

Noradrenalina na terapêutica do choque: recomendações atuais e novas perspectivas

Norepinephrine in shock treatment: Current recommendations and new perspectives

TAMILA ALQUATI¹
JEFFERSON PEDRO PIVA²
PEDRO CELINY R. GARCIA³

RESUMO

Objetivos: revisar os principais aspectos do uso de noradrenalina no tratamento do choque, em especial nos pacientes pediátricos.

Fonte de dados: revisão bibliográfica no banco de dados MEDLINE, utilizando os termos norepinefrina/noradrenalina, sepse, choque e uso precoce.

Síntese dos dados: a noradrenalina vem sendo utilizada como tratamento adjuvante do choque em pacientes nos quais a resposta à ressuscitação volumétrica não seja satisfatória. Estudos experimentais da última década apontaram para o uso precoce dessa droga no tratamento do choque, com resultados satisfatórios no que diz respeito à melhor perfusão de órgãos e menor necessidade de volume para manter a função renal.

Conclusões: restam muitas dúvidas acerca da repercussão clínica do uso precoce de noradrenalina no choque, principalmente na população pediátrica. São necessários mais estudos sobre o assunto, em especial prospectivos e randomizados. Contudo, já há evidências sobre a segurança do uso dessa droga, que não aumenta o risco de isquemia renal.

DESCRITORES: NOREPINEFRINA/uso terapêutico; CHOQUE/quimioterapia; CHOQUE/prevenção & controle; SEPSE/quimioterapia; SEPSE/prevenção & controle; CRIANÇA.

ABSTRACT

Objectives: To review the main aspects of the use of norepinephrine for treatment of shock, especially in children.

Source of data: Bibliographic review in the database MEDLINE using the terms norepinephrine, shock, sepsis and early use.

Summary of the findings: Norepinephrine has been used as complementary treatment of shock, in patients in whom the response to the volumetric expansion was not satisfactory. Experimental studies from the last decade have encouraged the early use of this drug for shock treatment, with satisfactory results concerning the best perfusion of organs and lesser need of fluids to maintain renal function.

Conclusions: Many doubts remain about the clinical utility of the early use of norepinephrine in shock, especially in the pediatric population. More studies are requested, in special prospective and randomized trials. Nevertheless, there is already evidence about the security of the use of norepinephrine, which do not increase the risk of renal ischemia.

KEY WORDS: NOREPINEPHRINE/therapeutic use; SHOCK/drug therapy; SHOCK/prevention & control; SEPSIS/drug therapy; SEPSIS/prevention & control; CHILD.

¹ Pediatra Intensivista. Mestranda em Pediatria – Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da PUCRS.

² Professor Adjunto dos Departamentos de Pediatria da PUCRS e UFRGS. Professor do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS. Chefe Associado da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

³ Professor Adjunto do Departamento de Pediatria e do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS. Chefe da UTI Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

INTRODUÇÃO

A perda do controle do tônus vascular (vasoplegia) pode ocorrer em consequência de diferentes situações: choque séptico, síndrome da resposta inflamatória sistêmica de variadas etiologias (trauma, cirurgias de grande porte, etc.) e com o uso de medicações, como drogas sedativas e analgésicas. A vasoplegia, pode associar-se hipotensão sistêmica, a despeito de um débito cardíaco normal ou aumentado.¹ As primeiras medidas para reverter essas alterações baseiam-se na utilização de expansores volumétricos e de drogas vasoativas.²

A noradrenalina é uma catecolamina endógena com potente efeito α -agonista e algum efeito β_1 -adrenérgico.³ Os efeitos vasopressores da noradrenalina têm sido explorados através de estudos envolvendo predominantemente pacientes adultos em choque séptico.⁴⁻⁶ Algumas dessas publicações apontam, inclusive, para o uso precoce da noradrenalina no choque, com resultados satisfatórios.^{7,8} Existem poucos estudos de impacto abrangendo a população pediátrica.^{9,10} O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sobre alguns aspectos do uso de noradrenalina no tratamento do choque, com ênfase na população pediátrica.

HISTÓRICO E CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DA NORADRENALINA

A noradrenalina foi identificada em meados dos anos sessenta, através de análises anatômicas, eletrofisiológicas e farmacológicas de tecidos do sistema nervoso. É um mediador fundamental em vários processos naturais ou induzidos por drogas (como a dopamina, que exerce boa parte do seu efeito através da liberação de vesículas de noradrenalina).¹¹

A noradrenalina possui pequeno efeito β_2 -adrenérgico (relaxamento da musculatura lisa nos leitos vasculares cutâneos, musculares, pulmonares, esplâncnicos, renais, cerebrais e coronarianos). Sua administração acarreta preferencialmente um efeito α_1 -agonista (vasoconstrição na musculatura lisa de vasos e brônquios).⁴ Os receptores α_1 são pós-sinápticos, e seu mecanismo de ação está relacionado principalmente à ativação da fosfolipase C.¹¹ Verifica-se, através da sua ativação, considerável elevação da resistência vascular sistêmica. O efeito cronotrópico resultante da estimulação β_1 (estímulo cardíaco) nem

sempre é observado, pois o aumento da resistência vascular sistêmica induz a uma resposta reflexa vagal, o que leva à diminuição da frequência cardíaca.¹² A circulação coronariana não é alterada, pois ocorre um aumento do fluxo sanguíneo diastólico.⁴

A noradrenalina endógena é metabolizada pela enzima monoaminoxidase (MAO) na terminação nervosa simpática, enquanto a droga exógena sofre processo de metabolização pela catecol-o-metiltransferase (COMT).¹³ Existe considerável variabilidade entre diferentes pacientes em resposta à infusão da mesma dose de noradrenalina. Sua eliminação ocorre através do fígado, rins e paredes capilares, especialmente nos pulmões,¹⁴ e existe uma relação inversa entre a depuração da droga e a gravidade da doença clínica.¹³

Os principais efeitos colaterais são semelhantes aos da adrenalina, tais como arritmias cardíacas, hipertensão, taquicardia, cefaléia e vômitos. A droga deve ser administrada preferencialmente em vaso central, pois o extravasamento periférico pode levar à necrose tecidual. A infusão deve ser contínua, em razão da meia vida muito curta (2 a 3 minutos). A taxa de infusão recomendada pode variar amplamente, de 0,05 a 2mcg/kg/min.

RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA USO DA NORADRENALINA NO CHOQUE

A noradrenalina é uma droga muito efetiva no aumento da pressão arterial, em razão de sua ação predominantemente vasopressora. Nos relatos iniciais questionava-se a possibilidade de ocorrer intensa vasoconstrição via estimulação alfa-adrenérgica e, conseqüentemente, diminuição do aporte sanguíneo tecidual. De fato, a infusão de noradrenalina foi referida como causa da redução de fluxo sanguíneo para os leitos esplâncnico e renal em alguns trabalhos,^{15,16} nos quais estavam presentes condições de déficit circulatório. Esses estudos sofreram críticas no que diz respeito à seleção dos pacientes (sem englobar pacientes com choque vasodilatado) e também na análise dos dados (só considerando os efeitos da medicação em curto prazo), colocando a noradrenalina em situação de descrédito. Passaram-se alguns anos para que ela fosse trazida novamente para o cenário clínico. Trabalhos envolvendo pacientes adultos com choque séptico, em que predomina a vasodilatação (arteriolar e venosa) e ocorre redução do

fluxo sanguíneo para órgãos vitais, demonstraram que a administração de catecolaminas induz ao redirecionamento do fluxo sanguíneo, de compartimentos menos nobres para aqueles mais submetidos a estresse, com preservação do fluxo renal.^{17,18}

Ao contrário do que ocorre na população adulta, nos pacientes pediátricos com sepse predomina o choque frio, caracterizado por redução do débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica (vasoconstrição).¹⁰ Setenta por cento das crianças com choque refratário à reposição volumétrica apresentam choque frio. Nos 30% restantes ocorre choque quente, no qual há predominância de vasodilatação sistêmica (baixa resistência vascular).¹⁰ Sabe-se que em algumas condições, como nos casos em que o decréscimo dos níveis tensionais é secundário ao uso de drogas (por exemplo, analgésicos e sedativos amplamente utilizados em pacientes submetidos à ventilação mecânica), a vasodilatação é um fator preponderante.¹ Em circunstâncias onde predomina a perda do tônus vascular, é possível que o seu restabelecimento para níveis normais (ou próximos do normal) associe-se à melhora na pressão de perfusão, principalmente para órgãos de maior circulação sanguínea, como os rins.¹¹

Nas diretrizes para atendimento e manejo do choque séptico em pacientes pediátricos,^{9,10,19,20} a indicação atual para a noradrenalina é nos casos de choque quente, após reposição volumétrica vigorosa e sem resposta à dopamina. O passo inicial mais importante no paciente com choque séptico continua sendo a agressiva ressuscitação volêmica;¹⁶ todavia, um terço dessas crianças também necessitará de suporte com drogas para manter a pressão arterial média.⁹ Os parâmetros clínicos de melhora a ser alcançados são: enchimento capilar em menos de dois segundos; pulsos normalizados, sem diferença entre centrais e periféricos; extremidades quentes; débito urinário superior a 1ml/kg/h; ausência de alteração do sensorio; diminuição do lactato; e saturação venosa central de oxigênio superior a 70%.¹⁰

USO PRECOCE – PERSPECTIVAS

O argumento para a terapia vasopressora em estados clínicos que cursam com hipotensão é baseado no conhecimento de que em algumas circulações regionais, como nos leitos renal, esplâncnico, cerebral e coronariano, existe uma

tendência à manutenção do fluxo sanguíneo mesmo com variações na pressão de perfusão (a chamada capacidade de auto-regulação do fluxo).¹¹ Perdida essa capacidade de auto-regulação, toda e qualquer redução dos níveis tensionais acarretará redução da pressão de perfusão.

Alguns autores têm questionado a possibilidade de utilização precoce da noradrenalina,^{7,8} baseados em evidências que demonstram não apenas redistribuição do fluxo venoso e incremento dos níveis tensionais, mas também preservação da perfusão de órgãos. Além disso, o uso de ventilação mecânica e sedação podem reduzir a resposta simpática à hipovolemia; nessa situação, a administração precoce de noradrenalina também parece ser uma boa alternativa, visando reduzir a necessidade de fluidos e a melhora na depuração dos líquidos pulmonares.²¹ Entretanto, ainda não existem estudos randomizados que permitam o uso rotineiro da noradrenalina em etapas prematuras do tratamento do choque, principalmente nos casos em que está presente a hipovolemia absoluta. Nesse momento, a prescrição precoce da droga deve ser feita com cautela, pois pode ocorrer uma desproporção entre o consumo e o transporte de oxigênio, com alguns órgãos recebendo um fluxo sanguíneo maior do que outros. Esse controle, na prática, é muito difícil de ser realizado, pois exigiria avaliação hemodinâmica e metabólica de cada órgão isoladamente.²²

Em 2005, Noura et al.²³ publicaram um estudo experimental com cães submetidos a choque hemorrágico e demonstraram que apenas o uso de noradrenalina, mesmo sem ressuscitação volêmica, pode melhorar a pressão sistólica, normalizar a variação da pressão de pulso e mascarar o déficit real de volume intravascular, provavelmente por redistribuição do sangue.

Também em 2005, Peng et al.²⁴ investigaram os efeitos de diferentes doses de noradrenalina na circulação sistêmica e renal de cães em condições normais e em choque séptico (induzido através da injeção de cepas de *E. coli* na circulação sanguínea).²⁴ O débito cardíaco foi mantido durante os experimentos. Nos animais normais, doses de noradrenalina de 0,5mcg/kg/min reduziram o fluxo sanguíneo renal (houve aumento linear dose-dependente da pressão arterial média e da resistência vascular sistêmica com doses de 0,1 até 0,5mcg/kg/min). Após indução de sepse, a mesma dose de noradrenalina ajudou a manter o fluxo sanguíneo renal, que era

reduzido na presença da bactéria. Outro estudo, realizado por Zhang et al.,²⁵ corrobora esses achados.

Ainda sobre a função renal, Anderson et al.,²⁶ administrando noradrenalina em doses de 0,2 a 0,4mcg/kg/min em cães conscientes, estudaram o fluxo sanguíneo renal, a resistência vascular renal e a taxa de filtração glomerular, usando um aparelho de medida do fluxo eletromagnético. Encontraram aumento no fluxo sanguíneo renal e redução na resistência vascular em resposta à infusão breve de noradrenalina, efeito este provavelmente decorrente da redução do tônus simpático renal por estímulo a barorreceptores (após incremento da pressão sistólica sistêmica).

Sennoun et al.⁷ compararam os efeitos da administração precoce e tardia de noradrenalina em ratos Wistar. Os animais foram induzidos ao choque séptico através da administração de endotoxina, sendo todos paralisados e colocados em ventilação mecânica. A seguir, os animais foram estratificados em grupos (sete em cada grupo), de acordo com a terapêutica: a) ressuscitação volumétrica apenas; b) uso de noradrenalina apenas; c) ressuscitação volumétrica e noradrenalina tardia; e d) ressuscitação volumétrica e noradrenalina precoce. Demonstrou-se que a administração de líquidos pode manter o fluxo sanguíneo aórtico, mas apenas com o uso de noradrenalina obteve-se restabelecimento da pressão arterial média a valores próximos do nível de base. Também naqueles animais que receberam noradrenalina (em qualquer tempo do tratamento) houve manutenção do fluxo sanguíneo mesentérico e melhor oxigenação tecidual (medida pela pO_2 hepática). O uso precoce de noradrenalina paralelamente à ressuscitação volumétrica foi associado a uma proporção maior de fluxo sanguíneo distribuído para a região mesentérica, menores níveis de lactato e menor necessidade (cerca de 30%) de expansão volumétrica para manter o mesmo débito urinário. Os autores concluíram que o uso precoce de noradrenalina foi seguro e capaz de preservar a função dos órgãos, com redução da necessidade de reposição volêmica.

CONCLUSÕES

Existem trabalhos suficientes, no que tange à segurança do uso de noradrenalina no choque, que desmistificam a antiga concepção de que esta droga poderia ser um fator contribuinte para isquemia renal. Estudos experimentais têm

apontado também as vantagens da utilização precoce da noradrenalina em situações de choque. Entretanto, mesmo com essas evidências, obtidas a partir de estudos experimentais e em adultos, restam ainda muitas dúvidas acerca da repercussão clínica do uso precoce de noradrenalina em pacientes pediátricos em choque. É necessário que sejam encontradas melhores evidências, principalmente através de estudos randomizados, antes que seja formalizada a indicação para o uso precoce de noradrenalina nos quadros de choque, mesmo que em um grupo seletivo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapy in sepsis. *Chest*. 1992; 101:1658-62.
2. McKiernan CA, Lieberman SA. Circulatory shock in children: an overview. *Pediatr Rev*. 2005;26:451-60.
3. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31:946-55.
4. Beale RJ, Hollenberg SM, Vicent JL, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32(11 Suppl): S455-65.
5. Guérin JP, Levraut J, Samat-Long C, et al. Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy balance in vasoplegic septic patients. *Shock*. 2005;23:18-24.
6. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004;32:1928-48.
7. Sennoun N, Montemont C, Gibot S, et al. Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. *Crit Care Med*. 2007;35: 736-40.
8. Ertmer C, Westphal M, Bone HG. Norepinephrine in septic shock: does the early bird catch the worm? [editorial]. *Crit Care Med*. 2007;35:1794-5.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Mansur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004; 30:536-55.
10. 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.
11. Bellomo R, Giantomasso DD. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care*. 2001;5:294-8.
12. Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld ABJ, et al. Effect of dopamine versus norepinephrine on hemodynamics in septic shock. *Chest*. 1989;95: 1282-8.
13. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, et al. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth*. 2005;95:782-8.

14. Baily RG, Leuenberger U, Leaman G, et al. Norepinephrine kinetics and cardiac output during non-hypotensive lower body negative pressure. *Am J Physiol.* 1991;260:1708-12.
15. Sheperd AP, Pawlik W, Mailman D, et al. Effects of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol.* 1976;230:298-303.
16. Gombos EA, Hulet WH, Bopp P, et al. Reactivity of renal and systemic circulations to vasoconstrictor agents in normotensive and hypertensive subjects. *J Clin Invest.* 1962;41: 203-7.
17. Appleton CP, Lee RW, Martin GV, et al. Alpha 1- and 2-adrenoceptor stimulation: changes in venous capacitance in intact dogs. *Am J Physiol.* 1986;250: 1071-8.
18. Rothe CF, Gaddis ML. Autoregulation of cardiac output by passive elastic characteristics of the vascular capacitance system. *Circulation.* 1990;81:360-8.
19. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics.* 1998;102:e19.
20. Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med.* 2004;32: S591-4.
21. Westphal M, Bone HG. Epinephrine stimulates pulmonary fluid clearance: more than just an epiphenomenon? *Crit Care Med.* 2006;34:907-8.
22. Hinder F, Stubbe HD, Van Aken H, et al. Early multiple organ failure after recurrent endotoxemia in the presence of vasoconstrictor-masked hypovolemia. *Crit Care Med.* 2003;31:903-9.
23. Noura S, Elatrous S, Dimassi S, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2339-43.
24. Peng Z, Critchley LAH, Fok BSP. The effects of increasing doses of noradrenaline on systemic and renal circulations in acute bacteremic dogs. *Intens Care Med.* 2005;31:1558-63.
25. Zhang H, Smail N, Cabral A, et al. Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997; 155:1965-71.
26. Anderson WP, Korner PI, Selig SE. Mechanisms involved in the renal responses to intravenous and renal artery infusions of noradrenaline in conscious dogs. *J Physiol.* 1981;321:21-30.

Endereço para correspondência:

TAMILA ALQUATI
Av. Francisco Petuco, 190/903 – Bairro Boa Vista
CEP 90520-620, Porto Alegre, RS, Brasil
Telefone: (51) 9249-0987
E-mail: talquati@hotmail.com