

## Infusión Intravenosa de Vasopresina Causa Efectos Cardiovasculares Adversos Dependientes de la Dosis en Canes Anestesiados

Luiz Cláudio Martins, Maricene Sabha, Maria Ondina Paganelli, Otávio Rizzi Coelho, Silvia Elaine Ferreira-Melo, Marcos Mello Moreira, Adriana Camargo de Cavalho, Sebastião Araujo, Heitor Moreno Junior

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp - Campinas, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** La arginina-vasopresina (AVP) ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento del choque vasodilatador. No obstante, hay muchos aspectos relativos a su uso clínico, especialmente en altas dosis, pues su utilización puede estar asociada a efectos cardíacos adversos.

**Objetivo:** Investigar los efectos cardiovasculares de la AVP en infusión IV continua en los parámetros hemodinámicos en canes.

**Métodos:** Dieciséis canes saludables sin raza definida, anestesiados con pentobarbital, recibieron un catéter intravascular y fueron aleatoriamente designados para dos grupos: control (solución salina - placebo; n=8) y AVP (n=8). El grupo del estudio recibió infusión de AVP por tres periodos consecutivos de 10 minutos a dosis logarítmicamente progresivas (0,01; 0,1 y 1,0 U/kg/min), a intervalos de 20 minutos. La frecuencia cardíaca (HR) y las presiones intravasculares fueron registradas continuamente. El débito cardíaco fue medido a través del método de termodilución.

**Resultados:** No se observó ningún efecto hemodinámico significativo durante la infusión de 0,01 U/kg/min de AVP, pero con las dosis más altas, de 0,1 y 1,0 U/kg/min, hubo un aumento progresivo en la presión arterial media (PAM) y en el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), con significativa disminución en la frecuencia cardíaca (FC) e índice cardíaco (IC). Con la dosis 1,0 U/kg/min, también se observó un aumento significativo en el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP), principalmente debido a la disminución en el IC.

**Conclusión:** La AVP en dosis entre 0,1 y 1,0 U/kg/min resultó en significativos aumentos en la PAM y en el IRVS, con efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos en animales saludables. Aunque estas dosis sean de 10 a 1.000 veces mayores que las rutinariamente utilizadas en el tratamiento del choque vasodilatador, nuestros datos confirman que la AVP debería ser usada cuidadosamente y bajo rígido monitoreo hemodinámico en la práctica clínica, especialmente cuando son necesarias dosis mayores a 0,01 U/kg/min. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 216-221)

**Palabras clave:** Arginina vasopresina, débito cardíaco, hemodinámica/efectos de drogas, toxicidad de drogas, canes.

### Introducción

La arginina-vasopresina (AVP) es un neuropéptido compuesto por nueve aminoácidos con efectos antidiuréticos y vasoconstrictores<sup>1-7</sup>. Su poderoso efecto en el músculo vascular liso aumenta la presión sanguínea y la resistencia vascular sistémica<sup>2-4</sup>. La AVP se sintetiza en las neuronas localizadas en los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo y almacenada en la pituitaria posterior<sup>1,5,6</sup>. La liberación de la vasopresina es compleja, siendo aumentada por la hiperosmolalidad, hipotensión e hipovolemia<sup>1</sup>. Hay tres tipos de receptores de vasopresina: V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> y V<sub>3</sub>. Los receptores V<sub>1</sub> de la vasopresina, presentes en los vasos

sanguíneos, son responsables por la vasoconstricción; los receptores V<sub>2</sub> de la vasopresina, presentes en las células de los ductos colectores renales, son principalmente responsables por los efectos antidiuréticos y los receptores V<sub>1</sub> de la vasopresina, presentes en la adenohipófisis, son responsables por la secreción de ACTH<sup>8</sup>.

La vasopresina es esencial para la homeostasis cardiovascular, actuando a través del riñón para regular la reabsorción del agua, en la vasculatura para regular el tono muscular del músculo liso y como neurotransmisor central, modulando la función autonómica del tronco cerebral<sup>1</sup>. Aunque esté liberada de forma masiva en respuesta a estados de estrés o shock, una relativa deficiencia de vasopresina ha sido encontrada en choque vasodilatador prolongado, tal como se ha visto en sepsis grave<sup>9,10</sup>. En esta circunstancia, la vasopresina exógena tiene efecto presórico acentuado, aun en dosis que no afectarían la presión sanguínea en individuos saludables. Estos dos hallazgos proporcionan el argumento para el uso de la vasopresina en el tratamiento del choque séptico<sup>11,12</sup>.

#### Correspondencia: Heitor Moreno Jr. •

Departamento de Farmacologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - 13083-970, Campinas, SP - Brasil

E-mail: hmoreno@uol.com.br

Artículo recibido el 13/11/08; revisado recibido el em19/06/09; aceptado el 01/07/09.

En la última década, la vasopresina se ha utilizado ampliamente como agente vasopresor adjunto para el tratamiento del choque vasodilatador resistente a la catecolamina<sup>9,11-13</sup>, y es también recomendado para aumentar el tono vascular periférica durante la resucitación cardiopulmonar como una alternativa a la epinefrina<sup>14,15</sup>. Apesar de la considerable atención a la investigación, los mecanismos de deficiencia e hipersensibilidad a la vasopresina en el choque vasodilatador permanecen oscuros<sup>9,12,13,16-20</sup>. Además de ello, la experiencia clínica con la vasopresina, así como sus efectos hemodinámicos en infusiones continuas con dosis progresivas ha sido limitada. Por esa razón, investigamos los efectos cardiovasculares de la vasopresina sobre los parámetros hemodinámicos cuando se usa en infusión continua y en dosis progresivas en canes saludables anestesiados.

## Métodos

*Aspectos éticos* - Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética y Experimentación Animal y los experimentos fueron conducidos de acuerdo con las directrices publicadas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y las Directrices de la Comunidad Europea para Experimentación Animal.

*Local* - Laboratorio de Farmacología Cardiovascular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brasil.

*Población* - Dieciséis canes adultos saludables, sin raza definida, de ambos sexos, pesando  $15 \pm 1$  kg.

*Manejo de los animales durante la preparación del modelo experimental* - Los animales fueron preparados como lo describe Tanus-Santos<sup>21</sup>. Después de un ayuno nocturno con libre acceso al agua, los animales fueron anestesiados con una dosis de sodio pentobarbital ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , IV) y se mantuvo un nivel adecuado de anestesia a través de una infusión continua IV de la misma droga ( $2-4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ). Los canes recibieron intubación traqueal y fueron ventilados mecánicamente con aire ambiente usando un respirador volumétrico (Dual Phase Control Respirator; Harvard Apparatus, Boston, MA, EEUU). El volumen tidal (corriente) era de  $15 \text{ ml/kg}$ , y la tasa respiratoria se ajustó para mantener un  $\text{PaCO}_2$  basal fisiológico (cerca de  $35-40 \text{ mmHg}$ , como lo mostró el monitoreo del valor final del volumen corriente de  $\text{CO}_2$ ).

Un catéter lleno de fluido fue insertado en la arteria femoral izquierda para monitoreo de la presión arterial media (PAM), a través de un transductor de presión (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finlandia). Otro catéter plástico se colocó en la vena femoral izquierda para la administración de fluidos. Un catéter de termodilución tipo "Swan-Ganz" con balón en la punta se colocó en la arteria pulmonar a través de la vena femoral derecha, y su correcta localización se confirmó por la detección de onda de presión típica en esa arteria. El catéter se conectó a un transductor de presión (AS-3 Datex-Engstrom, Helsinki, Finlandia) para permitir el monitoreo de la presión media de la arteria pulmonar (PMAP), presión venosa central (PVC) y presión capital pulmonar (PCP) en cuña. Los transductores fueron cerrados en el nivel del corazón derecho y recalibrados antes de cada grupo de mediciones. El débito

cardíaco se midió por triplicado a través de una inyección en bolo de  $5 \text{ ml}$  de solución salina normal y los resultados se registraron y almacenaron en un sistema computarizado (Datex-Engstrom, Helsinki, Finlandia). El área de la superficie corporal (ASC) de los canes se calculó mediante la siguiente fórmula:  $K_m \cdot \text{BW}^{0.67} \cdot 100^{-1}$  [donde  $K_m$  para canes =  $10,1$ ; peso corporal (PC) se mide en  $\text{kg}$ ; y la ASC se expresa en  $\text{m}^2$ ]<sup>22</sup>, y el índice cardíaco (IC), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) e índice de resistencia vascular pulmonar (IRPV) se calcularon a través de fórmulas estándar. La frecuencia cardíaca (FC) se midió a través de un electrodo de superficie (derivación I).

*El experimento* - Los animales se mantuvieron bajo infusión IV continua de solución al  $0,9\%$  de NaCl ( $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) durante todo el tiempo del experimento. Después del final de los procedimientos de cateterización intravascular, un período de estabilización de  $20$  minutos fue observado y los datos hemodinámicos basales (BL) fueron inicialmente registrados. Entonces, los animales fueron aleatoriamente designados para dos grupos iguales: CONTROL (solución salina-placebo; grupo sham (falso-tratado);  $n=8$ ) y VASOPRESINA ( $n=8$ ). El grupo CONTROL recibió infusiones continuas ( $20 \text{ ml}$ ) de NaCl  $0,9\%$  por  $10$  minutos, con intervalos de  $20$  minutos, por  $3$  veces. El grupo VASOPRESINA fue infundido con AVP (Arginina Vasopresina - Sal Acetato, Sigma Chemical Co. EEUU) por  $3$  períodos consecutivos de  $10 \text{ min}$  en dosis logarítmicamente progresivas ( $0,01$ ;  $0,1$  e  $1,0 \text{ U/kg/min}$ ) diluidas en una solución de  $20 \text{ ml}$  de NaCl al  $0,9\%$ , con intervalos de  $20 \text{ min}$ . La FC y los datos hemodinámicos se registraron inmediatamente después del fin de cada infusión de la dosis de AVP (o placebo) en ambos grupos.

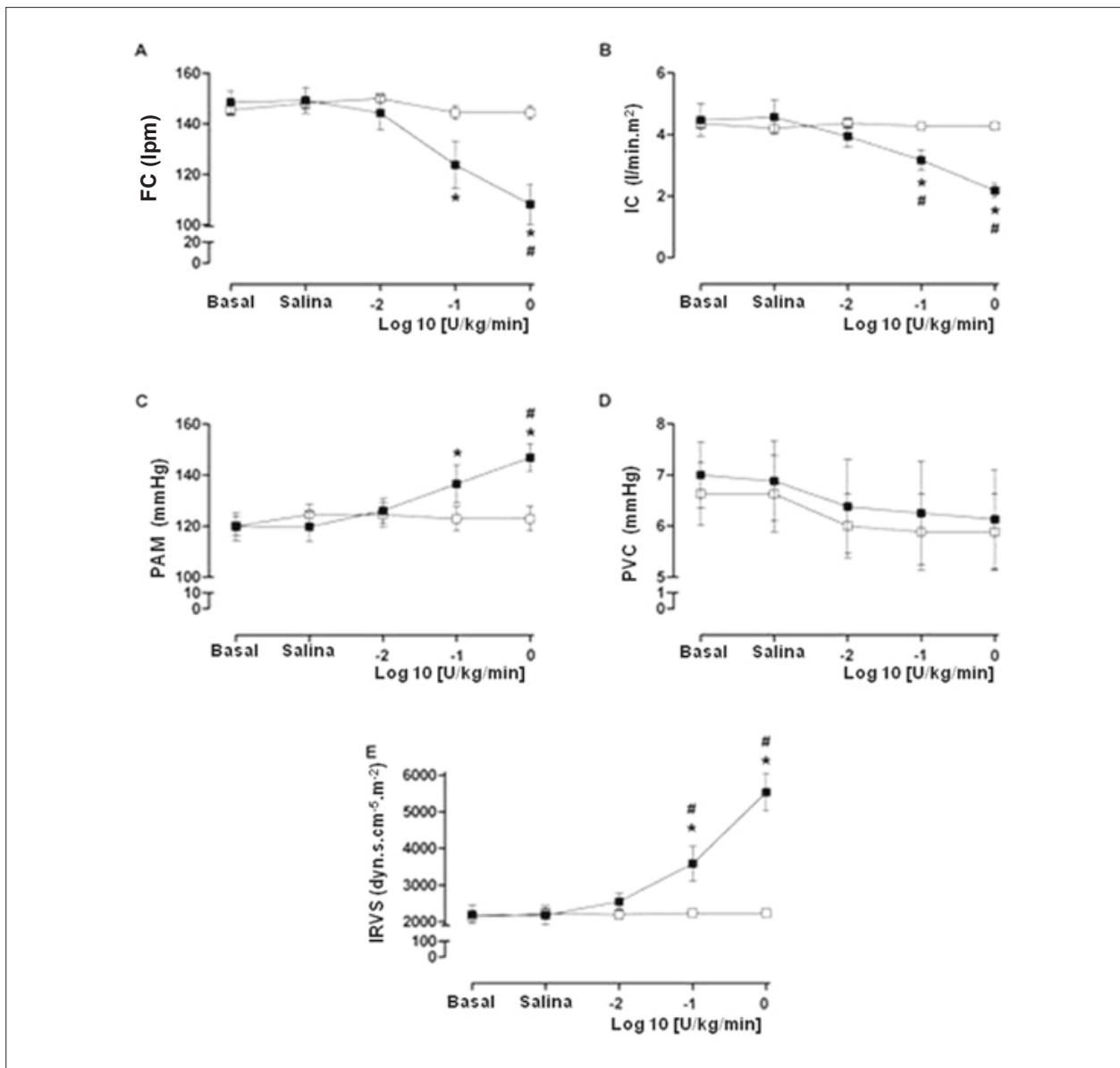
El análisis estadístico se realizó mediante el Test  $t$  de Student para datos no pareados o análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas, seguidos por el test de comparaciones múltiples de Dunnett. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con ayuda del software Sygma Stat para Windows (Jandel Scientific, CA, EEUU).

## Resultados

Los resultados están expresados como promedio  $\pm$  SEM. No se observó ninguna alteración estadísticamente significativa en los parámetros hemodinámicos durante la infusión de AVP en la menor dosis ( $0,01 \text{ U/kg/min}$ ), cuando se los comparó con el grupo CONTROL o con los valores basales ( $p = \text{NS}$ ).

Con la dosis intermedia ( $0,1 \text{ U/kg/min}$ ), la vasopresina indujo una disminución significativa en el IC y FC, cuando se los comparó con el grupo CONTROL y los valores basales. Adicionalmente, se verificaron aumentos de la PAM e IRVS al final de  $10$  minutos de infusión de la droga ( $p < 0,05$ ) (Figura 1).

Después de la infusión de la mayor dosis de vasopresina ( $1,0 \text{ U/kg/min}$ ), las alteraciones anteriores observadas en el IC, FC (disminución) y en la PAM e IRVS (aumento) fueron exacerbadas ( $p < 0,05$ ) (Figura 1). Además de ello, en esa dosis, el IRPV calculado mostró un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), principalmente debido a la mayor disminución en el IC que un aumento expresivo en la PMAP (Figura 2).



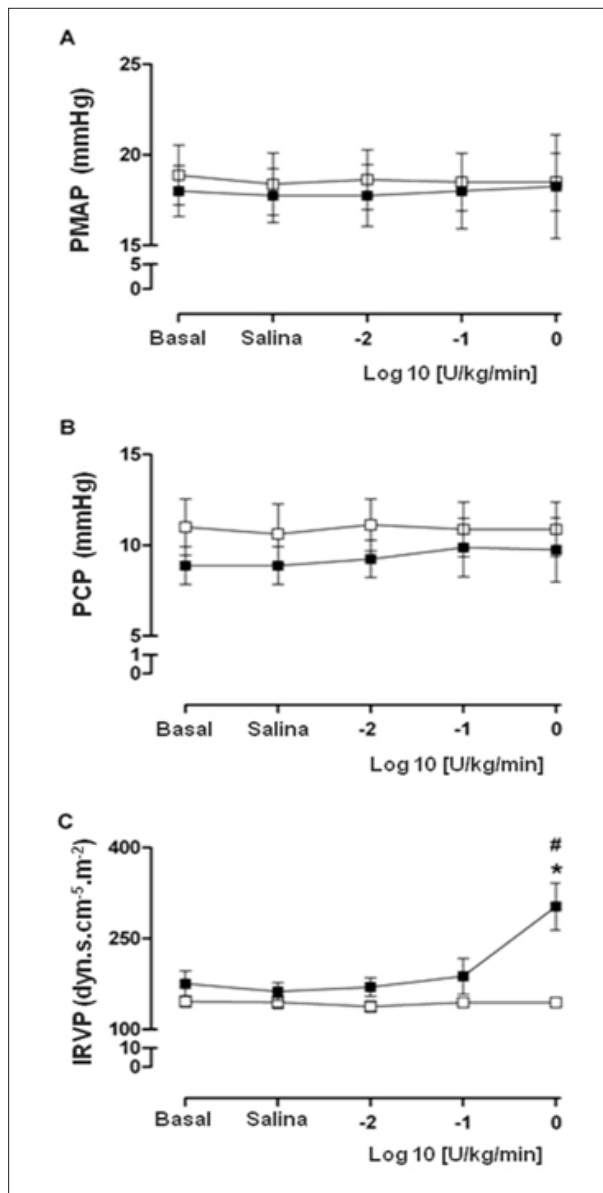
**Fig. 1** - A) Frecuencia cardíaca (FC), B) Índice cardíaco (IC), C) Presión arterial media (PAM), D) Presión venosa central (PVC) e E) Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) en condiciones basales (bas), tras la solución salina (sal) y después de la inyección, en forma de infusión continua, de 20 ml de NaCl 0,9% por 3 veces en el grupo control (□); y después de la inyección, en forma de infusión continua, de 20 ml de dosis de 0,01 U/kg/min, 0,1 U/kg/min y 1,0 U/kg/min en log10 de -2, -1 y 0 para el grupo vasopresina (■). Los resultados están expresados como promedio  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$  vs basal. # $p < 0,05$  vs grupo control.

## Discusión

Este estudio mostró que la infusión continua de vasopresina por 10 minutos a una “dosis baja” (0,001 U/kg/min) no tuvo efectos apreciables en la FC, PAM, PMAP e IC en canes saludables anestesiados. Sin embargo, en dosis “moderada” (0,1 U/kg/min) o “alta” (1,0 U/kg/min), la vasopresina aumentó la PAM, IRVS e IRVP. Estas dosis también disminuyeron la FC y el IC de forma significativa. No obstante, no hubo efectos estadísticamente significativos en la PVC, PMAP o PCP. El efecto presórico de la AVP se debe a su acción en los receptores V1 del músculo liso vascular y es más predominante en la vasculatura arteriolar sistémica

periférica que en la circulación venosa o pulmonar<sup>13,18</sup>. Adicionalmente, la vasopresina lleva a la potencialización de las acciones de la catecolamina en el músculo liso vascular<sup>23,24</sup>. La vasopresina también inhibe la producción de óxido nítrico en el músculo liso vascular<sup>19</sup> y actúa en los canales  $K_{ATP}$ <sup>20</sup>. Ambas acciones llevan a la vasoconstricción, lo que conjuntamente con el efecto sobre los receptores V1, resultan en el aumento de la PAM.

En 1895, Oliver & Schaefer relataron por primera vez los efectos del extracto del lóbulo posterior de la pituitaria sobre la presión arterial<sup>25</sup>, y más recientemente, éste ha sido utilizado en forma amplia en situaciones que necesitan el aumento



**Fig. 2 -** A) Presión media de la arteria pulmonar (PMAP), B) Presión capilar pulmonar (PCP) e C) Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) en condiciones basales (bas), tras la solución salina (sal) y después de la inyección, en forma de infusión continua, de 20 ml de NaCl 0,9% por 3 veces en el grupo control (□); y después de la inyección, en forma de infusión continua, de 20 ml de dosis de 0,01 U/kg/min, 0,1 U/kg/min y 1,0 U/kg/min en log10 de -2, -1 y 0 para el grupo vasopresina (■). Los resultados están expresados como promedio  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$  vs basal. # $p < 0,05$  vs grupo control.

de la PAM, tales como choque séptico<sup>11,12</sup> y en resucitación cardiopulmonar (RCP)<sup>14,15</sup>.

Se ha sugerido el uso de la vasopresina como una droga adjunta en el choque vasodilatador dependiente de la catecolamina o refractario, ya que hay una respuesta autonómica inapropiada y una vasodilatación inflamatoria excesiva en esa condición<sup>26-28</sup>. Sin embargo, sus dosis ideales<sup>29</sup>, así como su seguridad durante el uso de corto y largo plazo en esa condición continúan siendo una cuestión controvertida<sup>30</sup>.

Las dosis recomendadas de vasopresina para casos de choque son bajas (0,01-0,04 U/min, o 0,00014-0,0006 U/kg/min), y éstas tienen el objetivo de elevar la presión arterial, así como reducir la necesidad de altas dosis de catecolaminas<sup>11,12</sup>. Estas dosis terapéuticas recomendadas son casi 20 a 100 veces menores que la dosis más baja (0,01 U/kg/min) utilizada en el presente estudio y que no mostró efectos apreciables sobre los parámetros hemodinámicos en animales saludables anestesiados, cuando se los compara con los valores basales y al grupo control (placebo). Estos hallazgos pueden ser explicados por el hecho de que estos canes tienen la función del sistema reflejo barorreceptor normal, lo que impide el efecto hemodinámico de bajas dosis de vasopresina<sup>31</sup>, o incluso de altas dosis<sup>32</sup>.

Por otro lado, en canes desnervados (sin el reflejo barorreceptor activo), como lo muestra Cowley et al<sup>33</sup>, la curva dosis-respuesta (presión arterial) para la vasopresina se desplazó hacia la izquierda por un factor de 60-100, cuando se la comparó con la curva de canes intactos, en los cuales se permitió la compensación del reflejo barorreceptor. Además de ello, en animales decapitados, este factor de desplazamiento para la vasopresina fue 8.000 para dosis que causaron un aumento de 50 mmHg en la presión arterial sistémica<sup>33</sup>. Consistentes con estos hallazgos experimentales son las observaciones de que las curvas dosis-respuesta para la vasopresina en pacientes con hipotensión ortostática idiopática (Síndrome de Shy-Drager) estaban acentuadamente desplazadas para la izquierda cuando se las comparaba con las de individuos normales<sup>34,35</sup>. Hallazgos similares también fueron relatados en pacientes con muerte cerebral<sup>36</sup>. De esta forma, en pacientes con sepsis grave/choque séptico, se postuló una función anormal del sistema reflejo barorreceptor, debido a enfermedad grave, polineuropatía o respuesta inflamatoria excesiva, como un posible mecanismo para su alta sensibilidad a bajas dosis de vasopresina, aumentando su presión arterial<sup>13</sup>.

El aumento observado en la PAM causado por el uso de la AVP refuerza su uso en choque vasodilatador. Sin embargo, el aumento en el IRVS puede conducir a la disminución de la perfusión tisular y graves efectos adversos en pacientes que necesitan altas dosis de vasopresina en infusión continua<sup>37</sup>. Realmente, en una publicación reciente, Westphal et al<sup>38</sup>, estudiando los efectos de la vasopresina en ovejas saludables y sépticas, relataron una reducción en el IC y un aumento en el IRVS y en el IRVP, sugiriendo que estos efectos colaterales pueden limitar el uso de esa droga como único vasopresor durante el choque séptico. Con todo, el uso simultáneo de AVP y norepinefrina, por sus efectos combinados beneficiosos y reducidos efectos adversos, pueden representar una opción terapéutica útil en el paciente séptico<sup>38</sup>. En nuestro estudio, la vasopresina en "alta dosis" (1,0 U/kg/min) llevó a un aumento significativo en el IRVP, pero eso se debió principalmente a la disminución en el IC, así como ningún aumento significativo fue observado en la presión media de la arteria pulmonar (PMAP), ni en la presión capilar pulmonar (PCP) en cuña, como lo muestra la Figura 2. Leather et al<sup>39</sup>, estudiando el efecto de la vasopresina en al función del ventrículo derecho (VD) en un modelo experimental de hipertensión pulmonar en canes,

concluyeron que la vasopresina causa vasoconstricción pulmonar y tiene un importante efecto inotrópico negativo en el VD, sugiriendo que la misma debe ser usada con cautela cuando la función del VD está comprometida.

### Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene algunas limitaciones. Primeramente, medimos sólo los parámetros hemodinámicos globales, y ningún efecto regional o metabólico de la infusión de vasopresina fue evaluado. Segundo, usamos dosis de vasopresina que eran de 10 a mil veces más altas que las rutinariamente utilizadas en la práctica clínica para el tratamiento del choque vasodilatador. Tercero, el tiempo de infusión de la vasopresina fue muy corto, y probablemente no suficientemente largo para promover la completa activación de los mecanismos de compensación cardiovascular normales. Y, finalmente, se utilizaron animales saludables y obviamente, los datos obtenidos no pueden ser extrapolados directamente a aquellos esperados en pacientes humanos sépticos.

### Conclusión

La infusión intravenosa continua de vasopresina en dosis

logarítmicamente crecientes (0,01; 0,1; y 1,0 U/kg/min) indujo aumentos significativos de forma progresiva en la PAM e IRVS, con importantes efectos cardiovasculares inotrópicos y cronotrópicos negativos en canes saludables anestesiados. Aunque estas dosis sean de 10 a 1.000 veces mayores que las usadas rutinariamente en el tratamiento del choque vasodilatador en humanos, nuestros datos confirman que la vasopresina puede ser utilizada, de forma cuidadosa y bajo monitoreo hemodinámico (y metabólico) criterioso en la práctica clínica, especialmente si dosis mayores a 0,01 U/kg/min fueran necesarias.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por la FAPESP.

### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de Maestría de Luiz Cláudio Martins de la Universidad Estatal de Campinas.

## Referencias

1. Vincent JL, Su F. Physiology and pathophysiology of the vasopressinergic system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 22: 243-52.
2. Cartheuser CF, Komarek J. Effects of vasopressin on the circulation, myocardial dynamics, and left ventricular oxygen consumption in the anaesthetized dog. *Basic Res Cardiol.* 1980; 75: 668-82.
3. Évora PRB, Pearson PJ, Rodrigues AJ, Viaro F, Schaff HV. Effect of arginine vasopressin on the canine epicardial coronary artery: experiments on V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80: 489-94.
4. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1928-48.
5. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* 2001; 120: 989-1002.
6. Katori E, Ohta T, Nakazato Y, Ito S. Vasopressin-induced contraction in the rat basilar artery in vitro. *Eur J Pharmacol.* 2001; 416: 113-21.
7. Kusano E, Tian S, Umino T, Tetsuka T, Ando Y, Asano Y. Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 beta-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the V1 receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 1997; 15: 627-32.
8. Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 22: 253-63.
9. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 588-95.
10. Lin IY, Ma HP, Lin AC, Chong CF, Lin CM, Wang TL. Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *Am J Emerg Med.* 2005; 23: 718-24.
11. den Ouden DT, Meinders AE. Vasopressin: physiology and clinical use in patients with vasodilatory shock: a review. *Neth J Med.* 2005; 63: 4-13.
12. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358: 877-87.
13. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med.* 2007; 35: 33-40.
14. Wenzel V, Krüger AC, Arntz R, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 2004; 350: 105-13.
15. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, Hubert H, Dubien PY, Mauriacourt P, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 2008; 359: 21-30.
16. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma.* 1999; 47: 699-705.
17. Maxime V, Siami S, Annane D. Metabolism modulators in sepsis: the abnormal pituitary response. *Crit Care Med.* 2007; 35 (Suppl): S596-S601.
18. Obritsch MD, Bestul DJ, Jung R, Fish DN, MacLaren R. The role of vasopressin in vasodilatory septic shock. *Pharmacotherapy.* 2004; 24: 1050-63.
19. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology.* 2002; 96: 576-82.
20. Rozenfeld V, Cheng JW. The role of vasopressin in the treatment of vasodilation in shock states. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 250-4.
21. Tanus-Santos JE, Gordo WM, Udelsmann A, Cittadino MH, Moreno H Jr. Nonspecific endothelin-receptor antagonism attenuates hemodynamic changes after massive pulmonary air embolism in dogs. *Chest.* 2000; 118: 175-9.
22. Hand MS, Thatcher CD, Rimillard RL, Roudebush P (eds.). *Small animal clinical nutrition.* 4th ed. Marceline (MO): Walsworth; 2000.
23. Bartelstone HJ, Nasmyth PA. Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip. *Am J Physiol.* 1965; 208: 754-62.
24. Comarato MA, Lum BKB. Cardiovascular interaction of amphetamine and ephedrine with norepinephrine and with vasopressin. *Eur J Pharmacol.* 1969; 7: 127-34.
25. Oliver G, Schäfer EA. On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. *J Physiol (London).* 1895; 18: 277-9.

26. László FA, László F Jr, De Wied D. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacol Rev.* 1991; 43: 73-108.
27. Tayama E, Ueda T, Akasu K, Oda T, Fukunaga S, Akashi H, et al. Arginine vasopressin is an ideal drug after cardiac surgery for the management of low systemic vascular resistant hypotension concomitant with pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6: 715-9.
28. Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I. Vasopressin modulates K<sup>+</sup>-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol.* 1992; 263: H491-6.
29. Holmes CL, Walley KR. Arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 22: 275-86.
30. Ertmer C, Rehberg S, Westphal M. Vasopressin analogs in the treatment of shock states: potential pitfalls. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008; 22: 393-406.
31. Montani JP, Liard JF, Schoun J, Möhring J. Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. *Circ Res.* 1980; 47: 346-55.
32. Gaskill III HV, Sirinek KR, Levine BA. Hemodynamic effects of vasopressin: can large doses be safely given? *Arch Surg.* 1983; 118: 434-7.
33. Cowley AW Jr, Monos E, Guyton AC. Interaction of vasopressin and baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res.* 1974; 34: 505-14.
34. Wagner HN, Braunwald E. The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest.* 1956; 35: 1412-8.
35. Möhring J, Glänzer K, Maciel JA Jr, Dasing 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 (4): 367-76.
36. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation.* 1989; 48: 613-7.
37. 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.
38. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW, Ball C, Van Aken H, Borgulya R, et al. Effects of titrated arginine vasopressin on hemodynamic variables and oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1502-8.
39. Leather HA, Segers P, Berends N, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2002; 30: 2548-52.