

# Hemodynamic and metabolic effects of vasopressin infusion in children with shock

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

Elisa Baldasso<sup>1</sup>, Pedro Celiny Ramos Garcia<sup>2</sup>, Jefferson P. Piva<sup>3</sup>, Paulo Roberto Einloft<sup>4</sup>

### 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 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.

*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 vasodilator for children in shock.

**Sources:** MEDLINE, using the terms vasopressin, vasodilation, 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 V1b), 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 Supl):S137-145:* Shock, sepsis, vasodilation, vasopressors, vasopressin, pediatric intensive care, children.

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.
3. 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.
4. 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.

**Como citar este artigo:** Baldasso E, Garcia PC, Piva JP, Einloft PR. Hemodynamic and metabolic effects of vasopressin infusion in children with shock. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S137-145.

doi 10.2223/JPED.1711

## Introdução

A homeostase do organismo humano depende de sistemas altamente complexos de regulação hidroeletrólítica e, neste contexto, a vasopressina participa com função central. Seus efeitos são estudados há mais de 1 século, quando Oliver & Schafer<sup>1</sup> observaram efeito vasoconstritor de um extrato da glândula hipófise. Anos mais tarde, dois pesquisadores, Farini<sup>2</sup> e von del Venden<sup>3</sup> descreveram independentemente efeitos terapêuticos de um extrato da hipófise para tratamento de diabetes insípido, relatando, assim, o efeito anti-diurético. Após sua síntese laboratorial, em 1954, descrita por du Vigneaud<sup>4</sup>, 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<sup>5</sup>. 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-neurofisiina II, o qual contém a vasopressina (com nove aminoácidos), a neurofisiina 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)<sup>6,7</sup>. 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<sup>7,8</sup>. Esta resposta bifásica da vasopressina explica fenômenos observados nas fases iniciais do choque<sup>6</sup>.

## 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<sup>6</sup>.

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<sup>6,9</sup>. Este sistema é extremamente sensível, de forma que variações de somente 2% da osmolalidade são suficientes para desencadear a liberação da vasopressina<sup>10</sup>.

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<sup>10</sup>. 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<sup>10,11</sup>.

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<sup>12,13</sup>. A liberação do hormônio adrenocorticotrófico é estimulada pela vasopressina, e os glicocorticóides exercem *feedback* negativo sobre a neuro-hipófise<sup>10,13</sup>. Outros

mediadores também participam da liberação da vasopressina, como acetilcolina, através de receptores nicotínicos, histamina, nicotina, dopamina, citocinas, endotoxinas e angiotensina II. Aumento na PaCO<sub>2</sub> ou diminuição na PaO<sub>2</sub> 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<sup>7</sup>. O peptídeo natriurético atrial e opióides inibem a vasopressina, através da mediação do óxido nítrico<sup>10,13</sup>.

### **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<sup>6,11,13</sup>. 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<sup>14</sup>. A vasopressina sofre metabolismo hepático e renal e tem uma meia-vida curta, cerca de 10 a 35 minutos<sup>6,11</sup>.

### **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 V<sub>1</sub> (ou V<sub>1b</sub>), V<sub>2</sub> e V<sub>3</sub> (ou V<sub>1b</sub>) (5) e por receptores de ocitocina (ROT)<sup>13,14</sup>.

Os receptores V<sub>1</sub> estão localizados nas células do músculo liso vascular nas circulações sistêmica, esplâncnica, renal e coronária. A ativação dos receptores V<sub>1</sub> resulta em concentrações elevadas de cálcio intracelular, contração do músculo liso e vasoconstrição<sup>13</sup>. Os receptores V<sub>2</sub> mediam as ações antidiuréticas da vasopressina no néfron, e os receptores V<sub>3</sub> exercem uma função de mensagens secundárias 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 óxido nítrico, resultando em vasodilatação<sup>14</sup>.

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<sup>15</sup>. 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<sup>14</sup>. 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<sup>16</sup>. 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<sup>14</sup>. 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<sup>17</sup>. Independente do mecanismo, a vasopressina em doses baixas pode melhorar a *performance* cardíaca<sup>18-22</sup>.

Existe ainda um quinto receptor sobre o qual a vasopressina atua, o receptor purinérgico da classe P<sub>2</sub>. 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<sup>14,21,22</sup>.

### **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<sub>ATP</sub>), ativação da óxido nítrico sintase e deficiência de vasopressina<sup>15</sup>.

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<sub>ATP</sub> 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

óxido nítrico, substâncias que normalmente estão aumentadas no choque<sup>15,23</sup>.

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- $\alpha$ , interferon gama e adenosina. O óxido nítrico 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<sup>15,24</sup>.

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<sup>15,25</sup>. 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<sup>15</sup>.

### **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<sup>25</sup>.

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<sup>26</sup>.

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<sup>27</sup>.

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<sup>14</sup>.

### **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 os pacientes podem estar em falência autonômica, pois a maioria destes encontra-se sedado ou comatoso; 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<sup>15</sup>.

Diferente da noradrenalina e de seu receptor  $\alpha$ -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<sup>13,15</sup>.

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<sup>13</sup>. Sabe-se que pacientes com falência do sistema nervoso autônomo têm uma hipersensibilidade à vasopressina<sup>28</sup> e que a administração da mesma em pacientes sépticos não provoca bradicardia reflexa observada em indivíduos sadios<sup>14</sup>.

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<sup>13</sup>.

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<sup>29</sup>, podendo restaurar a sensibilidade às catecolaminas<sup>13,30</sup>.

### 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 0,1 U/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<sup>31,32</sup>.

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<sup>33</sup>.

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 pCO<sub>2</sub> mucosa gástrica-arterial), no segmento ST, na ocorrência de arritmias ou evidências de isquemia miocárdica<sup>34</sup>.

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<sup>35</sup>.

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<sup>36</sup>.

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<sub>2</sub> 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<sup>37</sup>.

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 µg/kg/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<sup>38</sup>.

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 µg/kg/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 vasoespasmo coronariano no grupo da vasopressina, com melhora após redução da dose infundida<sup>39</sup>.

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<sup>40,41</sup>.

### **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% ( $45 \pm 11$  para  $59 \pm 11$ ,  $p < 0,0005$ ). 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<sup>42</sup>.

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<sup>43</sup>.

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<sup>44</sup>.

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, ao passo que aumento da diurese foi observada 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<sup>45</sup>.

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<sup>46</sup>.

### 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<sup>47-50</sup>.

### 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<sup>51</sup>. 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. Iniciamos a reanimação volumétrica com soluções isotônicas (> 60 mL/kg), geralmente solução fisiológica (salina normal), mas é possível usar colóides. Se, apesar da reanimação adequada com fluidos, o paciente apresentar choque quente com sinais de débito cardíaco alto

e baixa resistência vascular sistêmica, o uso de um vasopressor como a noradrenalina deve ser considerado. Se o paciente apresentar 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<sup>51,52</sup>.

Já observamos 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 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<sup>13</sup>.

O uso da vasopressina como vasopressor no tratamento do choque séptico e vasodilatação resistentes à noradrenalina é citado como uma opção viável pela força-tarefa do American College of Critical Care Medicine de 2001<sup>53</sup>, 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 infusão de noradrenalina e líquidos não resolveram a hipotensão. Chamam a atenção para o fato de que uma potente vasoconstrição causada pela droga pode reduzir o débito cardíaco e recomendam que a vasopressina seja usada com monitorização de débito cardíaco e/ou saturação venosa central. Também recomendam, nesta situação, uma terapia inotrópica adicional com uma dose baixa de adrenalina ou dobutamina (Joseph A. Carcillo; 2007, comunicação pessoal).

Nossa tendência é iniciar o tratamento com vasopressina nos pacientes que foram devidamente reanimados com fluidos, que não apresentam hipocalcemia ou hipoglicemia, que já receberam corticosteróides e que não responderam ao suporte farmacológico inicial de catecolaminas. Estes pacientes já estão necessitando vasopressores em altas doses, como uma infusão de noradrenalina (acima de 1 µg/kg/min). Iniciamos 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<sup>54,55</sup>.

Uma atenção especial deve ser dada para a prevenção da hiponatremia nestes pacientes, que devem passar por uma rigorosa monitorização laboratorial. Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado acerca do uso de vasopressina em crianças com doença respiratória grave<sup>56</sup>, observamos 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, acentuou-se uma 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 intróptico 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

- 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.
- Farini F. Diabete insipido ed opoterapia. *Gazz Osp Clin.* 1913;34:1135-9.
- Von den Velden R. Die Nierenwirkung von Hypophysenextrakten bei Menschen. *Berlin Klin Wochenschr.* 1913;50:2083-6.
- 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.
- Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol.* 1998;156:223-9.
- Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* 2001;120:989-1002.
- 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.
- Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev.* 1983;63:1243-80.
- Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:406-10.
- Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:1276-91.
- Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia.* 2004;59:993-1001.
- Leng G, Brown CH, Russel JA. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. *Prog Neurobiol.* 1999;57:625-55.
- 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.
- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345:588-95.
- 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.
- 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.
- Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and cardiovascular system part 2 - clinical physiology. *Crit Care.* 2004;8:15-23.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81:629-83.
- Martin C, Leone M, Viviand 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.



30. Sutherland AM, Gordon AC, Russell JA. Are vasopressin levels increased or decreased in septic shock? *Cri Care Med.* 2006;34:542-3.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.
40. Holmes CL. Vasopressin in septic shock: does dose matter? *Crit Care Med.* 2004;32:1423-4.
41. Dünser MW, Lindner KH, Wenzel V. Vasopressin: multitasking hormone among shock hormones? *Crit Care Med.* 2006;34:562-4.
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.
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.
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.
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.
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.
47. Peters M, Booth RA, Petros AJ. Terlipressin bolus induces systemic vasoconstriction in septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:112-5.
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.
49. Rodríguez-Núñez 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.
50. Rodríguez-Núñez 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.
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.
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.
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.
54. Dyke PC 2nd, Tobias JD. Vasopressin: applications in clinical practice. *J Intensive Care Med.* 2004;19:220-8.
55. Irazuzta J, Sullivan KJ, Garcia PC, Piva JP, Baldasso E. Authors' reply. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:389-90.
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.

## Correspondência:

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