

# • Agentes vasoativos e inotrópicos em anestesia e no paciente crítico

- *Vasoactive and inotropic agents in anesthesia and critically ill patients*
- *Agentes vasoativos e inotrópicos en anestesia y en el paciente crítico*

\* Denise Tabacchi Fantoni<sup>1</sup> – CRMV-SP – nº 5625  
Sandra Mastrocinque<sup>2</sup> – CRMV-SP – nº 9268

<sup>1</sup> Professor Associado do Departamento de Cirurgia – FMVZ/USP/SP.

<sup>2</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia – FMVZ/USP/SP.

Universidade de São Paulo – FMVZ-USP  
Departamento de Cirurgia - VCI  
Av. Prof. Dr. Orlando Marques Paiva, 87  
Cidade Universitária  
CEP: 05508-900  
Fone/Fax: 11 - 3091 1210  
Email: dfantoni@usp.br

## RESUMO

Em pacientes críticos, e durante a anestesia, em que podem ocorrer depressão do débito cardíaco e hipotensão, o suporte com agentes vasoativos contribui sobremaneira para manutenção da função cardiocirculatória. Tais fármacos possuem características específicas devendo ser utilizados com parcimônia, para se evitar efeitos adversos advindos do uso inadequado e da ausência de monitoração.

**Palavras-chave:** Inotrópicos. Vasopressores. Anestesia.

Os agentes vasoativos e inotrópicos ocupam papel de extrema importância no tratamento de pacientes críticos, em terapia intensiva e durante a anestesia, na qual podem ocorrer efeitos no sistema cardiocirculatório, levando-se em consideração

que, não apenas os anestésicos gerais, mas também a anestesia local, pode desencadear, por mecanismos diversos, alterações no sistema cardiovascular. Os anestésicos inalatórios, tais como o halotano e o isoflurano, podem causar decréscimo no débito cardíaco e na pres-



são arterial, efeito comumente descrito em (KLIDE, 1976; PAGEL et al., 1991; EVANS, 1996) e em eqüinos, nos quais a hipotensão pode ser bastante grave e acarretar grave miopatia no período pós-operatório (STEFFEY; HOWLAND, 1978). Alguns anestésicos injetáveis, tais como o tiopental e o propofol, também podem desencadear queda da pressão arterial sistêmica (THURMON; TRANQUILLI; BENSON, 1996). A não-perfusão tecidual, causada pela hipotensão, pode ocasionar insuficiência renal grave, isquemia miocárdica e sofrimento de diferentes órgãos. O intestino isquêmico induz à translocação bacteriana; no fígado, a hipoperfusão reduz-lhe a taxa de metabolização e, nos pulmões, a hipotensão leva à diminuição da oxigenação e ventilação, uma vez que há um menor aporte de fluxo sanguíneo. Assim sendo, a hipotensão persistente, a qual não é corrigida mediante apenas o tratamento com fluidoterapia intravenosa e diminuição da profundidade anestésica, pode requerer a administração de agentes vasoativos e inotrópicos.

Por definição, o fármaco vasoativo é aquele que

apresenta efeitos vasculares periféricos, pulmonares ou cardíacos, diretos ou indiretos, com período de latência curto e duração de ação rápida, sendo que este efeito é dose-dependente (ARAÚJO, 1992a). Apesar de vários fármacos serem dotados de tais propriedades farmacológicas, existem efeitos adversos decorrentes de sua utilização inadequada e, portanto, os critérios de indicação e modo de emprego destes agentes devem ser rigorosos e acompanhados de monitoração, para que se possa titular a dose de acordo com a resposta clínica, hemodinâmica e metabólica apresentada.

Os agentes vasoativos podem ser divididos em grupos farmacológicos conforme o sítio e o mecanismo de ação (Quadro 1).

Todos esses fármacos agem ligando-se a receptores específicos em diferentes órgãos e tecidos e cada ação é decorrente do tipo de receptor e em qual órgão se encontra (Quadros 2 e 3) e, no caso de alguns agentes, a dose empregada pode influenciar na ligação com diferentes receptores e produzir, portanto, vários efeitos diferentes no mesmo órgão.

GRUPO	DEFINIÇÃO		EXEMPLOS
SIMPATOMIMÉTICOS	ação direta	Nos receptores adrenérgicos	Adrenalina, noradrenalina, isoproterenol
	ação indireta	Promovendo liberação de NE nos receptores	Efedrina
	ação mista	Direta e indireta	Dopamina, felinefrina
INOTRÓPICOS	Promovem aumento da força de contração do músculo cardíaco		Amrinone, milrinone
VASODILADORES	Atuam diminuindo pós-carga, por resistência vascular periférica		Nitroprussiato

Quadro 1 - Divisão dos agentes vasoativos, de acordo com modo de atuação.



RECEPTOR	LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA	AÇÃO
$\alpha$ - 1 pós- sináptico	Vasos da m.lisa Vasos renais Miocárdio Túbulos renais	Constricção Constricção Inotropismo + Antidiurese
$\alpha$ - 2 pré- sináptico	Vasos musculares SNC	Inibe liberação NA Inibe atividade, sedação
$\alpha$ - 2 pós- sináptico	Coronárias endocárdio SNC	Constricção Inibe liberação insulina e ADH, analgesia, ↓ motilidade TGI
$\beta$ - 1 pós- sináptico	Miocárdio, nó sino- atrial   Rim	Ino e cronotropismo  Liberação de renina
$\beta$ - 2 pré- sináptico	Miocárdio	Acelera liberação de NA
$\beta$ - 2 pós- sináptico	Miocárdio Vasos m. lisa M. lisa de brônquios Vasos renais	Ino e cronotropismo Relaxamento Relaxamento Relaxamento
DOPA - 1 pós- sináptico	Vasos renais, mesentéricos e coronarianos Túbulos renais	Vasodilatação  Natriurese e diurese
DOPA - 2 pré- sináptico	Nervos pós- ganglionares simpáticos	Inibem liberação NA vasodilatação secundária

Quadro 2 - Local e ação induzida pelos diferentes receptores adrenérgicos.

AGENTE	$\beta$ 1	$\beta$ 2	$\alpha$ 1	DOSE (MG/KG/MIN)
Epinefrina	+++	++	+++	0,05-0,2
Norepinefrina	++	0	+++	0,05 a 0,3
Dopamina	+++	++	+++	1 a 20
Dobutamina	+++	+	0 a +	2 a 20
Isoproterenol	+++	+++	0	0,5 a 4,0
Efedrina	++	0 a +	+	0,2 a 1,0mg/kg
Felinefrina	0	0	+++	5 a 20

Quadro 3 - Ação nos diferentes receptores e dose de alguns agonistas adrenérgicos.

A seguir, são descritos mais detalhadamente os efeitos, indicações e contra-indicações dos fármacos vasoativos mais comumente empregados no paciente crítico ou em anestesia.

### SIMPATOMIMÉTICOS

**Adrenalina (ou epinefrina).** É o protótipo dos agentes simpatomiméticos de ação direta, pois ativa todos os subtipos de receptores adrenérgicos. É

endógena e as formas sintéticas são largamente empregadas na Medicina Veterinária (VITAL, 1996; WANAMAKER; PETTES, 1996).

Em doses baixas (<0,2 mg/kg/min.) produz efeitos  $\beta_1$  e efeitos vasculares periféricos  $\beta_2$ , aumentando o fluxo sanguíneo nos músculos esqueléticos e diminuindo a pressão arterial diastólica. Acima de 0,2-0,3mg/kg/min, há predominância dos efeitos  $\alpha$ -adrenérgicos, elevando a pressão arterial diastólica, o débito cardíaco e a frequência cardíaca, e promovendo



broncodilatação, vasoconstrição renal e esplâncnica (ARAÚJO, 1992a; VITAL, 1996). Sua meia-vida sérica é de 3 minutos e está indicada em estados de choque que não respondem à dopamina e durante as manobras de ressuscitação na parada cardiorrespiratória (PCR), mas nenhum outro agente se mostrou superior à adrenalina no tratamento da parada cardíaca (WEINER, 1985; EVANS, 1996), uma vez que seus efeitos adrenérgicos elevam os fluxos sanguíneos cerebral e miocárdico (MICHAEL et al., 1984). É importante salientar, entretanto, que doses elevadas de epinefrina administradas repetidamente no tratamento da parada cardiorrespiratória podem agravar os quadros de disfunção miocárdica pós-ressuscitação, como consequência de um estado hiperadrenérgico tóxico. Pode ser observado que altas doses iniciais durante as manobras de ressuscitação melhoram a perfusão coronariana e o retorno espontâneo da circulação, mas repetidas doses não melhoraram a sobrevida, nem o estado neurológico dos pacientes após ressuscitação (HORNCHEN; LUSSI; SCUTTLE, 1993; BERG et al., 1996; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). Pode ainda estar indicada nos quadros de choque, especialmente no choque séptico que não responde à terapêutica convencional (ARAÚJO, 1992b).

Doses: infusão contínua – iniciar com 0,05 a 0,1 mg/kg/min e pode-se aumentar esta dose progressivamente a cada 10 minutos até se atingir a resposta clínica desejada, não sendo aconselhadas doses superiores a 1,5 a 2,0 mg/kg/min (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). A diluição deve ser feita em solução glicosada a 5% ou solução fisiológica. Durante as manobras de PCR, as doses variam entre 0,01 a 0,1 mg (intravenosa) ou endotraqueal, duplicando-se a dose por esta via e diluindo-se em 5 a 10 ml de água destilada estéril. Normalmente, inicia-se a reanimação com a menor dose, podendo-se fazer incrementos nas repetições subseqüentes. Sua ação pode ser deprimida pela acidose (ARAÚJO, 1992a).

Dentre os efeitos adversos, podemos citar taquicardia e arritmias ventriculares, as quais podem ser agravadas pela hipóxia ou hipercapnia, além de diminuir a perfusão renal, mesentérica e periférica (STEFANINI, 1997).

Apresentação: ampolas de 1mL com 1mg.

**Norepinefrina.** Apresenta ação  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgica, sendo a interação de maior importância clínica com a receptores, determinando aumento na resistência arterial sistêmica por constrição da musculatura lisa arteriolar e, por consequência, elevação da pres-

são arterial sistêmica (KASINSKI; ANDREI, 1997).

Suas principais indicações limitam-se ao choque séptico, em que a hipotensão não responde à reposição volêmica (ARAÚJO, 1992a); aos quadros de hipotensão da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), quando outras aminas não são capazes de restabelecer a pressão arterial, e é indicada também para elevar a pressão de perfusão coronariana (KASINSKI; ANDREI, 1997). Os efeitos adversos mais importantes, os quais muitas vezes restringem seu uso, são a bradicardia reflexa, devida ao aumento da resistência periférica total, vasoconstrição renal, mesentérica, cutânea e musculoesquelética acentuadas (ARAÚJO, 1992; KASINSKI; ANDREI, 1997; STEFANINI, 1997), podendo ocorrer até mesmo necrose e ulcerações cutâneas (KASINSKI; ANDREI, 1997).

Doses: em infusão contínua, inicia-se com dose de 0,05 mg/kg/min, e vai-se ajustando a dose de acordo com a resposta hemodinâmica, não ultrapassando a dose de 1,5 a 2,0 mg/kg/min. Aconselha-se, como para todas os fármacos vasoativos, via exclusiva de administração (ARAÚJO, 1992a). Não existe o agente disponível comercialmente no mercado, mas pode ser obtida em farmácias de grandes hospitais, como no HC-FMUSP, em ampolas de 4 ml, com 1mg/mL.

**Dopamina.** Possui efeitos cardiovasculares complexos e dose-dependentes. Seu efeito inotrópico é mediado por ação indireta, pois libera noradrenalina nas terminações simpáticas cardíacas. Possui efeito dopaminérgico  $b_1$  e  $b_2$  e  $\alpha$ -adrenérgico. Os efeitos cardíacos são obtidos pela atuação em receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000).

O efeito dopaminérgico renal e mesentérico, manifestado por vasodilatação nestes órgãos (KASINSKI; ANDREI, 1997), é obtido com doses baixas de 0,5 a 3,0 mg/kg/min. Os efeitos renais podem estar associados, além da vasodilatação e aumento do fluxo renal, com a inibição de aldosterona e ADH (ARAÚJO, 1992a).

Os efeitos  $\beta$  são obtidos com doses de 3 a 10 mg/kg/min e levam à elevação do débito cardíaco por aumento do retorno venoso e diminuição da resistência sistêmica.

Os efeitos  $\alpha$  (aumento da pressão arterial sistêmica e pulmonar e vasoconstrição periférica) ocorrem com doses acima de 10 mg/kg/min. Prescrições acima de 30 mg/kg/min determinam efeitos  $\alpha$ -adrenérgicos com aumento da resistência sistêmica e



da pressão arterial, além de vasoconstrição renal. A meia-vida da dopamina é de aproximadamente 2 minutos. Este agente está indicado nos estados de baixo débito cardíaco, com volemia controlada ou aumentada, em que se necessite de atividade inotrópica cardíaca, além de ser apropriada em pacientes hemodinamicamente estáveis, que se encontram em oligúria (efeito dopaminérgico). Adicionalmente, pode ser empregada em casos de choque com resistência periférica diminuída (choque séptico) por intermédio de efeitos  $\alpha$ -adrenérgicos. Na PCR, o emprego da dopamina torna-se indicado nos quadros de bradicardia e hipotensão ou após a restauração do fluxo sanguíneo espontâneo. Em combinação com outros agentes, como a dobutamina, por exemplo, pode auxiliar no tratamento do estado de choque pós-ressuscitação (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000)

Alguns cuidados são importantes: não deve ser utilizado juntamente com soluções alcalinas na mesma via de infusão pelo risco de inativação parcial (ARAÚJO, 1992a; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). Via exclusiva de administração é fundamental, além de monitoração do ECG, pois este fármaco pode promover arritmias cardíacas e agravamento de vasoconstrição pulmonar hipóxica (FRANCIS; SHARMA; HODGES, 1982).

**Dobutamina.** Introduzida na rotina da clínica médica humana em 1978, a dobutamina, um análogo do isoproterenol, possui afinidade seletiva para receptores  $b_1$ , baixa afinidade por receptores  $b_2$  e é quase totalmente desprovida de efeitos  $\alpha$ -adrenérgicos, apesar de alguns autores descreverem sua interação com receptores alfa em doses superiores a 30mg/kg/min, produzindo aumento de resistência periférica e queda na perfusão tecidual (KASINSKI; ANDREI, 1997). Possui poucos efeitos na PA sistêmica, nas doses habituais, podendo, até mesmo, acentuar a hipotensão em casos de hipovolemia ou vasodilatação periférica (ARAÚJO, 1992a; STEFANINI, 1997). Há uma elevação no volume de ejeção cardíaco, com conseqüente vasodilatação periférica reflexa (mediada por barorreceptores) e, portanto, a pressão arterial sistêmica geralmente permanece inalterada. Em alguns casos, pode-se observar hipotensão paradoxal por ação nos receptores  $\beta_2$  (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000).

É uma catecolamina de ação direta, pois não libera NA dos terminais adrenérgicos, e tem como efeito predominante o aumento de inotropismo cardíaco, sendo pouco afetados o cronotropismo e a excitabilidade,

o que lhe confere baixo índice de taquicardia e arritmogenicidade (MIZIARA, 1994; VITAL, 1996).

É desprovida de ação dopaminérgica e não causa vasodilatação renal (MIZIARA, 1994), porém afeta o fluxo urinário indiretamente pela melhora global do fluxo sanguíneo (GARRIDO, 1994).

Em vista das características acima descritas, este agente está indicado nas condições de baixo débito cardíaco com volemia normal ou aumentada e resistência periférica elevada, como, por exemplo, nos casos de insuficiência cardíaca congestiva (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000; ARAÚJO, 1992a), ou em pacientes em choque séptico que apresentem sinais de disfunção cardíaca (KASINSKI; ANDREI, 1997). Em cães anestesiados com isoflurano, a dobutamina (na dose de 10 mg/kg/min) foi mais eficaz no que diz respeito à elevação da contratilidade cardíaca, quando comparada à metoxamina e epinefrina (CURTIS; BEDNARSKI; MAJORS, 1989).

Doses: devem ser iniciadas infusões contínuas de 2 a 3 mg/kg/min, e pode-se ir aumentando esta taxa a cada 10 minutos, de acordo com a resposta clínica do paciente, sendo a dosagem média de 5 a 10mg/kg/min., e doses superiores a esta podem desencadear arritmias (ARAÚJO, 1992a; KASINSKI; ANDREI, 1997). No homem, sabe-se que há diminuição da resposta à dobutamina em pacientes idosos (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). Assim como a dopamina, não deve ser diluída em soluções alcalinas.

Apresentação: ampolas com 250mg (20mL), nome comercial: *Dobutrex*®

A dobutamina e a dopamina são os principais fármacos empregados para o suporte inotrópico do miocárdio e estudos comparando as respostas clínicas e hemodinâmicas destes agentes demonstram que eles possuem diferenças e podem ser complementares. A principal diferença é o maior poder vasoconstritor da dopamina, mediado por sua ação  $\alpha$ -adrenérgica, elevando a pressão mais prontamente que a dobutamina. A dobutamina, por sua, vez é um potente inotrópico com discreta ação vascular. Diante destes efeitos, alguns autores sugerem que a dopamina estará indicada em casos de depressão miocárdica associada a tônus vascular deprimido, enquanto que a dobutamina se adequa melhor a casos em que o baixo débito está relacionado à falência cardíaca e não à hipotensão (FRANCIS; SHARMA; HODGES, 1982; VAN PELT; WINGFIELD, 1992).

Entretanto, existem estudos em eqüinos que demonstram elevação da pressão arterial após a utilização de dobutamina, sendo este efeito mediado pelo



aumento da contratilidade cardíaca e não por vasoconstrição. Demonstrou-se que tanto a dopamina como a dobutamina são capazes de melhorar o débito cardíaco em cavalos anestesiados com halotano e que ao se elevar a taxa de infusão de dopamina acima de 10mg/kg/min, ocorrem arritmias, sendo recomendada a utilização de ECG para monitoramento do ritmo cardíaco ao se empregarem tais agentes (SWANSON et al.,

1985). Tal efeito no ritmo cardíaco também foi observado em estudo no qual se empregaram duas doses diferentes (5 e 10mg/kg/min) de dopamina em cavalos anestesiados com halotano (ROBERTSON et al., 1996). Observou-se, neste trabalho, que ambas as doses utilizadas promoveram elevação da pressão arterial sistêmica, porém a maior taxa de infusão foi responsável pelos maiores índices de arritmias (Quadros 4 e 5).

TEMPO DE INFUSÃO DE DOPAMINA	BASAL	15MIN.	30 MIN.	45MIN.	60MIN.
Pressão Arterial Média(mmHg) 5mg/kg/min	61±17	58±18	69±18	75±23	81±22*
10µ g/kg/min	46±10	61±7	66±5	67±12	71±13*

\*estatisticamente diferente do valor basal (p<0,05)

Fonte: Modificado de ROBERTSON, S. A. et al. Metabolic, hormonal and hemodynamic changes during dopamine infusions in halothane anesthetized horses. *Veterinary Anesthesia*, v. 25, n. 1, p. 88-97, 1996.

Quadro 4 - Alteração da pressão arterial média em cavalos anestesiados com halotano após infusão de dopamina.

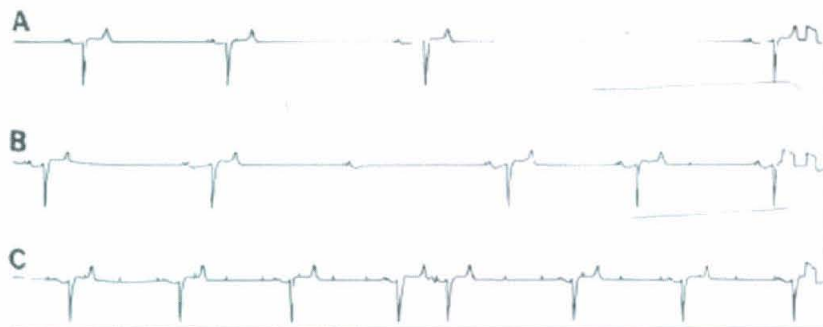
TAXA DE INFUSÃO	FREQUÊNCIA CARDÍACA (Nº DE CAVALOS)	RITMO (Nº DE CAVALOS)
5µ g/kg/min(N=6)	↑(2) ↓(4)	Contração atrial prematura (1) Sem alterações (5)
5µ g/kg/min(N=6)	↑(4) ↓(1) Sem alteração (1)	Bloqueio sino- atrial (1) Contração atrial prematura (1) Taquicardia ventricular (3) Fibrilação ventricular*(1)

\*óbito  
 Fonte: Modificado de ROBERTSON, S. A. et al. Metabolic, hormonal and hemodynamic changes during dopamine infusions in halothane anesthetized horses. *Veterinary Anesthesia*, v. 25, n. 1, p. 88-97, 1996.

Quadro 5 - Alterações no ritmo cardíaco em cavalos anestesiados com halotano após infusão de dopamina.

Em estudo retrospectivo (DONALDSON, 1988), verificou-se que, em 200 cavalos anestesiados com halotano, 79% dos animais apresentaram elevação da pressão arterial sistólica após infusão de 1,7mg/kg/min. de dobutamina e que 28% dos pacientes apresentaram arritmias (Figura 1), das quais as bradiaritmias foram as mais comumente observadas

Estudo em cães anestesiados com halotano também demonstrou que tanto a dopamina quanto a dobutamina e a epinefrina produzem arritmias, e que são necessárias doses de infusão mais baixas para produção de arritmias atriais que para apa-



Fonte: Modificado de DONALDSON, L.L. Retrospective assessment of dobutamine therapy for hypotension in anesthetized horses. *Veterinary Surgery*, v. 17, n. 1, p. 53-57, 1998.

Figura 1 - Exemplos de arritmias encontradas após infusão de dobutamina em cavalos anestesiados com halotano (derivação DI).  
 A: bloqueio sinusal  
 B: bloqueio atrioventricular do segundo grau  
 C: contração atrial prematura



recimento de arritmias ventriculares (BERDINARSKI; MUIR, 1983), enfatizando, portanto, que tais agentes vasoativos somente devem ser empregados com auxílio de monitoração cardíaca.

**Isoproterenol.** Agente de ação quase exclusiva em receptores  $b_1$  e  $b_2$ , promove aumento do volume de ejeção sistólica, do débito cardíaco e da frequência cardíaca (ARAÚJO, 1992a), tendo pouco efeito na pressão arterial média (MIZIARA, 1994). É empregado, no homem, em casos de hipertensão pulmonar (por ser um potente vasodilatador pulmonar e broncodilatador), na asma brônquica (ARAÚJO, 1992), e nos casos de bloqueio átrio-ventricular total, em que se aguarda a colocação de (RISHNIW; THOMAS, 2000), e após transplantes cardíacos. É pouco empregado na Medicina Veterinária.

**Efedrina.** É um agente estimulante de receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos, promovendo liberação de norepinefrina. Possui algumas vantagens como custo menos elevado além de poder ser aplicado “em bolus” por seu tempo de ação mais prolongado (WAGNER; DUNLOP; CHAPMAN, 1993). No homem, é utilizada para tratamento da hipotensão causada pela anestesia epidural, e na dose de 0,35-0,7 mg/kg causa elevação na pressão sistólica e usualmente da diastólica, pelo incremento da contratilidade cardíaca, além de produzir moderada vasoconstrição (RAMANATHAN; GRANT, 1988; McCRAE; WILDSMITH, 1993). Em cães anestesiados com isofluorano, a dose de 0,1 mg/kg de efedrina produziu discretos e transitórios aumentos na pressão arterial média e índice cardíaco; em contrapartida, na dose de 0,25mg/kg, este agente produziu elevação consistente da pressão arterial média (devida à elevação da resistência vascular sistêmica) e índice cardíaco, após 1 minuto da aplicação “em bolus” por via intravenosa. Ambas as doses produziram redução da frequência cardíaca e mínima arritmogenicidade (WAGNER; DUNLOP; CHAPMAN, 1993). Tais efeitos também já foram descritos em cavalos anestesiados com halotano, após o emprego de menores doses de efedrina (0,06 mg/kg) intravenosa (GRANDY et al., 1989).

Dose: 0,3 mg/Kg

Apresentação: Efedrina, ampolas com 25 a 50 mg/mL.

**Felinefrina.** É um vasoconstritor de ação direta, ativando receptores  $\alpha$ -adrenérgicos e com fraca ação em receptores  $\beta$  (McCRAE; WILDSMITH, 1993). Ao comparar a utilização de felinefrina “em bolus” com

efedrina, para controle da hipotensão após anestesia epidural para cesarianas, em mulheres, constatou-se que ambos os agentes foram efetivos (RAMANATHAN; GRANT, 1988).

A felinefrina tem sido empregada para tratamento da hipotensão desencadeada pela anestesia, tanto em equinos como em cães, na prática do HOVET-USP, verificando-se aumento satisfatório da pressão arterial média, e por sua importante ação vasoconstritora, verifica-se que após o início de sua administração, pode haver bradicardia reflexa, a qual pode ser acentuada quando se administra felinefrina em altas doses. Adicionalmente, nos quadros de choque hipovolêmico ou séptico, nos quais a fluidoterapia não é suficiente para restaurar a pressão arterial, o emprego da felinefrina é acompanhado de resultados bastante satisfatórios.

Dose: 0,2 mg/kg

Apresentação: Felinefrina

**Etilefrina.** É uma amina simpatomimética com ação mista, atuando em receptores  $b_1$  e  $\alpha$ , e com ação discreta em receptores  $b_2$  (VOLKER, 1994). Seu efeito cronotrópico foi comprovado em estudo realizado em ratos (MARQUEZ; PUNTONI de MIKULIC; ARAMENDIA, 1977).

Tarnow et al. (1973) constataram melhora na pressão de perfusão sanguínea em cães hipotensos tratados com 0,045 mg/kg de etilefrina, sendo o efeito máximo deste agente observado após 3 minutos de sua utilização.

Estudo recente demonstrou que a etilefrina, utilizada na dose de 0,05mg/kg, causa elevação nas pressões arteriais sistólica, média e diastólica e na pressão venosa central de cães anestesiados com tiopental e halotano (FERREIRA et al., 2001). Os autores descreveram, ainda, alguns efeitos adversos, ao empregar tal fármaco, dentre eles taquicardia intensa e surgimento de arritmias ventriculares. Tais efeitos, entretanto, não foram observados nos cães tratados previamente com levemepromazina, em decorrência do bloqueio  $\alpha$  que este agente acarreta.

Apresentação: Efortila, ampolas de 1mL.

## INOTRÓPICOS

**Amrinone.** É um agente inotrópico não digitálico e não simpatomimético. Acredita-se que atue por inibição seletiva da fosfodiesterase F-III, o que promoveria conseqüente aumento do AMP-cíclico nas células cardíacas e elevação do fluxo de cálcio intracelular (ARAÚJO, 1992a). Desta forma, ocorre elevação do



inotropismo e do débito cardíaco. Em adição, ocorre vasodilatação sistêmica por aumento da concentração do AMP-cíclico nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos (ABBOTT, 1997; KASINSKI; ANDREI, 1997).

Está indicada na terapia em curto prazo da insuficiência cardíaca grave e refratária, e seu papel em outras situações de choque circulatório ainda não está bem estabelecido (KNIGHT, 1991; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000).

Doses: inicia-se uma dose de 0,75 mg/kg “em bolus” (em 2 a 3 minutos) e, a seguir, mantém-se uma infusão contínua de 5-10mg/kg/min, podendo ser realizado um segundo “bolus” intravenoso de 0,75mg/kg, 30 minutos após o início da terapia (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). Não deve ser diluído em solução glicosada e sim em solução fisiológica (ARAÚJO, 1992b).

Apresentação: ampolas de 20mL com 100mg.

Em estudo realizado com pacientes (humanos) portadores de insuficiência cardíaca grave, comparou-se o efeito cardiovascular da infusão contínua prolongada de amrinone ou dobutamina (KLEIN et al., 1981), observando que inicialmente ambos os agentes elevaram o índice cardíaco sem diferenças significativas entre eles. Porém, após 8 horas de infusão contínua, a dobutamina não mantinha os efeitos, enquanto o amrinone mantinha os efeitos iniciais. Tal fato pode ser atribuído, segundo os autores deste estudo, a uma tolerância ao agente (dobutamina), com atenuação da resposta clínica.

Além do amrinone, existem outros agentes que atuam como inotrópicos como o milrinone que, como o amrinone, é um inibidor da fosfodiesterase III e possui efeitos vasodilatadores e inotrópicos. Este agente pode ser combinado com a dobutamina, em doses menores, melhorando os efeitos inotrópicos. A dose de milrinone é de 50mg/kg e deve ser ajustada no paciente nefropata (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). Tanto o amrinone como o milrinone devem ser administrados durante monitoração eletrocardiográfica, pois o aumento de cálcio intracelular é potencialmente arritmogênico (ABBOTT, 1997).

A digoxina e outros glicosídeos cardíacos ligam-se e inibem a bomba de sódio e potássio do cardiomiócito, havendo uma alteração da tonicidade celular, elevando a concentração celular de cálcio e o inotropismo cardíaco. Estes agentes estão indicados na terapia crônica da cardiomiopatia dilatada, porém possuem pouco valor no manejo do paciente crítico com baixo débito cardíaco (ABBOTT, 1997).

## VASODILADORES

Comumente, melhora-se a função circulatória com restauração de volume e/ou melhora do débito cardíaco com inotrópicos, mas às vezes a causa do choque pode estar relacionada a elevada pressão de enchimento ventricular esquerdo ou aumento da resistência periférica total e, nestes casos, o auxílio de um vasodilatador pode ser importante.

**Nitroprussiato.** Por suas propriedades vasodilatadoras, determina redução do retorno venoso ao coração, com diminuição da pressão capilar pulmonar e, por sua arteriodilatação, induz aumento do débito cardíaco pela redução da pós-carga. Está indicado nos casos de insuficiência cardíaca grave, nas emergências hipertensivas e no edema pulmonar, devendo ser utilizado com cautela no paciente hepatopata, ou com hemoglobinemia ou, ainda, no paciente com hipertensão craniana, pois o agente pode acentuar tal hipertensão pela vasodilatação cerebral (KASINSKI; ANDREI, 1997). Estudos no homem têm demonstrado que o nitroprussiato melhora o estado clínico de pacientes com baixo débito cardíaco e elevada resistência vascular periférica, refratária à dopamina, sem, entretanto, haver sido comprovado uma elevação na taxa de sobrevivência desses pacientes (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). Adicionalmente, o nitroprussiato mostrou-se efetivo no tratamento da insuficiência cardíaca severa causada por regurgitação mitral e aórtica, no homem (DURRER et al., 1982).

Dose: 1 a 5mg/kg/min, exclusivamente por via intravenosa (em solução glicofisiológica a 5%, protegendo o frasco de fluido e equipo da luz) e podendo-se titular progressivamente a dose, de acordo com a resposta clínica.

Apresentação: nome genérico, em frasco-ampola de 25mg/mL.

**Nitroglicerina.** Assim como o nitroprussiato, a nitroglicerina é útil no tratamento de crises hipertensivas e na insuficiência cardíaca congestiva associada à disfunção miocárdica. Os efeitos da nitroglicerina são dependentes do volume intravascular e nos casos de hipovolemia há alto risco de hipotensão, piorando a isquemia miocárdica. Outras complicações associadas a sua utilização incluem: taquicardia, bradicardia paradoxal e hipoxemia, devendo ser evitada nos casos que cursam com extrema bradicardia ou taquicardia (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2000). Em



cães, a nitroglicerina é empregada na forma de “patches”, para tratamento de crises de edema pulmonar severo que acompanham a crise na insuficiência cardíaca congestiva. Os “patches” podem ser aplicados em qualquer área do corpo depilada, porém, a área do tronco e a região inguinal proporcionam melhor absorção (ABBOTT, 1997). Adicionalmente, este agente pode ser empregado com sucesso durante a anestesia,

em pacientes com insuficiência cardíaca, que apresentam hipotensão na ausência de sangramento ou das excessivas doses dos agentes anestésicos.

De acordo com a revisão apresentada, pode-se concluir que os fármacos vasoativos e inotrópicos, quando empregados corretamente, são potentes aliados para manutenção da estabilidade hemodinâmica em pacientes críticos e durante a anestesia.

## SUMMARY

The use of vasoactive agents may help to maintain the circulatory function in critically ill patients and during anesthesia, which is when decreased cardiac output and hypotension can occur. These agents have special characteristics and should be used with caution and adequate monitoring in order to prevent undesirable effects.

**Key words:** Inotropic. Vasopressor. Anesthesia.

## RESUMEN

En pacientes críticos, y durante la anestesia, cuando puede ocurrir depresión del gasto cardíaco e hipotensión, el soporte con agentes vasoactivos contribuye sobremanera para el mantenimiento de la función cardiocirculatoria. Dichos fármacos poseen características específicas y se deben utilizar con parsimonia para evitar efectos adversos derivados del uso inadecuado y de la falta de monitoreo.

**Palabras clave:** Inotrópicos. Vasopresores. Anestesia.

## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, J. A. Dilated cardiomyopathy. In: WINGFIELD, W. E. **Veterinary emergencies medicine secrets**. 1. ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1997. p. 175-181.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Agents to optimize output and blood pressure. **Circulation**, v. 102, p. I 129-I 135, 2000. Supplement 1.
- ARAÚJO, S. Drogas Vasoativas. In: TERZI, R. G. G.; ARAÚJO, S. **Técnicas básicas em UTI**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992a. p. 215-237.
- ARAÚJO, S. Fisiopatologia, diagnóstico e manuseio dos estados de choque. In: TERZI, R. G. G.; ARAÚJO, S. **Técnicas básicas em UTI**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1992b. p. 195-214.
- BERDNARSKI, R. M.; MUIR, W. W. Arrhythmogenicity of dopamine, dobutamine, and epinephrine in thiamylal-halothane anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 44, n. 12, p. 2341-2343, 1983.
- BERG, R. A. et al. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest. **Critical Care Medicine**, v. 24, n. 10, p. 1695-1700, 1996.
- CURTIS, M. B.; BEDNARSKI, R. M.; MAJORS, L. Cardiovascular effects of vasopressors in isoflurane-anesthetized dogs before and after hemorrhage. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, n. 11, p. 1866-1871, 1989.



DONALDSON, L. L. Retrospective assessment of dobutamine therapy for hypotension in anesthetized horses. **Veterinary Surgery**, v. 17, n. 1, p. 53-57, 1988.

DURRER, J. et al. Effects of sodium nitroprusside on mortality in acute myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 306, n. 19, p. 1121-1128, 1982.

EVANS A. T. Anesthetics Emergencies and Accidents. In: THURMON, S. C.; TRANQUILLI, J. W.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' veterinary Anesthesia**. 3. ed. Baltimore: William & Wilkins, 1996. p. 849-862.

FERREIRA, P. C. C. et al. Efeito da etilefrina sobre a função cardiorrespiratória de cães anestesiados pelo tiopental e halotano e pré-tratados ou não pela levomepromazina. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, v. 4, n. 3, p. 76-83, 2001.

FRANCIS, G. S.; SHARMA, B.; HODGES, M. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with acute cardiogenic circulatory collapse. **American Heart Journal**, v. 103, n. 6, p. 995-1000, 1982

GARRIDO, L. S. Farmacologia do Estado de Choque. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 681-685.

GRANDY, J. L. et al. Cardiopulmonary effects of ephedrine in halothane-anesthetized horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 12, n. 4, p. 389-396, 1989.

HORNCHEN, U.; LUSSI, C.; SCUTTLE, J. Potential risks of high-dose epinephrine for resuscitation from ventricular fibrillation in a porcine model. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 7, n. 2, p. 184-187, 1993.

KASINSKI, N.; ANDREI, A. M. Drogas vasoativas. In: FELIX, V. N.; CARVALHO, W. B.; AULER Jr., J. O. C.; PROENÇA FILHO, J. O. **Terapia intensiva adulto, pediatria/RN**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 281-284.

KLEIN, N. A. et al. Hemodynamic comparison of intravenous amrinone and dobutamine in patients with chronic congestive heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 48, n. 1, p. 170-175, 1981.

KLIDE, A. M. Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 37, n. 2, p. 127-131, 1976.

KNIGHT, D. H. Efficacy of inotropic support of the failing heart. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 21, n. 5, p. 879-904, 1991.

MARQUEZ, M. T.; PUNTONE de MIKULIC, L. E.; ARAMENDIA, P. Positive inotropic effect of ethylephrine on the isolated rat atria. **Acta of Physiologia Latino Americana**, v. 27, n. 3, p. 102-107, 1977.

McCRAE, A. F.; WILD SMITH, J. A. Prevention and treatment of hypotension during central neural block. **British Journal of Anaesthesia**, v. 70, n. 6, p. 672-680, 1993.

MICHAEL, J. R. et al. Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. **Circulation**, v. 69, p. 822-835, 1984.

MIZIARA, L. J. Adrenérgicos e Antiadrenérgicos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 232-257.

PAGEL, P. S. et al. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane and enflurane in the chronically instrumented dog. **Anesthesiology**, v. 74, n. 3, p. 539-551, 1991.

RAMANATHAN, S.; GRANT, G. J. Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anaesthesia for Cesarean section. **Acta Anaesthesiologica Scandinava**, v. 32, n. 7, p. 559-565, 1988.

RISHNIW, M.; THOMAS, W. P. Bradyarrhythmias. In: BONAGURA, J. D. **Kirk's current Veterinary therapy**. Small animal practice. 13. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. p. 710-725.

ROBERTSON, S. A. et al. Metabolic, hormonal and hemodynamic changes during dopamine infusions in halothane-anesthetized horses. **Veterinary Anesthesia**, v. 25, n. 1, p. 88-97, 1996.

STEFANINI, E. Reanimação cardiorrespiratória e cerebral do adulto. In: FELIX, V. N.; CARVALHO, W. B.; AULER Jr., J. O. C.; PROENÇA FILHO, J. O. **Terapia intensiva no adulto, pediatria/RN**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 262-269.

STEFFEY, E. D.; HOWLAND Jr., D. Cardiovascular effects of halothane in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 39, n. 4, p. 611-615, 1978.



SWANSON, C. R. et al. Hemodynamic responses in halothane-anesthetized horses given infusions of dopamine or dobutamine. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 2, p. 365-370, 1985.

TARNOW, J. et al. Haemodynamic responses to ethylfenylephrine (Effortil) during halothane-induced myocardial depression in the dogs. **Acta Anesthesiol Scand.**, v. 17, n. 3, p. 184-189, 1973

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Injectable Anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Baltimore: William & Wilkins, 1996. p. 210-240.

VAN PELT, D. R; WINGFIELD, W. E. Controversial issues in drug treatment during cardiopulmonary resuscitation. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 200, n. 12, p. 1938-1944, 1992.

VITAL, M. A. B. F. Agonistas e Antagonistas Adrenérgicos.

In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 54-63.

VOLKER, K. L. **Expert report treatment of symptomatic orthostatic hypotension with etilefrine hydrochloride (Effortil)**. Germany: Boehringer Ingelheim Gmgh. Corporate Division Medicine, 1994.

WAGNER, A. E.; DUNLOP, C. I.; CHAPMAN, P. L. Effects of ephedrine on cardiovascular function and oxygen delivery in isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 11, p. 1917-1922, 1993.

WANAMAKER, B. P.; PETTES, C. L. Cardiovascular Drugs. In: **Applied pharmacology for the veterinary technician**. 1<sup>st</sup> ed. Pennsylvania: W.B. Saunders, 1996. p. 153

WEINER, N. Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines. In: GILMAN, A. F. et al. **The pharmacological basis of therapeutics**. 7. ed. New York: Macmillan, 1985. p. 169-170.