

Tirando o máximo do mínimo dos inotrópicos e vasopressores
Médico Veterinário Eduardo Raposo Monteiro, MSc, PhD

Introdução

O termo “inotropismo” é tradicionalmente definido como a força e a velocidade da contração ventricular. Baseado nessa definição, fármacos capazes de aumentar a contratilidade cardíaca foram denominados inotrópicos positivos. Por outro lado, aqueles que reduzem a contratilidade, como é o caso de um grande número de anestésicos, são ditos como inotrópicos negativos. O termo vasopressor é usado para definir os fármacos capazes de produzir vasoconstrição em leitos vasculares e, conseqüentemente, elevar a pressão arterial acima do valor existente quando a mesma encontra-se baixa. Embora essas definições sejam aparentemente claras para se classificar os fármacos que influenciam o débito cardíaco e a pressão arterial, essa terminologia não é inteiramente rígida e alguns autores vêm utilizando genericamente o termo vasopressor para definir os fármacos que elevam o débito cardíaco podendo, conjuntamente, elevar ou não a pressão arterial (LAWSON & JOHNSON, 2001).

Inúmeras são as situações nas quais o médico veterinário recorre ao uso de fármacos inotrópicos e vasopressores. A síndrome do baixo débito cardíaco durante a anestesia, a falência cardíaca e o choque são algumas situações nas quais o uso desses fármacos está indicado.

Muitos problemas associados ao uso de fármacos inotrópicos e vasopressores são hoje reconhecidos como resultantes do conhecimento insuficiente da fisiologia e farmacologia cardiovascular e também pela monitoração outrora deficiente da função cardiovascular. Portanto, para se obter os melhores resultados com o emprego de inotrópicos e vasopressores são necessários alguns pré-requisitos:

Conhecimento sobre a fisiologia e farmacologia do sistema nervoso autônomo;

Entendimento de conceitos básicos em hemodinâmica;

Familiaridade com as características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos agentes inotrópicos/vasopressores;

Monitoração/reconhecimento dos efeitos dos diferentes agentes durante o seu uso.

Fisiologia e Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo

Para se tirar o máximo proveito dos efeitos benéficos dos fármacos inotrópicos e vasopressores disponíveis, torna-se imprescindível entender quais os efeitos mediados pela estimulação dos diferentes receptores adrenérgicos, bem como a sua localização. Dessa forma, é possível prever qual o efeito de cada agente de acordo com sua seletividade pelos diferentes receptores. Adicionalmente, esse conhecimento torna possível a escolha adequada do agente a ser utilizado em cada situação.

Estrutural e funcionalmente, o sistema nervoso autônomo é dividido em simpático e parassimpático. A acetilcolina é o neurotransmissor nas fibras pré-ganglionares de ambas as divisões do sistema nervoso autônomo e em todos os terminais pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático. A noradrenalina é o principal neurotransmissor nas fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático, excetuando-se as fibras simpáticas que inervam as glândulas sudoríparas, onde o neurotransmissor é a acetilcolina (HOFFMAN & TAYLOR, 2001).

Os sistemas simpático e parassimpático participam de forma integrada no controle de atividades de órgãos que não se encontram sob o controle voluntário. Respiração, circulação, digestão, termorregulação, metabolismo, sudorese, secreção de certas glândulas, entre outras funções, são total ou parcialmente controlados pelo sistema nervoso autônomo. A ativação simpática é responsável pela resposta de “luta ou fuga”, resultando em elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial, contração esplênica e desvio do suprimento sanguíneo esplâncnico e cutâneo para a musculatura esquelética. Por outro lado, a atividade parassimpática resulta em atividades que implicam em conservação de energia, com aumento da motilidade intestinal, diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial (HOFFMAN & TAYLOR, 2001).

Fármacos capazes de desencadear respostas semelhantes às respostas mediadas pela adrenalina e noradrenalina endógenas são denominados fármacos adrenérgicos. Estes fármacos são também conhecidos como simpatomiméticos uma vez que mimetizam as ações desencadeadas pela ativação simpática. A maior parte dos simpatomiméticos de importância clínica exerce seu efeito através da ativação de receptores adrenérgicos (ADAMS, 2003).

Ahlquist em 1948 verificou que as respostas às catecolaminas em diversos tecidos eram mediadas por dois tipos distintos de receptores, denominados alfa-adrenérgico (α) e beta-adrenérgico (β) (AHLQUIST, 1948). Devido às diferentes respostas obtidas em diversos tecidos a partir da estimulação de receptores β adrenérgicos, foi sugerido posteriormente que esses receptores compreendiam uma população heterogênea de dois subtipos diferentes: β_1 e β_2 (LANDS et al., 1967).

Muitos tecidos, no entanto, apresentam ambos os subtipos em proporções variadas (ADAMS, 1984). Um terceiro subtipo de receptor β foi descrito posteriormente (β_3) (HOFFMAN & TAYLOR, 2001). Acredita-se que a ativação desse receptor possa estar diretamente relacionada com a regulação da lipólise (ROSENBAUM, 1993).

Os receptores β_1 são encontrados predominantemente no sistema especializado de condução elétrica do coração e no miocárdio atrial e ventricular, embora também sejam encontrados em outros tecidos como as arteríolas renais, musculatura lisa intestinal e tecido adiposo (HOFFMAN & TAYLOR, 2001). A ativação de receptores β_1 no miocárdio produz efeitos inotrópico, cronotrópico e dromotrópico positivos (ADAMS, 1984).

Os receptores β_2 -adrenérgicos estão presentes na musculatura lisa de arteríolas que irrigam o músculo esquelético, pulmão, vísceras abdominais e rim (HOFFMAN & TAYLOR, 2001). Estes receptores também estão presentes no coração, veias sistêmicas, na musculatura lisa das

vias aéreas e diversos órgãos (HOFFMAN & TAYLOR, 2001). A estimulação dos receptores β_2 resulta em relaxamento da musculatura lisa com conseqüente vasodilatação arteriolar e venosa, broncodilatação e diminuição da motilidade do trato digestório (HOFFMAN & TAYLOR, 2001). Os receptores β_2 vasculares aparentemente não são inervados, sendo, portanto ativados por catecolaminas circulantes como a adrenalina (ADAMS, 1984; HOFFMAN & TAYLOR, 2001).

Estudos com radioligantes confirmaram haver a presença de receptores β_2 no coração (SUMMERS et al., 1989). Os receptores β_2 -adrenérgicos constituem 20-30% da população de receptores do tipo β no miocárdio ventricular (SUMMERS et al., 1989). A resposta inotrópica à noradrenalina liberada pelos terminais nervosos aparenta ser mediada exclusivamente pelos receptores β_1 enquanto que a resposta mediada pelas catecolaminas circulantes aparenta ser mediada por ambos os subtipos de β -receptores (LAWSON & JOHNSON, 2001).

A classificação dos receptores -adrenérgicos nos subtipos 1 e 2 foi baseada em diferenças nas afinidades de agonistas e antagonistas adrenérgicos. O subtipo 1 é ativado preferencialmente pela fenilefrina e bloqueado pelo prazosin, enquanto o subtipo 2 é estimulado pela clonidina e bloqueado pela ioimbina (LANGER, 1980). Os receptores 1-adrenérgicos estão presentes somente na membrana pós-sináptica da junção neuroefetora (LAWSON & JOHNSON, 2001). Já os receptores 2 são de localização tanto pré como pós-sináptica (LAWSON & JOHNSON, 2001). Três subtipos de receptores α_2 foram evidenciados (α_2A , α_2B e α_2C). Porém, sua importância clínica ainda não foi definida uma vez que fármacos seletivos para cada subtipo ainda não se encontram disponíveis.

Foi demonstrado que os receptores 2 não estavam restritos aos terminais nervosos, mas se encontravam também em células não inervadas como as plaquetas, pâncreas e musculatura lisa de artérias, veias e trato digestório (HOFFMAN & TAYLOR, 2001). Verificou-se ainda que os receptores 1 e 2 co-existiam em alguns tecidos e dividiam funções. Na musculatura lisa vascular arterial de ratos, a vasoconstrição mediada pela adrenalina e noradrenalina envolve a ativação de receptores 1 e 2-adrenérgicos, havendo predomínio de receptores 1 nesse tipo de tecido (MEDGETT & LANGER, 1984). Os receptores 2 localizados nas células efetoras aparentam ter localização extra-sináptica, sendo assim ativados exclusivamente por catecolaminas circulantes, ou outros agonistas exógenos (MEDGETT & LANGER, 1984).

A partir de estudos realizados em vasos sanguíneos isolados de cães demonstrou-se que a resposta vasoconstritora arterial a agonistas adrenérgicos é mediada principalmente por receptores do tipo 1-adrenérgico embora haja uma pequena contribuição via ativação de receptores 2-adrenérgicos (DE MEY & VANHOUTTE, 1981). Em veias, porém, verificou-se que a resposta contrátil pode ser igualmente desencadeada pela estimulação de receptores 1 e 2 (DE MEY & VANHOUTTE, 1981).

Apesar da resposta inotrópica positiva no miocárdio ser mediada primariamente por receptores 1 adrenérgicos, Osnes & Skomedal (1989), estudando músculos papilares de coelhos e ratos, demonstraram a existência de um efeito inotrópico positivo mediado pela estimulação de

receptores β_1 e que a contribuição desse efeito pode corresponder a 20-25% da resposta inotrópica máxima no músculo cardíaco.

Os receptores β_1 adrenérgicos presentes no miocárdio parecem mediar o efeito arritmogênico induzido por catecolaminas, como a adrenalina, durante a anestesia com o halotano (MAZE & SMITH, 1983). A administração de fármacos capazes de bloquear receptores β_1 adrenérgicos, como o droperidol e a acepromazina, resulta em aumento do limiar para a ocorrência de arritmias ventriculares induzidas pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano (MAZE et al., 1985; DYSON & PETTIFER, 1997).

Os receptores dopaminérgicos (DA) presentes em certos leitos vasculares podem ser considerados um quinto subtipo de receptor adrenérgico (LAWSON & JOHNSON, 2001). Embora a importância fisiológica desses receptores permaneça incerta, sua importância clínica é significativa, uma vez que sua ativação leva à vasodilatação em leitos vasculares renais, viscerais (vasos mesentéricos e celíacos) e coronarianos (GOLBERG, 1972). Os receptores dopaminérgicos podem ser subdivididos em DA1 e DA2 (STOOF & KEBABIAN, 1984; LAWSON & JOHNSON, 2001). Os receptores DA1 se encontram na membrana pós-sináptica enquanto que os receptores DA2 apresentam localização pré-sináptica (MURPHY & ELLIOTT, 1990; LAWSON & JOHNSON, 2001).

Vários são os efeitos da ativação de receptores DA nos rins. A estimulação de receptores DA vasculares leva à vasodilatação, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular (GOLBERG, 1972). O aumento da excreção de sódio pelos rins também pode ser observado a partir da estimulação de receptores dopaminérgicos localizados nas células tubulares renais (GOLBERG, 1972; LEE, 1982).

Conceitos Básicos em Hemodinâmica

Tendo em vista que a pressão arterial é a variável mais fácil de ser monitorada no sistema cardiovascular, esta é tradicionalmente utilizada para se avaliar a eficácia da terapia com inotrópicos e vasopressores. No entanto, tem sido demonstrado que a elevação da pressão arterial isoladamente é um objetivo insuficiente em determinadas situações, como o choque. Um objetivo mais amplo a ser alcançado é a melhora no fluxo sanguíneo e no transporte de oxigênio para órgãos críticos. Embora a pressão arterial tenha sido utilizada durante muito tempo para estimar a perfusão tecidual, foi demonstrado que essa variável não apresenta correlação com o fluxo sanguíneo (LAWSON & JOHNSON, 2001). Ao contrário, valores muito elevados de pressão arterial podem ser acompanhados de diminuição no fluxo sanguíneo tecidual.

Mas como avaliar com precisão se a terapia vasopressora está resultando em melhora na perfusão tecidual e no transporte de oxigênio? A resposta exata para essa pergunta nem sempre poderá ser obtida. As técnicas de mensuração e monitoração do débito cardíaco, transporte de oxigênio e perfusão tecidual são em sua maioria invasivas e custosas. Essas razões tornam inviável a sua utilização na rotina clínica veterinária. Porém, o conhecimento dos fatores que influenciam o débito cardíaco e o transporte de oxigênio, assim como a familiaridade com as

características farmacodinâmicas dos diferentes agentes, permite estimar, a partir dos valores de pressão arterial e outras variáveis facilmente mensuráveis, se a elevação da pressão arterial está acompanhada de elevação do débito cardíaco e transporte de oxigênio e da melhora na perfusão tecidual. A tabela abaixo fornece as relações entre as variáveis supracitadas.

Tabela 1: Fórmulas utilizadas para o cálculo da pressão arterial, débito cardíaco e transporte de oxigênio.

Variável	Cálculo
Pressão arterial (PA)	$PA = DC \times RVS$
Débito cardíaco (DC)	$DC = VS \times FC$
Transporte de oxigênio (DO_2)	$DO_2 = DC \times CaO_2$

RVS: resistência vascular sistêmica; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; CaO_2 : conteúdo arterial de oxigênio.

A RVS é influenciada principalmente pelo tônus de arteríolas, ou seja, vasoconstrição arteriolar resulta em aumento na RVS enquanto vasodilatação reduz a RVS. Portanto, fármacos exclusivamente vasopressores (vasoconstritores) causam elevação na PA por aumento na RVS, enquanto o DC pode estar inalterado ou até diminuído. Quando a vasoconstrição é acompanhada de diminuição no DC, pode ocorrer diminuição na perfusão tecidual ao invés do aumento desejado. Por outro lado, fármacos com efeito predominantemente inotrópico aumentam a PA a partir da elevação no DC. Nessa situação, é menos provável a diminuição na perfusão tecidual, uma vez que o aumento na PA vem acompanhado de aumento no fluxo sanguíneo (DC) (LAWSON & JOHNSON, 2001).

Conforme demonstrado na tabela 1, o DC é influenciado pelo VS e pela FC. O VS, por sua vez, é o resultado de três fatores principais: a contratilidade, a pré-carga e a pós-carga. A contratilidade é aumentada por fármacos inotrópicos e pode ser diminuída por anestésicos, toxinas, doenças cardíacas primárias e desequilíbrios eletrolíticos. Portanto, fármacos inotrópicos aumentam o VS e, conseqüentemente, o DC. Quando o inotropismo permanece constante, o VS torna-se dependente da pré-carga e da pós-carga. A pré-carga consiste no retorno venoso ao coração, sendo definida como o volume diastólico final ventricular. De acordo com a Lei de Frank-Starling do coração, aumentos progressivos na pré-carga ventricular resultam em elevação gradual no volume sistólico de um ventrículo sadio. A pré-carga pode ser aumentada pela administração intravenosa de fluidos ou pela administração de fármacos vasopressores. Nessas circunstâncias, o efeito do vasopressor sobre a pré-carga resulta da venoconstrição, havendo redistribuição do

volume sanguíneo de veias de menor calibre para a circulação central. Tendo em vista que até 80% do volume sanguíneo encontra-se em vasos de capacitância, o efeito venoconstritor pode produzir grandes desvios de volume sanguíneo para a circulação central aumentando, assim, o retorno venoso (pré-carga). Por essa razão, a elevação no VS causada pela administração de determinado agente pode resultar não só de inotropismo positivo (aumento na contratilidade), mas também de um efeito venoconstritor e do seu conseqüente aumento na pré-carga. Finalmente, a pós-carga é o último determinante do VS. A pós-carga é influenciada principalmente pela RVS e pela pressão aórtica média. Ao contrário do que ocorre com a pré-carga, o VS varia de forma inversa em relação à pós-carga, ou seja, quanto maior a RVS e a pressão aórtica, menor o VS. No entanto, em animais saudáveis com miocárdio normal, tem sido relatado que o ventrículo é capaz de manter o VS mesmo em aumentos importantes de pós-carga (de até 4 vezes).

Portanto, a pós-carga assume importância sobretudo em situações em que a contratilidade miocárdica encontra-se prejudicada, como na insuficiência cardíaca e durante a anestesia (CUNNINGHAM, 1999; LAWSON & JOHNSON, 2001).

Além do VS, a FC também influencia o DC. Dentro de certos limites, elevação na FC resulta em elevação no DC. Porém, freqüências cardíacas demasiadamente elevadas reduzem o tempo diastólico, comprometendo o enchimento ventricular e conseqüentemente, o VS. Como regra geral, aceita-se que os extremos de FC (bradicardia e taquicardia) são prejudiciais ao DC (WARNER & TORONTO, 1960; MILLER et al., 1962). Outro fator de grande importância é que a perfusão do músculo cardíaco ocorre principalmente durante a diástole ventricular. Sendo assim, valores elevados de FC reduzem o tempo de perfusão diastólica para o músculo cardíaco. Nesse contexto, fármacos que aumentam o DC através de incrementos no VS e influenciam pouco FC podem ser benéficos em termos de fornecimento de oxigênio ao miocárdio (LAWSON & JOHNSON, 2001).

O DC e o CaO₂ são os determinantes do transporte de oxigênio (DO₂). O CaO₂ é determinado principalmente pela concentração de hemoglobina. Alguns anestésicos provocam seqüestro de células vermelhas no baço e conseqüentemente, reduzem a concentração de hemoglobina e o CaO₂. Hemorragia e doenças hemolíticas também diminuem drasticamente o CaO₂. Por outro lado, alguns vasopressores podem provocar esplenocontração e aumentar o CaO₂. Quando o CaO₂ é mantido relativamente constante, o DC torna-se o fator determinante no DO₂. Assim, outro efeito benéfico dos inotrópicos consiste em aumentar o DO₂ a partir de aumentos no DC (CUNNINGHAM, 1999; LAWSON & JOHNSON, 2001).

Agora voltemos à pergunta inicial. O que podemos afirmar a partir da monitoração da PA somada ao conhecimento dos conceitos hemodinâmicos anteriormente citados? Certamente ainda não podemos garantir que valores adequados de PA estão acompanhados de elevação no DC e DO₂. Porém, ao elevar a PA a partir da administração de fármacos com propriedade inotrópica, ao invés do uso de fármacos com efeito predominantemente vasoconstritor, pode-se garantir, matematicamente, que houve elevação no DC para sustentar valores maiores de PA. Tendo em

vista o aumento no DC, espera-se também que o DO₂ tenha aumentado. Por essas razões, o uso de fármacos com efeito predominantemente vasopressor tem sido desencorajado, a não ser em situações específicas. Ao contrário, os inotrópicos mais recentemente sintetizados têm sido desenvolvidos para produzir inotropismo e vasodilatação, sendo por essa razão, denominados inodilatadores (LAWSON & JOHNSON, 2001).

Características dos Principais Inotrópicos e Vasopressores

A maior parte dos fármacos inotrópicos e vasopressores disponíveis desencadeia seu efeito através da estimulação de receptores adrenérgicos sendo, portanto, denominados simpatomiméticos.

As exceções à regra são a vasopressina, um fármaco com atividade predominantemente vasopressora que atua em receptores específicos e o cálcio, que apresenta atividade predominantemente inotrópica, porém não sendo um agonista adrenérgico.

Para se prever os efeitos hemodinâmicos resultantes da administração dos inotrópicos e vasopressores, é necessário o conhecimento das características farmacodinâmicas e farmacocinéticas de cada agente. As catecolaminas permanecem sendo os agentes mais frequentemente utilizados para tratar a síndrome do baixo débito cardíaco. Os fármacos dessa classe, em geral, apresentam meia-vida curta (em torno de 3 minutos); por essa razão, devem ser administrados sob a forma de infusão contínua. Além disso, os efeitos das catecolaminas são influenciados pelas suas concentrações plasmáticas, as quais estão diretamente relacionadas à taxa de infusão administrada. Essas características conferem às catecolaminas um efeito previsível e rapidamente titulável. As catecolaminas podem ser administradas isoladamente ou combinadas para se obter o efeito desejado. Por essa razão, o médico veterinário não precisa ter em seu arsenal farmacêutico todas as catecolaminas disponíveis no mercado. A maior parte das situações clínicas pode ser tratada tendo-se apenas alguns agentes desde que se tenha o conhecimento pleno das características desses fármacos.

Entre os simpatomiméticos disponíveis para a utilização clínica, alguns apresentam origem endógena, como é o caso da noradrenalina, adrenalina e dopamina. Outros, porém, são de origem sintética, como por exemplo, a dobutamina, o isoproterenol, a dopexamina e o metaraminol (HOFFMAN, 2001; LAWSON & JOHNSON, 2001). Os simpatomiméticos que atuam diretamente sobre os receptores adrenérgicos são denominados simpatomiméticos de ação direta. Os agentes simpatomiméticos de ação indireta, por sua vez, desencadeiam seus efeitos a partir da estimulação da liberação de noradrenalina pelos terminais simpáticos (HOFFMAN, 2001). Existem, ainda, agentes simpatomiméticos de ação mista que atuam tanto indiretamente como diretamente sobre os receptores adrenérgicos (HOFFMAN, 2001).

Com finalidade didática e para facilitar o uso desses fármacos na rotina clínica, os inotrópicos e vasopressores podem ser divididos em 4 grupos de acordo com as suas características principais conforme a tabela a seguir:

Tabela 2: Classificação dos fármacos com efeito inotrópico e/ou vasopressor

Inotrópicos	Inodilatadores	Inotrópicos e vasopressores	Vasopressores
Cálcio	Dobutamina	Dopamina	Fenilefrina
	Isoproterenol	Adrenalina	Metaraminol
	Dopexamina	Noradrenalina	Vasopressina

Essas diferenças de efeitos ocorrem devido a diferenças nas seletividades dos agentes pelos receptores cardíacos e vasculares, conforme a tabela a seguir:

Tabela 3: Seletividade dos fármacos inotrópicos e vasopressores

	alfa-1	beta-1	beta-2	DA	V ₁ /V ₂
Vasopressina	0	0	0	0	+++
Metoxamina	+++++	0	0	0	0
Fenilefrina	+++++	0	0	0	0
Noradrenalina	+++++	+++	0 a +	0	0
Adrenalina	+ a +++++	++++	++	0	0
Dopamina	+ a +++++	+++ a ++++	++	++++	0
Efedrina	++	+++	++	0	0
Dobutamina	0 a +	++++	++	0	0
Isoproterenol	0	+++++	+++++	0	0
Dopexamina	0	+	++++	+	0

Modificado de LAWSON & JOHNSON, 2001.

Alguns variações na seletividade dos agentes pode existir de acordo com a literatura consultada. No entanto, o fator mais importante na seletividade de alguns fármacos, como a dopamina e a adrenalina, é a dose administrada. Em doses baixas, existe seletividade para um determinado tipo de receptor. Porém, com o incremento da dose, a especificidade pelos receptores é perdida e outros receptores passam a ser estimulados.

Em doses baixas (0,5-2,0 g/kg/min), a dopamina atua predominantemente em receptores DA, resultando em diminuição da RVS e da PA (GOLDBERG, 1972; LAWSON & JOHNSON, 2001). Com o emprego de taxas de infusão intermediárias (2,0-5,0 g/kg/min), a dopamina passa a atuar em receptores β₁-adrenérgicos, levando a efeitos inotrópico e cronotrópico positivos e a conseqüente elevação do VS e DC (MURPHY & ELLIOTT, 1990; LAWSON & JOHNSON, 2001). Nessa taxa de infusão, a PA pode aumentar impulsionada pelo DC ou pode ficar inalterada pelo fato do efeito do DC sobre a PA ser anulado pela diminuição na RVS. Incrementos na taxa de

infusão da dopamina acima de 5,0 g/kg/min levam a efeitos vasoconstritores mediados pela estimulação de receptores α -adrenérgicos, resultando no aumento da RVS e na elevação da PA (MURPHY & ELLIOTT, 1990; LAWSON & JOHNSON, 2001). Taxas de infusão acima de 10 μ g/kg/min levam à intensa atividade em receptores α -adrenérgicos, havendo predomínio do efeito vasoconstritor sobre o efeito vasodilatador mediado pela ativação de receptores dopaminérgicos (MURPHY & ELLIOTT, 1990; LAWSON & JOHNSON, 2001).

Doses de 0,01-0,03 g/kg/min de adrenalina causam estimulação predominantemente beta - adrenérgica, resultando em efeitos inotrópico e cronotrópico positivo. Em doses de 0,03-0,15 g/kg/min, os efeitos alfa-adrenérgicos começam a ser observados, havendo aumento na PA. Quando a taxa de infusão é elevada acima de 0,15 g/kg/min, os efeitos alfa-adrenérgicos são muito acentuados e o efeito vasoconstritor mediado por receptores α_1 predominam sobre o efeito vasodilatador mediado pelos receptores β_2 . Nessa taxa de infusão, ocorre elevação acentuada da PA pelo aumento na RVS (LAWSON & JOHNSON, 2001).

Hipotensão Trans-Anestésica

A hipotensão trans-anestésica é uma das complicações mais freqüentemente enfrentadas pelo médico veterinário anestesista. O efeito de anestésicos e adjuvantes da anestesia sobre a contratilidade cardíaca e o tônus vascular pode causar diminuição no DC, vasodilatação e diminuição na RVS; o resultado da soma desses efeitos é a diminuição na PA. Há de se lembrar que as perdas sanguíneas trans-operatórias, as quais reduzem o retorno venoso ao coração (pré-carga), colaboram para diminuição adicional no DC e na PA.

Os efeitos dos anestésicos e adjuvantes sobre a função cardiovascular têm sido relatados como sendo dose-dependentes. Portanto, a utilização de técnicas de anestesia balanceada, empregando doses reduzidas desses agentes, evita a manutenção em planos profundos de anestesia e pode por si só prevenir a hipotensão e a necessidade de inotrópicos e vasopressores. Além disso, deve-se lembrar que os fármacos inotrópicos e vasopressores não são um substituto para a depleção de volume. A reposição volêmica adequada é muitas vezes suficiente para restabelecer a PA e a tentativa de aumentar a PA com o uso de inotrópicos e vasopressores em pacientes com hipovolemia pode resultar em insucesso e até ser deletéria para o paciente.

Além de causar diminuição na PA, os anestésicos e adjuvantes da anestesia podem interferir com a eficácia dos fármacos inotrópicos e vasopressores. Foi demonstrado que a acepromazina interfere com a eficácia vasopressora da fenilefrina e da dopamina em cães (LUDDERS et al., 1983; MONTEIRO et al., 2007). Esse efeito ocorre de maneira dose-dependente e já foi demonstrado mesmo se empregando doses baixas de acepromazina (0,03 mg/kg, IV).

Embora a eficácia vasopressora da dopamina e da fenilefrina tenha sido diminuída pelo prétratamento com acepromazina, sua administração foi capaz de restabelecer a PA. Porém, é necessário enfatizar que os animais usados nos estudos anteriormente descritos eram clinicamente saudáveis. Não é possível afirmar que esses resultados seriam reproduzidos em animais

com comprometimento cardiovascular. Por essa razão, fármacos com propriedade vasodilatadora são contra-indicados nesses pacientes pelo fato de poderem agravar o quadro de disfunção cardiovascular, o que se soma à menor eficácia dos agentes vasopressores.

O agente inalatório utilizado para a manutenção da anestesia pode influenciar a PA por mecanismos distintos. Em plano moderado de anestesia (1,2 a 1,5 vezes a concentração alveolar mínima – CAM), o halotano reduz a contratilidade miocárdica, a FC, o DC e a PA. O isoflurano e o sevoflurano também reduzem a PA em plano moderado de anestesia. Porém, esse efeito resulta da diminuição na RVS tendo em vista que o DC é mantido nessas concentrações anestésicas (MUTOH et al., 1997).

Sendo assim, a escolha do agente utilizado para elevar a PA durante a anestesia deve ser baseada nas causas suspeitas da diminuição nesse parâmetro. Pacientes nos quais existe uma provável diminuição no DC, com mínimas alterações na RVS, podem se beneficiar de fármacos com efeito predominante inotrópico, como a dobutamina ou a dopamina (na dose intermediária: de 4,0-5,0 g/kg/min). Um exemplo típico que retrata tal situação é a hipotensão durante a anestesia pelo halotano sem a associação de adjuvantes com propriedade vasodilatadora. Por outro lado, pacientes que receberam a administração de fenotiazinas e se encontram em manutenção da anestesia com o isoflurano, podem se beneficiar de fármacos com atividade inotrópica e alguma atividade vasopressora, como a dopamina em doses de 5-10 g/kg/min e a efedrina. Embora o uso da adrenalina possa parecer atraente nessa situação, dado o seu perfil farmacodinâmico, esse fármaco demonstrou maior potencial arritmogênico do que a dopamina e a dobutamina em cães anestesiados com halogenados (especialmente o halotano), devendo, por essa razão, ser evitado (BEDNARSKI & MUIR, 1983).

Fármacos com atividade acentuada em receptores α_1 , os quais podem causar intensa vasoconstrição arterial, não devem ser considerados como fármacos de primeira linha no tratamento da hipotensão trans-anestésica, a não ser em situações específicas. O aumento na pós-carga causado por esses fármacos, associado ao efeito inotrópico negativo de alguns anestésicos, pode criar uma situação na qual a PA encontra-se em valores normais ou aumentados, em função do aumento na RVS, mas o DC pode estar diminuído em função da elevação na pós-carga. Esse quadro pode resultar em perfusão insuficiente em órgãos vitais, como os rins. De fato, a noradrenalina recebeu uma reputação ruim no passado quando era administrada de forma a obter valores elevados de PA. A consequência foi a ocorrência de insuficiência renal e necrose tecidual devido a sua intensa atividade vasoconstritora arteriolar. O uso desta catecolamina deverá ficar restrito a situações de baixa pressão de perfusão, débito cardíaco normal ou aumentado e má distribuição do fluxo sanguíneo como ocorre, por exemplo, no choque séptico (LAWSON & JOHNSON, 2001).

Choque Séptico

O choque séptico é um dos maiores desafios na rotina do médico veterinário clínico, cirurgião, anestesista ou intensivista. Nesse tipo de choque, o DC inicialmente é mantido, podendo inclusive estar acima do normal, mas a pressão de perfusão encontra-se diminuída em função da diminuição acentuada na RVS, a qual resulta em má distribuição do fluxo sanguíneo. Esse quadro é persistente após a reposição volêmica adequada. Nessa situação, fármacos com propriedades inotrópica e vasopressora são desejáveis. O efeito vasoconstritor tem sido benéfico em restabelecer o fluxo sanguíneo tecidual. Entretanto, o uso de fármacos com propriedade vasopressora sem o suporte inotrópico tem sido relatado como insuficiente no choque séptico, podendo resultar em isquemia sobretudo renal e na circulação esplâncnica. O suporte inotrópico associado ao efeito vasoconstritor tem demonstrado resultados melhores. Nesse contexto, fármacos como a dopamina e a noradrenalina são os que melhor se encaixam no perfil desejado. Durante muito tempo, a dopamina foi considerada o simpatomimético de primeira linha no tratamento do choque séptico após a reposição volêmica.

Porém, estudos realizados nas últimas décadas têm demonstrado resultados favoráveis ao uso da noradrenalina e da vasopressina no choque séptico, o que tem levado alguns autores a recomendar esses fármacos como de primeira linha neste tipo de choque (MARTIN et al., 1993; MARTIN et al., 2000; DESJARS et al., 1989; MARTIN et al., 1990; GUZMAN et al., 2003; MINNECI et al., 2004; ALBANESE et al., 2005).

Adicionalmente, a terapia combinada com dopamina e noradrenalina, dobutamina e dopamina, dobutamina e noradrenalina e dobutamina e vasopressina foi relatada como opção caso o controle do quadro não seja possível com um único agente. A dobutamina tem sido relatada como o fármaco que melhor restabelece o fluxo sanguíneo hepatoesplâncnico no choque séptico (VINCENT & DE BACKER, 2001). Por essa razão, esse fármaco tem sido utilizado na terapia combinada apesar do seu perfil farmacodinâmico, o qual inicialmente parece pouco atraente nesta situação pelo fato de diminuir a RVS. Apesar do perfil atrativo da fenilefrina como parte da terapia combinada, esse fármaco não demonstrou os mesmos benefícios obtidos com o uso da noradrenalina e da vasopressina e por isso não tem sido considerado como opção de primeira ou segunda linha no choque séptico (BEALE et al., 2004).

O uso de fármacos com intensa atividade vasoconstritora no choque séptico se diferencia em relação a outras situações clínicas pelo fato da RVS encontrar-se excepcionalmente diminuída. Sendo assim, o efeito do vasopressor será de aumentar a RVS para valores normais ou ligeiramente abaixo dos valores normais. Isso explica porque a ocorrência de isquemia é menos provável nessa situação.

Porém, o mau uso desses fármacos pode resultar em diminuição do fluxo sanguíneo periférico. O uso adequado implica em seguir algumas regras:

A primeira regra e a mais importante é que o vasopressor deve ser titulado para obter valores mínimos de PA compatíveis com a perfusão tecidual (pressão arterial média = 60 mmHg

ou pressão arterial sistólica = 90 mmHg). O vasoconstritor não deve ser titulado para se obter valores normais de PA, porque essa prática no passado resultou em resultados desastrosos. Deve-se começar a infusão com dose baixa e aumentá-la em incrementos pequenos até se obter valores mínimos aceitáveis de PA.

Caso a PA continue a aumentar ao manter constante determinada dose, esta deve ser reduzida numa tentativa de manter a menor dose possível para se obter o efeito. A administração do vasopressor por meio de bomba de infusão é recomendada para garantir que a dose preconizada está efetivamente sendo administrada. A monitoração invasiva da PA é regra quando da utilização de vasoconstritores potentes como a noradrenalina e a vasopressina. Outros índices de perfusão periférica devem ser monitorados em associação à monitoração da PA.

A monitoração contínua do tempo de perfusão capilar e do débito urinário pode ajudar na avaliação da eficácia do tratamento por serem índices indiretos de perfusão tecidual periférica.

Choque Cardiogênico

O choque cardiogênico se caracteriza pela insuficiência do coração como uma bomba em manter adequadamente o débito cardíaco. Esse tipo de choque está geralmente associado à insuficiência cardíaca, a qual pode resultar de enfermidades adquiridas ou congênitas. A cardiomiopatia dilatada é uma das causas mais freqüentes de insuficiência cardíaca no cão, podendo evoluir para o choque cardiogênico caso não seja tratada adequadamente.

No choque cardiogênico, o VS e o DC são reduzidos em função do comprometimento do coração como uma bomba. A disfunção miocárdica resulta em ativação de mecanismos compensatórios que se tornam deletérios ao paciente. A ativação simpática resulta em taquicardia e vasoconstrição periférica, a qual aumenta a RVS. O aumento na FC e na pós-carga aumentam o consumo de oxigênio pelo miocárdio o qual não é acompanhado de aumento na demanda, agravando um quadro pré-existente de isquemia miocárdica. Além da ativação simpática, outros mecanismos compensatórios são desencadeados. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona resulta em retenção de sódio e água, enquanto a liberação de vasopressina pela hipófise resulta em retenção hídrica. Juntos, esses mecanismos resultam em aumento do volume sanguíneo e aumento da pré-carga que, associados à insuficiência miocárdica, resultam em congestão e edema. O edema pulmonar é particularmente importante neste tipo de choque porque compromete a hematose e pode resultar em hipoxemia, manifestada por cianose de mucosas. Portanto, pacientes em choque cardiogênico apresentam um quadro de disfunção miocárdica, aumento de pós-carga e aumento de pré-carga (CUNNINGHAM, 1999; MELLO et al., 2004; DAY & BATEMAN, 2005).

O tratamento do choque cardiogênico consiste na administração de inotrópicos, vasodilatadores, diuréticos e antiarrítmicos. Tendo em vista que o paciente em choque cardiogênico apresenta elevadas pré-carga e pós-carga, fármacos com atividade vasopressora devem ser evitados sob pena de agravar o quadro já existente. Por essa razão, os fármacos

inodiladores são preferíveis aos fármacos com atividade inotrópica e vasopressora. Entre os inodiladores, a dobutamina destaca-se por algumas razões em relação ao isoproterenol e a dopexamina. O isoproterenol freqüentemente causa taquicardia nas doses recomendadas para produzir inotropismo. O aumento da FC é indesejável no choque cardiogênico porque resulta em aumento no consumo de O₂ pelo miocárdio. A dopexamina é um fármaco com alta afinidade por receptores beta-2 e menor afinidade por receptores beta-1. Por essa razão, a dopexamina reduz acentuadamente a RVS e a pós-carga, o que pode ser benéfico nesse caso, mas possui fraca atividade inotrópica. A redução na RVS, não acompanhada de elevação no DC, pode resultar em diminuição da pressão arterial. Valores baixos de pressão arterial acarretariam em baixa atividade de barorreceptores mantendo, assim, a ativação simpática. A dobutamina se destaca por possuir forte atividade inotrópica, por elevar menos a FC em comparação ao isoproterenol e por possuir também afinidade por receptores beta-2. Essas características conferem à dobutamina a capacidade de aumentar o DC ao custo de mínima elevação no consumo de O₂ pelo miocárdio, tendo em vista que não aumenta acentuadamente a FC e diminui a pós-carga (LAWSON & JOHNSON, 2001).

Embora não seja considerada o fármaco de primeira linha para suporte inotrópico do paciente em choque cardiogênico, a dopamina pode ser utilizada como uma opção à dobutamina na inexistência desta última. Em doses reduzidas, a dopamina se comporta de maneira semelhante à dobutamina, aumentando o débito cardíaco pela estimulação de receptores beta-1 cardíacos e diminuindo a RVS e a pós-carga pelo efeito em receptores dopaminérgicos em leitos vasculares renais e esplâncnicos. A dose empregada para se obter este efeito costuma ser motivo de debate. Diversos autores citam doses de até 5 g/kg/min. Doses maiores podem resultar em estimulação alfa-adrenérgica, a qual pode elevar a pós-carga.

Embora o uso da dopamina possa parecer atraente nestas circunstâncias, é necessário reforçar que a dobutamina permanece sendo o fármaco de eleição para o suporte inotrópico. Foi relatado na literatura que, em situações onde há elevados níveis de catecolaminas circulantes, a administração da dopamina pode apresentar efeito vasoconstritor em doses menores do que as relatadas em pacientes hígidos. Esse fato pode explicar porque os efeitos benéficos da dopamina sobre o fluxo sanguíneo renal não são observados em pacientes com insuficiência renal. Além disso, a dopamina aumenta a pressão média da artéria pulmonar e a pressão de oclusão da artéria pulmonar, enquanto a dobutamina não o faz (LAWSON & JOHNSON, 2001).

Referências

Adams HR. New perspectives in cardiopulmonary therapeutics: receptor-selective adrenergic drugs. *J. Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 966-74.

Adams HR. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: Adams HR, editor. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 76-97.

Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.

Albanèse J, Leone M, Garnier F, Bourgoïn A, Antonini F, Martin C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004; 126: 534-9.

Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S455-65.

Bednarsky RM, Muir WW. Arrhythmogenicity of dopamine, dobutamine, and epinephrine in thiamylal-halotane anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1983; 44: 2341-3.

Cunningham, JG. O coração como bomba. In: Cunningham, JG, editor. *Tratado de fisiologia veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p. 123-34.

Day TK, Bateman S. Shock syndromes. In: DiBartola, SP, editor. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2005. p. 540-64.

De Mey J, Vanhoutte PM. Uneven distribution of postjunctional alpha1- and alpha2-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. *Circ Res* 1981; 48: 875-84.

Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17: 426-9.

Dyson D, Pettifer G. Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine. *Can J Vet Res* 1997; 61: 241-5.

Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 1-29.

Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA. Vasopressin vs norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects. *J Appl Physiol* 2003; 95: 803-9.

Hoffman BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 215-68.

Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 115-51.

Lands AM, Arnold A, Mcauliff JP, Luduena FP, Brown TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-8.

- Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 337-62.
- Lawson NW, Johnson JO. Autonomic nervous system: physiology and pharmacology. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 261-325.
- Lee MR. Dopamine and the kidney. *Clin Sci* 1982; 62: 439-48.
- Ludders JW, Reitan JA, Martucci R, Fung DL, Steffey EP. Blood pressure response to phenylephrine infusion in halothane-anesthetized dogs given acetylpromazine maleate. *Am J Vet Res* 1983; 44: 996-9.
- Martin C, Saux P, Eon B, Aknin P, Gouin F. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 413-7.
- Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826-31.
- Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2758-65.
- Maze M, Smith CM. Identification of receptor mechanism mediating epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1983; 59: 322-6.
- Maze M, Hayward E Jr, Gaba DM. Alpha1-adrenergic blockade raises epinephrine-arrhythmia threshold in halothane-anesthetized dogs in a dose-dependent fashion. *Anesthesiology* 1985; 63:611-5.
- Medgett IC, Langer SZ. Heterogeneity of smooth muscle alpha adrenoceptors in rat tail artery in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 229: 823-30.
- Mello PMVC, Sharma VK, Dellinger RP. Shock overview. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25:619-28.
- Miller DE, Gleason WL, Whalen RE, Mprris JJ, Mcintosh HD. Effect of ventricular rate on the cardiac output in the dog with chronic heart block. *Circ Res* 1962; 10: 658-63.
- Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Costello R, Csako G, Eichacker PQ, Danner RL, Natanson C, Solomon SB. Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2545-54.
- Monteiro ER, Teixeira Neto FJ, Castro VB, Campagnol D. Effects of acepromazine on the cardiovascular actions of dopamine in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 312-21.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58: 885-90.

Murphy MB, Elliott WJ. Dopamine and dopamine receptor agonists in cardiovascular therapy. *Crit Care Med* 1990; 18: S14-8.

Osnes JB, Aass H, Skomedal T. Adrenoceptors in myocardial regulation: concomitant contribution from both alpha- and beta-adrenoceptor stimulation to the inotropic response. *Basic Res Cardiol* 1989; 84 suppl 1: 9-17.

Rosenbaum M, Malbon CC, Hirsch J, Leibel RL. Lack of beta 3-adrenergic effect on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 352-5.

Stoof JC, Kebejian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci* 1984; 35: 2281-96.

Summers RJ, Molnaar P, Russell F, Elnatan J, Jones CR, Buxton BF, et al. Coexistence and localization of beta-1 and beta-2-adrenoceptors in the human heart. *Eur Heart J* 1989; 10 suppl B: 11-21.

Vincent JL, De Backer D. Inotrope/vasopressor support in sepsis-induced organ hypoperfusion. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 61-74.

Warner HR, Toronto AF. Regulation of cardiac output through stroke volume. *Circ Res* 1960; 8: 549-52.