômeros (-) alfa-agonistas e (+) beta-agonistas, que exerce efeito predominante em receptores beta-adrenérgicos, promovendo aumento do débito cardíaco e redução nas pressões de enchimento ventricular, no modelo dose-dependente. Até a dose de 15 mg/kg/min promove aumento da contratilidade miocárdica sem elevação significativa da frequência cardíaca. Também ocorre diminuição das pressões venosa central e capilar pulmonar devido à melhor performance do coração, sem haver, contudo, alteração da resistência vascular pulmonar. Em doses superiores a 30 mg/kg/min, pode provocar o aparecimento de arritmias ventriculares e aumento da pressão arterial. Importante ressaltar que a dobutamina pode promover diminuição da resistência vascular sistêmica devido à sua interação com receptores beta-adrenérgicos vasculares.

A dobutamina está indicada para pacientes, nos quais o tratamento baseia-se no aumento da contratilidade miocárdica sem interferir na resistência vascular sistêmica. Pode ser utilizada no tratamento da insuficiência ventricular esquerda aguda ou crônica e pode ser utilizada isoladamente ou em associação à dopamina e/ou noradrenalina, no tratamento do choque cardiogênico de qualquer etiologia, ou no choque séptico. Também está indicado seu uso no pós-operatório de cirurgia cardíaca de maneira geral, assim como, na fase pré-operatória do transplante cardíaco<sup>1</sup>.

### Noradrenalina

A noradrenalina, precursor endógeno da adrenalina, interage predominantemente com receptores alfa-adrenérgicos, exercendo de maneira significativa um efeito vasopressor. Também apresenta efeito inotrópico positivo, em decorrência da estimulação beta-adrenérgica, contudo, apresenta taquicardia menos pronunciada. Em baixas doses, promove aumento da pressão arterial, do índice de trabalho do ventrículo esquerdo, do débito urinário e do índice cardíaco<sup>9,10</sup>. Em doses superiores a 2 mg/min, ocorre incremento da vasoconstrição periférica com aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição da perfusão renal, esplâncnica, pulmonar e musculatura esquelética.

É utilizada como droga vasopressora no tratamento do choque séptico, na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, e na síndrome inflamatória pós-circulação extra-corporea em pós-operatório de

cirurgia cardíaca. Também pode ser utilizada no choque cardiogênico, principalmente como decorrência do infarto agudo do miocárdio assim como no tratamento inicial do choque hipovolêmico grave, até que ocorra o restabelecimento da volemia, com a terapia de reposição de fluidos <sup>1</sup>.

### Adrenalina

Catecolamina que interage com receptores  $\alpha$ ,  $\beta_2$ , e  $\beta_1$ , no modelo dose-dependente, com características vasopressoras, e estimulando a liberação de noradrenalina. Induz aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico mediado por efeito beta-adrenérgico, e aumenta de forma significativa a resistência vascular periférica por estimulação alfa-adrenérgica, quando administrada em dose superior a 0,1 mg/kg/min. É uma droga de fundamental importância na parada cardio-respiratória e é freqüentemente utilizada em cirurgia cardíaca, na saída de circulação extracorporea, com o objetivo de melhorar o desempenho do miocárdio reperfundido <sup>6</sup>, ou após o reparo de comunicação interventricular <sup>7</sup>. Também pode ser utilizada no choque séptico refratário, mas o seu uso rotineiro não é recomendado devido à intensa redução do fluxo sanguíneo esplâncnico. Constitui ainda uma indicação absoluta no tratamento do choque anafilático <sup>5</sup>.

### Isoproterenol

O isoproterenol é uma catecolamina sintética, agonista não-seletivo com potente ação em receptores beta-adrenérgicos, e desprovido de ação alfa-adrenérgica. Promove importante aumento do cronotropismo, vasodilatação renal, pulmonar, mesentérica e músculo esquelética, com redução da pressão arterial diastólica. Seu marcante efeito cronotrópico combinado a sua propriedade de diminuir a pressão de perfusão coronária, limita seu uso em pacientes com coronariopatia, e não apresenta indicação específica para sua utilização no choque circulatório. É utilizado no tratamento de bradiarritmia, hipertensão pulmonar, insuficiência ventricular direita e insuficiência cardíaca em pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica <sup>8</sup>. Entretanto, não apresenta bom resultado no tratamento da hipertensão pulmonar aguda secundária a embolia pulmonar <sup>11</sup>, pois a isquemia e a falência ventricular direita aguda, requer uma pressão de perfusão coronária maior, o que pode ser obtido com a noradrenalina.

### Dopexamina

A Dopexamina é uma catecolamina sintética, análoga da dopamina, com ação dopaminérgica e  $\beta_2$ -agonista

com mínima atividade em receptores  $\beta_1$ , assim como não apresenta atividade alfa-adrenérgica. A estimulação dos receptores  $\beta$  determina um aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular periférica e aumento do volume urinário, da mesma forma que ocorre aumento da excreção de sódio por estimulação de receptores dopaminérgicos. A dopexamina pode ser particularmente benéfica em pacientes que apresentam deterioração da função renal devido à diminuição do débito cardíaco, entretanto não é comercializada no Brasil.

## INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

A inibição da enzima fosfodiesterase diminui a metabolização do AMPc, com conseqüente aumento da contratilidade miocárdica. Os inibidores da fosfodiesterase também aumentam a sensibilidade de proteínas contráteis ao cálcio, aumentam o influxo de cálcio através do mecanismo de troca Na/Ca, e antagonizam a adenosina. Os inibidores da fosfodiesterase constituem uma alternativa às catecolaminas em pacientes com diminuição de receptores beta-adrenérgicos (*downregulation*), como ocorre na insuficiência cardíaca crônica.

Existem duas drogas, amrinona e milrinona, que apresentam estas características, e são utilizadas na prática clínica. A amrinona é ao menos, tão efetiva quanto a dobutamina, no manuseio da insuficiência cardíaca congestiva, a curto prazo, devido à miocardiopatia dilatada. Existem relatos que a associação de amrinona e dobutamina, em pacientes com insuficiência cardíaca grave, promove um volume sistólico maior do que o uso isolado de ambas drogas <sup>12</sup>. A milrinona apresenta atividade inotrópica e vasodilatadora semelhante à amrinona, sendo 15 vezes mais potente, e com incidência de plaquetopenia 6 vezes menor. Esta promove aumento do índice cardíaco e da oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>), do tipo dose-dependente, em pacientes com insuficiência cardíaca e outras situações críticas. Ambas podem ser utilizadas no tratamento do choque circulatório, em pacientes refratários aos agonistas adrenérgicos.

## VASODILATADORES

Os vasodilatadores aumentam o diâmetro dos vasos sanguíneos, ou seja, induzem a vasodilatação arterial e/ou venosa, com conseqüente aumento do débito cardíaco e redução das pressões de enchimento. Estes apresentam mecanismos de ação diversos: (a) relaxamento do músculo liso vascular por ação direta; (b) inibição do sistema renina-angiotensina; (c)

bloqueio da estimulação simpática; e (d) inibição do influxo de cálcio na célula do músculo liso vascular. Entretanto, os efeitos destes agentes dependem de numerosos parâmetros clínicos, incluindo o status volêmico do paciente, que em decorrência da diminuição da pré e/ou pós-carga, apresentam como efeito marcante, a hipotensão arterial, o que limita seu uso na terapia do choque circulatório.

Cabe ressaltar a importância do nitroprussiato de sódio e da nitroglicerina, que são vasodilatadores potentes de ação direta com início de ação imediato e meia-vida curta. O mecanismo de ação em nível celular consiste na decomposição de sua molécula em um metabólico ativo, óxido nítrico (NO), que estimula a guanilato-ciclase presente no músculo liso vascular, aumentando os níveis de GMP cíclico, que exerce ação vasodilatadora.

O nitroprussiato de sódio, que apresenta ação balanceada, promove uma diminuição da pré e pós-cargas e aumento do débito cardíaco na insuficiência cardíaca severa, e também provoca queda do consumo miocárdico de oxigênio no infarto agudo do miocárdio. Portanto, o nitroprussiato de sódio pode ser útil no tratamento do choque cardiogênico, pois determina redução das pressões de enchimento ventricular, e aumento do débito cardíaco, desde que associado a agente inotrópico positivo, tendo como fator limitante, a hipotensão arterial.

A nitroglicerina é um vasodilatador de ação venosa predominante, que determina uma redução das pressões de enchimento (pressão venosa central e pressão de oclusão de artéria pulmonar), e não reduz de modo significativo a pressão arterial e o débito cardíaco. Seus efeitos são particularmente úteis no tratamento da isquemia miocárdica e no infarto agudo do miocárdio, estando relacionada à diminuição da extensão da área infartada e melhora da função ventricular. Pode ser utilizada para controle da hipertensão arterial, e também é utilizada freqüentemente em pré e pós-operatório de cirurgia cardíaca devido à melhora do fluxo sanguíneo através da mamária interna esquerda.

## SUMÁRIO

As drogas vasoativas são de fundamental importância no tratamento do choque circulatório, entretanto, devem ser utilizadas de forma racional, baseado no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do choque (tabela 1), bem como no conhecimento da farmacologia destes agentes terapêuticos. Também, torna-se imprescindível a monitoração hemodinâmica

para avaliação diagnóstica do choque circulatório, bem como na avaliação evolutiva dos efeitos determinados pelo uso destas drogas.

### Aminas vasoativas Doses preconizadas

dobutamina	2,5 - 40 mg/kg/min,
dopamina	0,5 - 20 mg/kg/min,
noradrenalina	8 - 12 mg/min,
adrenalina	1 - 4 mg/min,
anrinona	5 - 10 mg/kg/min,
milrinona	0,375 - 0,75 mg/kg/min,
nitroprussiato de sódio	0,3 - 10 mg/kg/min,
nitroglicerina	5 - 100 mg/min.

No tratamento do choque cardiogênico, seja decorrente do infarto agudo do miocárdio ou na descompensação da insuficiência cardíaca, a dobutamina deve ser utilizada como agente inotrópico, podendo ser associada ao uso de nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina na ausência de hipotensão arterial, ou à dopamina em baixas doses, quando existe oligúria associada, entretanto é importante ressaltar a necessidade da monitoração hemodinâmica para avaliação do status volêmico deste paciente. Em situações de hipotensão arterial importante, apesar do uso de dobutamina em dose plena, podemos associar a noradrenalina como terapêutica vasopressora, além de outras medidas adequadas ao suporte circulatório. Cabe ressaltar a importância dos inibidores da fosfodiesterase, anrinona e milrinona, no tratamento da insuficiência cardíaca refratária ao tratamento com catecolaminas, assim como a importância do isoproterenol no choque cardiogênico associado a bradiarritmia, ou hipertensão pulmonar.

No choque séptico ou na síndrome de resposta inflamatória sistêmica, a noradrenalina pode ser empregada como droga vasopressora de eleição. Quando existe disfunção ventricular associada, com pressões de enchimento elevadas, a dobutamina pode ser associada ao tratamento. A dopamina também pode ser associada, desde que em doses baixas, com o objetivo de aumentar a perfusão renal e esplâncica. E apenas em casos refratários, justifica-se o uso de adrenalina como tratamento vasopressor adjuvante.

Em condições de hipovolemia e principalmente, no choque hipovolêmico, a terapia de reposição de fluidos e/ou hemoderivados, constitui a melhor abordagem terapêutica. Entretanto, na fase inicial do tratamento, a utilização de noradrenalina assume importância como terapia vasopressora, até que ocorra estabilização hemodinâmica após a reposição volêmica.

Portanto, estes agentes terapêuticos devem ser utilizados de modo racional, com base nos conceitos de fisiopatologia e nos conhecimentos de farmacologia, além da necessidade de monitoração de parâmetros fisiológicos no decorrer do tratamento do choque circulatório.

## BIBLIOGRAFIA

1. Butterworth IV JF, Prielipp RC, MacGregor DA, Zaloga GP. Pharmacologic Cardiovascular Support. In "The critically ill cardiac patient: Multisystem dysfunction and management". By Lippincott-Raven Publishers. 1996; Chapter 12: 167.
2. Lindeborg DM, Pearl RG. Inotropic therapy in the critically ill patient. *Int Anesthesiol Clin*. 1993; 31: 49.
3. Leier C. Positive inotropic therapy: an update and new agents. *Curr Probl Cardiol*. 1996; 21: 523.
4. Domsky MF, Wilson RF. Haemodynamic resuscitation. *Crit Care Clin*. 1993; 9: 15.
5. Vincent JL, der Linden PV. Circulatory Shock. In "Pulmonary and Critical Care Medicine on CD-ROM". 1997; Chapter R12:
6. Royster RL, Butterworth JF IV, Prielipp RC, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled evaluation of calcium chloride and epinephrine for inotropic support after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1992; 74: 3.
7. Sata Y, Matsuzawa H, Eguchi S. Comparative study of effects of adrenaline, dobutamine, and dopamine on systemic hemodynamics and renal blood flow in patients following open heart surgery. *Jpm Circ J*. 1982; 46: 1059.
8. Butterworth JF IV, Prielipp RC, Royster RL, et al. Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992; 6: 535.
9. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med*. 1988; 16: 663.
10. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med*. 1989; 17: 426.
11. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130: 870.
12. Gage J, Rutman H, Lucido D, LeJemtel TH. Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation*. 1986; 74:367.
13. Uretsky BF, Hua J. Combined intravenous pharmacotherapy in the treatment of patients with decompensated congestive heart failure. *Am Heart J*. 1991; 121: 1879.
14. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates in mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088