

Vasodilatadores

Carlos Alberto de Souza Martins, TSA¹

Martins CAS - Vasodilators

Key Words: ANESTHETIC TECHNIQUES: deliberate hypotension; COMPLICATIONS: hypertension, hypotension; PHARMACOLOGY: vasodilators

Há momentos em que se faz necessário uma redução dos níveis tensionais em determinados procedimentos anestésicos. Outras vezes, o anestesiológico se depara com crises hipertensivas que necessitam de pronta remoção ou ainda, nos pacientes valvulopatias com regurgitação, pode ser necessário facilitar a ejeção sistólica do ventrículo esquerdo pela diminuição da impedância vascular.

Agindo na resistência periférica e/ou no retorno venoso, as drogas vasodilatadores, em última análise, melhoram a performance cardíaca pela diminuição do consumo de O₂ durante o trabalho cardíaco, ou seja, induzem uma melhora da eficiência do órgão - maior trabalho x menor consumo de O₂.

I- DROGAS

I.1- Nitroprussiato de Sódio

Essa substância é conhecida desde 1850, tendo sido descritos os seus efeitos hipotensivos no homem em 1929. Mas sua utilidade na terapêutica imediata das síndromes hipertensivas só foi estabelecida por volta de 1950. Em 1980, Kaplan¹ mostrou sua eficácia como vasodilatador em cirurgia cardíaca. Vários investigadores tem mostrado ser uma droga eficaz em melhorar a performance cardíaca em pacientes com falência ventricular esquerda.

- Farmacodinâmica: A molécula do nitroprussiato de sódio contém o íon ferroso, o qual se liga

a grupamentos sulfidrílicos existentes nos eritrócitos (hemoglobina) e em outros tecidos, liberando óxido nítrico². O óxido nítrico é um composto instável, que causa vasodilatação e inibe a agregação plaquetária, devido a ativação da guanilato ciclase existente no músculo liso vascular e plaquetas. A guanilato ciclase age sobre o GMP dando origem ao GMP cíclico (guanosina 3';5' - monofosfato cíclico). O aumento desse nucleotídeo cíclico, intracelular, estimula uma quinase protéica dependente de GMP cíclico. Esse enzima desfosforila a cadeia leve de miosina. Essa cadeia desfosforilada relaxa o músculo liso. Acredita-se que o óxido nítrico seja na verdade o fator relaxante derivado do endotélio produzido pela célula endotelial em resposta a agentes vasoativos e/ou estímulos físicos³.

- Farmacocinética: O nitroprussiato de sódio é utilizado por via endovenosa e ao abrigo da luz para evitar sua decomposição e liberação de cianeto. O início da ação é rápido (30 segundos), o pico de efeito ocorre em 2 minutos e desaparece 3 minutos após a parada da infusão. Essa substância é reduzida ao reagir através de seu íon ferroso com grupos sulfidrílicos existentes na parede dos vasos e nos eritrócitos, e dá origem a um radical nitroprussiato. Esse radical é muito instável e dissocia-se liberando íons cianeto e óxido nítrico.

O cianeto é metabolizado pela rodanase hepática, dando origem ao tiocianato, que é eliminado pelos rins. A meia-vida de eliminação do tiocianato é de 3 dias em pacientes com função renal normal. Concentrações plasmáticas de tiocianato superiores a 10 mg.dl⁻¹ estão associadas à fraqueza muscular, náuseas e confusão mental. Elevadas concentrações por tempo prolongado inibem a captação do iodeto pela tireóide, resultando em hipotireoidismo.

¹ Professor Adjunto de Farmacologia da UFMA, Anestesiologista da Clínica S. Marcos - São Luiz - MA

Correspondência para Carlos Alberto de Souza Martins
Av Grande Oriente Qd 36 - C.27 - Renascença
65075-180 São Luís - MA

- Efeitos Farmacológicos

- 1) Sistema Cardiovascular: O relaxamento do músculo liso de artérias e veias faz com que haja uma redução no retorno venoso e na impedância arterial. O organismo responde a essa queda da resistência periférica de maneira reflexa, via barorreceptores, com taquicardia e aumento da contratilidade miocárdica. Em pacientes com função ventricular esquerda normal, a diminuição do retorno venoso afeta mais o débito cardíaco do que a redução da impedância (resistência pulsátil) e o resultado é uma queda do débito cardíaco. Nos pacientes com dilatação ventricular esquerda e função ejetora comprometida observa-se elevação do débito cardíaco em resposta a diminuição do retorno venoso e da impedância arterial. A redução na pressão arterial, induzida pelo nitroprussiato, pode resultar em diminuição da função renal⁵. A liberação de renina é aumentada e pode provocar um efeito rebote na pressão arterial quando o nitroprussiato for suspenso⁶. No infarto do miocárdio o uso de nitroprussiato pode aumentar a área lesada. Há autores⁷ que acreditam no desvio de sangue das áreas isquêmicas para áreas com perfusão mantida em decorrência da dilatação provocada pelo nitroprussiato. Esse "roubo" dar-se-ia em função de que nas áreas isquêmicas, devido a aterosclerose, a reserva da microcirculação estaria sendo toda utilizada com dilatação de arteríolas terminais e esfíncteres pré-capilares. A ação dilatadora não é possível no vaso doente, mas sim no vaso sã. Sendo assim, o nitroprussiato não melhora a nutrição nas áreas isquêmicas e facilita, pela queda da resistência, a redistribuição de sangue a partir das áreas doentes (isquêmicas), aumentando sua extensão. Adicionalmente, a redução da pressão diastólica diminui o fluxo coronariano.
- 2) Pressão Intracraniana: Em pacientes com complacência cerebral diminuída, o nitroprussiato de sódio pode provocar elevação da pressão intracraniana⁸, devido ao efeito vasodilatador direto que aumenta o fluxo sanguíneo e o volume de sangue cerebral. Em relação à pressão intracraniana há, uma elevação concomitante à queda da pressão arterial, possivelmente devida a incapacidade da circulação cerebral de autorregular o fluxo sanguíneo em resposta à rápida queda da

pressão arterial⁹.

- 3) Alteração na Pressão Arterial de Oxigênio: É observada uma redução na pressão arterial de oxigênio durante a infusão de nitroprussiato de sódio, provavelmente pela interferência com a resposta vasoconstritora à hipoxia¹⁰, um mecanismo normal que o organismo lança mão, como forma de evitar o aumento do *shunt* pulmonar. Em pacientes com função pulmonar normal, a hipotensão induzida pelo nitroprussiato aumenta o *shunt* em maior grau do que naqueles portadores de doenças pulmonares obstrutiva crônica.
- 4) Agregação Plaquetária: Ocorre uma diminuição da agregação plaquetária em resposta a infusão de nitroprussiato de sódio em dose maior do que $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ com aumento do tempo de sangramento.

- Efeitos Adversos

- 1) Toxicidade pelo Cianeto: O cianeto é um produto de degradação do nitroprussiato e se forma, portanto, em quantidade proporcionais a entrada do composto original no organismo. Pode ocorrer acumulação de cianeto quando a velocidade de infusão ultrapassa $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. O cianeto livre é convertido a tiocianato pelo rodanase hepática, na dependência de doadores de enxofre (S^{2-}) para a enzima. O aminoácido cisteína é o principal fornecedor endógeno de tiossulfato para esta reação. O passo limitante no metabolismo do cianeto é a disponibilidade desse substrato (tiossulfato), tanto que a administração concomitante de tiossulfato pode prevenir o acúmulo de cianeto. O cianeto livre liga-se a citocromo-oxidase, quebrando a cadeia de transporte de elétrons, interferindo com a capacidade dos tecidos de utilizar o oxigênio, e com a formação de ATP. O aparecimento de taquifilaxia, associada a acidose metabólica e elevação da PvO_2 , deve levar à suspeita de intoxicação pelo cianeto. O uso de tiossulfato de sódio na dose de $150 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, por via endovenosa e a suspensão do nitroprussiato é o principal tratamento¹¹. A administração lenta de nitrato de sódio, $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, tem sido sugerida como terapêutica adicional nos casos graves. O nitrato de sódio converte a hemoglobina em metahemoglobina e esta reage com o cianeto formando cianometahemoglobina.

- 2) Uso Clínico: Na indução de hipotensão transoperatória e no tratamento das emergências hipertensivas. Nas situações em que se deseja uma redução rápida na pré-carga e/ou pós-carga.
- 3) Dose: A dose máxima aceitável em infusão contínua é de $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ durante 1 a 3 horas. Na indução de hipotensão transoperatória as doses são bem menores, na média de 0,5 a $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Os anestésicos voláteis que deprimem a sensibilidade dos barorreceptores potencializam o efeito hipotensivo induzido pelo nitroprussiato de sódio¹².

I.2 - Nitroglicerina

É um nitrato orgânico usado há muito tempo para prevenir ou aliviar ataques anginosos. Em doses baixas age preferencialmente em vasos de capacitância venosa.

- Farmacodinâmica: A semelhança do nitroprussiato e demais nitritos e nitratos, a nitroglicerina no organismo dá origem ao óxido nítrico e ativa a guanilatociclase. O resultado final é um relaxamento do músculo liso. Existe uma aparente sensibilidade dos diferentes leitos vasculares aos nitrovasodilatadores, refletindo, ao que parece, diferenças na biodisponibilidade e na capacidade de gerar óxido nítrico dos diferentes compostos.
- Farmacocinética: A nitroglicerina pode ser usada por via sub-lingual, oral, transdérmica, inalatória e endovenosa. O pico de concentração plasmática após o uso da via sub-lingual é de 4 minutos. A meia-vida é de 1,5 minuto. É metabolizada no fígado por ação do enzima glutathion-reductase de nitratos orgânicos sendo o metabólito dez vezes menos potente do que a droga original. Pode ocorrer a formação de metahemoglobina devido ao nitrato oriundo do metabolismo da droga, que é capaz de oxidar o íon ferroso da hemoglobina.
- Efeitos Cardiovasculares: Em dose de até $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (via EV) ocorre venodilatação preferencial, com diminuição do retorno venoso, redução das pressões diastólicas finais de ventrículos esquerdo e direito e queda do débito cardíaco. Uma diminuição excessiva da pressão diastólica pode reduzir o fluxo coronariano; pode provocar resposta reflexa simpática, via barorreceptores, com taquicardia e aumento da contratilidade miocárdica. A resistência vascular pulmonar é reduzida. A nitroglicerina aumenta o fluxo para áreas subendocárdicas isquêmicas.
- Efeitos na Angina Pectoris: Muito embora as coronárias sejam dilatadas, não parece ser o aumento do fluxo o responsável pela melhora do ataque de angina pectoris, salvo nos casos de espasmo coronariano. Acredita-se que o efeito vasodilatador venoso preferencial, aumentando a capacitância venosa, reduzindo o retorno venoso, a pressão diastólica final de ventrículo e a pré-carga, associado à diminuição da pós-carga devida a diminuição da resistência periférica, reduzam o trabalho do coração e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Adicionalmente ocorreria uma melhora da perfusão subendocárdica como resultado da pré-carga reduzida e consequentemente, aumento da gradiente de pressão através da parede ventricular.
- Efeitos Adversos: Cefaléia severa, hipotensão postural.
- Uso Clínico: São usados na insuficiência cardíaca congestiva, na angina pectoris, na hipotensão induzidas nas crises hipertensivas e na hipertensão pulmonar.
- Dose: A vasodilatação ocorre em doses de $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

II.3 - Hidralazina

É um relaxante direto do músculo liso arterial. Esse efeito depende da produção pelo endotélio do fator relaxante (óxido nítrico), sendo portanto comum ao dos nítricos e nitratos. Adicionalmente, esse composto parece causar hiperpolarização e interferir com a mobilização de Ca^{++} . Devido à ação predominante arteriolar, provoca taquicardia reflexa via barorreceptores e por ação no terminal nervoso adrenérgico liberando norepinefrina.

O uso prolongado leva a retenção de Na^+ e água em resposta a elevação dos níveis de renina.

Usada por via oral e/ou parenteral, 90% liga-se às proteínas plasmáticas, é metabolizada por acetilação, hidroxilação e por conjugação com o ácido glicurônico. Tem meia-vida curta (1,5 a 2 horas) e o pico de concentração plasmática ocorre 30 a 120 minutos após a ingestão.

Não é incomum o aparecimento de hipotensão mantida por 12 horas.

- Efeitos Adversos: Reação imunológicas como: a síndrome lupiforme, anemia hemolítica, vas-

culite e glomerulonefrite; ocorre na dependência de dose, sexo, raça e duração do tratamento.

- Uso Clínico: Hoje parece restrito a hipertensão induzida pela gravidez.
- Dose: 75 a 200 mg - via oral. 15 a 30 mg/hora em gotejamento.

II.4 - Diazóxido

É um composto relacionado aos diuréticos tiazídicos usado no tratamento de crises hipertensivas.

Liga-se às proteínas plasmáticas. O pico de concentração plasmática ocorre 3 a 5 minutos após a injeção. A meia-vida plasmática é de 30 horas. Atua predominantemente nas arteríolas, reduzindo a resistência periférica.

- Efeitos Adversos: Retenção de Na⁺ e água, relaxamento uterino, hiperglicemia, que ocorre 4 a 5 horas após a injeção endovenosa, liberação de catecolaminas e coma hiperosmolar.
- Uso Clínico: Crises hipertensivas, principalmente em pacientes com glomerulonefrite.
- Dose: 1,0 a 3,0 mg.kg⁻¹ em injeção lenta diminuem a pressão sistólica e diastólica dentro de 1 a 2 minutos e dura 6 a 7 horas.

II.5 - Adenosina

É um nucleotídeo que ocorre em todas as células do corpo, sendo responsável pela regulação da microcirculação em importantes leitos vasculares, como os do coração e cérebro. Dependendo da dose, pode inibir a condução de impulsos através do nódulo átrio-ventricular, interrompendo circuitos de reentrada, responsáveis pelo aparecimento de arritmias cardíacas. A dose de 6 a 12 mg IV rápida, pode reverter ao ritmo sinusal em 1 minuto uma taquicardia paroxística supraventricular.

A meia-vida de eliminação é de 10 segundos. É responsável pelo efeito vasodilatador do dipiridamol.

A hipotensão induzida é de início rápido e devida à queda da resistência periférica, sem efeito importante na capacitância venosa.

A dose requerida para induzir hipotensão é de 220 µg.kg⁻¹.min⁻¹, podendo ser reduzida nos pacientes em uso de dipiridamol, o qual inibe a captação da adenosina. A concentração plasmática de ácido úrico pode aumentar em 10 a 29%, devendo-se usar com cautela em pacientes com gôta.

Martins CAS - Vasodilatadores

Unitermos: COMPLICAÇÕES: hipotensão, hipertensão; FARMACOLOGIA: Vasodilatadores; TÉCNICA ANESTÉSICA: hipotensão induzida

REFERÊNCIAS

01. Kaplan JA, Finlayson DC, Woodward S - Vasodilatador Therapy after Cardiac Surgery - A review of the efficacy and toxicity of nitroglycerin and nitroprusside. *Can Anaesth Soc J*, 1980; 27: 154-8.
02. Smith RP, Kruszyna H - Nitroprusside produces Cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin. *J Pharmacol Exp Ther*, 1974; 191: 557-563.
03. Moncada S, Radoniski MW, Palmer RMJ - Endothelial derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol*, 1988; 37: 2495-2501.
04. Ivankovich AD, Miletich DJ, Tinker JH - Sodium nitroprusside: metabolism and general considerations. *Int Anesthesiol Clin*, 1978; 16: 1-29.
05. Tinker JH, Michenfelder JD - Sodium nitroprusside: Pharmacology, toxicity and therapeutics. *Anesthesiology*, 1976; 45: 340-54.
06. Khambatta HJ, Stone G, Khan E - Hypertension during anesthesia on discontinuation of sodium nitroprusside induced hypotension. *Anesthesiology*, 1979; 54: 127-30.
07. Becker LC - Conditions for vasodilator induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation*, 1978; 57: 1103-10.
08. Turner JM, Powell D, Gibson RM, McDowell DG - Intracranial pressure changes in neurosurgical patients during hypotension induced with sodium nitroprusside or trimethaphan. *Br J Anaesth*, 1977; 49: 419-24.
09. Rogers MC et al - Intracranial pressure in the cat during nitroglycerin-induced hypotension. *Anesthesiology* 1979; 51: 227-9.
10. Colley PS, Cheney FW, Hlostola MP - Ventilation Perfusion on gas exchange effects of sodium nitroprusside in dogs with normal and edematous lungs. *Anesthesiology* 1979; 50: 489-95.
11. Michenfelder JD, Tinker JH - Cyanide Toxicity and Thiosulfate protection during chronic administration of sodium nitroprusside in dogs: Correlations with a human case. *Anesthesiology*, 1979; 47: 441-8.
12. Chen Ryz et al - Resetting of baroreceptor sensitivity after induced hypotension. *Anesthesiology*, 1982; 56: 29-35.