
Uso de Dose Baixa de Vasopressina em Crianças em Ventilação Mecânica

Elisa Baldasso
ebaldasso@yahoo.com.br

Porto Alegre, 2008

**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança
Mestrado em Pediatria**

Uso de Dose Baixa de Vasopressina em Crianças em Ventilação Mecânica

Elisa Baldasso

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da PUCRS para obtenção de título de Mestre em Medicina, área de concentração em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Celiny R. Garcia

Porto Alegre, 2008

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

B175u Baldasso, Elisa

Uso de dose baixa de vasopressina em crianças em ventilação mecânica / Elisa Baldasso; orient. Pedro Celiny Ramos Garcia. Porto Alegre: PUCRS; 2008.

105f.: graf. tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. VASOPRESSINAS/administração e dosagem. 2. VASOCONSTRITORES/administração e dosagem. 3. RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL. 4. LACTENTE. 5. PRÉ-ESCOLAR. 6. UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA. 7. ENSAIO CLÍNICO. I. Garcia, Pedro Celiny Ramos. II. Título.

C.D.D. 618.9223

C.D.U. 615.225-053.2:615.816(043.3)

N.L.M. WK 520

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB10/196

Elisa Baldasso

End: Rua Francisco Petuco, 45/606 B1, Bairro Boa Vista – Porto Alegre – RS

Fone: (51) 30286118 / (51) 99186327

e-mail: ebaldasso@yahoo.com.br

CREMERS: 26044

Órgão financiador: CAPES

Conflito de Interesse: NENHUM

Dedicatória

Aos meus pais, Léo e Lucinda.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia pela paciente orientação e permanente incentivo.

Ao Dr. Jefferson Pedro Piva, pela acolhida no Hospital São Lucas e pelas oportunidades oferecidas.

Às colegas Liliane Zorzella, Lisandra Pacheco Dias Xavier, Bianca Delgado Lisboa, Tamila Alquati, Michele da Costa Eifert e Laura Foleto, pela ajuda fundamental na inclusão dos pacientes.

À equipe de médicos contratados e de enfermagem da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas, pela participação que tornou possível a realização do trabalho.

À Carla Rothmann, pela atenção e pela disponibilidade para ajudar nas mais diversas tarefas ao longo do período de mestrado.

A todos os grandes mestres que tive a oportunidade de conhecer e com quem aprendi a fazer pediatria e terapia intensiva, em especial ao Dr. Paulo Carvalho, Dra. Eliana Trotta e equipe de contratados da UTIP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dr. Mauro Bohrer, Dr. Renato Termignoni, Dr. Tzvi Bacaltchuk, Dr. Nestor Daudt, Dr. Luiz Fernando Loch, Dra. Sandra Seabra, Dra. Kátia Giugno, Dra. Tânia Maia e Dra. Adriani Maioli. Agradeço as oportunidades oferecidas e o exemplo para crescimento pessoal e profissional.

À CAPES pela bolsa de pesquisa.

A meus pais, Léo e Lucinda, e a minha irmã, Estela, pelo suporte e, principalmente, pelo exemplo de vida. A meus avós, Eliza (in memoriam) e Luiz, pelo imenso carinho. À Carmem Ferrari, madrinha sempre presente em momentos importantes.

Ao José Maurício Bonilla, pelo incentivo e parceria.

Enfim, a todos amigos que participam da minha formação pessoal e como médica pediatra, através de orientação, exemplo, incentivo ou suporte.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO – Artigo de Revisão.....	xiv
RESUMO – Artigo Original	xv

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO	2
1.1 Artigo de Revisão.....	2
Introdução.....	6
Conclusão.....	31
Referências	32
Outros Comentários	41
Referências	48
1.2 Justificativa	50
1.3 Objetivos	52
1.3.1 Objetivo Geral.....	52
1.3.2 Objetivos Específicos	52

CAPÍTULO II

2. MATERIAL E MÉTODOS	54
2.1 Delineamento	54
2.2 Local	54
2.3 Pacientes	55
2.3.1 Critérios de Inclusão	55
2.3.2 Critérios de Exclusão	56
2.4 Variáveis	56
2.5 Logística	58
2.6 Cálculo da Amostra	60
2.7 Análise Estatística	60
2.8 Considerações Éticas	61
2.9 Referências	62

CAPÍTULO III

Artigo original

3.1 Artigo Original	64
3.2 Introdução	67
3.3 Método	69
3.4 Resultados	74

3.5 Discussão	83
3.6 Conclusão.....	87
3.7 Referências	88

CAPÍTULO IV

Conclusões.....	96
-----------------	----

CAPÍTULO V

Anexo 1 - Protocolo para Coleta de Dados	98
Anexo 2 - Cálculo da Diluição das Soluções de Vasopressina	102
Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	104

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

- Figura 1** - Gráfico da evolução da Pressão Arterial Média durante as 48 horas recebendo vasopressina ou placebo e as 12 horas subseqüentes..... 79
- Figura 2** - Necessidade do uso de drogas vasopressoras, expresso pelo escore de drogas, durante as 48 horas recebendo vasopressina ou placebo e as 12 horas subseqüentes..... 79
-

LISTA DE TABELAS**CAPITULO III**

- Tabela 1** - Características demográficas, hemodinâmicas e laboratoriais iniciais dos grupos vasopressina e controle..... 75
- Tabela 2** - Sedação, volume hídrico e sódio recebidos durante o estudo nos grupos vasopressina e controle 77
- Tabela 3** - Comparação entre sódio plasmático e diurese durante as 48 horas recebendo vasopressina ou placebo e as 12 horas subseqüentes 82
-

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ATP	adenosina trifosfato
AVP	arginina-vasopressina
bpm	batimentos por minuto
DDAVP	1-deamino-8-D-arginina-vasopressina
HSL	Hospital São Lucas
mEq/l	miliequivalentes por litro
mmol/l	milimol por litro
PaCO ₂	pressão arterial de dióxido de carbono
PAM	pressão arterial média
PaO ₂	pressão arterial de oxigênio
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
ROT	receptor para ocitocina
SNC	sistema nervoso central
SIRS	síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SUS	Sistema Único de Saúde
VM	ventilação mecânica

RESUMO **Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da infusão
de vasopressina em crianças com choque**

Objetivo: A vasopressina é um hormônio neuropeptídico utilizado clinicamente há mais de 50 anos, com papel importante na homeostase circulatória e na regulação da osmolalidade sérica. Seu papel no tratamento do choque vem recebendo ênfase recentemente. Foram revisadas a fisiologia deste neuro-hormônio e as evidências disponíveis para sua utilização no contexto de choque com vasodilatação na criança.

Fontes dos dados: MEDLINE, usando os termos vasopressin, vasodilation, shock, septic shock, e sinônimos e termos relacionados, além de publicações clássicas referentes ao tema, sendo escolhidas as mais representativas.

Síntese dos dados: A vasopressina é sintetizada na neuro-hipófise e liberada em resposta à diminuição da volemia ou ao aumento da osmolalidade plasmática. A ação da vasopressina dá-se pela ativação de vários receptores acoplados à proteína G, os quais são classificados, de acordo com sua localização e rotas de transmissão intracelular, em receptores V1 (ou V1b), V2 e V3 (ou V1b) e por receptores de ocitocina. A função central da vasopressina é causar vasoconstrição, embora, em determinados órgãos, possa promover vasodilatação seletiva. Diversos estudos clínicos em adultos e crianças apontam efeitos benéficos e seguros da vasopressina no tratamento do choque com vasodilatação por diversas causas.

Conclusão: As evidências são restritas, os estudos na maioria são retrospectivos e com número reduzido de pacientes, mas já há uma experiência bastante significativa no que diz respeito a seu uso em pediatria. A vasopressina possui um efeito clínico benéfico na criança e pode ser indicada no tratamento do choque refratário com vasodilatação, depois de adequada reposição volêmica e quando altas doses de outros vasopressores não foram eficazes.

UNITERMOS: choque, sepse, vasodilatação, vasopressores, vasopressina, terapia intensiva pediátrica, crianças.

RESUMO **Uso de Doses Baixas de Vasopressina
em Crianças em Ventilação Mecânica**

Objetivo: Avaliar os efeitos da vasopressina na manutenção da estabilidade hemodinâmica em pacientes pediátricos em ventilação mecânica (VM), bem como seus efeitos adversos.

Método: Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado, utilizando doses baixas de vasopressina em crianças com doenças respiratórias graves. Foram incluídas crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL-PUCRS, Brasil), entre Agosto/2005 e Dezembro/2006, necessitando VM e sem instabilidade hemodinâmica. As crianças foram randomizadas (proporção 1:1) para receberem vasopressina (0,0005U/kg/min) ou soro fisiológico durante um período de 48 horas. Variáveis hemodinâmicas, débito urinário e eletrólitos séricos foram monitorizados. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HSL-PUCRS.

Resultados: Foram incluídas 24 crianças. Bronquiolite foi o diagnóstico mais freqüente (75%). Não ocorreu nenhum óbito. A PAM inicial era semelhante entre os grupos; após o início da infusão da vasopressina a PAM neste grupo foi significativamente maior ($p < 0,005$). A necessidade de suporte com outras drogas foi semelhante entre os grupos. Após o término da infusão da vasopressina foi notada uma queda na PAM ($p < 0,05$). O sódio plasmático basal era similar entre os grupos (137 vs 135mEq/L, $p = 0,63$), mas foi menor ao término da infusão da vasopressina (137 vs 127mEq/L, $p = 0,003$). Hiponatremia foi mais freqüente no grupo vasopressina (66% vs 8%, $p < 0,01$). O débito urinário foi semelhante entre os grupos durante a infusão da vasopressina (2.9 vs 3,8ml/Kg/h, $p = 0,13$), porém alguns pacientes apresentaram oligúria. Após o término da infusão, as crianças que haviam recebido vasopressina apresentaram maior débito urinário em relação às crianças que receberam placebo (6,8 vs 3.8ml/kg/h, $p = 0,005$).

Conclusão: Doses baixas de vasopressina podem aumentar a PAM de crianças que estão necessitando de ventilação mecânica. Entretanto o uso de vasopressina pode diminuir o débito urinário, com maior incidência de hiponatremia.

KEY WORDS: vasopressin, mechanical ventilation, shock, hyponatremia.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Artigo de Revisão

**“Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da infusão de vasopressina
em crianças com choque”**

Artigo publicado no Jornal de Pediatria

Ref: Baldasso E, Garcia PC, Piva JP, Einloft PR. Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da infusão de vasopressina em crianças com choque. J Pediatr (Rio J). 2007; 83 (5 Suppl): S137-145.

ARTIGO DE REVISÃO

**Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da infusão de vasopressina em
crianças com choque (doi 10.2223/JPED.1711)**

**Elisa Baldasso^I; Pedro Celiny Ramos Garcia^{II}; Jefferson P. Piva^{III}; Paulo
Roberto Einloft^{IV}**

^IAluna, Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médica intensivista pediátrica.

^{II}Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe, Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

^{III}Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe associado, Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

^{IV}Mestre. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe associado, Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Correspondência

Pedro Celiny Ramos Garcia
Rua Curupaiti, 62
CEP 90820-090 – Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 3266.5121
Email: celiny@terra.com.br

RESUMO

Objetivo: A vasopressina é um hormônio neuropeptídico utilizado clinicamente há mais de 50 anos, com papel importante na homeostase circulatória e na regulação da osmolalidade sérica. Seu papel no tratamento do choque vem recebendo ênfase recentemente. Foram revisadas a fisiologia deste neuro-hormônio e as evidências disponíveis para sua utilização no contexto de choque com vasodilatação na criança.

Fontes dos dados: MEDLINE, usando os termos vasopressin, vasodilation, shock, septic shock, e sinônimos e termos relacionados, além de publicações clássicas referentes ao tema, sendo escolhidas as mais representativas.

Síntese dos dados: A vasopressina é sintetizada na neuro-hipófise e liberada em resposta à diminuição da volemia ou ao aumento da osmolalidade plasmática. A ação da vasopressina dá-se pela ativação de vários receptores acoplados à proteína G, os quais são classificados, de acordo com sua localização e rotas de transmissão intracelular, em receptores V1 (ou V1a), V2 e V3 (ou V1b) e por receptores de ocitocina. A função central da vasopressina é causar vasoconstrição, embora, em determinados órgãos, possa promover vasodilatação seletiva. Diversos estudos clínicos em adultos e crianças apontam efeitos benéficos e seguros da vasopressina no tratamento do choque com vasodilatação por diversas causas.

Conclusão: As evidências são restritas, os estudos na maioria são retrospectivos e com número reduzido de pacientes, mas já há uma experiência bastante significativa no que diz respeito a seu uso em pediatria. A vasopressina possui um efeito clínico benéfico na criança e pode ser indicada no tratamento do choque refratário com vasodilatação, depois de adequada reposição volêmica e quando altas doses de outros vasopressores não foram eficazes.

UNITERMOS: vasopressina, choque, choque séptico, pediatria.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S137-145: Choque, sepse, vasodilatação, vasopressores, vasopressina, terapia intensiva pediátrica, crianças.

ABSTRACT

Objective: Vasopressin is a neuropeptide hormone which has been used clinically for more than 50 years and plays a major role in circulatory homeostasis and in the regulation of serum osmolality. Recent work has emphasized its role in the treatment of septic shock. This paper reviews the physiology of this neurohormone and the available evidence in favor of its use as a vasoconstrictor for children in shock.

Sources: MEDLINE, using the terms vasopressin, vasoconstriction, shock and septic shock, plus synonyms and related terms. Classic publications on the topic were also reviewed and selected depending on their relevance to the study objectives.

Summary of the findings: Vasopressin is synthesized in the neurohypophysis and released in response to a decrease in plasma volume or an increase in serum osmolality. The action of vasopressin is mediated by the activation of oxytocin receptors and of several G protein-coupled receptors, which are classified according to their location and intracellular transmission routes as V1 receptors (or V1a), V2 and V3 receptors (or V1b). The main role of vasopressin is to induce vasoconstriction. However, in certain organs, it can also induce selective vasodilation. Several clinical studies in adults and children have reported that the effects of vasopressin for the treatment of vasodilatory septic shock, due to a variety of causes, are both beneficial and safe.

Conclusions: The evidence is restricted. Most studies are retrospective and include a small number of patients. Nevertheless, there is significant experience concerning the use of vasopressin in Pediatrics. Vasopressin has a beneficial clinical effect in children and can be indicated in the treatment of refractory vasodilatory shock, after adequate volume resuscitation and when high doses of other vasopressors are not effective.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S137-145: Shock, sepsis, vasodilation, vasopressors, vasopressin, pediatric intensive care, children.

INTRODUÇÃO

A homeostase do organismo humano depende de sistemas altamente complexos de regulação hidroeletrolítica e, neste contexto, a vasopressina participa com função central. Seus efeitos são estudados há mais de 1 século, quando Oliver & Schafer¹ observaram efeito vasoconstritor de um estrato da glândula hipófise. Anos mais tarde, dois pesquisadores, Farini² e von del Venden³ descreveram independentemente efeitos terapêuticos de um estrato da hipófise para tratamento de diabetes insípido, relatando, assim, o efeito antidiurético. Após sua síntese laboratorial, em 1954, descrita por du Vigneaud,⁴ foi verificado que os dois efeitos provêm do mesmo hormônio. Desde então, a vasopressina tem sido estudada e utilizada em diversas situações clínicas.

Diversos trabalhos expõem um complexo sistema de síntese, armazenamento, liberação e regulação da vasopressina, bem como suas diversas funções em receptores específicos distribuídos no organismo de forma a desempenhar seus principais efeitos, a regulação da osmolalidade plasmática e da pressão arterial, em harmonia com diversos outros hormônios.

Neste trabalho, descreve-se a complexa fisiologia da vasopressina, com seus efeitos clínicos e interação com outros hormônios, e são revisados diversos estudos clínicos em adultos e crianças, nos quais foi utilizada a vasopressina para tratamento do choque com vasodilatação, apontando novas perspectivas para tratamento desta situação clínica.

Síntese da vasopressina

A vasopressina é um nonapeptídeo com uma ponte dissulfídrica entre dois aminoácidos cisteína.⁵ Sua síntese ocorre nos neurônios magnocelulares localizados nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares no hipotálamo na forma de um extenso pró-hormônio, denominado pré-pró-neurofina II, o qual contém a vasopressina (com nove aminoácidos), a neurofina II (com 95 aminoácidos) e uma glicoproteína (com 39 aminoácidos). Após a clivagem deste pró-hormônio, a vasopressina migra pelo trato supra-óptico-hipofisário e é armazenada em grânulos nas terminações axonais dos neurônios magnocelulares localizados na neuro-hipófise (hipófise posterior).^{6,7} Cerca de 10 a 20% do hormônio estocado pode ser liberado prontamente na circulação em resposta à despolarização desses neurônios. Mantido o estímulo, eles seguem secretando vasopressina, mas em taxas bem inferiores. São necessárias cerca de 1 a 2 horas para completar o ciclo de síntese, transporte e armazenagem da vasopressina.^{7,8} Esta resposta bifásica da vasopressina explica fenômenos observados nas fases iniciais do choque.⁶

Liberação da vasopressina

A regulação dos níveis plasmáticos da vasopressina é extremamente complexa. De modo geral, pode-se afirmar que existem dois estímulos principais capazes de induzir a liberação da vasopressina na circulação: o aumento da osmolalidade plasmática e a hipovolemia.⁶

A osmolalidade plasmática depende da interação de respostas comportamentais, como a regulação da sede, e fisiológicas, através do balanço entre a vasopressina e o peptídeo natriurético atrial. Existem osmorreceptores localizados periféricamente no sistema porta, que se conectam através do nervo vago diretamente ao núcleo deste nervo, o qual tem conexões com os neurônios magnocelulares. Essa localização é estratégica, pois detecta precocemente quando ocorre ingesta hídrica, informando ao sistema nervoso central (SNC) e bloqueando rapidamente a liberação de vasopressina na circulação. Os osmorreceptores centrais encontram-se na porção ântero-ventral do terceiro ventrículo, irrigado por veias que não são protegidas pela barreira hematoencefálica e, por isso, são suscetíveis às variações da osmolalidade plasmática. Além disso, os neurônios magnocelulares são despolarizados diretamente pela hipertonicidade do plasma e, de forma inversa, são hiperpolarizados em condições hipotônicas.^{6,9} Este sistema é extremamente sensível, de forma que variações de somente 2% da osmolalidade são suficientes para desencadear a liberação da vasopressina.¹⁰

Hipotensão e hipovolemia são estímulos extremamente potentes para liberação de vasopressina. Os impulsos aferentes provêm de barorreceptores localizados no átrio esquerdo, arco aórtico e seio carotídeo e ascendem ao SNC também pelo nervo vago. Os receptores cardíacos captam diminuição da volemia, e os receptores aórticos e do seio carotídeo captam a diminuição da pressão arterial. A estimulação desses receptores inibe tonicamente a liberação de vasopressina. Quando há diminuição da estimulação, ocorre então a liberação da vasopressina. Em uma situação de choque hemorrágico, entretanto, a identificação da diminuição da volemia captada pelos barorreceptores cardíacos inicia uma resposta sistêmica com liberação de peptídeo natriurético atrial, norepinefrina e renina mais precocemente em relação à liberação de vasopressina, que ocorre quando os barorreceptores arteriais finalmente captam uma diminuição da pressão arterial.¹⁰ Portanto, a vasopressina tem um papel definitivo somente quando ocorre uma diminuição da pressão arterial que corresponda a mais de 10%. Por outro lado, a restauração da volemia irá inibir a liberação da vasopressina pela estimulação dos receptores cardíacos.

Interessante notar que é mantida a osmorregulação mesmo com níveis circulantes elevados da vasopressina. Ocorre uma mudança na sensibilidade dos osmorreceptores, requerendo níveis ainda mais altos de vasopressina para manter a osmolalidade quando há hipovolemia concomitante.^{10,11}

Diversos outros estímulos estão descritos na regulação da vasopressina. As catecolaminas tendem a exercer um efeito estimulatório, através de

receptores centrais alfa-1. Em altas doses, entretanto, pode ocorrer diminuição da liberação, através da atuação das catecolaminas em receptores alfa-2 e beta.^{12,13} A liberação do hormônio adrenocorticotrófico é estimulada pela vasopressina, e os glicocorticóides exercem *feedback* negativo sobre a neuro-hipófise.^{10,13} Outros mediadores também participam da liberação da vasopressina, como acetilcolina, através de receptores nicotínicos, histamina, nicotina, dopamina, citocinas, endotoxinas e angiotensina II. Aumento na PaCO₂ ou diminuição na PaO₂ captados por quimiorreceptores carotídeos aumentam os níveis de vasopressina. Dor, náuseas e estímulos na faringe também são capazes de liberar vasopressina através de vias aferentes centrais.⁷ O peptídeo natriurético atrial e opióides inibem a vasopressina, através da mediação do óxido nítrico (NO).^{10,13}

Níveis plasmáticos

Em condições normais, os níveis séricos da vasopressina encontram-se no valor médio de 2 pg/mL, em geral mantêm-se abaixo de 4 pg/mL.^{6,11,13} Com o aumento da osmolalidade plasmática, esses níveis podem subir para 10 pg/mL, ou até um máximo de 20 pg/mL para produzir diurese em concentração máxima. Quando é necessário seu efeito vasoconstritor, a vasopressina pode

atingir valores de 10 a 200 pg/mL.¹⁴ A vasopressina sofre metabolismo hepático e renal e tem uma meia-vida curta, cerca de 10 a 35 minutos.^{6,11}

Efeitos sistêmicos da vasopressina

A vasopressina possui uma série de receptores específicos localizados em diversos tipos de células e tecidos. Suas ações principais são vasoconstrição no leito vascular sistêmico, podendo produzir vasodilatação em certos órgãos, e regulação da osmolalidade plasmática, atuando nos ductos coletores renais. A vasopressina pode ainda atuar como neurotransmissor.

A ação da vasopressina dá-se pela ativação de vários receptores acoplados à proteína G, os quais são classificados, de acordo com sua localização nos tecidos do organismo e suas rotas de transmissão intracelular por segundos mensageiros, em receptores V₁ (ou V_{1a}), V₂ e V₃ (ou V_{1b})⁵ e por receptores de ocitocina (ROT).^{13,14}

Os receptores V₁ estão localizados nas células do músculo liso vascular nas circulações sistêmica, esplâncnica, renal e coronariana. A ativação dos receptores V₁ resulta em concentrações elevadas de cálcio intracelular, contração do músculo liso e vasoconstrição.¹³ Os receptores V₂ mediam as ações antidiuréticas da vasopressina no néfron, e os receptores V₃ estimulam segundos mensageiros na glândula hipofisária anterior. Os ROT estão

localizados no miométrio e nas células mamárias mioepiteliais, onde mediam a contração do músculo liso, e também estão presentes na superfície das células endoteliais, onde sua ativação leva a concentrações elevadas de cálcio, ativação da enzima óxido nítrico sintase induzida e elaboração do NO, resultando em vasodilatação.¹⁴

Receptores encontrados seletivamente nas arteríolas eferentes provocam vasoconstrição seletiva e podem aumentar a taxa de filtração glomerular. Esse fenômeno pode explicar a melhora da diurese observada com o uso da vasopressina no choque, e é um efeito não reproduzível com o uso de catecolaminas.¹⁵ No leito vascular coronariano, já foi demonstrado que ocorre vasoconstrição em estudos realizados em modelos animais e em coronárias humanas isoladas. Porém, estudos mais recentes em modelos vivos demonstram que pode ocorrer vasodilatação. Em condições de hipóxia, com baixas tensões de oxigênio nas células das artérias coronarianas, o efeito esperado seria, então, vasodilatação.¹⁴ Comenta-se que pode haver um efeito inotrópico positivo direto da vasopressina, dependendo das concentrações da mesma e do balanço do seu efeito sobre a circulação coronariana.¹⁶ Observou-se também, em um estudo clínico, um possível efeito inotrópico positivo com o uso da vasopressina em pacientes em choque com vasodilatação, pois se registrou aumento da pós-carga sem diminuição proporcional do débito cardíaco.¹⁴ Da mesma forma, um estudo com pacientes com choque refratário após cirurgia cardíaca mostrou aumento da força de contração do ventrículo esquerdo e diminuição da frequência cardíaca e da necessidade de outros

vasopressores.¹⁷ Independente do mecanismo, a vasopressina em doses baixas pode melhorar a *performance* cardíaca.¹⁸⁻²²

Existe ainda um quinto receptor sobre o qual a vasopressina atua, o receptor purinérgico da classe P2. Esse receptor normalmente recebe estímulos da adenosina trifosfato (ATP) liberada por plaquetas e outros tecidos lesionados e, através da ativação da cascata via fosfolipase C, mobiliza o cálcio intracelular e estimula a fosfolipase A e a óxido nítrico sintase a produzir prostaciclina e óxido nítrico, respectivamente, ambos provocando vasodilatação da parede de músculo liso vascular. No coração também há esses receptores, e a ativação dos mesmos pelo ATP liberado por plaquetas, células endoteliais e miocárdio danificado provoca aumento do cálcio intracelular e aumento da força de contração cardíaca, sem aumentar o cronotropismo.^{14,21,22}

Choque com vasodilatação

O choque com vasodilatação pode ter as mais diversas causas, incluindo sepse, hipotensão prolongada, algumas drogas, oxigenação inadequada, como na intoxicação por monóxido de carbono, anafilaxia, deficiência de glicocorticóides, entre outras. Diversos estudos apontam que pode haver mecanismos comuns a todos esses tipos de choque. Esses mecanismos

seriam: ativação de canais de potássio sensíveis a ATP (canais K_{ATP}), ativação da óxido nítrico sintase e deficiência de vasopressina.¹⁵

A adequada vasoconstrição requer ativação de receptores para hormônios e neurotransmissores na superfície da membrana das células musculares dos vasos sanguíneos, ativando cascatas de reações intracelulares que culminam com o aumento de cálcio intracelular, o qual forma complexos com a calmodulina e juntos irão fosforilar a miosina, produzindo contração. Quando o canal K_{ATP} é ativado, ele permite a saída de potássio da célula, provocando hiperpolarização da membrana e impedindo a entrada de cálcio. A ativação deste canal pode ser dada pelo peptídeo natriurético atrial, adenosina e NO, substâncias que normalmente estão aumentadas no choque.^{15,23}

O óxido nítrico é produzido nas células de músculo liso e endotélio vascular pela óxido nítrico sintase, que pode ser induzida por várias citocinas, como interleucina-1, interleucina-6, fator de necrose tumoral-alfa, interferon-gama e adenosina. O NO atua desfosforilando a miosina e produzindo relaxamento do músculo liso da parede vascular, mas também atua através da ativação do canal K sensível ao cálcio intracelular. Este canal regula, ou limita, a contração celular, permitindo a saída do K e hiperpolarizando a membrana, o que impede a entrada de mais cálcio. Esse mecanismo pode explicar a resistência às catecolaminas verificada em vários pacientes.^{15,24}

A vasopressina desempenha um papel fundamental na manutenção da pressão arterial, com liberação de altas doses na circulação através do

mecanismo barorreflexo quando ocorre hipotensão, como já descrito anteriormente. Nas fases iniciais, a pressão é mantida, porém, com hipotensão prolongada, os níveis se tornam insuficientes, ocorrendo uma deficiência absoluta ou relativa, provavelmente por depleção dos estoques hipofisários deste hormônio.^{15,25} A administração exógena de vasopressina pode restabelecer a pressão arterial a níveis normais, mesmo em pacientes com resistência a outros vasoconstritores, como a noradrenalina e angiotensina II.¹⁵

Níveis plasmáticos de vasopressina no choque com vasodilatação

Morales *et al.* realizaram um estudo em cães com choque hemorrágico, em que foram dosados os níveis de vasopressina na fase aguda do choque, sendo encontrados níveis maiores de 300 pg/mL. Após 90 minutos de hipotensão, os níveis caíram para menos de 30 pg/mL.²⁵

Sharshar *et al.* descrevem um aumento dos níveis de vasopressina dosados nas primeiras 8 horas de choque, com valores entre 4,1 e 16 pg/mL em 16 de 18 pacientes testados (88%). Em dosagens seqüenciais de até 96 horas de evolução, foi demonstrada uma queda progressiva dos níveis séricos. Outro grupo de pacientes realizou dosagens aleatórias e houve correlação inversa entre níveis de vasopressina circulantes e tempo de evolução do choque ($r^2 = 0,12$, $p = 0,021$). As dosagens realizadas após 36 horas mostram

níveis inadequadamente baixos quando relacionados à pressão sistólica no momento. Os autores comentam que os níveis aumentados, entre 3,6 e 30 pg/mL, na fase inicial do choque podem ser ainda considerados baixos, caracterizando uma deficiência relativa, pois cerca de 29% dos pacientes com esses níveis ainda apresentavam-se hipotensos.²⁶

O mesmo autor relatou observações em três pacientes adultos e masculinos, com quadro de choque séptico, nos quais foram realizadas ressonâncias magnéticas do SNC por sintomas neurológicos diversos. Nos três pacientes, não houve captação de sinal da hipófise posterior, e a relação da intensidade de sinal entre a hipófise posterior e anterior estava significativamente reduzida quando comparada a exames realizados em pacientes sadios ou criticamente doentes e não sépticos. O nível plasmático da vasopressina nestes pacientes era de 1,6, 1,8 e 16 pg/mL. Um dos pacientes repetiu a ressonância magnética 5 meses após sua recuperação, com normalização dos achados. O nível da vasopressina também havia normalizado.²⁷

Landry *et al.* também aferiram os níveis plasmáticos de vasopressina em 19 pacientes com choque séptico e 12 pacientes com choque cardiogênico, encontrando valores médios de $3,1 \pm 1,0$ e $22,7 \pm 2,2$ pg/mL, respectivamente. As diferenças foram atribuídas à falência autonômica e ao mau funcionamento do sistema nervoso simpático observados nos pacientes sépticos.¹⁴

Hipersensibilidade à vasopressina no choque

A administração exógena de vasopressina em indivíduos saudáveis não produz aumento da pressão arterial. Por outro lado, nota-se uma hipersensibilidade à infusão de vasopressina em indivíduos apresentando choque com vasodilatação, com aumentos expressivos da pressão arterial, mesmo com a utilização de doses baixas. Esse efeito pode ser explicado por diversas observações: pela disponibilidade de receptores para vasopressina, já que os níveis plasmáticos deste hormônio encontram-se diminuídos; pelo mau funcionamento do mecanismo barorreflexo, já que a maioria dos pacientes pode estar em falência autonômica, pois encontram-se sedados ou comatosos; pela ação direta da vasopressina sobre o músculo liso vascular; e pela potencialização do efeito da noradrenalina, através do bloqueio dos canais K_{ATP} e de K sensível ao cálcio intracelular, o que permite a entrada de cálcio no interior da célula.¹⁵

Diferente da noradrenalina e de seu receptor alfa-1, os níveis baixos de vasopressina deixam os receptores V1 disponíveis e bloqueiam os mecanismos que induziriam *down regulation* dos mesmos. Há especulações que a sepse poderia induzir alterações nas proporções e na afinidade dos receptores, mas estudos experimentais são controversos. Em relação aos receptores V2 e para ocitocina, não se sabe até o momento se ocorrem alterações relevantes.^{13,15}

O sistema nervoso autônomo, através dos mecanismos de regulação dos barorreceptores e quimiorreceptores, regula a liberação de vasopressina e também sofre modulação dos efeitos da vasopressina.¹³ Sabe-se que pacientes com falência do sistema nervoso autônomo têm uma hipersensibilidade à vasopressina²⁸ e que a administração da mesma em pacientes sépticos não provoca bradicardia reflexa observada em indivíduos sadios.¹⁴

A ação direta da vasopressina sobre o músculo liso vascular (através de seu receptor V1) permite a entrada de cálcio na célula. Esta ação bloqueia os canais K_{ATP} , responsáveis pela hiperpolarização da membrana (que se encontram abertos durante o estado de vasodilatação). Desta forma, a vasopressina pode restaurar a sensibilidade às catecolaminas e atuar de forma sinérgica na vasoconstrição. Esse sinergismo dá-se também através da atuação da vasopressina, inibindo a desfosforilação das cadeias de miosina.¹³

Finalmente, a vasopressina atua também estimulando o hormônio adrenocorticotrófico e a liberação de cortisol. É de conhecimento atual que ocorre um estado de deficiência absoluta ou relativa deste hormônio, e que a sua reposição é fundamental em situações de choque refratário,²⁹ podendo restaurar a sensibilidade às catecolaminas.^{13,30}

Estudos clínicos com vasopressina em adultos

Existem diversos relatos da utilização da vasopressina para tratamento de choque com vasodilatação em pacientes adultos disponíveis na literatura médica, com resultados promissores. Comentam-se abaixo alguns trabalhos.

Em 1998 e 1999, Argenziano *et al.* publicaram dois trabalhos retrospectivos em que foi utilizada a vasopressina para tratamento de choque refratário em pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (40 pacientes) e pós-transplante cardíaco (20 pacientes), utilizando a dose de 0,1U/min. Nos dois trabalhos, descreveu-se uma dramática melhora na pressão arterial média, que possibilitou a diminuição ou retirada de noradrenalina, e não foram observados efeitos colaterais relevantes.^{31,32}

Tsuneyoshi *et al.* administraram vasopressina na dose de 0,04 U/min em 16 pacientes com choque séptico refratário, por 16 horas, com posterior retirada gradual. Observou-se aumento significativo da pressão arterial, sem alterar o índice cardíaco, a frequência cardíaca, a pressão venosa central e a pressão de artéria pulmonar. A diurese melhorou significativamente. Não houve ocorrência de isquemia miocárdica ou taquiarritmias, bem como evidências de isquemia intestinal.³³

Patel *et al.* realizaram um ensaio clínico utilizando vasopressina comparada com noradrenalina em um grupo de 24 pacientes adultos com choque séptico e recebendo noradrenalina em altas doses. Os pacientes foram

randomizados para receber, durante 4 horas, uma solução de vasopressina ou noradrenalina, mantendo-se a pressão arterial sistêmica estável. Observou-se significativa redução da dose de noradrenalina requerida no grupo vasopressina (de 25 para 5,3 µg/min, $p < 0,001$), quando comparada ao grupo noradrenalina (de 20 para 17 µg/min). Houve melhora significativa da diurese no grupo randomizado para vasopressina. Não houve diferença em relação à fração de excreção de sódio, assim como não houve diferenças na perfusão gástrica (inferida pelo gradiente de pCO₂ mucosa gástrica-arterial), no segmento ST, na ocorrência de arritmias ou evidências de isquemia miocárdica.³⁴

Dünser *et al.* realizaram um estudo randomizado e controlado em pacientes com choque com vasodilatação, por síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ou pós-operatório cardíaco, refratário à reposição hídrica e à noradrenalina na dose de 0,5 µg/kg/min. Estes pacientes foram randomizados para receber vasopressina na dose de 4 U/hora ou manter a noradrenalina em doses escalonadas. Observou-se diminuição da frequência cardíaca ($p = 0,003$) e aumento da pressão arterial média ($p < 0,001$) e do índice cardíaco ($p = 0,001$) nos pacientes que receberam vasopressina. A dose de noradrenalina requerida também diminuiu significativamente. Ocorreram mais taquiarritmias no grupo da noradrenalina (54,3 *versus* 8,3%, $p < 0,001$). Houve melhora da perfusão esplâncnica medida por tonometria gástrica, como o uso combinado das duas drogas. Não houve diferença em relação ao pH arterial, lactato, enzimas hepáticas e plaquetas, bem como na ocorrência de

lesões isquêmicas cutâneas. Observou-se aumento significativo de bilirrubina com o uso da vasopressina.³⁵

O mesmo autor publicou, em 2004, um trabalho relatando dosagens séricas de diversos hormônios em 38 pacientes em choque com vasodilatação. Demonstra níveis basais de vasopressina de $8,6 \pm 4,6$ pg/mL, aumentando para $179,2 \pm 90,1$ pg/mL após 24 horas recebendo vasopressina (4 U/hora). Não houve modificação nos níveis séricos de ACTH, cortisol, renina, angiotensina II, aldosterona e peptídeo natriurético atrial, e aumentaram os níveis de prolactina. Relatam ainda que a resposta no aumento da pressão após início da infusão da vasopressina foi independente do nível basal da mesma.³⁶

Klinzing *et al.* realizaram um estudo com 12 pacientes nos quais foi substituída a noradrenalina por vasopressina para manter a mesma pressão arterial, sendo utilizadas doses entre 0,06 e 1,8 U/min. Verificou-se diminuição da frequência cardíaca e do índice cardíaco, diminuição da liberação e da captação periférica de oxigênio, aumento do pCO_2 gástrico (relacionado à diminuição da perfusão neste local) e tendência ao aumento do lactato plasmático. Os autores sugerem que doses altas de vasopressina podem ter efeitos deletérios, e que o uso isolado da vasopressina tem efeitos clínicos inferiores à noradrenalina.³⁷

Em uma grande revisão, publicada em 2005, de 316 casos atendidos em 23 centros de tratamento intensivo austríacos, Luckner *et al.* descrevem efeitos hemodinâmicos, clínicos e laboratoriais. Os pacientes apresentavam idade

média de $66,8 \pm 14$ anos, diagnóstico de choque séptico em 32,6%, pós-operatório de cirurgia cardíaca em 42,7% e SIRS por diversas causas em 24,7%. Os pacientes recebiam reposição volêmica, suporte com milrinona, adrenalina e noradrenalina e reposição de corticosteróides conforme protocolos habituais. Quando havia necessidade de noradrenalina em doses maiores de $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, era então iniciada vasopressina na dose de 0,4 U/hora. Observou-se aumento da pressão arterial média e resistência vascular periférica, além de diminuição da frequência cardíaca, pressão venosa central e pressão média da artéria pulmonar, todos com significância estatística ($p < 0,001$). Também foi possível retirar parte do suporte hemodinâmico através de outras drogas. O índice cardíaco diminuiu nos pacientes que se apresentavam hiperdinâmicos, sem alteração significativa nos que estavam normais ou hipodinâmicos, sugerindo melhora da *performance* cardíaca. Não foi possível afirmar ocorrência de efeitos adversos atribuíveis ao uso da vasopressina, embora fosse relatado aumento de bilirrubinas em diversos pacientes.³⁸

A utilização precoce da vasopressina no choque foi avaliada por Lauzier *et al.* e publicada em 2006. Foram recrutados 23 pacientes nas 12 primeiras horas de choque, antes de iniciar com qualquer droga vasoativa e randomizados para receber vasopressina (0,04 a 0,2 U/min) ou noradrenalina (0,1 a 2,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), permitindo o uso da outra droga se não houvesse estabilização da pressão arterial. Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram avaliados no período de 48 horas. Não houve diferença entre os grupos em relação à pressão arterial, pressão venosa central, pressão de oclusão da

artéria pulmonar e pressão artéria pulmonar média. Houve diminuição do índice cardíaco no grupo tratado com vasopressina. Em 85% dos pacientes tratados com vasopressina, foi necessário associar noradrenalina, porém com doses significativamente menores que as do grupo tratado apenas com essa droga. Nenhum paciente do grupo da noradrenalina precisou associar vasopressina. Não houve diferenças na tonometria gástrica entre os grupos. Houve melhora da creatinina, e foi detectado aumento de bilirrubinas, sem aumento das enzimas hepáticas, no grupo da vasopressina. Houve um evento de vasoespasma coronariano no grupo da vasopressina, com melhora após redução da dose infundida.³⁹

Até o presente momento, sabe-se que há um papel para a vasopressina no choque refratário, com diversos estudos mostrando melhoras em parâmetros hemodinâmicos, como descrito acima. Sugere-se que doses consideradas baixas, entre 2 e 4 U/hora, utilizadas como reposição hormonal, sejam mais adequadas, já que há uma relativa hipersensibilidade nos pacientes em choque, e não foram demonstrados efeitos deletérios próprios, possibilitando a redução das doses de outras catecolaminas e diminuindo, assim, os riscos de efeitos indesejáveis destas.^{40,41}

Estudos clínicos com vasopressina em crianças

São muito recentes os estudos disponíveis com uso de vasopressina para choque com vasodilatação na população pediátrica. São retrospectivos e com número reduzido de pacientes, com ampla variabilidade de faixa etária e diagnóstico de base. Comentam-se, a seguir, os principais trabalhos.

Rosenzweig *et al.* publicaram, em 1999, um dos primeiros relatos do uso da vasopressina em crianças. Foram revisados retrospectivamente os casos de 11 pacientes com idade entre 3 dias e 15 anos, em pós-operatório de cirurgia cardíaca, apresentando choque refratário ao uso de múltiplas drogas vasopressoras e em estado considerado crítico, tendo a vasopressina sido utilizada como último recurso. Dois destes pacientes apresentavam função miocárdica gravemente comprometida. A vasopressina foi iniciada na sala cirúrgica (cinco pacientes), na unidade de cuidados intensivos dentro de 12 horas de pós-operatório (cinco pacientes), ou 2 dias após a cirurgia (um paciente, por choque séptico). As doses utilizadas foram entre 0,0003 e 0,002 U/kg/min, ajustadas conforme a resposta clínica. Verificou-se um aumento da pressão arterial média em 31% (45 ± 11 para 59 ± 11 , $p < 0,0005$). Não houve diferença na pressão de átrio direito ou frequência cardíaca. O suporte vasopressor pode ser diminuído ($p < 0,005$). Não houve diferença em relação à diurese, ao bicarbonato sérico e ao sódio plasmático medidos no momento basal e 24 horas após início da vasopressina. Sobreviveram às horas iniciais

nove destes 11 pacientes; os dois com falência miocárdica faleceram 6 horas e 6 dias após a intervenção. Oito pacientes chegaram a receber alta hospitalar.⁴²

Katz *et al.* publicaram, em 2000, um trabalho realizado com 35 pacientes em morte cerebral recebendo suporte para doação de órgãos, que necessitaram de vasopressina como tratamento de diabetes insípido, e compararam com 19 pacientes em condições clínicas semelhantes, porém sem diabetes. A dose de vasopressina utilizada foi extremamente variada, com uma média de $0,041 \pm 0,069$ U/kg/h. O desfecho analisado foi a necessidade de suporte inotrópico e vasopressor entre os grupos. Foi observada diferença significativa em relação à necessidade de suporte com alfa-1 agonistas. Foi possível diminuir este suporte em sete de nove pacientes no grupo vasopressina *versus* nenhum em nove pacientes no grupo controle (OR 7,3, $p < 0,01$). Não se relataram arritmias, diminuição de diurese ou qualquer outro efeito tóxico. Também não foi observada diferença no resultado dos transplantes, inferindo-se que a vasopressina não tenha diminuído a perfusão dos órgãos a serem transplantados.⁴³

Em 2002, Liedel *et al.* publicaram um relato de cinco casos de pacientes pediátricos em situações clínicas extremamente graves e que utilizaram vasopressina para choque refratário, sendo dois recém-nascidos e três pacientes oncológicos entre 7 e 13 anos. As doses utilizadas foram entre 0,0006 e 0,008 U/kg/min ou 0,04 e 0,06 U/min no paciente de 13 anos. Todos demonstraram aumento da pressão arterial média com possibilidade de

redução de outras drogas vasopressoras e melhora da diurese. Não foi descrita ocorrência de distúrbios hidroeletrólíticos. Dois pacientes sobreviveram.⁴⁴

Um trabalho realizado no Japão por Masutani *et al.* e publicado em 2005 revisou retrospectivamente 12 pacientes, com idades entre 1 dia e 21 anos, em 15 situações, no período de 1999 e 2003, em que foi utilizada vasopressina para choque refratário causado por lesões neurológicas (cinco casos), drogas (prostaglandina E1, um caso, e intoxicação por inibidor da enzima conversora da angiotensina, quatro casos) e choque séptico (cinco casos). A vasopressina foi iniciada após utilização de dopamina sem resposta adequada. As doses utilizadas oscilaram entre 0,0002 e 0,004 U/kg/min. Observou-se aumento da pressão arterial em 12 pacientes e aumento da diurese em nove pacientes. Três pacientes não responderam à vasopressina. Não houve diferença na resposta relacionada à causa do choque. Os pacientes sobreviveram em 11 situações clínicas descritas.⁴⁵

Em recém-nascidos extremamente prematuros, há um relato de três casos, publicado em 2006, utilizando vasopressina para choque séptico refratário em um caso e para choque cardiogênico em dois gemelares. O paciente com choque séptico recebeu vasopressina na dose de 0,035 U/kg/min, com boa resposta, apresentando aumento da pressão arterial e melhora da diurese, evoluindo com melhora do choque e sobrevivendo. Os gemelares estavam recebendo doses extremamente altas de adrenalina e noradrenalina, quando foi iniciada vasopressina nas doses entre 0,01 e 0,1 U/kg/min.

Apresentaram melhora transitória da pressão arterial, porém evoluíram com piora da função cardíaca e óbito.⁴⁶

Uma nota sobre a terlipressina

Terlipressina é um análogo sintético da vasopressina com grande afinidade pelo receptor V1 e um maior tempo de ação. Constitui-se de uma pró-droga, que necessita conversão para sua forma ativa, denominada lisina-vasopressina. Essa metabolização dá-se no período de 4 a 6 horas, o que explica seu maior tempo de ação e sua forma de administração em *bolus* de forma intermitente. O pico plasmático ocorre em 1 a 2 horas, e o tempo de meia-vida em adultos saudáveis é entre 50 e 70 minutos. Foi estudada inicialmente para tratamento de sangramento digestivo em adultos devido a varizes esofágicas e gástricas, e recentemente tem sido utilizada em choque refratário em adultos e em crianças. Não há dose estabelecida para crianças, e os relatos de caso publicados utilizaram dose de 0,02 mg/kg a cada 4 horas, por um período de 72 horas no máximo. Este esquema foi deduzido das doses utilizadas em adultos, que seriam entre 1 e 2 mg a cada 4 horas. Da mesma forma que a vasopressina, os estudos iniciais relatam melhora significativa da pressão arterial e possibilidade de redução de outras drogas vasoativas, porém há relatos de isquemia intestinal ou de extremidades, oligúria, rabdomiólise e

hipercalemia, sendo necessários estudos clínicos para determinação do seu papel no choque refratário.⁴⁷⁻⁵⁰

Papel atual da vasopressina no choque com vasodilatação

O desfecho da sepse e do choque séptico depende do reconhecimento precoce e da implementação de tratamentos sensíveis ao tempo e guiados por objetivos.⁵¹ Esses tratamentos incluem reanimação agressiva com fluidos seguida de tratamento medicamentoso bem elaborado, que visam restaurar a perfusão e a microcirculação. Muitas vezes, os agentes vasoativos devem ser ajustados a fim de atingirem o objetivo pré-estabelecido. Inicia-se a reanimação volumétrica com soluções isotônicas (> 60 ml/kg), geralmente solução fisiológica, mas é possível utilizar colóides. Se, apesar da reanimação adequada com fluídos, o paciente apresenta choque quente (débito cardíaco alto e baixa resistência vascular sistêmica), o uso de um vasopressor como a noradrenalina deve ser considerado. Se o paciente apresenta sinais de choque frio com reenchimento capilar prolongado, pulso fraco e filiforme, pressão arterial normal (baixo débito cardíaco, alta resistência vascular sistêmica), deve-se considerar o uso de dopamina, adrenalina ou dobutamina. O tratamento concomitante com dose de estresse de corticosteróides é indicado neste momento.^{51,52}

Já observou-se que, em condições associadas à sepse grave, adultos e crianças são muito sensíveis à administração exógena de vasopressina. Entretanto, após um choque mais prolongado, os níveis de vasopressina endógena diminuem, resultando na sua relativa deficiência. Este fenômeno ocorre por uma osmorregulação ou uma barorregulação prejudicada, ou pelos efeitos inibidores da elevação do óxido nítrico sobre a liberação da vasopressina.¹³

O uso da vasopressina como vasopressor no tratamento do choque séptico com vasodilatação resistente à noradrenalina é citado como uma opção viável pela força-tarefa do American College of Critical Care Medicine de 2001,⁵³ e sua indicação é ampliada em 2007 pela revisão destas recomendações (Joseph A. Carcillo, comunicação pessoal).

Nesta nova versão, a vasopressina estaria indicada nas crianças com choque e alto índice cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica em que a administração de noradrenalina e a infusão de líquidos não resolveram a hipotensão. Importante notar que uma potente vasoconstrição causada pela droga pode reduzir o débito cardíaco, sendo recomendado que a vasopressina seja usada com monitorização de débito cardíaco e/ou saturação venosa central. Também se recomenda, nesta situação, uma terapia inotrópica adicional com dose baixa de adrenalina ou dobutamina (Joseph A. Carcillo; 2007, comunicação pessoal).

A tendência dos autores é iniciar o tratamento com vasopressina nos pacientes que foram devidamente reanimados com fluídos, que não apresentam hipocalcemia ou hipoglicemia, que já receberam corticosteróides e que não responderam ao suporte farmacológico inicial de catecolaminas. Estes pacientes já estariam necessitando vasopressores em altas doses, como uma infusão de noradrenalina (acima de 1 µg/kg/min). Inicia-se utilizando uma dose de vasopressina de 0,0005 U/kg/min (diluição de 200 U/ml), ajustando a dose gradativamente até uma dose ideal de 0,002 U/kg/min, podendo atingir uma dose máxima de 0,008 U/kg/min. A resposta esperada é um aumento significativo na pressão arterial e débito cardíaco, permitindo reduzir a infusão de noradrenalina.^{54,55}

Uma atenção especial deve ser dada para a prevenção da hiponatremia nestes pacientes, que devem ter uma rigorosa monitorização laboratorial. Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado acerca do uso de vasopressina em crianças com doença respiratória grave,⁵⁶ observou-se que, mesmo em dose baixa (0,0005 U/kg/min), a vasopressina aumentou significativamente a pressão arterial média dos pacientes, mas que, em um período de 12 horas, houve redução do débito urinário e da concentração de sódio, aumentando a incidência de hiponatremia.

Conclusão

Estudos em adultos e em crianças apontam para um importante efeito benéfico da vasopressina no choque refratário, especialmente como tratamento de resgate, quando outras drogas vasoativas já estão sendo utilizadas e escalonadas a níveis arriscados em termos de ocorrência de efeitos adversos. Nesse contexto, os estudos mostram benefício da vasopressina com relativa segurança, mas é aconselhável monitorar o débito cardíaco, a saturação na veia cava superior e a natremia ao iniciar e ao ajustar o tratamento. O suporte inotrópico coadjuvante geralmente é necessário.

As evidências são restritas, os estudos na maioria são retrospectivos e com número reduzido de pacientes, sendo necessários ainda estudos controlados para estabelecimento de doses e perfil de segurança do uso de arginina-vasopressina e terlipressina no choque séptico. Todavia, há uma experiência bastante significativa em pediatria no que diz respeito ao uso de vasopressina como agente de resgate no tratamento de choque séptico com baixa resistência vascular sistêmica.

Referências

1. Oliver H, Schafer E. On the physiological action of extracts of the pituitary body and certain other glandular organs: preliminary communication. J Physiol. 1895;18:277-9.[\[pubmed/open access\]](#)
 2. Farini F. Diabete insipido ed opoterapia. Gazz Osp Clin. 1913;34:1135-9.
 3. Von den Velden R. Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten bei Menschen. Berlin Klin Wochenschr. 1913;50:2083-6.
 4. Du Vigneaud V, Gash DT, Katsoyannis PG. A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine-vasopressin. J Am Chem Soc. 1954;76:4751-2. [\[crossref\]](#)
 5. Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. J Endocrinol. 1998;156:223-9.[\[pubmed/open access\]](#) [\[crossref\]](#)
 6. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. Chest. 2001;120:989-1002.[\[pubmed/open access\]](#) [\[crossref\]](#)
 7. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients. Crit Care. 2005;9:212-22.[\[pubmed/open access\]](#)
-

8. Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev.* 1983;63:1243-80.[[pubmed/open access](#)]
 9. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:406-10.[[pubmed/open access](#)]
 10. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:1276-91.[[pubmed/open access](#)]
 11. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia.* 2004;59:993-1001.[[pubmed/open access](#)]
 12. Leng G, Brown CH, Russel JA. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. *Prog Neurobiol* 1999;57:625-55.[[pubmed/open access](#)]
 13. Barret LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:33-40.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
 14. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345:588-95.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
 15. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr., Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997;95:1122-5.[[pubmed/open access](#)]
-

-
16. Patel B, Chittock D, Walley K. Vasopressin infusion in SIRS and septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Res Crit Care Med.* 1999;159:A608.
 17. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care.* 2004;8:15-23.[\[pubmed/open access\]](#) [\[crossref\]](#)
 18. Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2- vasopressinergic receptors. *Am J Physiol.* 1988;255(2 Pt 2):H261-5.[\[pubmed/open access\]](#)
 19. Dünser MW, Mayr AJ, Stallinger A, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, et al. Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med.* 2002;28:746-51.[\[pubmed/open access\]](#)
 20. Phillips PA, Abrahams JM, Kelly JM, Mooser V, Trinder D, Johnston CI. Localization of vasopressin binding sites in rat tissues using specific V1 and V2 selective ligands. *Endocrinology.* 1990;126:1478-84.[\[pubmed/open access\]](#)
 21. Thibonnier M, Preston JA, Dulin N, Wilkins PL, Berti-Mattera LN, Mattera R. The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. *Endocrinology.* 1997;138:4109-22.[\[pubmed/open access\]](#) [\[crossref\]](#)
 22. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81:629-83.[\[pubmed/open access\]](#)
-

-
23. Martin C, Leone M, Viviani X, Ayem ML, Guieu R. High adenosine plasma concentration as a prognostic index for outcome in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:3198-202.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
24. Hollenberg SM, Cunnion RE, Zimmerberg J. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *Am J Physiol.* 1993;264(2 Pt 2):H660-3.[[pubmed/open access](#)]
25. Morales D, Madigan J, Cullinane S, Chen J, Heath M, Oz M, et al. Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock. *Circulation.* 1999;100:226-9.[[pubmed/open access](#)]
26. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gadjos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:1752-8.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
27. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:497-500.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
28. Möhring J, Glänzer K, Maciel JA Jr, Düsing R, Kramer HJ, Arbogast R, et al. Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1980;2:367-76.[[pubmed/open access](#)]
-

-
29. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004;329:480. [[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
30. Sutherland AM, Gordon AC, Russell JA. Are vasopressin levels increased or decreased in septic shock? *Cri Care Med*. 2006;34:542-3. [[pubmed/open access](#)]
31. Argenziano A, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:973-80. [[pubmed/open access](#)]
32. Argenziano A, Chen JM, Cullinane S, Choudhri AF, Rose EA, Smith CR, et al. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:814-7. [[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
33. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA 3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29:487-93. [[pubmed/open access](#)]
34. Patel BM, Chittock DR, Russel JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term infusion of vasopressin during severe septic shock. *Anesthesiology*. 2002;96:576-82. [[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
-

-
35. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107:2313-9.[[pubmed/open access](#)]
36. Dünser MW, Hasibeder WR, Wenzel V, Schwarz S, Ulmer H, Knotzer H, et al. Endocrinologic response to vasopressin infusion in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1266-71.[[pubmed/open access](#)]
37. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31:2646-50.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
38. Luckner G, Dünser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2659-66.[[pubmed/open access](#)]
39. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2006;32:1782-9.[[pubmed/open access](#)]
40. Holmes CL. Vasopressin in septic shock: does dose matter? *Crit Care Med*. 2004;32:1423-4.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
41. Dünser MW, Lindner KH, Wenzel V. Vasopressin: multitasking hormone among shock hormones? *Crit Care Med*. 2006;34:562-4.[[pubmed/open access](#)]
-

-
42. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane SB, Timchak DM, Gersony WM, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl):II182-6. [[pubmed/open access](#)]
43. Katz K, Lawler J, Wax J, O'Connor R, Nadkarni V. Vasopressin pressor effects in critically ill children during evaluation for brain death and organ recovery. *Resuscitation*. 2000;47:33-40. [[pubmed/open access](#)]
44. Liedel JL, Meadow W, Nachman J, Koogler T, Kahana MD. Use of vasopressin in refractory hypotension in children with vasodilatory shock: five cases and a review of the literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2002;3:15-8. [[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
45. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, Taketazu M, Matsunaga T, Kobayashi T, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int*. 2005;47:132-6. [[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
46. Meyer S, Löffler G, Polcher T, Gottschling S, Gortner L. Vasopressin in catecholamine-resistant septic and cardiogenic shock in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2006;95:1309-12. [[pubmed/open access](#)]
47. Peters M, Booth RA, Petros AJ. Terlipressin bolus induces systemic vasoconstriction in septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:112-5. [[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
-

-
48. Matok I, Vard A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock*. 2005;23:305-10.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
49. Rodríguez-Nunez A, Fernández-Sanmartín M, Martínón-Torres F, González-Alonso N, Martínón-Sánchez JM. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med*. 2004;30:477-80.[[pubmed/open access](#)]
50. Rodríguez-Nunez A, López-Herce J, Gil-Antón J, Hernández A, Rey C, RETSPED Working Group of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Critical Care*. 2006;10:R20.[[pubmed/open access](#)]
51. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S36-45.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
52. Casartelli CH, Garcia PC, Branco RG, Piva JP, Einloft PR, Tasker RC. Adrenal response in children with septic shock. *Intensive Care Med*. 2007;33:1609-13.[[pubmed/open access](#)] [[crossref](#)]
53. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30:1365-78.[[pubmed/open access](#)]
-

54. Dyke PC 2nd, Tobias JD. Vasopressin: applications in clinical practice. J Intensive Care Med. 2004;19:220-8.[[pubmed/open access](#)]
55. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP, Baldasso E. Authors' reply. J Pediatr (Rio J). 2007;83:389-90.[[pubmed/open access](#)]
56. Garcia PC, Baldasso E, Piva J, Branco RG, Lisboa B, Almeida CL, et al. Use of low dose vasopressin in children requiring mechanical ventilation. Abstracts of the 5th World Congress on Pediatric Critical Care, June 24-28, 2007, Geneva, Switzerland. Pediatr Crit Care Med. 2007;8:A2-364.
-

Outros Comentários

Efeitos Fisiológicos da Vasopressina

A vasopressina possui uma série de receptores específicos localizados em diversos tipos de células e tecidos. Suas ações principais são vasoconstrição no leito vascular sistêmico, podendo produzir vasodilatação em certos órgãos, e regulação da osmolalidade plasmática atuando nos ductos coletores renais. A vasopressina pode ainda atuar como neurotransmissor.

A ação da vasopressina se dá pela ativação de vários receptores acoplados a proteína G, os quais são classificados, de acordo com sua localização nos tecidos do organismo e suas rotas de transmissão intracelular por segundos mensageiros, em receptores V1 (ou V1a), V2 e V3 (ou V1b).¹ A vasopressina também exerce algumas de suas funções através da ativação de receptores para ocitocina e receptores purinérgicos.²

Receptor V1

O receptor V1 está presente no músculo liso das paredes vasculares da circulação sistêmica periférica, esplâncnica, renal e coronariana, produzindo vasoconstrição. A ligação da vasopressina a esses receptores ativa a proteína

$G_{q/11}$, a qual está acoplada a fosfolipase C, que hidrolisa o fosfatidil inositol difosfato, produzindo inositol trifosfato e diacilglicerol. O inositol trifosfato atua sobre o retículo sarcoplasmático, liberando o cálcio contido neste para dentro do citoplasma. O diacilglicerol ativa a proteína cinase C, que abre canais de cálcio voltagem-dependente e fecha canais de K_{ATP} . Os canais de cálcio voltagem-dependente são ativados também pela despolarização da membrana celular causada pela entrada de cálcio por outros canais chamados de canais estoque-dependentes (abertos pela depleção do cálcio do retículo sarcoplasmático) e pela diminuição do K (devido ao fechamento dos canais de K citados anteriormente). Há ainda uma terceira via de entrada de cálcio na célula, através de canais de cálcio operados por receptor, ativados pela via da proteína G – fosfolipase C. A entrada de cálcio do meio extracelular é responsável pelo aumento sustentado do cálcio intracelular.³

A atuação da vasopressina no rim através do receptor V1 é altamente complexa. Encontra-se esse receptor na medula renal, vasa recta, células epiteliais e ductos coletores. Produz vasoconstrição na parte central da medula renal e, através de receptores localizados na membrana luminal dos ductos coletores, pode limitar o efeito antidiurético da vasopressina.² Receptores encontrados seletivamente nas arteríolas aferentes provocam vasoconstrição seletiva, e podem aumentar a taxa de filtração glomerular. Esse fenômeno pode explicar a melhora da diurese observada com o uso da vasopressina no choque, e é um efeito não reproduzível com o uso de catecolaminas.⁴

Também no coração a ação da vasopressina é complexa e ainda pouco compreendida, baseando-se em grande parte em estudos com animais. No leito vascular coronariano já foi demonstrado vasoconstrição em estudos realizados em modelos animais e em coronárias humanas isoladas. Porém estudos mais recentes em modelos vivos demonstram que pode ocorrer vasodilatação. Propõe-se que esse efeito paradoxal ocorra dependendo das condições do coração. Em condições de hipóxia, com baixas tensões de oxigênio nas células das artérias coronarianas, o efeito esperado seria, então, vasodilatação.⁵ Quando é estudado o efeito inotrópico também são encontradas várias contradições e os resultados parecem depender das doses empregadas e do modelo utilizado. Percebe-se que é difícil estudar isoladamente o efeito da vasopressina sobre os miócitos, separando dos efeitos sobre a vasculatura coronariana. Em um estudo utilizando corações isolados de ratos e doses crescentes de vasopressina, foi possível demonstrar aumento da pressão ventricular com doses de 50 pg/ml e diminuição da pressão a níveis abaixo do basal com doses de 500 pg/ml. Comenta-se que pode haver um efeito inotrópico positivo direto da vasopressina, dependendo das concentrações da mesma e do balanço do seu efeito sobre a circulação coronariana.⁶ Observou-se também, em um estudo clínico, um possível efeito inotrópico positivo com o uso da vasopressina em pacientes em choque com vasodilatação, pois registrou-se aumento da pós-carga sem diminuição proporcional do débito cardíaco.⁷ Da mesma forma, um estudo com pacientes com choque refratário após cirurgia cardíaca, mostrou aumento da força de contração do ventrículo

esquerdo e diminuição da freqüência cardíaca e da necessidade de outros vasopressores.⁸ Novamente, é difícil avaliar o efeito sobre o miocárdio isoladamente, pois há interação com outras variáveis hemodinâmicas, como a perfusão coronariana, a pré e pós-carga e a freqüência cardíaca. Interessante notar que, independentemente do mecanismo, a vasopressina em doses baixas pode melhorar a *performance* cardíaca.⁵

Os receptores V1 são encontrados também em tecido nervoso, sendo responsáveis pela modulação autonômica, produzindo o fenômeno de diminuição reflexa da freqüência cardíaca com manutenção da pressão arterial quando é administrado vasopressina em indivíduos saudáveis.³

As plaquetas também possuem receptores V1, e a entrada de cálcio nessas células pode facilitar ocorrência de trombose, mas com uma resposta muito heterogênea entre os indivíduos.² Existem ainda receptores V1 nos testículos e no fígado com funções ainda não totalmente esclarecidas.²

Receptor V2

O receptor V2, embora estruturalmente semelhante, possui funções bem diferentes daquelas do receptor V1. Uma seqüência de aminoácidos diferentes na porção citoplasmática do receptor torna este seletivo para ligação com a proteína G_s. A ligação da vasopressina sobre o receptor V2 provoca ativação da adenilato ciclase, aumentando a concentração intracelular de adenosina

monofosfato cíclico (AMPc). Esta cascata tem como resultado a inserção de canais de água, chamados aquaporinas, na membrana apical dos ductos coletores principais, bem como a indução da síntese de novos canais, que são responsáveis pelo efeito antidiurético da vasopressina.^{2,3}

Especula-se que existam receptores V2 no endotélio, pois se observa liberação do fator de Von Willebrand e vasodilatação quando é utilizado 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP), um agonista seletivo V2. Estudos que tentaram mapear esta localização do receptor V2 não confirmam a hipótese.⁹

Receptor V3

O receptor V3 (também citado como receptor V1b), é encontrado na hipófise anterior e provoca a ativação da cascata de reações intracelulares via proteína $G_{q/11}$ – proteína cinase C, sendo responsável pela secreção do hormônio adrenocorticotrófico.^{2, 10}

Receptor para Ocitocina

A ocitocina apresenta uma estrutura muito semelhante a vasopressina, diferindo em apenas um aminoácido (homologia de 80%), mas com funções

fisiológicas claramente distintas.² Porém os receptores para ocitocina podem ser ativados também pela vasopressina, desencadeando reações intracelulares semelhantes as que ocorrem com ativação do receptor V1, via proteína G – fosfolipase C, que tem como resultado o aumento do cálcio intracelular. Observa-se como efeito, no miométrio e nas células mioepiteliaias mamárias, contração dos músculos lisos. Porém, os receptores para ocitocina podem ser encontrados também no endotélio vascular. Nestas células, o aumento do cálcio intracelular forma complexos cálcio-calmodulina que desencadeiam a ativação de óxido nítrico sintase. O óxido nítrico então estimula a guanilato ciclase a produzir guanosina monofosfato cíclica (cGMP), o que produz vasodilatação.^{2,11} Essa atuação pode explicar o não aumento da pressão arterial em gestantes que recebem infusões de ocitocina pré-parto.³

Receptor Purinérgico

Existe ainda um quinto receptor sobre o qual a vasopressina atua, o receptor purinérgico da classe P2. Esse receptor normalmente recebe estímulos do ATP (adenosina trifosfato) liberado por plaquetas e outros tecidos lesionados e, através da ativação da cascata via fosfolipase C, mobiliza o cálcio intracelular e estimula a fosfolipase A e a óxido nítrico sintase a produzir prostaciclina e óxido nítrico, respectivamente, ambos provocando vasodilatação da parede de músculo liso vascular. No coração também há esses receptores, e a ativação

dos mesmos pelo ATP liberado por plaquetas, células endoteliais e miocárdio danificado provoca aumento do cálcio intracelular e aumento da força de contração cardíaca, sem aumentar o cronotropismo.²

Vale ressaltar que, embora o principal efeito da vasopressina sobre a circulação é provocar vasoconstrição e aumento da pressão arterial, sabe-se que pode ocorrer vasodilatação em determinados leitos vasculares, dependendo da concentração sérica da mesma. Os receptores responsáveis, e sua localização, se no endotélio ou no músculo liso, ainda não estão totalmente esclarecidos, mas parece depender de vias que utilizam óxido nítrico. Interessante notar que esse efeito dilatador é demonstrado em órgãos vitais que normalmente sofrem lesões importantes em estado de estresse, como coração, pulmão e rim.

Referências

1. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11: 406-410.
 2. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care.* 2003; 7(6): 427-424.
 3. Barret LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and septic shock. *Crit Care Med.* 2007; 35:33-40.
 4. Patel B, Chittock D, Walley K. Vasopressin infusion in SIRS and septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999; 159: A608.
 5. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care.* 2004; 8(1): 15-23.
 6. Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin and their reversal by a vascular antagonist. *Am J Physiol.* 1988; 255: H261-H265.
 7. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997; 95(5): 1122-1125.
-

8. Dünser MW, Mayr AJ, Stallinger A, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, et al. Cardiac performance during vasopressin infusion in postcardiotomy shock. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 746-751.
 9. Phillips PA, Abrahams JM, Kelly JM, Mooser V, Trinder D, Johnston CI. Localization of vasopressin binding sites in rat using specific V1 and V2 selective ligands. *Endocrinology.* 1990; 126: 1478-1484.
 10. Thibonnier M, Preston JA, Dulin N, Wilkins PL, Berti-Mattera LN, Mattera R. The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. *Endocrinology.* 1997; 138: 4109-4122.
 11. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol Rev.* 2001; 81: 629-683.
-

1.2 JUSTIFICATIVA

Na prática diária dentro de unidades de terapia intensiva pediátrica, é muito freqüente a necessidade da utilização de sedação e analgesia em infusão contínua em diversas situações clínicas, especialmente quando os pacientes apresentam doenças respiratórias graves necessitando de ventilação mecânica. A sedação nesses casos é fundamental para o manejo dos pacientes pediátricos, pois há risco de extubação acidental ou deslocamento do tubo endotraqueal, bem como risco de complicações associadas à ventilação mecânica, como pneumotórax ou pneumomediastino, devido à necessidade eventual de altos parâmetros ventilatórios. Além disso, em algumas patologias, em especial na bronquiolite viral aguda, ocorre queda da saturação arterial de oxigênio e retenção de CO₂ quando há ventilação espontânea sem sincronia com o respirador nas fases mais agudas. Desta forma, a utilização de midazolam e fentanil ou morfina em altas doses é muito freqüente.

Neste contexto, os sedativos e analgésicos tornam-se responsáveis por alterações hemodinâmicas significativas, com diminuição da pressão arterial, vasodilatação periférica e ausência de taquicardia reflexa, estado que pode ser caracterizado como falência autonômica por depressão do sistema nervoso simpático. Assim, torna-se necessário suporte hemodinâmico com drogas vasopressoras, em geral com dopamina ou noradrenalina.

Propõe-se neste estudo, então, a utilização da vasopressina, droga com efeitos periféricos mais específicos, para manter a estabilidade hemodinâmica em pacientes pediátricos com doenças respiratórias graves, em ventilação mecânica, que estejam utilizando altas doses de sedativos e analgésicos.

Define-se a estabilidade hemodinâmica através de parâmetros clínicos, como bons pulsos periféricos, reenchimento capilar menor ou igual a 2 segundos, diurese adequada ($> 1 \text{ ml/kg/h}$), pressão arterial normal para peso e idade (entre 50 e 60 mmHg), ausência de taquicardia ($< 180 \text{ bpm}$). Para fins de análise, foram utilizadas neste trabalho apenas a pressão arterial média e a frequência cardíaca.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da vasopressina na estabilização hemodinâmica de pacientes pediátricos criticamente enfermos em ventilação mecânica e recebendo sedação contínua.

1.3.2 Objetivos Específicos

1. Comparar a variação da pressão arterial e da frequência cardíaca entre os pacientes do grupo de intervenção e grupo controle;
 2. Medir o uso de outros vasopressores entre o grupo de intervenção e grupo controle;
 3. Descrever os efeitos adversos no grupo de intervenção e no grupo controle.
-

CAPÍTULO II

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Delineamento

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado.

2.2 Local

Realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS. Esta UTIP é uma unidade de cuidados intensivos de nível terciário, com 13 leitos, recebe pacientes privados e pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com patologias clínicas e cirúrgicas, e é local de formação de médicos residentes em Pediatria e Terapia Intensiva Pediátrica.

2.3 Pacientes

Foram incluídos 24 pacientes pediátricos internados na UTIP do HSL entre 01 de agosto de 2005 e 31 de dezembro de 2006.

2.3.1 Critérios de Inclusão

1. Idade entre 1 e 48 meses;
2. Doença pulmonar grave com necessidade de ventilação mecânica;
3. Previsão de administração de sedação em infusão contínua com benzodiazepínico (midazolam, dose mínima de 0,2 mg/kg/hora) associado com opióide (fentanil, dose mínima de 2 µg/kg/hora);
4. Consentimento informado assinado pelos pais ou responsáveis legais.

A indicação da ventilação mecânica baseou-se principalmente em achados clínicos que evidenciassem falência respiratória, como sinais de sofrimento respiratório, apnéia ou necessidade crescente de altas concentrações de oxigênio, corroborada em alguns casos por dados de gasometrias apontando hipoxemia ou hipercapnia.

2.3.2 Critérios de Exclusão

1. Instabilidade hemodinâmica no momento da admissão;
2. Cardiopatia com repercussão hemodinâmica;
3. Insuficiência renal;
4. Previsão de necessidade de ventilação mecânica por período inferior a 60 horas;

2.4 Variáveis

Os pacientes serão caracterizados através da descrição de idade (em meses), sexo (masculino ou feminino), peso (em kg), estatura (em cm), superfície corporal (em m²) e doença de base responsável pela indicação da ventilação mecânica, bem como outras comorbidades. Foram registrados os resultados de hemoculturas e pesquisas de vírus respiratórios (método imunofluorescência indireta) e a utilização de antimicrobianos nas 60 horas do período do estudo.

Foram monitorizadas as doses de drogas sedativas administradas em infusão contínua (midazolam, em mg/kg/hora, e fentanil em µg/kg/hora)

utilizadas durante o período do estudo. Registrou-se o volume hídrico de manutenção (em ml/m²/dia), o volume hídrico total recebido, incluindo expansões com cristalóides em *push* e colóides, bem como a concentração de sódio das soluções endovenosas (em mEq/litro).

A principal variável analisada foi a pressão arterial média (mmHg), medida através de manguitos adequados para o tamanho dos pacientes para aferição não invasiva, registrada a cada 2 horas. Optou-se pela aferição de pressão através do método não invasivo devido à gravidade moderada dos pacientes incluídos. Foram analisados ainda a frequência cardíaca (bpm), registrada a cada 2 horas, a diurese horária (ml/kg/hora), registrada a cada 6 horas, o sódio plasmático (mEq/l) e o bicarbonato arterial (mmol/l), aferidos a cada 24 horas. A necessidade de expansões com cristalóides em *bolus* e colóides (em ml/kg), também foram aferidos. O suporte hemodinâmico com outras drogas foi aferido através de um escore descrito por Wernovski e cols¹ e Rosenzweig e cols,² através do cálculo: dopamina + dobutamina + (adrenalina X 100) + (noradrenalina X 100) + (milrinona X 10), todas as drogas calculadas em µg/kg/minuto. Alterações clínicas potencialmente atribuíveis ao uso da vasopressina, como sangramento digestivo ou isquemia periférica, foram observadas e relatadas.

2.5 Logística

Após identificação da elegibilidade do paciente, obteve-se o consentimento informado do responsável e iniciou-se a coleta dos dados demográficos em ficha padronizada (Anexo 1). Os parâmetros iniciais de pressão arterial, frequência cardíaca, diurese horária, sódio plasmático e bicarbonato arterial foram aferidos e registrados.

Os pacientes foram randomizados para receber vasopressina (Vasopressin Injection, laboratório American Regent, Inc.) na dose de 0,0005 UI/kg/min em infusão contínua ou soro fisiológico 0,9% nas mesmas taxas de infusão. As soluções de vasopressina foram previamente calculadas de acordo com o peso dos pacientes (Anexo 2), de modo a corresponder dose 0,0005 U/kg/min à infusão de 1 ml/hora.^{2, 3} A randomização foi realizada em 3 blocos de 8 através de sorteio realizado por uma enfermeira responsável, a qual não participou das demais etapas do estudo.

Os pacientes foram monitorizados através de eletrocardiografia contínua, oximetria de pulso, controle de pressão arterial não invasiva e sondagem vesical. A cada 24 horas coletou-se sódio plasmático e bicarbonato arterial. Outras monitorizações e demais exames foram executados conforme a necessidade de cada paciente individualmente.

Os pacientes receberam sedação contínua inicial com midazolam (mínimo de 0,2 mg/kg/hora) e fentanil (mínimo de 2 µg/kg/hora). Essas doses

foram escalonadas ou diminuídas de acordo com a necessidade individual dos pacientes e rotina da Unidade.

Da mesma forma, as soluções de manutenção e a quantidade de sódio administrada foram determinadas pela equipe assistencial, bem como a necessidade de administrar cristalóides em *bolus* ou colóides.

Conforme a necessidade individual de cada paciente, foram utilizadas outras drogas vasoativas para suporte hemodinâmico, também indicadas pela equipe assistencial, conforme rotina da Unidade.

Monitorizou-se a ocorrência de eventos adversos atribuíveis à droga em estudo através de parâmetros clínicos e laboratoriais. Ao ser identificado algum possível efeito adverso, a infusão da vasopressina foi interrompida e foi mantido o acompanhamento do paciente.

Após 48 horas, a solução infundida foi reduzida à metade e suspensa, em 2 horas. As demais medidas de suporte foram mantidas e ajustadas conforme necessidade, determinadas pela equipe assistencial. Manteve-se o acompanhamento dos pacientes por 12 horas após interrupção da solução. Observou-se a evolução dos pacientes até a alta da UTIP.

2.6 Cálculo da Amostra

Calculou-se que, para um intervalo de confiança de 95% (erro alfa $<0,05$) e poder de 80% (erro beta $<0,2$), considerando amostra com proporção de 1:1 entre grupo de intervenção e o grupo controle, e estimando ocorrência de hipotensão em 10% nos grupo de intervenção e 70% no grupo controle, foram necessários um total de 24 pacientes estudados (12:12).⁴

2.7 Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas em proporções e comparadas usando qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis numéricas foram apresentadas em médias e comparadas através do teste t, ou medianas e comparadas através ou teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney ou Teste H de Krukal-Wallis, conforme o mais adequado.^{4,5}

As comparações entre os grupos referentes às variáveis de pressão arterial, frequência cardíaca e escore de drogas vasoativas foram realizadas por análise de variância (ANOVA).^{4,5} A análise destes parâmetros onde houve dados faltosos foi realizada utilizando o recurso estatístico *last observation carried forward*, onde se assume que a variação dos dados faltosos será semelhante à anteriormente registrada.^{6,7}

2.8 Considerações Éticas

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS (CEP 668/05). Foram fornecidas informações aos pais ou responsáveis legais sobre justificativas de estudo e possíveis riscos. Previamente à inclusão do paciente no estudo, foi solicitada assinatura de consentimento informado (Anexo 3).

2.9 Referências

1. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation*. 1995; 92: 2226-2235.
 2. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane SB, Timchak DM, Gersony wm, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vsodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100(19): II182-II186.
 3. Buck ML. Low-dose vasopressin infusions for vasodilatory shock. *Pediatric Pharmacotherapy*. 2003; 9(9).
 4. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed; 2003 . 255p.
 5. Wagner MB, Motta VT, Dornelles CC. *SPSS passo a passo: Statistical Package for the Social Sciences*. Caxias do Sul: EDUCS, 2004.
 6. *Analysis of Longitudinal Data - Oxford Statistical Science Series*. Diggle PJ, Heagerty P, Liang K, Zeger SL. Ed. Oxford Univ Press USA, second edition. 2002. pg 287.
 7. *Handbook of Epidemiology*. Ahrens W, Pigeot I. Ed. Springer Verlag. 2005. pg 781.
-

CAPÍTULO III

3.1 Página de rosto do Artigo original proposto para publicação

Uso de Dose Baixa de Vasopressina em Crianças em Ventilação Mecânica

Elisa Baldasso¹, Pedro Celiny Ramos Garcia²

1. Aluna, Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médica intensivista pediátrica.

2. Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, PUCRS, Porto Alegre, RS. Médico chefe, Serviço de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Correspondência

Pedro Celiny Ramos Garcia
Rua Curupaiti, 62
CEP 90820-090 – Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 3266.5121
Email: celiny@terra.com.br

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos da vasopressina na manutenção da estabilidade hemodinâmica em pacientes pediátricos em ventilação mecânica (VM), bem como seus efeitos adversos.

Método: Ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado, utilizando doses baixas de vasopressina em crianças com doenças respiratórias graves. Foram incluídas crianças admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL-PUCRS, Brasil), entre Agosto/2005 e Dezembro/2006, necessitando VM e sem instabilidade hemodinâmica. As crianças foram randomizadas (proporção 1:1) para receberem vasopressina (0,0005U/kg/min) ou soro fisiológico durante um período de 48 horas. Variáveis hemodinâmicas, débito urinário e eletrólitos séricos foram monitorizados. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HSL-PUCRS.

Resultados: Foram incluídas 24 crianças. Bronquiolite foi o diagnóstico mais freqüente (75%). Não ocorreu nenhum óbito. A PAM inicial era semelhante entre os grupos; após o início da infusão da vasopressina a PAM neste grupo foi significativamente maior ($p < 0,005$). A necessidade de suporte com outras drogas foi semelhante entre os grupos. Após o término da infusão da vasopressina foi notada uma queda na PAM ($p < 0,05$). O sódio plasmático basal era similar entre os grupos (137 vs 135 mEq/L, $p = 0,63$), mas foi menor ao término da infusão da vasopressina (137 vs 127mEq/L, $p = 0,003$). Hiponatremia foi mais freqüente no grupo vasopressina (66% vs 8%, $p < 0,01$). O débito urinário foi semelhante entre os grupos durante a infusão da vasopressina (2.9 vs 3,8 ml/Kg/hora, $p = 0,13$), porém alguns pacientes apresentaram oligúria. Após o término da infusão, as crianças que haviam recebido vasopressina apresentaram maior débito urinário em relação às crianças que receberam placebo (6,8 vs 3.8 ml/kg/hora, $p = 0,005$).

Conclusão: Doses baixas de vasopressina podem aumentar a PAM de crianças que estão necessitando de ventilação mecânica. Entretanto o uso de vasopressina pode diminuir o débito urinário, com uma maior incidência de hiponatremia.

Unitermos: vasopressina, ventilação mecânica, choque, hiponatremia

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of vasopressin to conserve the hemodynamic stability in sick children requiring mechanical ventilation (MV), and to assess its complications.

Method: Double blinded, randomized controlled trial of low dose vasopressin in children with severe respiratory disease. Children admitted to our pediatric intensive care unit (PUCRS, Brazil) from August 2005 to December 2006 requiring MV and without hemodynamical instability were included. Children were randomized (1:1 ratio) to receive either Vasopressin (0.0005U/Kg/min) or NaCl0.9% infusions for a period of 48hours. Hemodynamic variables, urine output and serum electrolytes were closely monitored. The study protocol was approved by our Hospital Ethics and Research Committee.

Results: 24 children were included in the study. Bronchiolitis was the most common diagnosis (75%). No child died. The initial MAP was similar in both groups and, after infusions started, the MAP of children in the vasopressin group was significantly higher ($p<0.05$). Requirement for vasoactive support was similar in both groups. After the end of vasopressin infusion a drop in MAP was noted ($p<0.05$). Baseline sodium was similar in both groups (137 vs 135 mEq/L, $p=0,63$) but lower in the vasopressin group at the end of the study (137 vs 127mEq/L, $p=0,003$). Hyponatremia was more frequent in children in the vasopressin group (66% vs 8%, $p<0.01$). Urine output was similar in children in either groups (2.9 vs 3,8 ml/Kg/hour, $p=0.13$), but it was observed oliguria in some patientes. After the end of the infusions, children who received vasopressin had bigger urine output than children that received placebo (6,8 vs 3.8 ml/Kg/hour, $p=0.005$).

Conclusion: Low dose vasopressin infusion increased MAP in children requiring MV. However, vasopressin decreased urine output and decreased sodium, with a high incidence of hyponatremia.

Key words: vasopressin, mechanical ventilation, shock, hyponatremia

3.2 Introdução

É freqüente a necessidade de utilização de sedativos e analgésicos em doses altas em pacientes pediátricos tratados de doenças respiratórias graves com ventilação mecânica, sendo esta prática muitas vezes indispensável para seu manejo. Neste contexto, estas drogas podem ser responsáveis por alterações hemodinâmicas significativas, com diminuição da pressão arterial e vasodilatação periférica com ausência de taquicardia reflexa. Este estado pode ser caracterizado como falência autonômica por depressão do sistema nervoso simpático, cujo tratamento inclui reposição volumétrica e drogas vasopressoras.^{1,2}

A vasopressina é sintetizada na neuro-hipófise e liberada em resposta à diminuição da volemia ou ao aumento da osmolalidade plasmática.^{3,4} Atua através de diversos receptores, distribuídos heterogeneamente em diversos tecidos, sendo os principais o receptor V1, responsável pela vasoconstrição arterial, e o receptor V2 renal, que faz a reabsorção tubular de água.^{5,6} Embora a função central da vasopressina seja vasoconstrição, sabe-se que em determinados órgãos pode ocorrer vasodilatação seletiva, efeito interessante na sua utilização em pacientes com choque.^{7,8,9,10,11,12} Há trabalhos que relatam níveis circulantes baixos ou elevados de forma insuficiente em pacientes hipotensos.^{13,14,15,16} Diversos estudos clínicos em adultos^{17,18,19,20,21,22,23,24,25} e crianças^{26,27,28,29,30,31} apontam efeitos benéficos do fármaco sintético arginina-

vasopressina no tratamento do choque por diversas causas, porém são, na maioria, estudos retrospectivos e com número reduzido de pacientes.

Este ensaio clínico propõe avaliar a eficácia da arginina-vasopressina na manutenção da estabilidade hemodinâmica em pacientes pediátricos com doenças respiratórias graves, em ventilação mecânica, e utilizando altas doses de sedativos e analgésicos, através da comparação da pressão arterial média e da frequência cardíaca, da aferição do uso de outras drogas vasoativas e da observação de seus efeitos adversos.

Avaliou-se a estabilidade hemodinâmica através de parâmetros clínicos, como bons pulsos periféricos, reenchimento capilar menor ou igual a 2 segundos, diurese adequada ($> 1 \text{ ml/kg/h}$), pressão arterial normal para peso e idade (entre 50 e 60 mmHg), ausência de taquicardia ($< 180 \text{ bpm}$). Para fins de análise, foram utilizadas neste trabalho apenas a pressão arterial média e a frequência cardíaca.

3.3 Método

População estudada

Critérios de Inclusão

Foram incluídas 24 crianças com idade entre 1 e 48 meses, internadas consecutivamente na Unidade de Terapia Intensiva do HSL-PUCRS, apresentando doença pulmonar grave com necessidade de ventilação mecânica e com previsão de administração de sedação em infusão contínua com benzodiazepínico (midazolam, dose mínima de 0,2 mg/kg/hora) associado com opióide (fentanil, dose mínima de 2 µg/kg/hora).

A indicação da ventilação mecânica baseou-se principalmente em achados clínicos que evidenciassem falência respiratória, como sofrimento respiratório, cianose, apnéia ou necessidade crescente de altas concentrações de oxigênio, corroborada em alguns casos por dados de gasometria arterial que evidenciem hipoxemia e hipercapnia.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam instabilidade hemodinâmica antes da admissão, cardiopatia com repercussão hemodinâmica,

insuficiência renal, ou que houvesse previsão de necessidade de ventilação mecânica por período inferior a 60 horas.

Local

Realizado entre 01 de agosto de 2005 e 31 de dezembro de 2006, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) do Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS. Esta UTIP é uma unidade de cuidados intensivos de nível terciário, com 12 leitos. O Hospital São Lucas é hospital de ensino e centro de formação de médicos pediatras intensivistas, e é localizado na cidade de Porto Alegre, estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Delineamento

Realizou-se um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e placebo-controlado. A randomização foi realizada em 3 blocos de 8. Os pacientes foram randomizados no momento do início da ventilação mecânica e da sedação e analgesia em infusão contínua para receber vasopressina na dose de 0,0005 U/kg/min ou soro fisiológico 0,9%, mantidas por 48 horas e após suspensas, mantendo a observação clínica e laboratorial por mais 12 horas. Demais aspectos do manejo dos pacientes foram definidos pela equipe assistente, incluindo necessidade de modificação de doses dos sedativos, composição e

volume das soluções de manutenção, colóides ou cristalóides administrados em *bolus* e necessidade de outras drogas para suporte hemodinâmico.

Variáveis

Os pacientes foram caracterizados através da descrição de idade (em meses), sexo, peso (em kg), estatura (em cm), superfície corporal (em m²) e doença de base responsável pela indicação da ventilação mecânica, bem como outras comorbidades. Foram registrados no início do estudo o sódio plasmático (mEq/l), pH e bicarbonato arterial (mmol/l), pressão arterial média (mmHg) e frequência cardíaca, assim como resultados de hemoculturas e pesquisas de vírus respiratórios (método imunofluorescência indireta) e a utilização de antimicrobianos nas 60 horas do período do estudo.

Foram monitorizadas as doses de drogas sedativas administradas em infusão contínua (midazolam, em mg/kg/hora, e fentanil em µg/kg/hora) utilizadas durante o período do estudo. Registrou-se o volume hídrico de manutenção e o volume hídrico total recebido incluindo expansões com cristalóides em *bolus* e colóides (em ml/kg/dia), bem como a concentração de sódio das soluções endovenosas (em mEq/l).

A principal variável de desfecho analisada foi a pressão arterial média (mmHg), medida através de manguitos adequados para o tamanho dos pacientes para aferição não invasiva, registrada a cada 2 horas. Optou-se pela

aferição de pressão através do método não invasivo devido à gravidade moderada dos pacientes incluídos. Foram analisados ainda a frequência cardíaca (bpm), registrada a cada 2 horas, a diurese horária (ml/kg/hora), registrada a cada 6 horas, o sódio plasmático (mEq/l), o pH e o bicarbonato arterial (mmol/l), aferidos a cada 24 horas. O suporte hemodinâmico com outras drogas foi aferido através de um escore descrito por Wernovski³⁰ e cols e Rosenzweig e cols,²⁴ através do cálculo: dopamina + dobutamina + (adrenalina X 100) + (noradrenalina X 100) + (milrinona X 10), todas as drogas calculadas em µg/kg/minuto. Alterações clínicas potencialmente atribuíveis ao uso da vasopressina, como sangramento digestivo ou isquemia periférica, foram observadas e relatadas.

Cálculo da Amostra

Calculou-se que, para um intervalo de confiança de 95% (erro alfa <0,05) e poder de 80% (erro beta <0,2), considerando amostra com proporção de 1:1 entre grupo de intervenção e o grupo controle, e estimando ocorrência de hipotensão em 10% nos grupo de intervenção e 70% no grupo controle, foram necessários um total de 24 pacientes estudados (12:12).³³

Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram apresentadas em proporções e comparadas usando qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis numéricas foram apresentadas em médias e comparadas através do teste t, ou medianas e comparadas através ou teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney ou Teste H de Krukall-Wallis, conforme o mais adequado.^{33,34}

As comparações entre os grupos referentes às variáveis de pressão arterial, frequência cardíaca e escore de drogas vasoativas foram realizadas por análise de variância (ANOVA).^{33,34} A análise destes parâmetros onde houve dados faltosos foi realizada utilizando o recurso estatístico *last observation carried forward*, onde se assume que a variação dos dados faltosos será semelhante à anteriormente registrada.^{35,36}

Considerações Éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS. Foram fornecidas informações aos pais ou responsáveis legais e foi obtido consentimento informado.

3.4 Resultados

Durante o período de realização do estudo foram selecionados consecutivamente 24 pacientes, os quais foram separados em dois grupos de 12 através de randomização em 3 blocos de 8. O principal diagnóstico foi bronquiolite viral aguda, verificado em 9 pacientes em cada grupo (75%). Os demais apresentavam, no grupo vasopressina, pneumonia (3 pacientes) e, no grupo controle, pneumonia (2 pacientes) e asma aguda grave (um paciente). O uso de antibióticos de forma empírica durante o período do estudo foi 58% no grupo vasopressina e 75% no grupo controle. Houve apenas 2 hemoculturas positivas, uma com leveduras, no grupo vasopressina, e uma com *Staphilococcus sp.* coagulase negativa, no grupo controle. Ambos pacientes não foram excluídos pois a clínica que indicava ventilação mecânica era altamente sugestiva de bronquiolite viral aguda e ambos possuíam vírus sincicial respiratório identificado na secreção de vias aéreas superiores. A pesquisa de vírus respiratórios revelou-se positiva em 33% dos pacientes no grupo vasopressina e 58% no grupo controle, total de 66%.

Os parâmetros basais hemodinâmicos (pressão arterial e frequência cardíaca) e laboratoriais (sódio plasmático e bicarbonato arterial) foram semelhantes entre os grupos. A Tabela 1 descreve as características basais mencionadas.

Tabela 1 - Características demográficas, hemodinâmicas e laboratoriais iniciais dos grupos vasopressina e controle.

	Grupo vasopressina		Grupo controle		P
	n = 12		n = 12		
Sexo masculino†	3	(25%)	8	(66%)	0,10
Idade (meses)‡	3,5	(1,5-8)	2	(1-8,5)	0,53
Peso (kg) £	5,9	(2,7)	6,2	(3)	0,78
Estatura (cm) £	62	(15)	62	(12)	0,9
Sup. corporal (m ²) £	0,32	(0,1)	0,33	(0,11)	0,82
Bronquiolite viral†	9	(75%)	9	(75%)	1,00
Uso de antibióticos†	7	(58)	9	(75)	0,66
PAM (mmHg) £	56,4	(18,8)	57,7	(16,3)	0,85
FC (bpm) £	143,7	(33,5)	138,7	(24,2)	0,67
Sódio plasmático (mEq/l) £	136,5	(4,5)	135,5	(5,6)	0,63
Bicarbonato arterial (mmol/l) £	20,2	(3,6)	22,9	(5,4)	0,15

† valores expressos em número absoluto (e percentagem)

‡ valores expressos em mediana (e intervalo interquartil)

£ valores expressos em médias (e desvio padrão)

As doses iniciais de sedação e analgesia foram: midazolam 0,2 mg/kg/hora e fentanil 2 µg/kg/hora, como estabelecido nos critério de inclusão, mas permitiu-se aumento ou diminuição destas doses de acordo com a necessidade de cada paciente. As doses médias recebidas efetivamente durante as 48 horas da infusão da solução em estudo assim como nas 12 horas após sua suspensão foram equivalentes, conforme demonstrado na Tabela 2.

O volume de manutenção hídrica recebido foi semelhante entre os grupos durante as 48 horas do estudo e nas 12 horas subseqüentes. O volume de cristalóides recebidos em *bolus* e o volume de colóides administrados também foram semelhantes, verificado através da comparação do volume hídrico total recebido durante as 48 horas do estudo e nas 12 horas seguintes. A quantidade de sódio ofertada na solução de manutenção hídrica foi semelhante nas 24 horas iniciais: 53 ± 18 mEq/l no grupo vasopressina e 42 ± 14 mEq/l no grupo controle ($p=0,13$). Houve diferença entre as 24 e 48 horas recebendo vasopressina ou placebo: 67 ± 17 mEq/l e 43 ± 13 mEq/l, respectivamente ($p=0,0008$). A mesma observação ocorreu nas 12 horas após a suspensão das soluções: 66 ± 15 mEq/l e 44 ± 14 mEq/l, respectivamente ($p=0,0002$). A Tabela 2 sumariza estes dados.

Tabela 2 - Sedação, volume hídrico e sódio e recebidos durante o estudo nos grupos vasopressina e controle.

		Grupo vasopressina	Grupo controle	P
Midazolam †	0-24h	0,20 (0,19 - 0,25)	0,20 (0,16 – 0,26)	0,93
	24-48h	0,20 (0,17 – 0,30)	0,20 (0,10 – 0,33)	0,72
	0-12h pós	0,24 (0,17 – 0,30)	0,15 (0,07 – 0,33)	0,84
Fentanil †	0-24h	2,00 (2,00 – 2,39)	1,75 (0,87 – 2,52)	0,22
	24-48h	2,00 (1,95 – 2,05)	1,00 (0,70 – 3,08)	0,23
	12h pós	2,00 (1,85 – 2,47)	1,00 (0 – 3,00)	0,39
VHT £	0-24h	170 (± 44)	164 (± 41)	0,73
	24-48h	149 (± 49)	143 (± 26)	0,71
	12h pós	68 (± 26)	62 (± 16)	0,47
Manutenção£	0-24h	123 (± 21)	129 (± 22)	0,56
	24-48h	123 (± 34)	133 (± 20)	0,38
	12h pós	57 (± 19)	58 (± 12)	0,97
Sódio ¥	0-24h	53 (± 18)	43 (± 15)	0,13
	24-48h	67 (± 17)	43 (± 14)	0,0008
	12h pós	66 (± 15)	44 (± 14)	0,0002

† midazolam calculado em mg/kg/hora e fentanil em µg/kg/hora, expressos em medianas (e intervalo interquartil)

£ VHT (volume hídrico total, correspondente à manutenção hídrica somada aos colóides e cristalóides em bolus) e manutenção hídrica, em ml/kg/dia, durante a infusão da solução, e ml/kg/12horas, após a suspensão as solução, expressos em médias (e desvio padrão)

¥ sódio administrado na manutenção hídrica, em mEq/l, expresso em médias (e desvio padrão)

Observou-se, em relação à pressão arterial média, que os pacientes em uso de vasopressina, quando comparados aos pacientes do grupo controle, apresentavam valores mais elevados ($72,4 \pm 12,5$ mmHg e $62,6 \pm 4,6$ mmHg,

respectivamente, $p=0,018$). Após a suspensão da solução, houve uma inversão nos valores, sendo observadas pressões mais baixas no grupo vasopressina em relação ao grupo controle ($57,8 \pm 13,9$ mmHg e $69,5 \pm 8,9$ mmHg, respectivamente, $p=0,024$). Na Figura 1 é demonstrada a evolução da pressão arterial durante nas 48 horas durante a infusão da solução e nas 12 horas após a suspensão da mesma. Neste gráfico observa-se que, após a suspensão da vasopressina, ocorreu uma queda de mais de 15 mmHg na pressão arterial média. Neste momento, verificou-se que, em 7 pacientes, foi necessário aumentar o suporte hemodinâmico através de drogas ou líquidos: 3 pacientes necessitaram iniciar com noradrenalina ou adrenalina, sendo que 2 destes também receberam expansões com soro fisiológico; 2 pacientes precisaram aumentar a dose de noradrenalina que vinham recebendo; 2 estabilizaram com expansões volumétricas. Cinco pacientes não necessitaram reajuste de drogas ou expansões. Entre estes, dois já estavam recebendo drogas vasoativas.

Em ambos os grupos houve necessidade de administração de outras drogas para suporte hemodinâmico. Na Figura 2 é mostrada a evolução temporal da necessidade deste suporte, através do escore previamente descrito. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,43$). Também não houve diferença quando comparado, dentro do grupo vasopressina, o período durante a infusão da solução com o período após a suspensão de mesma ($p=0,22$), embora tenha sido observada a necessidade de aumento de suporte com outras drogas em alguns pacientes, como descrito anteriormente.

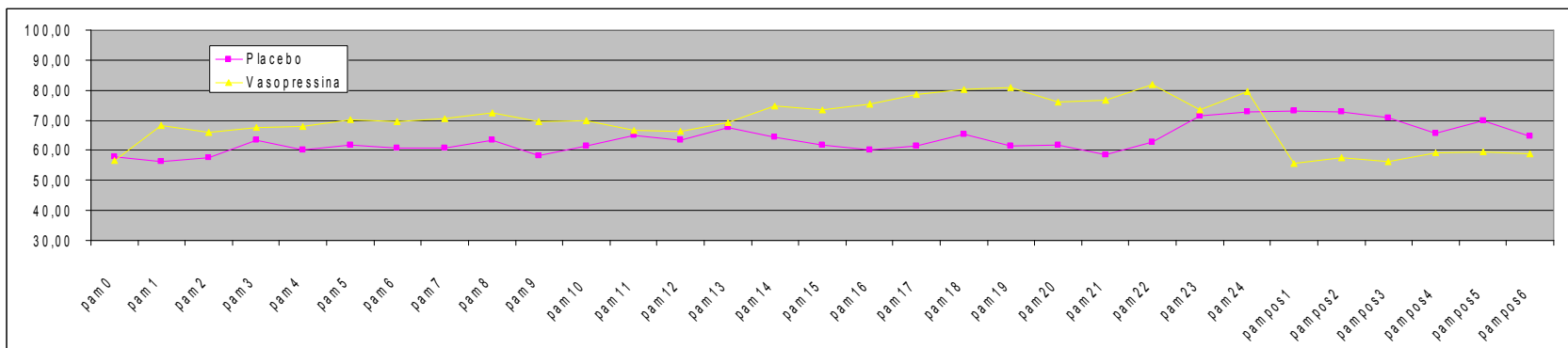


Figura 1 - Gráfico da evolução da Pressão Arterial Média durante as 48 horas recebendo vasopressina ou placebo e as 12 horas subseqüentes

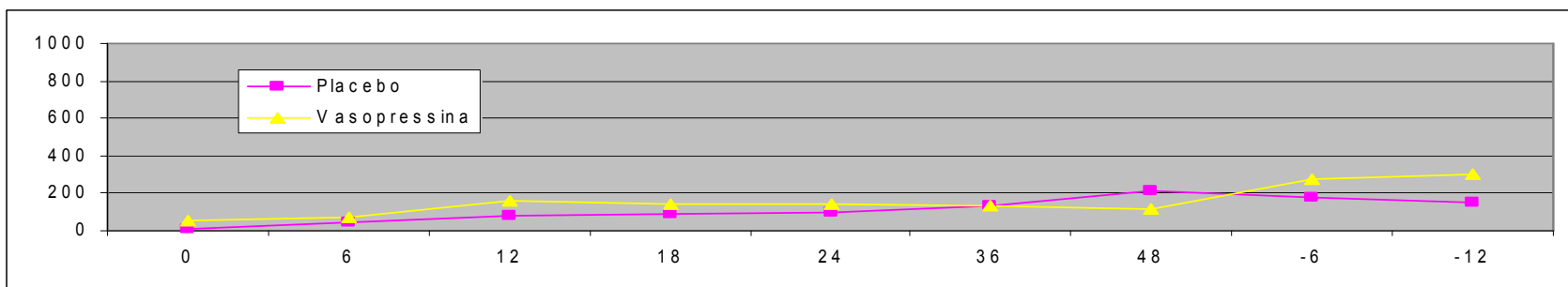


Figura 2 - Necessidade do uso de drogas vasopressoras, expresso pelo escore de drogas, durante as 48 horas recebendo vasopressina ou placebo e as 12 horas subseqüentes

Houve diferença na oscilação da frequência cardíaca na comparação entre os grupos durante a infusão da solução, sendo menor nos pacientes que receberam vasopressina: $134 \pm 4,1$ bpm, quando ao grupo controle: $148 \pm 8,7$ bpm ($p < 0,0001$). Após a suspensão da vasopressina, os valores foram semelhantes entre os grupos: $143 \pm 2,2$ bpm e $138 \pm 5,5$ bpm ($p = 0,07$).

Não foram observados efeitos isquêmicos no trato gastrointestinal ou diminuição da perfusão periférica demonstráveis clinicamente nos pacientes que receberam vasopressina. Não houve diferença entre os grupos em relação ao bicarbonato arterial quando comparado durante a infusão da solução: $20,9 \pm 5,6$ mmol/l no grupo vasopressina e $22,3 \pm 4,3$ mmol/l no grupo controle ($p = 0,51$), ou após a suspensão da infusão: $21,4 \pm 4,4$ mmol/l e $24,3 \pm 4,3$ mmol/l, respectivamente ($p = 0,14$). Também não houve diferença quando comparado o bicarbonato arterial durante e após a infusão da solução dentro do grupo vasopressina: $20,9 \pm 5,6$ mmol/l e $21,4 \pm 4,4$ mmol/l ($p = 0,83$).

Em relação aos efeitos adversos, foi verificado no grupo vasopressina a ocorrência de hiponatremia em 8 pacientes (66%), enquanto no grupo controle houve apenas 1 caso (8%). O sódio plasmático basal era $136,5 \pm 4,5$ no grupo vasopressina e $135,5 \pm 5,6$ no grupo controle ($p = 0,63$). Ao final da administração da solução, esses valores eram $127,2 \pm 9,38$ e $137,4 \pm 5,09$ mEq/l, respectivamente, diferença considerada significativa ($p = 0,003$). (Tabela 3). Todos tiveram seu sódio plasmático corrigido, utilizando reposição com solução de cloreto de sódio 3% conforme necessário e, até a alta hospitalar,

não foi verificado qualquer repercussão clínica significativa decorrente de hiponatremia.

Em relação à diurese, foram observados valores semelhantes durante a infusão da solução: $2,94 \pm 1,76$ ml/kg/hora no grupo vasopressina e $3,86 \pm 1,09$ ml/kg/hora no grupo controle ($p=0,135$). Entretanto, 5 pacientes no grupo vasopressina (42%) apresentaram oligúria e receberam diuréticos, enquanto não houve oligúria em nenhum paciente no grupo controle. Houve aumento significativo da diurese após a suspensão da vasopressina: $6,82 \pm 3,13$ ml/kg/hora, quando comparado à diurese durante a administração da vasopressina: $2,94 \pm 1,76$ ml/kg/hora ($p= 0,003$), e quando comparada ao grupo controle: $3,78 \pm 1,27$ ($p=0,005$) (Tabela 3).

Em ambos os grupos não foram observados sinais de hemorragia digestiva ou isquemia periférica.

Tabela 3 – Comparação entre sódio plasmático e diurese durante as 48 horas recebendo vasopressina ou placebo e nas 12 horas subseqüentes

	Sódio plasmático ¥			Diurese £		
	Grupo vasopressina n=12	Grupo controle n=12	p	Grupo vasopressina n=12	Grupo controle n=12	p
Inicial	136,5 (± 4,5)	135,5 (± 5,6)	0,63	-	-	-
24 horas	130,6 (± 9,1)	137,4 (± 5)	0,028	3 (± 2,7)	3,8 (± 0,7)	0,36
48 horas	127,2 (± 9,4)	137,4 (± 5)	0,003	2,9 (± 1,4)	4,0 (± 1,6)	0,08
12 horas pós	140,8 (± 6,3)	140,2 (± 3,6)	0,78	6,8 (± 3,1)	3,8 (± 1,3)	0,005

¥ Sódio plasmático em mEq/l, expresso em média (e desvio padrão)

£ diurese em ml/kg/hora, expresso em média (e desvio padrão)

3.5 Discussão

Este é o primeiro ensaio clínico utilizando vasopressina para estabilização hemodinâmica em pediatria. O objetivo principal deste estudo foi avaliar os efeitos da vasopressina em crianças criticamente enfermas, necessitando ventilação mecânica e mantidas sob sedação e analgesia contínuas. Esses pacientes freqüentemente precisam de suporte hemodinâmico com drogas vasoativas, devido à depressão do sistema nervoso autônomo e conseqüente vasodilatação com hipotensão arterial.

Neste contexto, afirma-se que a vasopressina é eficaz como droga vasopressora, pois manteve a pressão arterial média mais elevada no grupo tratado com a mesma, quando comparada ao grupo controle, e foi observada diminuição da pressão arterial média quando a droga foi suspensa. A freqüência cardíaca mostrou-se mais alta no grupo controle durante o período do estudo. Estas comparações apresentaram diferenças com significância estatística. Os resultados descritos podem ser comparados a outros estudos realizados com vasopressina em crianças em diversas situações clínicas descritas na literatura.^{26,27,28,29,30} Embora tenha sido observada clinicamente necessidade de reajuste de drogas vasoativas ou expansões volumétricas no momento da suspensão da vasopressina em 60% dos pacientes, não houve poder estatístico neste trabalho para demonstrar diferença significativa.

Os indivíduos incluídos, embora de número reduzido, eram muito semelhantes entre si e foram randomizados de modo a formar dois grupos equivalentes quando comparados através de suas características demográficas, parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos. Houve diferença apenas no sódio recebido nas soluções de manutenção administradas após as primeiras 24 horas do estudo, que pode refletir a conduta da equipe assistente tentando ajustar as infusões de acordo com os primeiros resultados aferidos do sódio plasmático, sendo esta conduta não controlada pelos pesquisadores. Esta diferença não invalida os resultados referentes à natremia dos pacientes que receberam vasopressina, pois foi o grupo que apresentou sódio sérico mais baixo, mesmo tendo recebido aportes maiores deste eletrólito nas soluções de manutenção.

Os critérios de inclusão basearam-se fundamentalmente em observações clínicas, mas pode-se afirmar que pacientes com choque séptico ou cardiogênico não foram incluídos. Os dois pacientes que apresentaram hemoculturas positivas (*Staphilococcus sp.* coagulase negativa e leveduras, possíveis germes contaminantes) também apresentavam pesquisa de vírus respiratório positiva.

Foi observada ocorrência de hiponatremia no grupo que recebeu vasopressina. Também foi verificado que alguns pacientes apresentaram oligúria durante a infusão da vasopressina, seguido por aumento significativo da diurese após a suspensão da droga. Estes achados não foram descritos anteriormente. Há alguns estudos sobre a utilização de desmopressina

(DDAVP) em caráter ambulatorial para tratamento de noctúria em crianças, que relatam ocorrência de hiponatremia.³⁷ Também há trabalhos associando uso de soluções hipotônicas como principal causa de hiponatremia em crianças hospitalizadas.^{38,39} Entretanto, nos estudos sobre choque isto é pouco explorado. Os quais são na maioria retrospectivos e poucos incluíram grupo controle, desta forma podem não ter detectado este fato.

Outra diferença que merece menção é que tais estudos utilizaram a vasopressina tardiamente, em pacientes com choque refratário.^{26,27,28,29,30} Está descrito que a vasopressina pode apresentar níveis elevados nas fases iniciais do choque, caindo a níveis inadequados em média após 36 horas.^{13,14,15,16} Também é de conhecimento que pacientes hipovolêmicos apresentam aumento da vasopressina endógena, porém ocorre uma regulação nos osmorreceptores, de modo a preservar a regulação da tonicidade plasmática mesmo com níveis elevados de vasopressina.¹¹ Sugere-se que, embora apresente efeito vasopressor já nas horas iniciais do choque, o uso precoce da vasopressina pode estar associado à diminuição de diurese e à hiponatremia.

Este e outros trabalhos^{2,19,20,21,24,26,28,29,31,40,41,42} sugerem que a maior importância clínica da vasopressina seja no choque refratário à reposição volêmica e às drogas vasoativas comumente utilizadas. Neste contexto, é citada como opção pela força-tarefa do American College of Critical Care Medicine de 2001,² com sua indicação ampliada em 2007, com a revisão das recomendações, onde é sugerido que o débito cardíaco seja monitorizado e que se associe uma terapia inotrópica adicional como adrenalina ou dobutamina

(Joseph A. Carcillo; 2007, comunicação pessoal). Portanto, atualmente, considera-se que a vasopressina tem uma importante função no tratamento do choque e é eficaz no aumento da pressão arterial, porém deve ser utilizada com cuidado, monitorizando-se débito cardíaco, diurese e natremia, em especial quando administrada por período maior de 24 horas.

Como já descrito e comentado anteriormente, a vasopressina pode ter seu nível plasmático inadequadamente baixo nos pacientes com choque,^{13,15,16} e a sua reposição de forma exógena atua em sinergia com as demais drogas utilizadas, melhorando os resultados na restauração das funções orgânicas comprometidas.^{19,20,21,24,26,28,29,31} Assim, pode-se especular que a vasopressina é uma droga importante no tratamento do choque refratário, devendo seu papel ser melhor estudado como reposição neuro-endócrina no choque, ao lado de corticosteróides^{43,44} e insulina.^{45,46,47}

3.6 Conclusão

Os resultados obtidos nesse estudo permitem concluir que a vasopressina é eficaz na manutenção da pressão arterial média e induz menos taquicardia em crianças em crianças em ventilação mecânica com choque com vasodilatação secundário ao uso de medicações sedativas e analgésicas de forma contínua. Entretanto, não foi possível comprovar a redução da necessidade de suporte hemodinâmico com outras drogas vasoativas.

Ocorreu hiponatremia com maior frequência nos pacientes que receberam vasopressina e poliúria quando a mesma foi suspensa, sendo recomendado controle rigoroso da diurese e do sódio plasmático.

3.7 Referências

1. Piva JP, Garcia PC. Medicina Intensiva em Pediatria. Rio de Janeiro: Revinter; 2003 . 255p.
 2. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med. 2002;30:1365-78.
 3. Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. Physiol Rev. 1983;63:1243-80.
 4. Leng G, Brown CH, Russel JA. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. Prog Neurobiol 1999;57:625-55.
 5. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vassopressin and cardiovascular system part 2 – clinical physiology. Crit Care. 2004;8:15-23.
 6. Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2- vasopressinergic receptors. Am J Physiol. 1988;255(2 Pt 2):H261-5.
 7. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. Chest. 2001;120:989-1002.
-

8. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Clinical review: vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care*. 2005;9:212-22.
 9. Barret LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35:33-40.
 10. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345:588-95.
 11. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:1276-91.
 12. Dyke PC 2nd, Tobias JD. Vasopressin: applications in clinical practice. *J Intensive Care Med*. 2004;19:220-8.
 13. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gadjos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31:1752-8.
 14. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30:497-500.
 15. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr., Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 1997;95:1122-5.
-

-
16. Sutherland AM, Gordon AC, Russell JA. Are vasopressin levels increased or decreased in septic shock? *Cri Care Med.* 2006;34:542-3.
 17. Argenziano A, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:973-80.
 18. Argenziano A, Chen JM, Cullinane S, Choudhri AF, Rose EA, Smith CR, et al. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:814-7.
 19. Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA 3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29:487-93.
 20. Patel BM, Chittock DR, Russel JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term infusion of vasopressin during severe septic shock. *Anesthesiology.* 2002;96:576-82.
 21. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation.* 2003;107:2313-9.
 22. Dünser MW, Hasibeder WR, Wenzel V, Schwarz S, Ulmer H, Knotzer H, et al. Endocrinologic response to vasopressin infusion in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1266-71.
-

-
23. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:2646-50.
 24. Luckner G, Dünser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2659-66.
 25. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006;32:1782-9.
 26. Rosenzweig EB, Starc TJ, Chen JM, Cullinane SB, Timchak DM, Gersony WM, et al. Intravenous arginine-vasopressin in children with vasodilatory shock after cardiac surgery. *Circulation.* 1999;100(19 Suppl):II182-6.
 27. Katz K, Lawler J, Wax J, O'Connor R, Nadkarni V. Vasopressin pressor effects in critically ill children during evaluation for brain death and organ recovery. *Resuscitation.* 2000;47:33-40.
 28. Liedel JL, Meadow W, Nachman J, Koogler T, Kahana MD. Use of vasopressin in refractory hypotension in children with vasodilatory shock: five cases and a review of the literature. *Pediatr Crit Care Med.* 2002;3:15-8.
-

-
29. Masutani S, Senzaki H, Ishido H, Taketazu M, Matsunaga T, Kobayashi T, et al. Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int.* 2005;47:132-6.
 30. Meyer S, Löffler G, Polcher T, Gottschling S, Gortner L. Vasopressin in catecholamine-resistant septic and cardiogenic shock in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006;95:1309-12.
 31. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S36-45.
 32. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation*. 1995; 92: 2226-2235.
 33. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed; 2003 . 255p.
 34. Wagner MB, Motta VT, Dornelles CC. *SPSS passo a passo: Statistical Package for the Social Sciences*. Caxias do Sul: EDUCS, 2004.
 35. *Analysis of Longitudinal Data - Oxford Statistical Science Series*. Diggle PJ, Heagerty P, Liang K, Zeger SL. Ed. Oxford Univ Press USA, second edition. 2002. pg 287.
 36. *Handbook of Epidemiology*. Ahrens W, Pigeot I. Ed. Springer Verlag. 2005. pg 781.
-

-
37. Toumba M, Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin analogue treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(3):197-201.
 38. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics.* 2003; 111 (2): 227-230.
 39. Choong K, Bohn D. Manutenção parenteral de líquidos na criança agudamente doente. *J Pediatr.* 2007; 83(7): s3.
 40. Baldasso E, Garcia PC, Piva JP, Einloft PR. Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da infusão de vasopressina em crianças com choque. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83 (5 Suppl): S137-145.
 41. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP, Baldasso E. Authors' reply. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:389-90.
 42. Garcia PC, Baldasso E, Piva J, Branco RG, Lisboa B, Almeida CL, et al. Use of low dose vasopressin in children requiring mechanical ventilation. Abstracts of the 5th World Congress on Pediatric Critical Care, June 24-28, 2007, Geneva, Switzerland. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:A2-364.
 43. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2004;329:480.
 44. Casartelli CH, Garcia PC, Branco RG, Piva JP, Einloft PR, Tasker RC. Adrenal response in children with septic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33:1609-13.
-

45. Baldasso E, Garcia PC, Piva JP, Branco R. Hiperglicemia e uso da insulina na criança criticamente enferma. *Scientia Medica*. 2006; 16: 73-8.
46. Branco R, Tasker RC, Garcia PC, Piva JP, Xavier LD. Controle glicêmico e terapia insulínica em sepse e doença crítica. 2007; 83(8): s128
47. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 2;354:449-61.
-

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesse estudo permitem as seguintes conclusões em relação ao uso da vasopressina:

- a vasopressina é eficaz na manutenção da pressão arterial média e induz menos taquicardia em crianças em ventilação mecânica com choque com vasodilatação secundário ao uso de medicações sedativas e analgésicas de forma contínua;

- não foi possível comprovar estatisticamente a redução da necessidade de suporte hemodinâmico com outras drogas vasoativas, através da administração precoce de vasopressina;

- ocorreu hiponatremia com maior frequência e com significância estatística nos pacientes que receberam vasopressina;

- não houve diferença estatisticamente significativa em relação à diurese durante a infusão da vasopressina, mas observou-se poliúria quando a mesma foi suspensa.

ANEXOS

Anexo 1- Protocolo para Coleta de Dados

Código: _____

Nome: _____ **Prontuário:** _____

Início Protocolo: __/__/__ __:__ **Término Protocolo:** __/__/__ __:__

Idade: __ **Data Nascimento:** __/__/__ **Peso:** _____ **Estatura:** ____ **SC:** ____

Diagnóstico: _____

HMC: _____ (com data)

Pesquisa de vírus respiratórios: _____

Vasopressina: _____

Dopamina: _____

Noradrenalina: _____

Outra droga: _____

Eventos Adversos:

Laboratório:

	Entrada	24 horas	48 horas	24 horas apos
Na				
Lactato				
GA				

	Pos	50h	52h	54h	56h	58h	60h						
Sol.estudo													
Dopa													
PAM													
PAS													
PAD													
FC													
Diurese													
Midazolam													
Fentanil													

Sedação Extra:

Para intubação: _____

0-6h: _____

6-12 h: _____

12-18h: _____

18-24h: _____

24-30h: _____

30-36h: _____

36-42h: _____

42-48h: _____

Após suspensão:

0-6h: _____

6-12 h: _____

Volume recebido e push:

0-6h: _____

6-12 h: _____

12-18h: _____

18-24h: _____

24-30h: _____

30-36h: _____

36-42h: _____

42-48h: _____

Após suspensão:

0-6h: _____

6-12 h: _____

Anexo 2 - Cálculo da Diluição das Soluções de Vasopressina**Solução de vasopressina (0,0005 UI/kg/min):**

Apresentação de vasopressina: ampola com 20 UI em 1 ml.

Diluir 0,5 ml da vasopressina em 9,5 ml de AD (1 UI/ml) - esta solução será armazenada por no máximo 48 horas. O restante da ampola poderá ser aproveitada por no máximo 1 semana.

Administrar em bomba de infusão na velocidade de 1 ml/hora.

Solução placebo:

Soro fisiológico 0,9% em bomba de infusão na velocidade de 1 ml/hora.

Tabela para preparo da solução de vasopressina, conforme peso do paciente:

Peso	Vasopressina (1 UI/ml)	Soro fisiológico
2,5 kg	1,8 ml	22,8 ml
3 kg	2,2 ml	21,8 ml
3,5 kg	2,5 ml	21,5 ml
4 kg	2,9 ml	21,1 ml
4,5 kg	3,3 ml	20,7 ml
5 kg	3,6 ml	20,4 ml
5,5 kg	4 ml	20 ml
6 kg	4,3 ml	19,7 ml
6,5 kg	4,7 ml	19,3 ml
7 kg	5 ml	19 ml
7,5 kg	5,4 ml	18,6 ml
8 kg	5,7 ml	18,3 ml
8,5 kg	6,1 ml	17,9 ml
9 kg	6,5 ml	17,5 ml
9,5 kg	6,8 ml	17,2 ml
10 kg	7,2 ml	16,8 ml
10,5 kg	7,5 ml	16,5 ml
11 kg	7,9 ml	16,1 ml
11,5 kg	8,3 ml	15,7 ml
12 kg	8,6 ml	15,4 ml
12,5 kg	9 ml	15 ml
13 kg	9,3 ml	14,7 ml
13,5 kg	9,7 ml	14,3 ml
14 kg	10 ml	14 ml
14,5 kg	10,4 ml	13,6 ml
15 kg	10,8 ml	13,2 ml
15,5 kg	11,1 ml	12,9 ml
16 kg	11,5 ml	12,5 ml
16,5 kg	11,9 ml	12,1 ml
17 kg	12,2 ml	11,7 ml
17,5 kg	12,6 ml	11,4 ml
18 kg	12,9 ml	11,1 ml
18,5 kg	13,3 ml	10,7 ml
19 kg	13,7 ml	10,3 ml
19,5 kg	14 ml	10 ml
20 kg	14,4 ml	9,6 ml
20,5 kg	14,7 ml	9,3 ml
21 kg	15 ml	9 ml
21,5 kg	15,5 ml	8,5 ml
22 kg	15,8 ml	8,2 ml

Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido***Pesquisa:*****Uso de Doses Baixas de Vasopressina
em Crianças em Ventilação Mecânica**

O seu filho, devido à doença pulmonar, necessitou ser intubado e submetido à ventilação mecânica. Muitas vezes, os pacientes nesta situação apresentam uma queda importante na pressão do sangue, causada pelos medicamentos usados para possibilitar o tratamento e para manter a criança confortável no aparelho. Frequentemente é preciso usar outras medicações para normalizar a pressão do sangue. O objetivo deste trabalho é analisar o efeito de um medicamento chamado vasopressina, que já existe há vários anos, e que agora está iniciando o uso para normalizar a pressão em crianças gravemente doentes. Para realizar este estudo, seu filho poderá receber este medicamento através de um acesso venoso, juntamente com os demais medicamentos que irá precisar. Este medicamento será usado para evitar que a criança apresente pressão baixa. Pode ter como risco alteração da frequência do batimento do coração ou aumento da pressão. Os efeitos do medicamento serão avaliados pelos aparelhos de monitorização e exames que são feitos de forma habitual nos pacientes nessa situação. Qualquer efeito diferente do esperado implicará na suspensão do medicamento. O autor do trabalho, não presta atendimento direto ao seu filho e não interferirá em outros aspectos do tratamento em qualquer momento. A não concordância em participar deste estudo não irá alterar, de nenhuma forma, o tratamento estabelecido.

Eu,, responsável pelo menor, fui informado dos objetivos deste estudo de maneira clara, detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A Dra. Elisa Baldasso, pesquisadora responsável,

certificou-me de que todos os dados desta pesquisa referentes ao meu filho serão confidenciais, bem como o tratamento nos demais aspectos não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação da pesquisa, em face destas informações. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar a Dra. Elisa Baldasso, no telefone 99186327. Para questionamento sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso fui prejudicado pela minha participação, posso chamar o Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia, médico e professor do Hospital São Lucas da PUC. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Data, Nome e Assinatura do Responsável

Data, Nome e Assinatura do Pesquisador

Este formulário foi lido para o responsável pelo paciente na presente data pelo pesquisador acima citado enquanto eu estive presente.

Data, Nome e Assinatura da Testemunha
