

SEBASTIÃO ARAÚJO

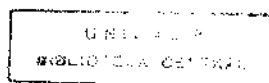
**EFICÁCIA DA EPINEFRINA, NOREPINEFRINA E
ANGIOTENSINA II NA RESSUSCITAÇÃO
CARDIOPULMONAR: ESTUDO EXPERIMENTAL
NA DISSOCIAÇÃO ELETROMECCÂNICA.**

*Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do
Título de Mestre em Cirurgia.*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Renato G. G. Terzi

CAMPINAS - SP

1993



Aos meus pais, Bemfica e Maria Anna, que não mediram esforços para a educação dos filhos ... o meu eterno agradecimento ...

À Izilda, minha esposa, não apenas pela compreensão e carinho nesta etapa da minha vida, mas também pela inestimável ajuda como colaboradora direta na realização deste projeto ... Meu muito obrigado!

Aos meus filhos: Guilherme Henrique, Daniel Frederico e Juliana Flávia ... As minhas desculpas pelo precioso tempo que lhes foi roubado ... pela rispidez com que em alguns momentos eu lhes tenha tratado ... esperando que no futuro possam compreender e perdoar-me ... O que, sem dúvida, será a minha mais grata recompensa ...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renato G. G. Terzi, pela minha acolhida como pós-graduando no Departamento de Cirurgia, pelo incentivo e apoio que me tem dado durante todos estes anos em que temos trabalhado juntos e, sobretudo, pela inestimável ajuda na orientação deste trabalho ... Muito obrigado!

À minha amiga, então aluna da FCM-PUCCAMP, Márcia Tereza Baracat Chaib, pelo incentivo e valiosa colaboração na realização dos experimentos na fase inicial deste projeto, durante o ano de 1986 ... O meu especial agradecimento!

Aos amigos, então alunos da FCM-PUCCAMP, Adilson Duarte dos Santos, Jair Marcelo Kuhn e João Manoel Rossi Filho, que não mediram esforços para também auxiliar-me no ano de 1987 ... O meu mais sincero obrigado!

Aos funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental: Ana Cristina de Moraes, Gomes Sarmiento Alvim, Maria Isabel Soares, Miguel Luis Candido, Rosana Celestina Morandin Ribeiro de Paiva, Sônia Cano Montebelo Rachel e William Adalberto Silva, que muito contribuíram para a realização da parte experimental deste trabalho ... Obrigado pela ajuda e pelo apoio recebido!

À amiga Marta I. Gómez e à Profa. Dra. Denise Ivonne Janovitz Norato, pelas críticas, ensinamentos e auxílio na análise estatística dos resultados.

Ao Carlos Alberto Fidelis de Araújo e à Eliana Sena Giampauli pelo auxílio na digitação deste trabalho.

Ao Dr. Valmir Ap. Muglia, cunhado e amigo, pela inestimável ajuda na revisão gramatical deste texto.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma para que a realização deste trabalho fosse possível ...

Minha gratidão ...

RESSURREIÇÃO DO FILHO DA SUNAMITA

"Eliseu entrou na casa e encontrou o menino morto, estendido sobre sua própria cama. Entrou, fechou a porta e rezou a Javé. Depois subiu na cama, deitou-se sobre o menino, colocou a boca sobre a dele, os olhos sobre os dele, as mãos sobre as dele, e estendeu-se sobre o menino. E o menino foi se aquecendo. Então Eliseu começou a andar pelo quarto, de cá para lá. Depois subiu de novo na cama e se estendeu sobre o menino. Fez isso sete vezes. Então o menino espirrou e abriu os olhos".

BÍBLIA SAGRADA, 2 Reis 4:32-35.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
● Considerações Gerais.....	2
● Padrões de ritmos cardíacos na parada cardiorrespiratória.....	4
● Considerações a respeito dos mecanismos de fluxo sanguíneo na ressuscitação cardiopulmonar a tórax fechado.....	5
● A importância do tônus arterial periférico: o uso de drogas vasopressoras adrenérgicas durante as manobras de ressuscitação.....	7
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	20
DISCUSSÃO.....	41
RESUMO.....	60
ABSTRACT.....	63
BIBLIOGRAFIA.....	66

INTRODUÇÃO

Considerações gerais

A parada cardiorrespiratória (PCR) representa, sem sombra de dúvidas, a mais grave emergência clínica com que podemos nos defrontar. Pode-se, de maneira genérica, definí-la como uma condição súbita e inesperada de deficiência absoluta de oxigenação tissular, seja por ineficiência circulatória ou por cessação da função respiratória (1).

Segundo Safar (107), a PCR é clinicamente diagnosticada quando, pelo menos, quatro condições coexistem: 1º) inconsciência; 2º) apnéia ou esboço de respiração; 3º) ausência de pulsos nas grandes artérias (carótidas e femurais) e 4º) aparência moribunda.

A ressuscitação cardiopulmonar (RCP) tem por objetivo promover artificialmente a circulação de sangue oxigenado pelo organismo, particularmente ao cérebro e ao coração, na tentativa de manter-se a viabilidade tissular e recuperar-se as funções ventilatória e cardíaca espontâneas (75).

Desde a aplicação clínica inicialmente descrita por Kouwenhoven e col. em 1960 (52), a RCP a tórax fechado (RCP-TF) tem sido larga e mundialmente utilizada no manuseio de pacientes com PCR. Trata-se de um método simples e de fácil execução, pois o próprio autor do método afirmou: "Agora, qualquer um, em qualquer lugar, pode iniciar as manobras de ressuscitação. Tudo de que se necessita são as duas mãos!" (52). Isto obviamente despertou grande interesse em todo o mundo, iniciando-se, principalmente nos Estados Unidos, um grande projeto de difusão e ensino do método, primeiramente a médicos e paramédicos, estendendo-se a seguir à comunidade laica, como escolas e fábricas. Até 1977, cerca de 12 milhões de americanos haviam sido treinados em técnicas básicas de RCP-TF, havendo

planos estabelecidos para o treinamento de 60 a 80 milhões de pessoas nos anos seguintes (114).

Em 1963, a American Heart Association (AHA), estabeleceu uma comissão que norteia as normas de RCP (114). Esta comissão vem realizando conferências periódicas (1966, 1973, 1979, 1985 e 1992), patrocinadas pela AHA e pela "National Academy of Sciences-National Research Council", nas quais se estabelecem e padronizam as manobras correntes de reanimação cardiopulmonar (118).

No Brasil, o Prof. Dr. John Cook Lane, no início da década de 60, foi um dos primeiros autores a preocupar-se com o ensino da nova técnica de reanimação, então recentemente descrita. Em 1961, tendo retornado ao Brasil, após um período de treinamento nos Estados Unidos, e tendo encontrado o país sem nenhum preparo em reanimação a tórax fechado, Lane iniciou palestras sobre o assunto a nível local, estadual e nacional(*). Ainda na década de 60, com base em sua experiência pessoal e em dados de estudos clínico-experimentais, o referido autor publicou, em língua portuguesa, os primeiros trabalhos sobre a técnica de reanimação a tórax fechado (58-60).

Em 1979, Timerman e Feher, baseados em suas experiências pessoais de ensino teórico e prático sobre o assunto, publicaram o primeiro Manual de Ressuscitação, sistematizando técnicas e procedimentos (117). Em 1981, Lane (55) também publicou um livro sobre a reanimação cardio-pulmonar, abordando mais extensamente o assunto.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, em 1986, criou a Comissão Nacional de Reanimação. Uma das primeiras tarefas desta Comissão foi

* LANE, J.C.: *Comunicação pessoal*

editar um Manual, cujo objetivo era oferecer à classe médica uma apresentação de técnicas de reanimação, servindo como guia (57). Esta mesma Comissão foi responsável pela organização dos dois primeiros "Encontros Nacionais de Reanimação", no ano de 1987, na cidade de Vitória (ES), e no ano de 1988, em São Paulo (SP) (118). O último "Encontro Nacional de Reanimação", o 4º na seqüência, foi realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em março de 1993, em São Paulo (SP). Nesta ocasião, o Prof. Lane fez lançamento do livro "REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA - CEREBRAL" (56), obra atualíssima e imprescindível em nosso meio.

Padrões de ritmos cardíacos na parada cardiorrespiratória.

Na PCR, três padrões básicos de ritmos cardíacos são habitualmente observados: fibrilação ventricular, assistolia e dissociação eletromecânica (114).

A fibrilação ventricular é produzida por estímulos de múltiplos focos ventriculares ectópicos, causando uma contração caótica das fibras musculares cardíacas. Não havendo contração ventricular coordenada, não há débito cardíaco e, conseqüentemente, fluxo sanguíneo cerebral (41). Este é um distúrbio do qual o coração humano raramente se recupera espontaneamente e é fatal, se não for prontamente revertido (53).

Na assistolia, não há estímulo elétrico cardíaco espontâneo, podendo ocorrer na vigência de cardiopatias graves (isquêmica, chagásica), subsequente a bloqueios atrioventriculares de alto grau, intoxicações por drogas, distúrbios hidroeletrólíticos, entre outros. Frequentemente, ela representa o estágio final evolutivo da PCR fibrilatória e da dissociação eletromecânica (42).

A dissociação eletromecânica (DEM) caracteriza-se pela presença de estímulos elétricos regulares no ECG, porém sem a respectiva resposta mecânica do miocárdio. Na maior parte das vezes, o ritmo é idioventricular e de baixa frequência. A DEM pode ocorrer em consequência de distúrbios cardíacos e extracardíacos, sendo considerada uma das mais graves formas de PCR, e está associada, em geral, a um mau prognóstico (42). Entre as causas extracardíacas de DEM, a hipoxemia severa, resultante, por exemplo, de complicações respiratórias nos atos anestésico-cirúrgicos, nas intoxicações exógenas, nos politraumatizados ou na assistência ventilatória mecânica inadequada, talvez seja, isoladamente, o principal fator desencadeante deste tipo de PCR. A DEM decorrente de hipoxemia é uma condição muito grave, pois o colapso circulatório é relativamente rápido e profundo nesta condição (116), sendo de fundamental importância a intervenção precoce e adequada para a recuperação, sem seqüelas, das diversas funções orgânicas.

Considerações a respeito dos mecanismos de fluxo sanguíneo na ressuscitação cardiopulmonar a tórax fechado

Kouwenhoven e col. postularam em seu trabalho original que, durante as manobras de RCP-TF, a circulação do sangue ocorreria por compressão direta do coração entre o esterno e a coluna vertebral, sendo operantes os mecanismos valvulares cardíacos (52). Assim, as compressões torácicas promoveriam o fluxo sistólico para a artéria pulmonar e aorta e a descompressão, diminuindo a pressão intratorácica, permitiria o enchimento das câmaras cardíacas. As manobras seriam supostamente de alta eficiência, dispensando inclusive a necessidade de desfibrilação imediata (52). Contudo, ainda no início da década de 60, Weale e Rothwell-Jackson realizando estudos hemodinâmicos em cães (121), e Mackenzie e col., em humanos (70), demonstraram que as manobras de RCP-TF geravam picos de pressão sistólica muito semelhantes dos lados venoso e arterial da circulação e, também, que o débito

cardíaco, em humanos, gerados por estas manobras, era muito baixo (menor mesmo que no período de choque profundo que antecedia a PCR). Com base nestes achados, os autores questionaram o suposto mecanismo de fluxo por compressão cardíaca direta e levantaram dúvidas acerca da propalada eficácia das manobras de RCP-TF em manter uma circulação sanguínea adequada.

Contudo, tais observações e questionamentos permaneceram virtualmente esquecidos por mais de uma década, aceitando-se largamente o postulado de Kouwenhoven sobre o mecanismo de fluxo sanguíneo anterógrado na RCP-TF, apesar da inexistência de dados científicos que o fundamentassem.

Em 1976, Criley e col. (26), em laboratório de cateterismo cardíaco, demonstraram, após observação casual, que esforços repetitivos de tosse, isoladamente, sem compressão torácica externa associada, podiam gerar picos de pressão arterial (aórtica) próximos do normal e fluxo sanguíneo cerebral suficiente para manter o estado de consciência em pacientes com fibrilação ventricular durante o exame. Desta forma, considerando-se a impossibilidade de compressão do coração entre o esterno e a coluna vertebral pelo mecanismo de tosse, esta observação veio contestar a hipótese da "bomba cardíaca" como mecanismo isolado gerador de fluxo sanguíneo anterógrado durante as manobras de RCP-TF. Diversos trabalhos posteriores vieram corroborar esta observação (27, 78, 79, 101, 105, 106, 124), dando origem à teoria da "bomba torácica", na tentativa de explicar a geração do fluxo sanguíneo durante a compressão torácica externa. De acordo com esta teoria, a circulação de sangue durante a RCP-TF seria promovida mais pelo aumento generalizado da pressão intratorácica do que pela compressão cardíaca direta (125), e o fluxo sanguíneo anterógrado, especialmente o cerebral, seria favorecido basicamente por 3 fatores: 1º) a presença de válvulas venosas funcionais no sistema venoso jugular, impedindo o fluxo retrógrado da veia cava superior para a região

supratorácica; 2º) a resistência ao colapso dos vasos arteriais na saída do tórax, durante as manobras de compressão, seria maior que a dos vasos venosos, possibilitando, desta forma, um gradiente pressórico carótido-jugular e 3º) considerando-se que a capacitância arterial é menor que a venosa, níveis pressóricos mais elevados seriam gerados no sistema arterial para um mesmo volume de sangue (34, 80, 108, 129).

A importância do tônus arterial periférico: o uso de drogas vasopressoras adrenérgicas durante as manobras de ressuscitação.

Durante a RCP-TF, conquanto ainda não haja consenso quanto ao exato mecanismo de fluxo sangüíneo (71, 108), encontra-se bem documentado que todas as pressões intravasculares dentro do tórax são semelhantes durante as manobras de compressão torácica externa, sendo, portanto, virtualmente nula a possibilidade de fluxo coronariano nesta condição (21, 31). Desta forma, a única maneira de se promover fluxo coronariano durante as manobras de RCP-TF seria pelo aumento do tônus arterial periférico, elevando-se a pressão na raiz da aorta e criando-se um diferencial pressórico Ao-AD, conforme já claramente documentado, no início deste século, por Crile e Dolley (25). Nesta linha, logo após a publicação original de Kouwenhoven e col. (52), ainda na década de 60, praticamente retomando as antigas publicações de Crile e Dolley, estudos pioneiros de Redding e Pearson (90-92, 96-98) trouxeram importantes subsídios ao suporte farmacológico coadjuvante, demonstrando, inequivocamente, a grande utilidade do uso de drogas simpatomiméticas vasopressoras na restauração dos batimentos cardíacos espontâneos durante as manobras clássicas de RCP-TF, utilidade esta confirmada por inúmeros trabalhos posteriores (8, 44, 46, 47, 76, 84, 85, 99, 104, 128). Os agentes alfa-adrenérgicos, ao induzirem vasoconstricção periférica seletiva, aumentam a pressão

de perfusão coronariana (PPCor) e, conseqüentemente aumentam a chance de RCE durante a RCP-TF (76, 84, 92, 128). Assim, com esta finalidade, diversas drogas simpatomiméticas com potentes atividades alfa-adrenérgicas como a Epinefrina, Fenilefrina, Metoxamina etc, têm sido estudadas na últimas 3 décadas (8, 44, 46, 47, 76, 84, 85, 99, 104, 111, 128), permanecendo a Epinefrina como a droga padrão para uso nesta condição clínica (114).

A Norepinefrina, catecolamina com potentes efeitos alfa-adrenérgicos (123), teoricamente, poderia ser superior à Epinefrina na RCP, uma vez que os efeitos beta-adrenérgicos (especialmente os beta-2) mais intensos desta última poderiam ser deletérios (69). Contudo, raramente havia sido utilizada com este propósito (104, 112) até a data do planejamento do presente trabalho (final de 1985). Também a Angiotensina II, peptídeo vasoativo com potente atividade vasoconstritora arterial (6, 32, 86), até onde era do nosso conhecimento por dados de literatura, jamais havia sido testada como droga coadjuvante, mesmo em trabalhos experimentais, durante as manobras de RCP.

Assim, considerando-se que a elevação da PPCor é de vital importância para a RCE durante as manobras de RCP-TF, e que a melhor maneira de se produzir este aumento necessário e suficiente de pressão é pelo uso de potentes substâncias vasoconstrictoras arteriais, um dos principais objetivos do presente trabalho foi o de investigar, comparativamente, os efeitos da Epinefrina (droga alfa-adrenérgica padrão), da Norepinefrina (droga alfa-adrenérgica alternativa) e, especialmente, da Angiotensina II (droga vasopressora não-adrenérgica), na PPCor e na RCE durante as manobras de RCP-TF, num modelo canino de DEM induzida por asfixia mecânica, similar ao descrito e utilizado por Redding e Pearson em investigações experimentais conduzidas há quase 30 anos (92, 97).

OBJETIVOS

1 - Estudar comparativamente os efeitos hemodinâmicos e a eficácia da Epinefrina, Norepinefrina e, especialmente da Angiotensina II, na Ressuscitação Cardiopulmonar a tórax fechado (RCP-TF) em cães submetidos à parada cardiorrespiratória por asfixia, comparando-as a um grupo-controle (Salina/Placebo);

2 - Avaliar a restauração da circulação espontânea (RCE) a curto prazo induzida pelas mesmas drogas, especialmente a AII, comparando-as a um grupo controle (Salina/Placebo).

MATERIAL E MÉTODOS

A fase experimental do presente trabalho foi realizada no núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP entre os anos de 1986 a 1988.

Após uma avaliação preliminar realizada em quatro animais para verificação da exequibilidade do método, 48 cães mestiços, de ambos os sexos, aparentando boa saúde e pesando de 5 a 20 Kg (média 12.3 +/- 3.7 kg) compuseram o grupo objeto deste trabalho.

Preparação Animal

Os animais foram pré-anestesiados com Inoval (2 mL) e a seguir anestesiados com tiopental sódico (20 mg/kg) por via endovenosa. Doses adicionais de tiopental foram empregadas conforme as necessidades durante os procedimentos cirúrgicos. Mantidos em posição supina e presos a uma mesa cirúrgica em forma de "V", os animais foram entubados, utilizando-se um tubo orotraqueal com balonete e conectados a um ventilador mecânico(*), observando-se os seguintes parâmetros ventilatórios: Fração Inspirada de Oxigênio (FiO₂) = 21% (ar ambiente); Volume Corrente (VC) = 15-20 mL/Kg; Frequência Respiratória (FR) = 15 ciclos/min e relação entre os tempos Inspiratório/Expiratório (I:E) = 1:2. Agulhas metálicas foram posicionadas na região subcutânea das quatro patas para a obtenção do sinal eletrocardiográfico. Após a anti-sepsia local com solução de álcool iodado, as artérias femurais direita e esquerda e as veias jugulares direita e esquerda foram expostas por dissecação cirúrgica. Um catéter de polietileno rígido, 5F, foi posicionado em aorta torácica descendente (Ao) por dissecação de artéria femoral direita. Outro catéter de características semelhantes foi posicionado em átrio direito (AD), por dissecação da veia jugular externa direita. Um catéter de polivinil flexível,

* HARVARD PUMP, ANIMAL VENTILATOR, BOSTON, MASS., U.S.A

5F*, foi posicionado em artéria pulmonar (AP), por dissecação de veia jugular externa esquerda. Um cateter plástico 14G foi posicionado em veia cava superior (VCS), por dissecação de veia jugular externa direita, para injeção de drogas. Um outro catéter plástico, 14G, foi posicionado em aorta abdominal por dissecação da artéria femoral esquerda para coleta de amostras sanguíneas. Um acesso venoso periférico por agulha metálica foi mantido para infusão de líquidos e anestésico durante o experimento. Todos os catéteres posicionados em circulação central foram preenchidos com solução salina estéril e heparinizada (2U/mL) e tiveram sua locações finais orientadas por curvas pressóricas características.

Durante os procedimentos cirúrgicos, os animais receberam infusão intravenosa contínua de solução salina estéril (5-10 mL/Kg/hora).

Após o término dos procedimentos cirúrgicos, um tempo médio de 10 minutos foi observado para estabilização da preparação animal. Ao final deste período, precedendo a indução da PCR, iniciou-se o registro contínuo, em papel calibrado, dos seguintes parâmetros: Eletrocardiograma (ECG, derivação DII); Pressão Aórtica (PAo); Pressão de Átrio Direito (PAD) e Tempo, que foi mantido até o final do experimento (*). Uma amostra de sangue arterial e outra de sangue venoso misto foram colhidas para análise gasométrica e do hematócrito, ao final deste período de estabilização (tempo controle).

O experimento:

Uma representação esquemática das diversas etapas do experimento pode ser apreciada na fig. 1.

* *CAVAFIX, CERTO 70, B. Braun, Melsungen, A.G., Germany.*

‡ *MINGOGRAF - 804, SIEMENS - ELEMA, SWEDEN*

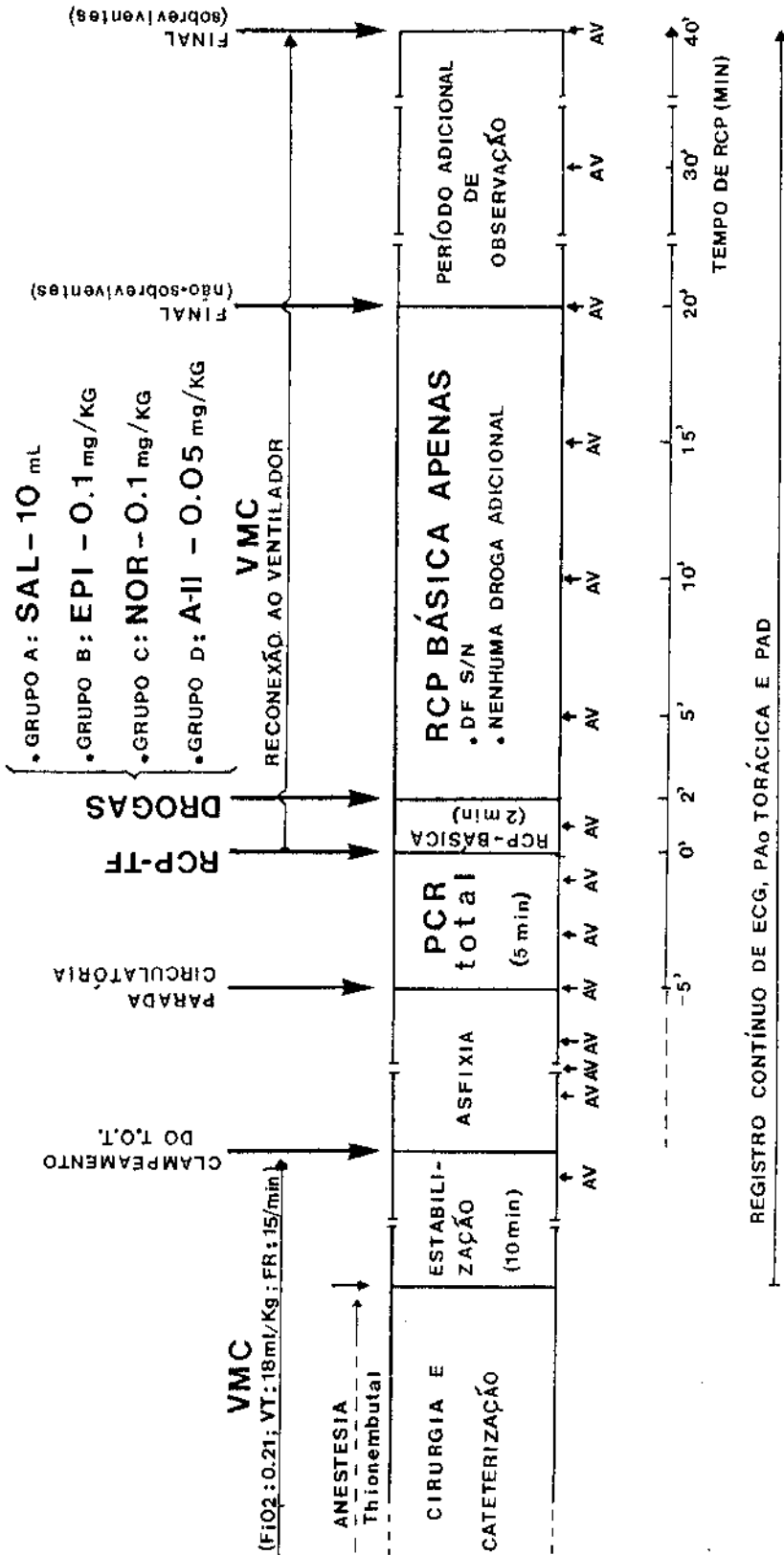


Figura 1 - PROTOCOLO DO EXPERIMENTO -

Indução da PCR

A PCR foi induzida por asfixia, pinçando-se o tubo endotraqueal ao final de um ciclo respiratório, conforme modelo anteriormente utilizado por Redding e col. na década de 60 (97).

O estabelecimento do início da PCR

O início da PCR foi estabelecido como sendo o momento em que cessaram as flutuações do pulso pressórico em aorta torácica (tempo zero).

O tempo total de PCR

Após a cessação das flutuações do pulso pressórico em aorta torácica, os animais foram deixados por 5 (cinco) minutos adicionais em colapso circulatório total. O tubo endotraqueal permaneceu pinçado neste período.

As manobras de RCP

Após 5 (cinco) minutos de PCR, foi retirada a pinça do tubo endotraqueal sendo os animais reconectados ao ventilador mecânico, mantendo-se os mesmos parâmetros ventilatórios ajustados no tempo controle. Iniciaram-se então as manobras manuais de RCP-TF que consistiram de uma ventilação por pressão positiva alternada com cinco compressões torácicas esternais rítmicas (1VPPI/5CTE), com força necessária e suficiente para induzir um pico de pressão sistólica aórtica entre 60 e 120 mmHg. Estes procedimentos iniciais foram idênticos para todos os animais e realizados sempre pelo autor. As manobras de RCP-TF

foram mantidas até a restauração da circulação espontânea (RCE) ou até que 20 (vinte) minutos houvessem transcorridos. Desfibrilação (DF) elétrica transtorácica (10 J/Kg) foi realizada, quando indicada, durante as manobras de reanimação.

Os grupos-estudo

Os animais distribuídos aleatoriamente em quatro grupos iguais de doze cães, receberam por via intravenosa central, em "bolus", ao final do segundo minuto de RCP:

Grupo A: Salina (SAL), 10 mL;

Grupo B: Epinefrina (EPI)*, 0.1 mg/Kg;

Grupo C: Norepinefrina (NOR)**, 0.1 mg/Kg;

Grupo D: Angiotensina II (AII)***, 0.05 mg/Kg.

As drogas foram diluídas em 10 mL de solução salina estéril logo antes da injeção.

Monitorização dos parâmetros cardiocirculatórios

Durante todo o experimento, foram mantidos registros contínuos, em papel calibrado, dos seguintes parâmetros: ECG (DII), PA_o, PAD, Tempo.

A linha "zero" de referência para a leitura dos valores pressóricos foi estabelecida como sendo aquela correspondente à entrada da veia jugular externa no

* Epinefrina: Disponível comercialmente, 1mg/mL;

** Norepinefrina: obtida junto à Farmácia Central do HC-FMUSP, São Paulo, Brasil, 1mg/mL;

*** Angiotensina II: triacetato de angiotensina II, PM: 1046 (+/- 180), CP: 81.3%. Fornecida sob a forma liofilizada pelo Prof. Dr. A.C.M. Paiva, Departamento de Biofísica, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

tórax, mantido o animal em posição supina. Este nível correspondeu, aproximadamente, à linha axilar média dos cães.

Estudo hemogasométrico.

Um estudo simultâneo dos parâmetros hemogasométricos (arterial e venoso misto) durante a asfixia e as manobras de reanimação foi realizado. Amostras simultâneas de sangue arterial sistêmico e pulmonar foram colhidas, em seringas de vidro heparinizadas, nos tempos: 0 (zero - controle pré-asfixia); a cada 2 minutos durante o período de asfixia e PCR; ao final do 1º, 5º, 10º, 15º e 20º minutos de RCP. Amostras adicionais foram colhidas ao final do 30º e 40º minutos do início da RCP, nos animais sobreviventes. As amostras foram imediatamente estocadas em refrigerador e a leitura iniciada logo após o término do experimento*.

Leitura dos parâmetros cardiocirculatórios

Durante o período de circulação espontânea, os parâmetros hemodinâmicos foram lidos no papel calibrado sempre ao final de uma expiração. Neste tempo (controle), a PPCor foi definida como sendo a diferença entre a PAo diastólica e a PAD média.

Durante as manobras de RCP, os picos sistólicos de pressões intravasculares (PAos e PADs) foram obtidos pela média de leitura das 10 compressões precedentes ao tempo referido; as pressões diastólicas (PAod e PADd) foram obtidas pela leitura da linha basal (fase de relaxamento) durante estas mesmas 10 compressões. Durante as manobras de RCP, a PPCor foi definida como sendo a diferença entre a PAo diastólica e a PAD diastólica.

* IL-813, INSTRUMENTATION LABORATORIES, LEXINGTON, MASS, USA

A frequência cardíaca (FC) foi obtida pela contagem do número de complexos QRS em função do tempo registrado no traçado.

Durante o período de asfixia, a leitura dos parâmetros hemodinâmicos pressóricos e da FC ficou prejudicada pelas amplas flutuações induzidas nestes parâmetros, tanto pelo processo asfíxico em si, como também pelos intensos esforços respiratórios realizados pelos animais, levando a grandes variações da pressão intratorácica. Durante as manobras de RCP, a leitura da FC real ficou prejudicada pela interferência induzida no traçado eletrocardiográfico pelas compressões torácicas.

Restauração da circulação espontânea (RCE)

Foram considerados como RCE positivos (RCE+) os animais que apresentaram batimentos cardíacos espontâneos com pressão sistólica aórtica igual ou maior que 60 mmHg por tempo igual ou maior que 2 minutos.

Sacrifício dos animais sobreviventes

Os animais sobreviventes foram sacrificados ao final do experimento, sob anestesia com tiopental, utilizando-se uma infusão intravenosa rápida de uma solução concentrada de Cloreto de Potássio (KCl a 19.1%).

Confirmação das posições dos catéteres

A confirmação das posições adequadas dos diversos catéteres introduzidos foi realizada, ao final do experimento, por exame "post-mortem".

Análise estatística

Para análise das diversas variáveis estudadas, utilizaram-se os testes não-paramétricos de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e o Teste Exato de Fisher com a correção de Bonferroni, sendo o nível de significância adotado de 5% ($p < 0.05$) (102).

RESULTADOS

As características basais dos animais são mostradas na tabela I. No período controle, os 4 grupos de animais foram comparáveis em relação ao peso, hematócrito, frequência cardíaca, pressões intravasculares (Ao sistólica, Ao diastólica, AD média e PPCor) e gases sanguíneos (pH, PCO₂ e PO₂, arteriais e venosos mistos), não havendo diferenças estatisticamente significativas entre eles (Kruskal-Wallis).

Após o pinçamento do tubo orotraqueal, os animais desenvolveram rapidamente intensos esforços respiratórios que cessaram entre 2 e 4 minutos de asfixia. Hipertensão arterial sistêmica reativa inicial foi seguida de hipotensão progressiva, bradicardia e colapso cardiocirculatório profundo, com PCR completa num tempo variável de 5 a 11 minutos desde o pinçamento do tubo. O comportamento hemogasométrico decorrente do processo asfíxico encontra-se ilustrado nas tabelas II-A e II-B e nas figuras 2A, 2B e 2C. Acidemia, hipercarbia e hipoxemia ocorreram rapidamente, destacando-se a severíssima hipoxemia, com PaO₂ menor que 10mmHg já ao final do 4º minuto de asfixia. Concomitantemente, os animais desenvolveram PCR em dissociação eletromecânica (DEM), com o ECG evidenciando um ritmo idioventricular lento em praticamente todos os casos. Não ocorreu fibrilação ventricular espontânea em nenhum animal durante o período de asfixia.

Na tabela III, encontram-se representados os valores médios das pressões intravasculares (Ao média, AD média e PPCor), FC e parâmetros hemogasométricos (pH, PCO₂ e PO₂) obtidos ao final dos 5 minutos de PCR, antecedendo o início das manobras de reanimação. Destacam-se a profunda hipoxemia (PO₂ em geral abaixo de 5 mmHg) e pressões intravasculares médias abaixo de 10 mmHg, com PPCor praticamente nula. Também neste período, os

animais foram estatisticamente comparáveis, não havendo diferenças significativas entre os 4 grupos (Kruskal-Wallis).

TABELA I - CARACTERÍSTICAS BASAIS (CONTROLE) DOS ANIMAIS ANTES DA INDUÇÃO DA PCR.

P A R Â M E T R O S		A (SAL)		B (EP1)		C (NOR)		D (AIT)		VALOR DE P
		\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	
PÊSO (Kg)		12.3	3.0	11.9	4.3	12.7	4.3	12.1	3.4	0.9655
HEMATÓCRITO (%)		35.6	6.3	35.3	4.2	34.6	5.4	36.4	4.2	0.6666
FC (bpm)		170.8	28.0	152.1	28.6	177.1	21.4	164.6	21.4	0.1054
Pressões (mmHg)	Ao S	132.8	19.9	129.2	27.9	132.2	25.2	135.3	16.2	0.9299
	Ao D	101.7	14.5	94.7	17.7	97.2	18.5	100.5	16.1	0.7459
	AD MÉDIA	0.7	1.8	0.6	1.5	0.4	1.6	-0.5	1.0	0.2720
	PPCor*	101.0	15.3	94.1	17.7	96.8	18.7	101.0	16.4	0.1054
pH (Unidades)	ART	7.38	0.07	7.39	0.08	7.36	0.05	7.39	0.05	0.5771
	VEN	7.34	0.07	7.36	0.08	7.34	0.05	7.37	0.07	0.7522
pCO ₂ (mmHg)	ART	32.0	5.9	31.4	6.3	33.4	5.5	31.6	4.8	0.5801
	VEN	37.3	5.6	35.5	7.4	37.6	4.6	35.3	5.1	0.4996
pO ₂ (mmHg)	ART	92.0	12.0	91.6	7.9	96.0	8.1	96.0	4.5	0.4891
	VEN	37.4	6.6	35.4	6.8	39.1	8.3	37.7	8.9	0.6826

(*) PPCor: expressa como a diferença entre a PAo Diastólica e a PAD média.

TABELA II-A - PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS (ARTERIAL E VENOSO MISTO) OBTIDOS DURANTE O CONTROLE E A 2 e 4 MINUTOS DE ASFIXIA.

TEMPO DE ASFIXIA		CTR				2'				4'				
PARÂMETROS	GRUPO	SAL	EPI	NOR	ATI	SAL	EPI	NOR	ATI	SAL	EPI	NOR	ATI	
pH (unidades)	ART	\bar{X}	7.38	7.39	7.36	7.39	7.25	7.29	7.25	7.30	7.19	7.20	7.15	7.22
		DP	0.07	0.08	0.05	0.05	0.09	0.08	0.05	0.05	0.10	0.11	0.07	0.07
	VEN	\bar{X}	7.34	7.36	7.34	7.37	7.25	7.28	7.24	7.29	7.12	7.17	7.11	7.20
		DP	0.07	0.08	0.05	0.07	0.10	0.09	0.05	0.06	0.12	0.12	0.07	0.08
pCO ₂ (mmHg)	ART	\bar{X}	32.0	31.4	33.4	31.6	46.6	45.1	48.6	43.6	53.1	53.3	59.2	52.2
		DP	5.9	6.3	5.5	4.8	9.7	8.4	5.0	4.5	10.0	11.3	7.4	7.3
	VEN	\bar{X}	37.3	35.5	37.6	35.3	46.9	43.5	49.6	42.7	60.0	53.1	62.1	50.6
		DP	5.6	7.4	4.6	5.1	11.0	7.9	5.6	5.7	13.4	11.5	8.8	6.0
pO ₂ (mmHg)	ART	\bar{X}	92.0	91.6	96.0	96.0	21.0	19.9	23.9	21.8	7.6	7.6	9.0	9.2
		DP	12.0	7.9	8.1	4.5	8.3	3.3	5.1	3.8	3.9	3.6	3.5	3.0
	VEN	\bar{X}	37.4	35.4	39.1	37.7	16.1	15.2	15.8	16.7	5.4	6.9	4.9	6.4
		DP	6.6	6.8	8.3	8.9	7.8	6.7	5.8	4.7	3.0	5.2	2.9	2.0

TABELA II-B - PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS (ARTERIAL E VENOSO MISTO) OBTIDOS AOS 6, 8 e 10 MINUTOS DE ASFIXIA.

TEMPO DE ASFIXIA		6'				8'				10'				
PARÂMETROS	GRUPO	SAL	EPI	NOR	AII	SAL	EPI	NOR	AII	SAL	EPI	NOR	AII	
pH (unidades)	ART	\bar{X}	7.11	7.14	7.11	7.15	7.06	7.11	7.08	7.12	7.06	7.10	7.06	7.10
		DP	0.08	0.09	0.07	0.06	0.07	0.07	0.08	0.05	0.05	0.07	0.06	0.07
	VEN	\bar{X}	7.06	7.11	7.05	7.11	7.03	7.08	7.04	7.07	7.03	7.07	7.02	7.07
		DP	0.09	0.10	0.08	0.08	0.07	0.07	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06
pCO ₂ (mmHg)	ART	\bar{X}	57.6	58.1	63.0	57.6	59.9	60.1	64.5	59.1	61.7	57.9	65.9	58.7
		DP	10.9	8.5	10.0	8.1	7.1	9.1	11.5	6.8	6.8	8.2	9.6	9.0
	VEN	\bar{X}	63.1	58.6	68.6	59.0	65.2	59.2	64.7	61.8	66.5	59.0	69.6	62.1
		DP	9.9	12.6	10.5	8.5	7.5	9.3	9.2	8.9	9.8	7.9	6.8	10.4
pO ₂ (mmHg)	ART	\bar{X}	5.1	5.1	7.7	4.9	3.8	3.5	6.3	3.9	3.7	3.4	4.5	4.2
		DP	2.2	2.0	4.0	3.7	1.7	1.6	4.2	3.0	1.7	1.7	2.2	3.0
	VEN	\bar{X}	3.4	3.6	4.3	3.5	3.7	3.3	4.2	3.4	3.2	3.0	2.9	3.2
		DP	0.8	1.1	2.6	2.2	1.3	1.3	2.7	1.8	1.1	1.3	1.4	2.6

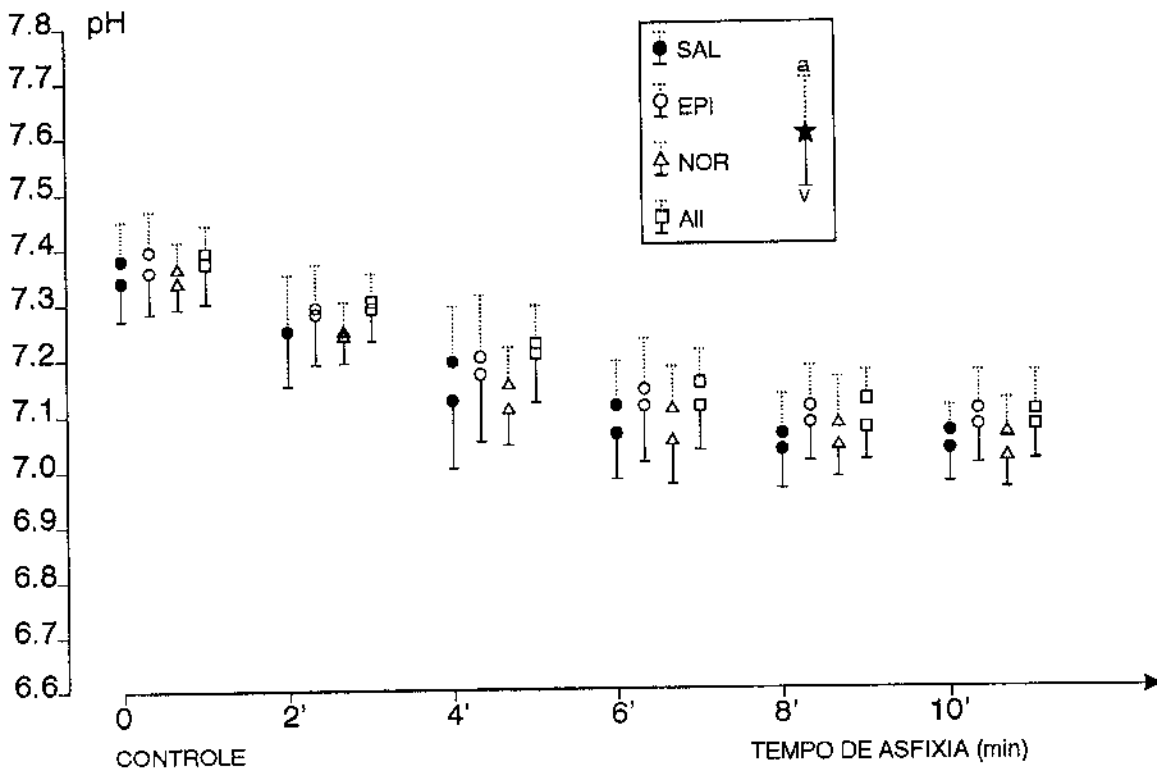


Figura 2A. PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DURANTE A ASFIXIA.

Comportamento do pH arterial e venoso misto durante a asfixia. Nota-se o rápido aparecimento de acidemia que inicialmente foi respiratória, acompanhando a rápida hipercárbia (ver fig.2-b). Praticamente, a partir do 6º minuto de asfixia, a queda do pH cessou, atingindo um platô. Evidentemente, já a partir deste momento esgotaram-se as reservas de O₂ (ver fig.2-c), não havendo mais produção de CO₂. Ademais, uma possível acidose láctica a nível tissular não se tornou manifesta na circulação, porque a maioria dos animais entrou em PCR a partir deste tempo.

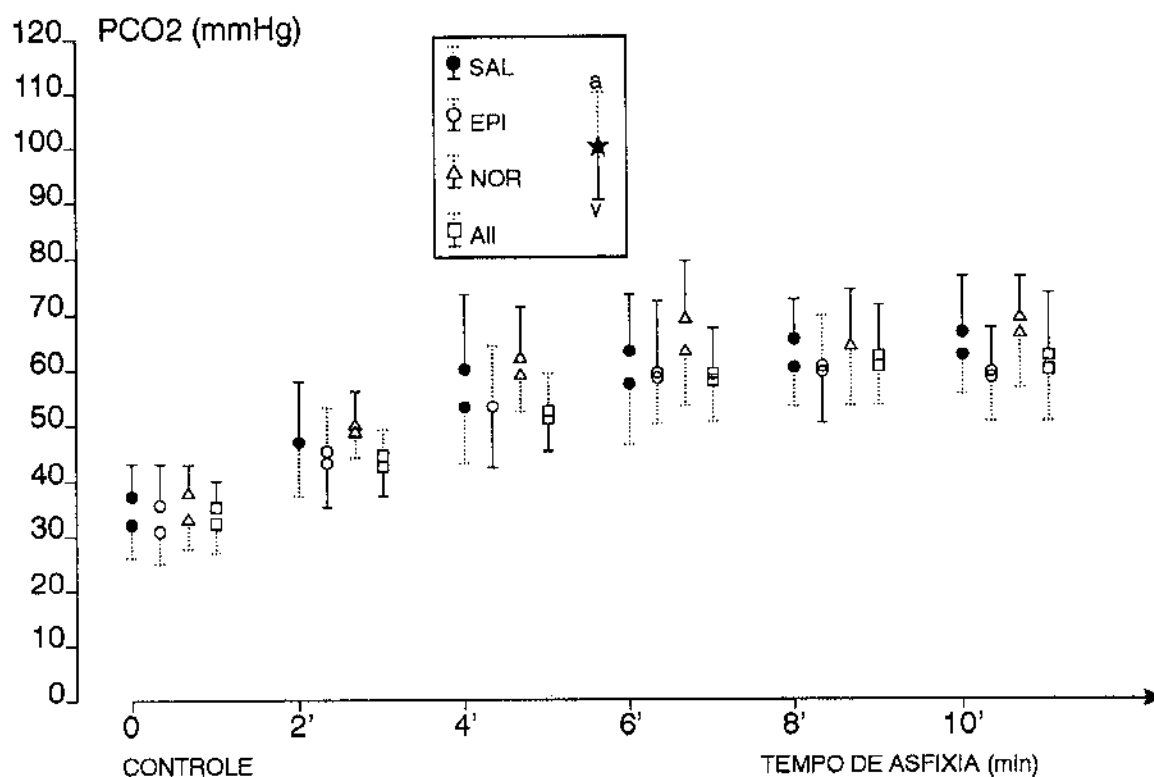


Figura 2B. PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DURANTE A ASFIXIA.

Comportamento da PCO₂ do sangue arterial e do sangue venoso misto durante a asfixia. Nota-se a rápida ascensão dos valores de PCO₂, atingindo um platô a partir do 6º minuto de asfixia, coincidindo possivelmente com o esgotamento das reservas orgânicas de O₂ (ver fig. 2-C). A elevação da PCO₂ acompanhado a acidemia (ver fig. 2-A) indica que no início da PCR o principal componente do baixo pH foi respiratório.

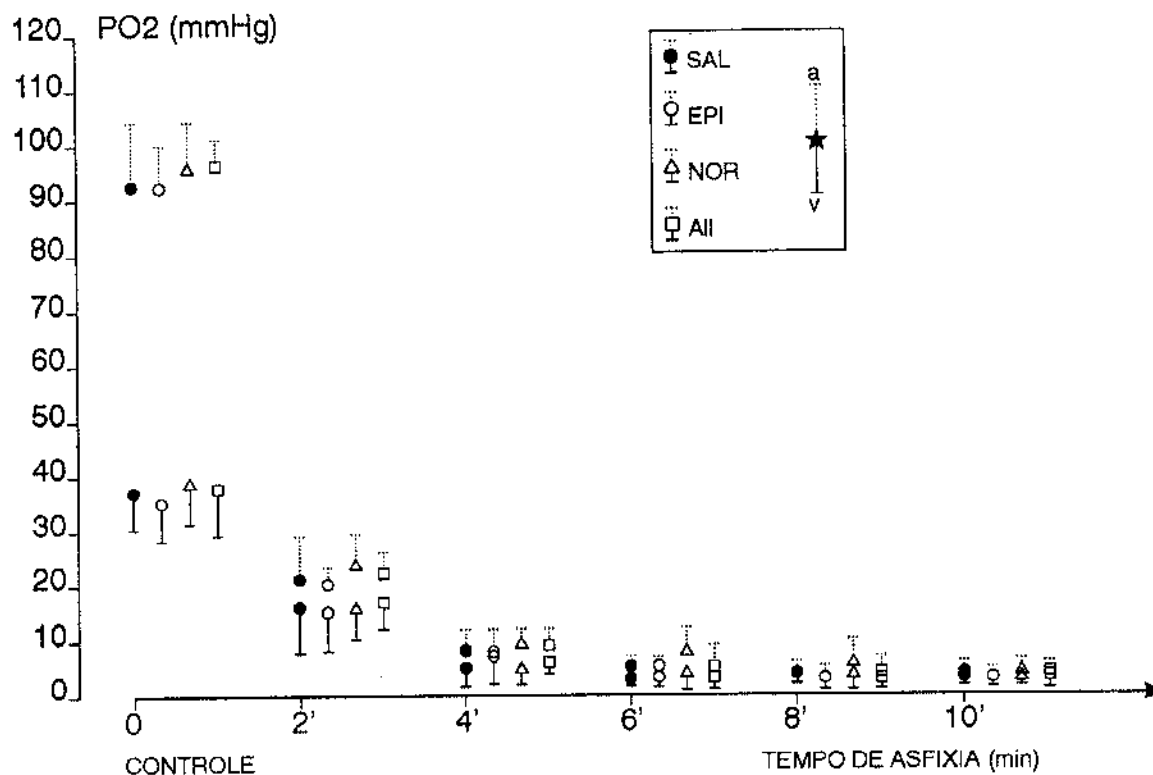


Figura 2C. PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DURANTE A ASFIXIA .

Comportamento da PO2 do sangue arterial e do sangue venoso misto durante a asfixia. Nota-se o rápido consumo das reservas orgânicas de O2, com seu virtual desaparecimento da circulação, já a partir de 4 a 6 minutos de asfixia. Este momento coincidiu com o início do colapso circulatório dos animais.

**TABELA III - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS
(ARTERIAL E VENOSO MISTO) OBTIDOS AO FINAL DA PCR ASFÍXICA,
LOGO ANTES DO INÍCIO DAS MANOBRAS DE RCP.**

PARÂMETROS		GRUPO								VALOR
		A (SAL)		B (EP1)		C (NOR)		D (AII)		DE
		\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	p
Pressões (mmHg)	Ao MÉDIA	6.3	2.4	5.8	2.2	5.8	1.8	5.3	1.8	0.7551
	AD MÉDIA	5.8	1.8	5.3	2.3	5.3	1.8	4.9	1.4	0.6033
	PPCor*	0.5	0.9	0.5	0.9	0.5	0.9	0.4	0.8	0.9997
FC (bpm)		50.0	30.4	57.8	26.7	56.7	25.9	44.7	16.8	0.5537
pH (Unidades)	ART	7.06	0.05	7.09	0.07	7.07	0.08	7.08	0.07	0.5308
	VEN	7.02	0.06	7.06	0.07	7.03	0.08	7.07	0.05	0.1635
pCO ₂ (mmHg)	ART	61.6	7.5	59.5	10.4	65.6	11.7	59.7	8.9	0.5660
	VEN	66.3	10.1	59.2	8.9	68.6	11.7	60.4	9.8	0.1178
pO ₂ (mmHg)	ART	3.9	1.7	3.4	1.5	5.3	4.2	3.9	2.5	0.6095
	VEN	3.2	1.3	3.1	1.3	3.5	2.5	3.6	3.8	0.9572

* PPCor: expressa como a diferença entre a PAo média e a PAD média.

As manobras de RCP a tórax fechado (RCP-TF), utilizando-se ar ambiente para ventilação, foram eficazes em promover uma adequada reoxigenação e correção da hipercápnia no sangue arterial, já observável no 1º minuto após o início das manobras, mas apenas modificações mínimas foram promovidas na PCO₂ e PO₂ do sangue venoso misto (tabela IV e figura 3-a, 3-b e 3-c). Picos de pressão sistólica maiores que 60 mmHg puderam ser obtidos e mantidos com a RCP-TF manual, muito embora a sensação subjetiva da intensidade de força aplicada ao tórax tenha sido largamente variável, dependendo do peso, conformação e complacência torácicas do animal (a intensidade da força efetivamente aplicada nas compressões do tórax não foi mensurada). Curiosamente, os picos sistólicos de pressão gerados a nível da circulação direita (atrial) foram, em geral, maiores que os picos sistólicos aórticos concomitantes. Este fenômeno foi especialmente observado naqueles animais menores e com caixa torácica mais complacente. Ainda durante os 2 primeiros minutos de RCP-TF, como pode ser observado na tabela IV, apenas as manobras básicas de RCP não foram suficientes para aumentar de forma satisfatória a pressão diastólica aórtica e, conseqüentemente, a PPCor permaneceu muito baixa (em geral, abaixo de 10 mmHg). Também neste período, como pode ser observado na mesma tabela, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 4 grupos de animais no que se refere às pressões intravasculares (Ao sistólica, Ao diastólica, AD sistólica, AD diastólica e PPCor) ou aos parâmetros hemogasométricos (pH, PCO₂, PO₂), notando-se porém uma pequena tendência da PaCO₂ do grupo C (NOR) a ser mais elevada que nos demais grupos (Kruskal-Wallis).

Após a injeção das drogas, houve importantes modificações nos valores da PAo diastólica e PPCor, que são mostradas na tabela V e figura 4. A Angiotensina II (AII) induziu um aumento maior e estatisticamente significativo na

**TABELA IV - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS E HEMOGASOMÉTRICOS
OBTIDOS DURANTE AS MANOBRAS INICIAIS DE RCP-TF, ANTES DA
ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS * .**

PARÂMETROS		GRUPO								VALOR
		A (SAL)		B (EPI)		C (NOR)		D (AII)		DE
		\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	p
Pressões (mmHg)	Ao S	85.8	20.6	90.9	19.1	73.3	13.0	81.7	22.1	0.1983
	Ao D	13.7	7.3	11.3	2.9	9.8	2.8	11.5	4.0	0.5174
	AD S	137.5	49.2	119.1	43.6	107.5	34.9	122.5	34.4	0.4984
	AD D	5.3	2.5	4.0	0.8	4.0	2.4	4.2	2.0	0.5040
	PPCor**	8.3	6.9	7.3	2.5	5.8	2.3	7.3	3.1	0.5402
pH (Unidades)	ART	7.18	0.09	7.22	0.07	7.18	0.09	7.25	0.09	0.3396
	VEN	6.99	0.10	7.05	0.09	7.02	0.07	7.06	0.07	0.0950
pCO ₂ (mmHg)	ART	31.0	8.1	35.6	7.4	42.0	11.0	30.6	6.5	0.0380
	VEN	70.6	19.1	61.5	12.8	68.0	9.4	61.3	11.6	0.1423
pO ₂ (mmHg)	ART	69.1	16.5	63.0	17.4	55.4	20.0	70.0	21.0	0.2965
	VEN	8.3	5.6	9.0	5.8	7.2	6.0	4.9	2.4	0.3202

* Os parâmetros hemogasométricos e hemodinâmicos foram obtidos, respectivamente, ao final do 1º minuto e ao final do 2º minuto de RCP.

** PPCor: Expressa como a diferença entre a PAo(D) e a PAD(D).

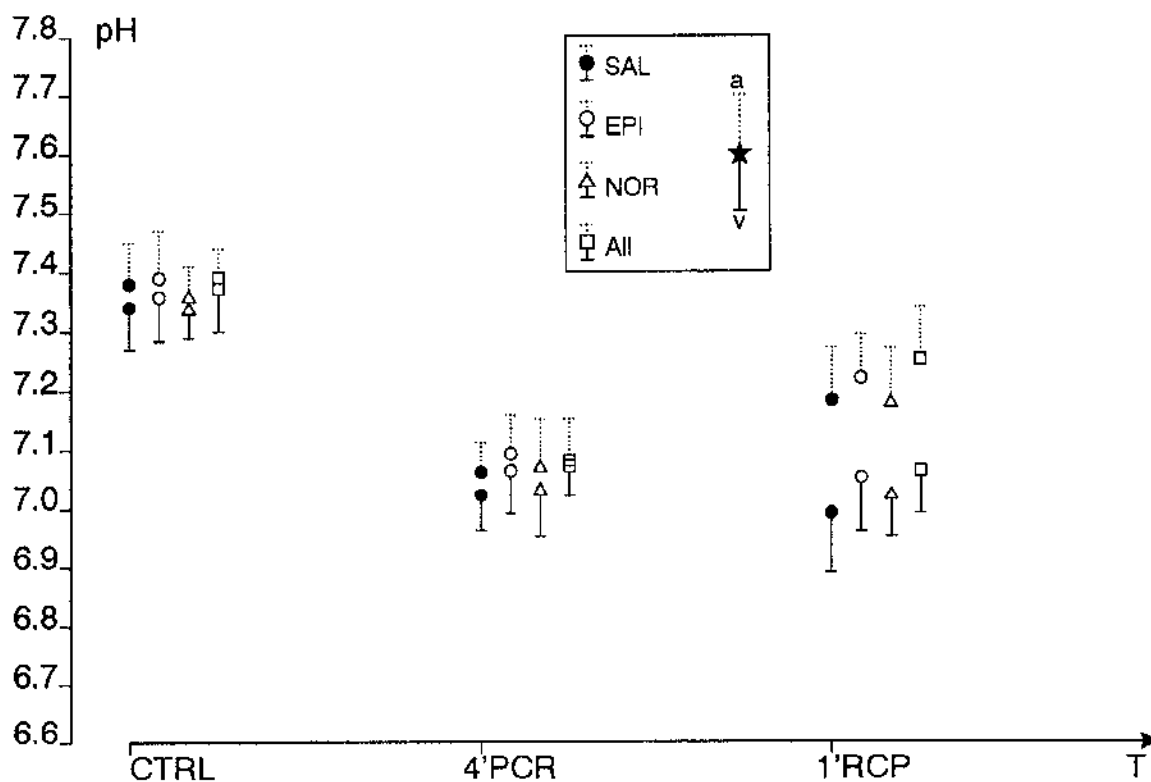


Figura 3A. PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DURANTE A PCR ASFÍXICA E AS MANOBRAS BÁSICAS DE RCP-TF.

Comportamento do pH do sangue arterial e do sangue venoso misto. Notar a acidemia arterial e venosa induzida pela asfíxia (4'PCR) e a recuperação parcial do pH do sangue arterial logo após a instituição das manobras de RCP-TF (1'RCP). No entanto, o pH do sangue venoso misto permaneceu tão baixo quanto ao final da asfíxia. A persistência de um certo grau de acidemia arterial, apesar da pronta normalização dos níveis de $PaCO_2$ (ver fig.3-B), sugere que neste tempo (1'RCP) já tivéssemos um componente metabólico associado, possivelmente pela mobilização de radicais ácidos fixos dos tecidos. O alargamento da diferença artério-venosa de pH explica-se pela persistência da hipercárbia venosa durante as manobras isoladas de RCP-TF, sugestivo de baixo fluxo pulmonar (alta relação \dot{V}_A/\dot{Q}).

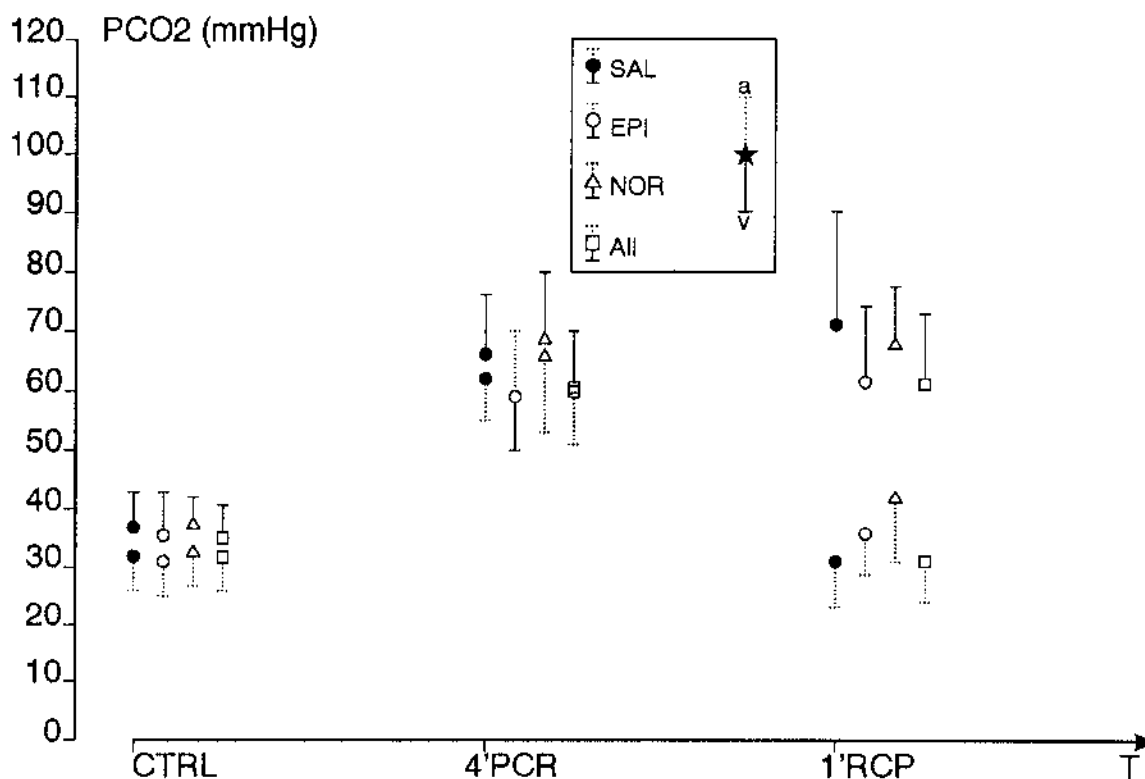


FIGURA 3B. PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DURANTE A PCR ASFÍXICA E AS MANOBRAS BÁSICAS DE RCP-TF.

Comportamento da PCO₂ no sangue arterial e no sangue venoso misto. Notar a hipercárbia arterial e venosa induzida pela asfíxia (4'PCR) e a pronta normalização da PCO₂ no sangue arterial logo após a instituição das manobras básicas de RCP-TF (1'RCP). Contudo, os níveis da PCO₂ no sangue venoso permaneceram bastante elevados, praticamente nos mesmos níveis do final da asfíxia. Esta grande diferença veno-arterial de CO₂ é sugestiva de um fluxo pulmonar extremamente baixo gerado pelas manobras isoladas de RCP-TF, levando a uma alta relação \dot{V}_A/\dot{Q} .

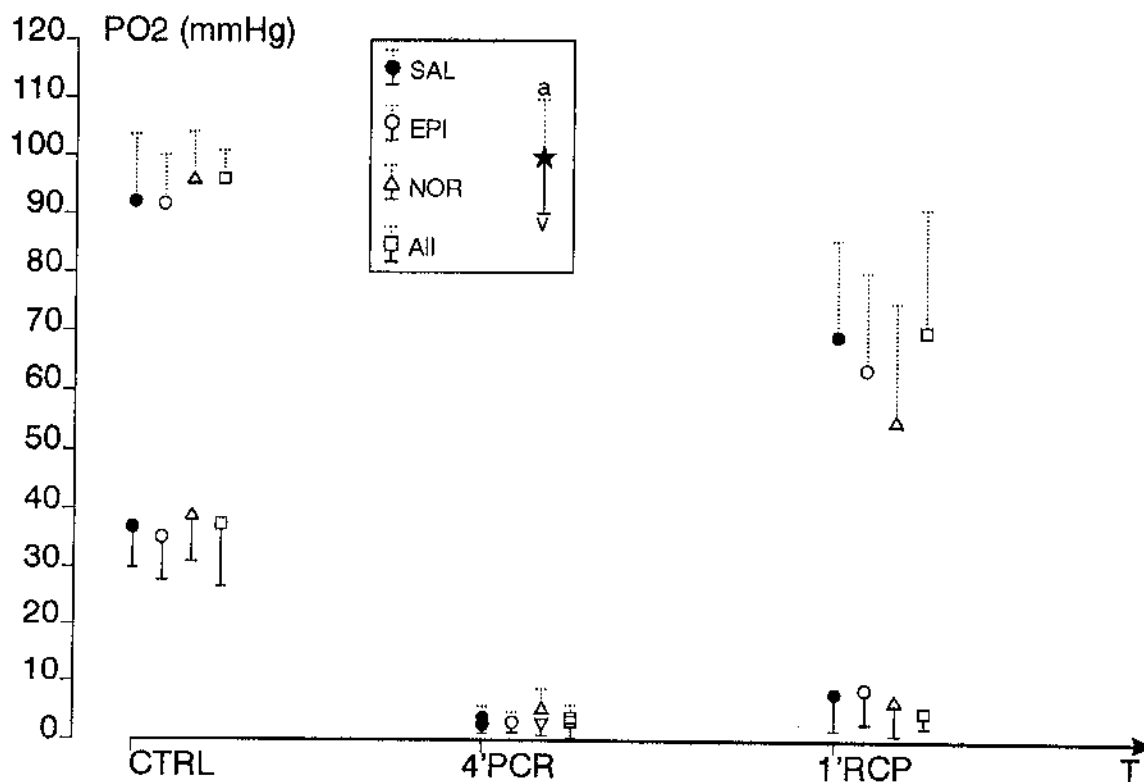


Figura 3C. PARÂMETROS HEMOGASOMÉTRICOS DURANTE A PCR ASFÍXICA E AS MANOBRAS BÁSICAS DE RCP-TF.

Comportamento da PO₂ no sangue arterial e no sangue venoso misto. Notar a extrema hipoxemia arterial e venosa induzida pela asfixia (4'PCR) e a razoável recuperação dos níveis de PO₂ no sangue arterial logo após a instituição das manobras básicas de RCP-TF (1'RCP). Contudo, os níveis de PO₂ no sangue venoso misto permaneceram extremamente baixos, quase nos mesmos níveis do final da asfixia. Estes dados sugerem que o fluxo sangüíneo sistêmico global gerado pelas manobras isoladas de RCP-TF foi extremamente baixo.

TABELA V - PARÂMETROS HEMODINÂMICOS OBTIDOS DURANTE AS MANOBRAS DE RCP-TF APÓS A ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS.

PARÂMETROS		GRUPO								VALOR
		A (SAL)		B (EPI)		C (NOR)		D (AII)		DE
		\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP	p
Pressões (mmHg)	Ao S	94.2	28.4	100.8	24.3	83.3	14.4	99.2	27.1	0.3051
	Ao D	20.0	13.4	21.5	11.0	21.8	8.6	41.0	12.3	0.0001
	AD S	140.0	49.9	120.8	42.0	123.3	43.8	122.5	26.0	0.8368
	AD D	4.8	2.6	3.8	1.0	4.5	2.8	5.3	2.3	0.5037
	PPCor*	15.2	13.4	17.7	10.5	17.3	8.0	35.7	11.6	0.0009

*PPCor: expressa como a diferença entre a PAo (D) e a PAD(D).

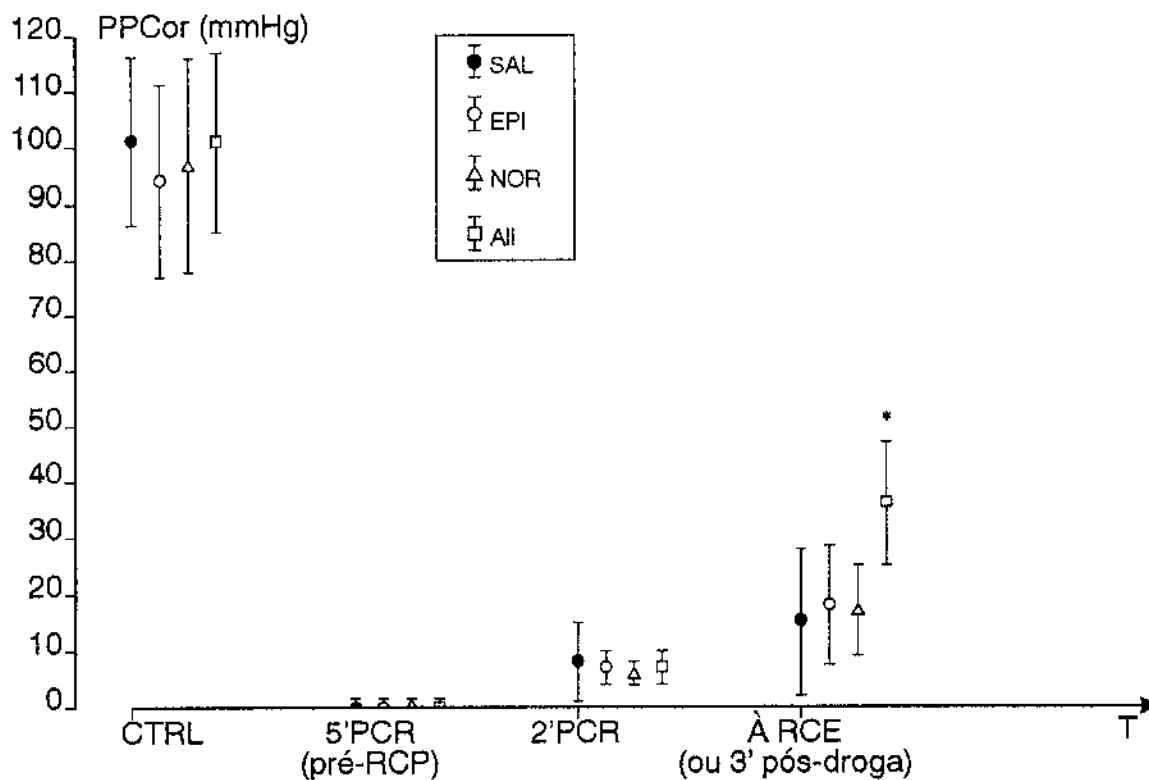


Figura 4. COMPORTAMENTO DA PRESSÃO DE PERFUSÃO CORONARIANA DURANTE A PCR ASFÍXICA E AS MANOBRAS DE RCP-TF.

*Ao final da asfixia (5'PCR), a PPCor era virtualmente nula, pois o colapso circulatório equalizou as pressões intravasculares sistêmicas médias. Logo após a instituição das manobras básicas de RCP-TF (2'RCP), houve uma discreta elevação dos níveis de PPCor, porém a níveis ainda muito baixos (em geral, menores que 10 mmHg). Após o uso adjuntivo de drogas vasopressoras (À RCE ou 3' PÓS-DROGA), apenas os animais do grupo D (Angiotensina II) apresentaram elevação significativa da PPCor comparada ao grupo controle (Mann-Whitney U-test, $p=0.0025$).**

PAo diastólica e na PPCor, quando comparada ao placebo (salina) e às demais drogas (Kruskal-Wallis, $p=0.0001$ e $P=0.0009$, respectivamente). As elevações da PAo diastólica e PPCor induzidas pela Epinefrina e pela Norepinefrina não foram estatisticamente superiores às do grupo-controle (Mann-Whitney U-test).

A restauração da circulação espontânea foi obtida em 3/12 animais no grupo A; 5/12 animais no grupo B; 7/12 animais no grupo C e em 11/12 animais no grupo D. Estes resultados encontram-se representados na tabela VI. Diferença estatisticamente significativa foi encontrada comparando-se os grupos D (AII) e A (SAL) (Teste Exato de Fisher com correção de Bonferroni, $p=0.003$). Neste experimento, a Epinefrina e a Norepinefrina não se mostraram superiores ao placebo (SAL) em restaurar a circulação espontânea nos animais estudados (Teste Exato de Fisher).

Ao final do experimento, 3 animais no grupo A (SAL), 3 no grupo B (EPI), 6 no grupo C (NOR) e 7 no grupo D (AII) estavam vivos e hemodinamicamente estáveis. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas (Teste Exato de Fisher).

Alguns traçados representativos obtidos durante os experimentos podem ser vistos nas figuras 5, 6 e 7. Observa-se claramente o efeito pressor das drogas, aumentando a PAo diastólica, com mínimo efeito na PAD diastólica, com conseqüente elevação da PPCor, precedendo a restauração da circulação espontânea.

**TABELA VI - RESTAURAÇÃO DA CIRCULAÇÃO ESPONTÂNEA (RCE)
OBTIDA NOS DIVERSOS GRUPOS DE ANIMAIS, SEGUNDO A DROGA
UTILIZADA NA RCP.**

GRUPO	RCE*	%	P
A (Sal)	3/12	25%	controle
B (Epi)	5/12	42%	0.67
C (Nor)	7/12	58%	0.21
D (All)	11/12	92%	0.003

(*) RCE (Restauração da circulação espontânea): definida como a recuperação dos batimentos cardíacos espontâneos com PAo sistólica ≥ 60 mmHg por $t \geq 2$ min.

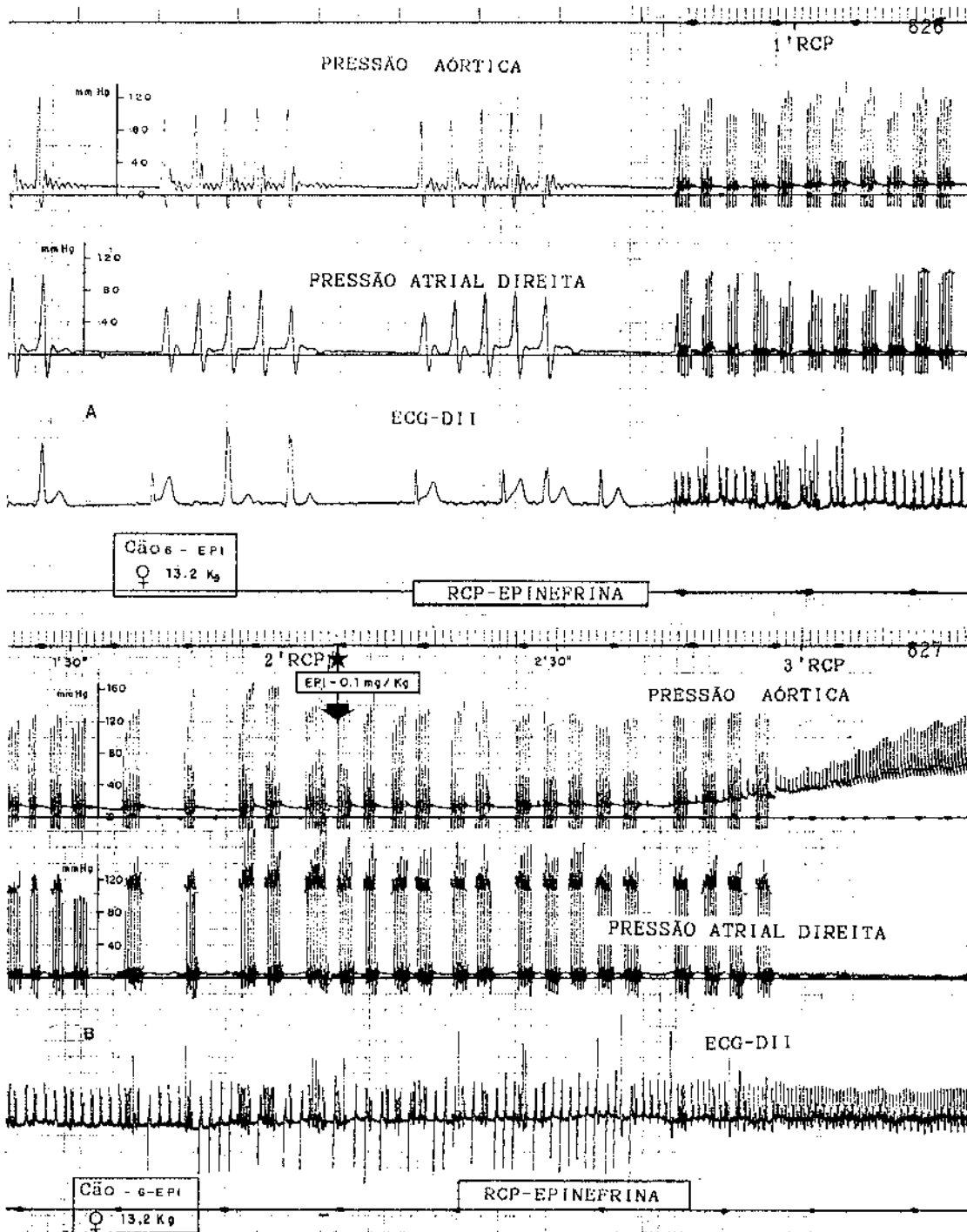


FIGURA 5. Traçado fisiológico de um animal do Grupo B. Cerca de 1 minuto após a administração IV da EPI, nota-se claramente o aumento da PAo diastólica precedendo a RCE.

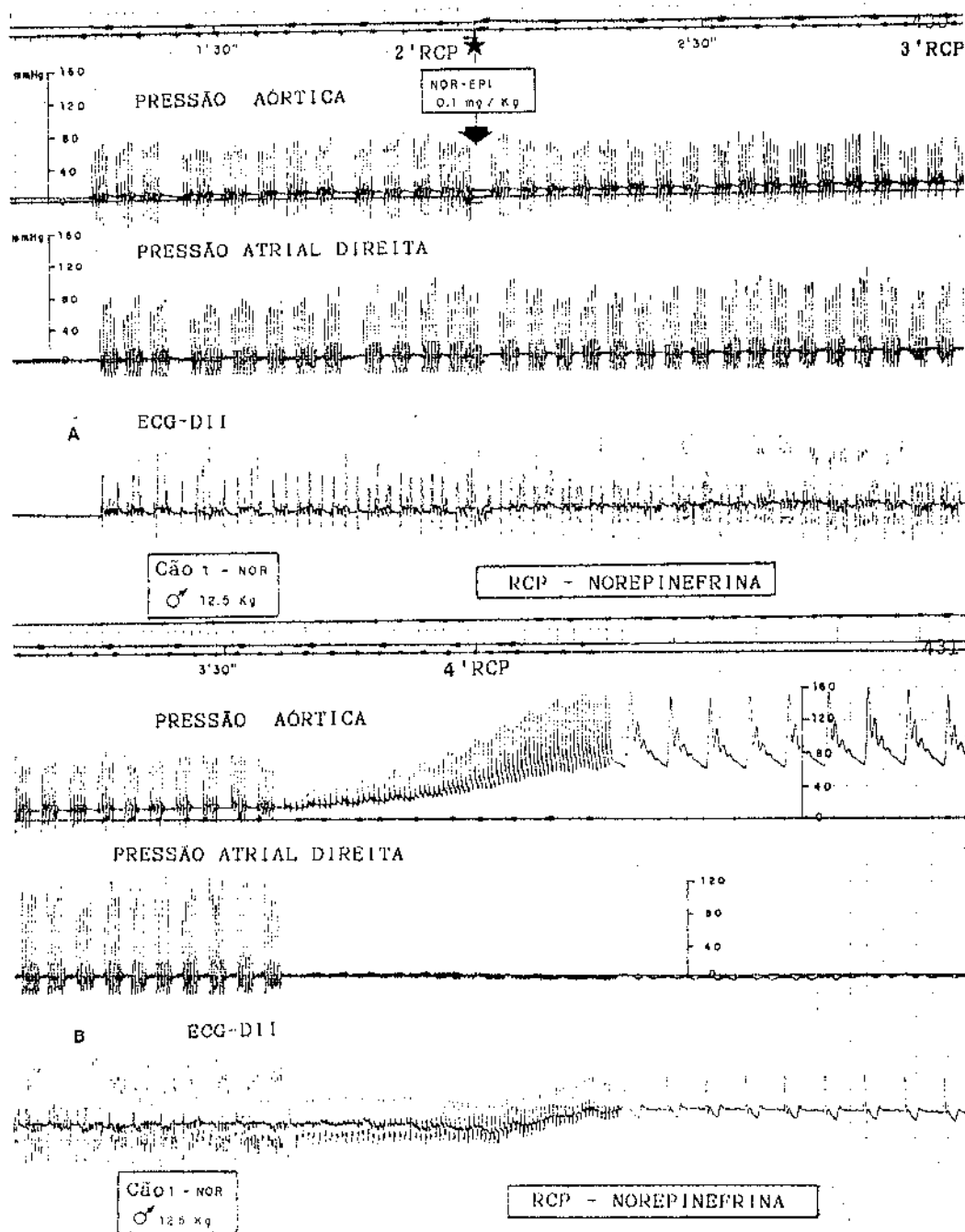


FIGURA 6. Traçado fisiológico de um animal do Grupo C. Cerca de 2 minutos após a administração IV da NOR, nota-se claramente o aumento da PAo diastólica precedendo a RCE.

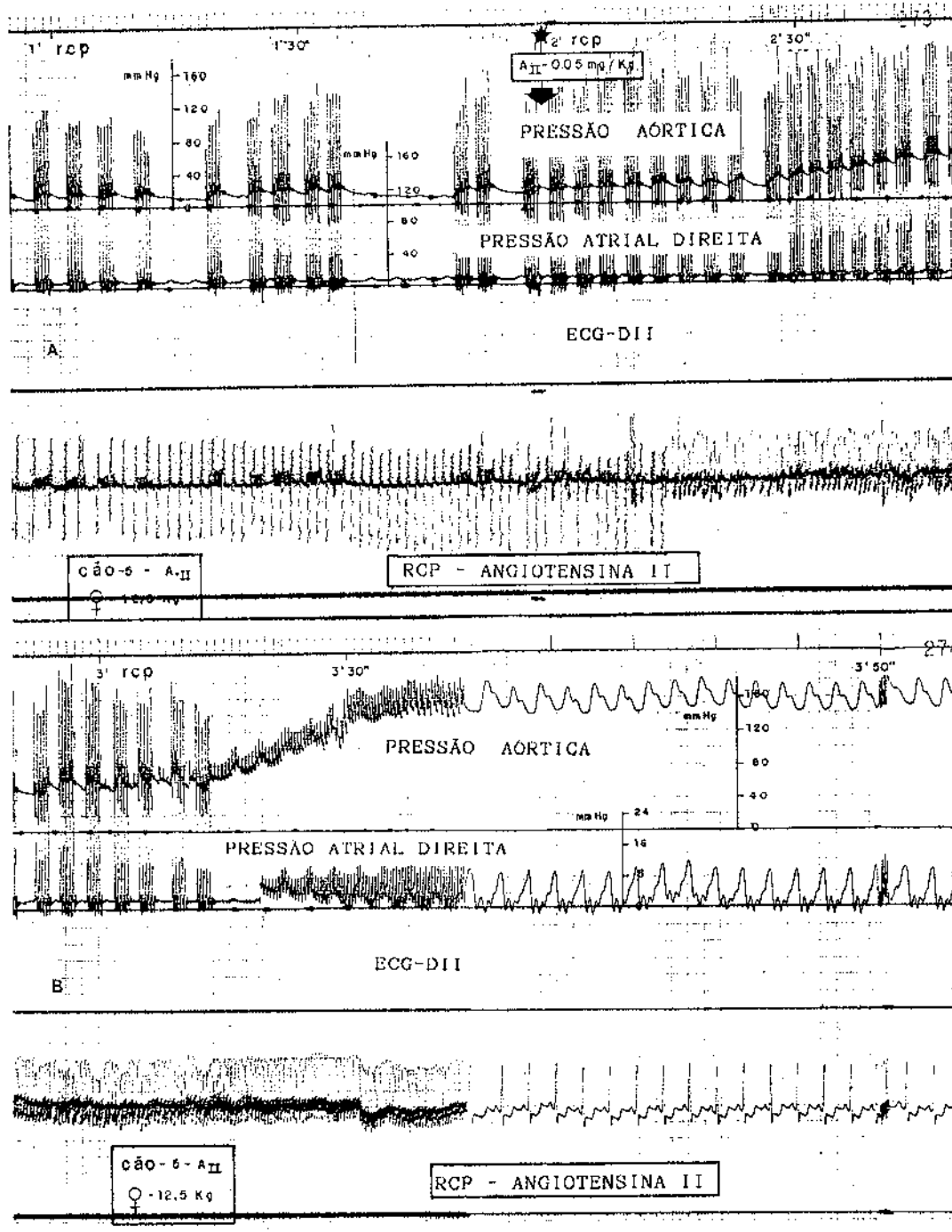


FIGURA 7. Traçado fisiológico de um animal do Grupo D. Cerca de 1 minuto após a administração IV de A-II, nota-se claramente o acentuado aumento induzido pela droga na PAo diastólica, culminando na restauração dos batimentos cardíacos espontâneos.

DISCUSSÃO

Crile e Dolley (25), há quase 90 anos, escreveram em sua histórica publicação: "*O problema básico, então, na ressuscitação, pareceu-nos ser o de manter, por meio de alguma infusão, uma pressão coronariana de trinta a quarenta milímetros de mercúrio. Foi impossível aumentar a pressão coronariana até estes níveis, no animal intacto, por meio da massagem cardíaca apenas ...*" e "*Pareceu-nos razoável supor que a maneira mais direta e efetiva de produzir uma pressão coronariana de trinta a quarenta milímetros de mercúrio era pela introdução de uma solução de adrenalina no sistema arterial em direção ao coração . Desta forma, no momento em que a adrenalina era introduzida, ela causava uma potente contração das paredes arteriais, elevando a pressão arterial que se comunicaria diretamente com a artéria coronária ...*". Numa série de experimentos realizados em cães, em que a PCR foi induzida por asfixia ou anestésicos (éter ou clorofórmio), e a RCP foi realizada através de técnica a tórax aberto ou fechado, utilizando-se também diversos tipos de infusão intravascular (solução fisiológica ou epinefrina), os referidos autores demonstraram com inequívoca e incontestável clareza a importância do aumento da PPCor para o sucesso da obtenção da RCE durante a RCP (25), demonstrando, ainda, que a ação inicial da Epinefrina era vascular e não cardíaca.

Contudo, nas décadas subseqüentes nunca foi enfatizada a importância do mecanismo vascular (aumento do tônus arterial periférico) como o principal determinante do sucesso da RCP, focando-se a atenção e o centro das discussões no mecanismo cardíaco, ou seja, a estimulação cardíaca direta, seja pela percussão torácica, estimulação mecânica com agulhas metálicas, massagem cardíaca direta ou indireta, e o uso de drogas cardioestimulantes. Talvez, uma das publicações que mais tenham influenciado a prática da RCP entre as décadas de 30 e 60, com enfoque no mecanismo cardíaco inicial de reanimação, tenha sido o trabalho de Hyman e col. (45), financiado pela Fundação Witkin, com a criação de um comitê especial para investigação dos procedimentos de terapias intracardíacas. Uma

correlação de resultados obtidos em laboratório, clínica e hospital nos 4 anos compreendidos entre janeiro de 1926 e janeiro de 1930, constituíram as fontes das quais originou-se tal publicação. Hyman, basicamente, concluiu que o sucesso do procedimento de injeção intracardíaca para a ressuscitação do coração parado era, aparentemente, devido mais ao efeito da punctura feita na parede miocárdica do que à substância química injetada e, que as aurículas eram mais responsivas à estimulação mecânica que os ventrículos. Desta forma, a punção intra-auricular era um procedimento que qualquer membro da profissão médica deveria estar apto a realizar quando necessária, sugerindo que a punctura intracardíaca fosse feita na aurícula direita e não no ventrículo, como era então praticado (45).

Possivelmente, com base neste trabalho, a importância da Epinefrina na RCP nunca recebeu a devida atenção, sendo seus efeitos positivos sempre encarados como "cardíacos diretos", mais que vasculares periféricos, como pode ser apreciado ainda, em publicações posteriores (48, 126).

Assim, praticamente 60 anos podem ser considerados "perdidos" no que se refere ao enfoque vascular da RCE durante as manobras de RCP, quando tomamos por base o trabalho de Crile e Dolley publicado na primeira década deste século (25).

No início da década de 60, após a publicação original de Kouwenhoven e col. (52) e com a RCP-TF já em largo uso clínico, Redding e Pearson, praticamente retomando os trabalhos de Crile e Dolley, em uma série de experimentos realizados em cães, demonstraram novamente, e de forma inequívoca, a importância do aumento do tônus arterial periférico para o sucesso da RCP, tanto na dissociação eletromecânica quanto na fibrilação ventricular (90-92, 96-98).

Desde então, inúmeros agentes com propriedades alfa-adrenérgicas têm sido estudados para uso na terapêutica coadjuvante da RCP, com a finalidade de determinar-se qual seria a droga mais efetiva, bem como qual a dose mais adequada, porém sérias controvérsias ainda persistem (10, 65, 66, 87). De todos os agentes simpatomiméticos, a Epinefrina é, sem sombra de dúvidas, a droga mais estudada e atualmente ainda padronizada para uso na RCP (39, 40, 61). Contudo, a dose de Epinefrina recomendada até recentemente pela normatização ACLS-AHA (114), de 0.5 a 1mg a cada 5 minutos (0.007 a 0.014 mg/kg para um adulto de 70 Kg), para uso na RCP, encontrava-se muito aquém da provável dose média efetiva para obtenção da RCE, quando se toma, como sustentação científica para seu uso, trabalhos experimentais que lhe deram suporte na década de 60 (90-92, 96-98). Assim, Redding e Pearson, em seus estudos originais utilizando cães com peso variando de 5 a 15 Kg, empregaram Epinefrina intravenosa na dose fixa de 1 mg, o que corresponde a aproximadamente 0.07 a 0.2 mg/Kg (96, 98). Apesar deste fato, e de que outros trabalhos subseqüentes aos de Redding e Pearson também confirmassem que a dose efetiva de Epinefrina parecia situar-se entre 0.1 e 0.2 mg/Kg (16, 51), apenas bem recentemente, doses mais elevadas de Epinefrina têm sido propostas para uso durante a RCP por alguns autores, com resultados preliminares encorajadores (36-38, 50, 67, 88, 89). Curiosamente, já na década de 20, alguns autores haviam utilizado com sucesso e proposto tais doses maciças para uso em humanos, por injeção intracardíaca (20, 24).

No presente estudo, nós utilizamos a Epinefrina na dose de 0.1 mg/Kg de peso, tomando por base a dose média utilizada por Redding e Pearson em seus trabalhos originais (96, 98). Por ocasião do planejamento do presente trabalho (final de 1985), ainda não se discutia rotineiramente o uso de altas doses de Epinefrina na RCP, conquanto em nossa experiência pessoal no dia-a-dia em UTI, nós já utilizássemos doses maiores que as recomendadas pela AHA. Curiosamente, no

presente trabalho, a dose de 0.1 mg/kg de peso de Epinefrina não foi mais efetiva que o placebo (RCE+ em 5/12 versus 3/12, respectivamente, $p=NS$), contrariamente ao observado por Redding e col. em semelhante modelo (97, 99). Nós utilizamos ampolas de Epinefrina disponíveis comercialmente, coletadas ao acaso no arsenal de drogas para uso durante a RCP, na UTI-HC/UNICAMP. Uma das explicações para tal baixa eficácia poderia ter sido o fato de os animais terem sido pré-anestesiados com Inoval, em que um dos componentes, o droperidol, tem efeitos alfa-bloqueadores (72), o que dificultaria a ação da Epinefrina em induzir o grau de vasoconstricção necessária ao aumento da PPCor. Outra possível explicação para tal diferença poderia também ser o fato de a Epinefrina ter sido injetada no 2º minuto de RCP, diferentemente dos experimentos de Redding e col. (97, 99) em que a droga foi injetada mais precocemente (no 1º minuto de RCP). Por outro lado, na prática clínica do atendimento da PCR, a Epinefrina raramente é injetada antes do 2º minuto de RCP, devido às dificuldades logísticas inerentes ao procedimento de preparo da seringa de injeção com a droga. Embora não tenhamos uma explicação cientificamente convincente, o fato constatado em nosso experimento é que a Epinefrina, na dose de 0.1 mg/Kg de peso, não foi efetivamente superior ao placebo, no que se refere à RCE.

Bem recentemente, no final de 1992, alguns trabalhos multicêntricos conduzidos nos Estados Unidos, Canadá e França, comparando doses-padrões (em média 0.014 mg/Kg) com altas doses (em média, 0.2 mg/Kg) de Epinefrina durante a RCP-TF em humanos, falharam em demonstrar a superioridade da segunda dosagem em relação à primeira, quando os resultados finais se basearam tanto nas taxas de RCE como nas de alta hospitalar (12, 22, 115). Os resultados finais podem ser considerados, na verdade, bastante decepcionantes com ambas as dosagens, pois as taxas de alta hospitalar foram, em geral, inferiores a 10% (12, 115). Uma possível explicação para este mau resultado talvez seja o fato de que o tempo

de PCR até a injeção da droga tenha sido muito longo (em média, 15 a 20 minutos), quando comparado aos trabalhos experimentais que lhes deram embasamento (com este mesmo tempo em geral, menor que 10 minutos). De qualquer forma, outros trabalhos, agora com um tempo de latência menor entre a PCR e a injeção das drogas, tornam-se necessários para o esclarecimento da questão da eficácia maior ou não das altas doses de Epinefrina comparadas à dose-padrão, na RCP.

Como muitos estudos experimentais haviam demonstrado que os efeitos alfa e não os beta-adrenérgicos tinham importância primária na ressuscitação tanto da parada cardíaca asfíxica (84, 128) quanto da PCR por fibrilação ventricular (44), e que os efeitos beta-adrenérgicos poderiam ainda ser potencialmente deletérios na RCP (69, 82, 83, 92, 128), diversos agentes alfa-adrenérgicos puros como a Fenilefrina e a Metoxamina têm sido testados durante as manobras de reanimação, tanto em animais quanto em humanos, porém com resultados conflitantes (5, 7, 8, 11, 13-15, 46, 81, 98, 99, 109, 111, 119). Assim Pearson e Redding demonstraram que a Metoxamina e a Fenilefrina, drogas quase exclusivamente alfa-1 estimulantes, pareciam ser tão ou mais efetivas que a Epinefrina em certos modelos de PCR-RCP (98, 99). Os mesmos autores relatam inclusive vários pacientes, nos quais o uso de Metoxamina resultou no retorno da circulação espontânea após o fato de que múltiplas tentativas com Epinefrina houvessem falhado (98).

Tümer e col. (119), em estudo prospectivo recente, comparando o uso de 10 mg de Metoxamina com 1 mg de Epinefrina na ressuscitação de seres humanos em dissociação eletromecânica (DEM), não conseguiram demonstrar diferenças significativas entre os efeitos das drogas estudadas, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes que compuseram o protocolo, bem como às baixas doses utilizadas. Em outro estudo randomizado, comparando a Epinefrina (0.5 mg) com a Metoxamina (5 mg) na RCP da fibrilação ventricular pré-hospitalar, Olson e

col. (81) encontraram, por outro lado, uma taxa de ressuscitação maior com a Epinefrina do que com a Metoxamina. Também, neste trabalho, as doses das drogas utilizadas foram baixas quando comparadas àquelas usadas nos trabalhos experimentais. Uma preocupação com relação ao uso da Metoxamina na RCP centra-se na sua meia-vida relativamente longa quando comparada às de outras drogas alfa-adrenérgicas, o que poderia induzir hipoperfusão orgânica no período pós-ressuscitação (19, 95).

Em relação ao uso da Fenilefrina, Holmes e col. (44) demonstraram um aumento do fluxo sanguíneo cerebral com o uso da Epinefrina, porém não com o uso da primeira. Contudo, aqui também, as doses utilizadas de ambas as drogas foram muito baixas (cerca de 0.05 mg/Kg). Brillman e col. (7, 8), em outros estudos, não conseguiram, também, demonstrar superioridade da Fenilefrina em relação à Epinefrina, tanto no que se refere aos resultados iniciais, quanto à sobrevivência e recuperação neurológica.

Brown e col. (11) demonstraram, em porcos, que o fluxo sanguíneo regional cerebral foi maior com a Epinefrina (0.2 mg/Kg) do que com a Fenilefrina (1 mg/Kg). Em outro estudo posterior, o mesmo autor (15) demonstrou que a taxa de extração miocárdica de oxigênio foi melhor com a Epinefrina (0.2 mg/Kg) do que com a Fenilefrina (1 mg/Kg). Neste mesmo estudo, 80% dos animais tratados com Epinefrina puderam ser eficazmente desfibrilados, enquanto nenhum dos animais tratados com Fenilefrina pôde ser ressuscitado.

Num dos poucos estudos realizados em humanos, Silfvast e col. (111), comparando o uso da Fenilefrina (1 mg) com o da Epinefrina (0.5 mg) na RCP pré-hospitalar, não conseguiram demonstrar resultados finais diferentes entre as duas drogas. Novamente aqui, as doses utilizadas de ambas as drogas também foram provavelmente inapropriadas.

Em resumo, devido a uma série de fatores complicantes, como o pequeno número de animais ou seres humanos estudados, diferentes metodologias dos estudos e, possivelmente, às pequenas e seguramente insuficientes doses utilizadas, não há até o presente momento nenhuma evidência concreta de que drogas puramente alfa-adrenérgicas sejam superiores à Epinefrina. Contudo, o contrário também não pode ser afirmado, havendo necessidade de provas científicas mais cabais, constituindo-se ainda um campo aberto a estudos mais elaborados.

A Norepinefrina, uma catecolamina com efeitos alfa-1 e alfa-2 semelhantes, porém com efeitos beta-2- adrenérgicos menos potentes quando comparada à Epinefrina (123), poderia ser, pelo menos teoricamente, superior à segunda como vasoconstrictor na RCP. Contudo, até a data do planejamento do presente trabalho (final de 1985), a Norepinefrina raramente havia sido utilizada com este propósito (104, 112). Em nosso estudo, a Norepinefrina na dose de 0.1 mg/Kg de peso mostrou-se ligeiramente superior, porém não estatisticamente significante, ao placebo e à Epinefrina para a RCE (7/12 versus 3/12 e 5/12, respectivamente, $p=NS$).

Mais recentemente, a Norepinefrina vem sendo novamente estudada como droga vasopressora coadjuvante na RCP. Robinson e col. (100), em modelo suíno de fibrilação ventricular com 10 minutos totais de PCR, demonstraram uma taxa de extração miocárdica de oxigênio significativamente melhor com a Norepinefrina nas doses de 0.12 e 0.16 mg/Kg, quando comparada com a Epinefrina na dose de 0.2 mg/Kg. Demonstraram também uma tendência, nos animais que receberam 0.16 mg/Kg de NOR, de um melhor fluxo sanguíneo miocárdico e, conseqüentemente, de desfibrilação bem sucedida. As pressões de perfusão coronariana, no entanto, não foram significativamente diferentes. Lindner e col. (64), comparando a Epinefrina e a Norepinefrina (0.045 mg/Kg) no tratamento da PCR

asfíxica e fibrilatória em modelo suíno, demonstraram que a primeira era mais efetiva que a segunda na PCR asfíxica e a segunda, melhor que a primeira na PCR fibrilatória, quando levado em consideração o tempo necessário para a ressuscitação. O mesmo autor, em trabalho subsequente (63), utilizando um modelo suíno de PCR fibrilatória, comparou os efeitos da Epinefrina (0.045 mg/Kg) e da Norepinefrina (0.045 mg/Kg) na oferta (MDO₂) e consumo miocárdico de oxigênio (MVO₂) durante a RCP a tórax aberto, demonstrando que a Norepinefrina, ao contrário da Epinefrina, melhorou o balanço entre a oferta e o consumo de O₂ miocárdico, facilitando a restauração da circulação espontânea. Hoekstra e col. (43), utilizando um modelo suíno de PCR fibrilatória com 10 minutos de duração, compararam os efeitos de altas doses de Epinefrina (0.2 mg/Kg) e Norepinefrina (0.2 mg/Kg) nos fluxos sanguíneo cerebral e miocárdico durante a RCP-TF. Após a administração das drogas, os fluxos sanguíneos cerebral e miocárdico, a oferta e o consumo miocárdicos de oxigênio aumentaram, enquanto a taxa de extração de O₂ diminuiu em ambos os grupos. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os 2 grupos quanto do fluxo sanguíneo cerebral, à taxa de extração de O₂ ou às pressões intravasculares após a infusão das drogas. O grupo que recebeu Norepinefrina demonstrou um aumento significativo no fluxo sanguíneo miocárdico assim como da oferta e do consumo de O₂ miocárdicos, quando comparado ao que recebeu Epinefrina. Contudo, curiosamente, apesar disto, houve uma tendência a uma menor taxa de ressuscitação no grupo que recebeu NOR (57.1% vs 85.7%), porém não estatisticamente significativa.

Com base em seus trabalhos experimentais, recentemente Lindner e col. (62) compararam a eficácia da NOR (1 mg) com a da EPI (1 mg) na RCP da fibrilação ventricular (FV) pré-hospitalar. Cinquenta pacientes com FV foram randomizados para receber EPI ou NOR quando três rápidos e consecutivos choques de corrente direta falharam em reverter a mesma. Um ritmo pulsátil foi

restaurado em 6/25 e em 14/25 pacientes após, respectivamente, o uso de EPI e NOR, utilizando-se novamente choques de corrente direta. Houve também uma tendência a maiores taxas de alta hospitalar no grupo tratado com NOR (32%), em comparação com o grupo da EPI (16%). Na fase de pós-ressuscitação imediata, as arritmias ventriculares, a terapêutica com lidocaína e a reincidência de PCR não foram significativamente diferentes nos dois grupos, embora tenha se observado uma tendência maior à incidência de arritmias no grupo que recebeu NOR. Os autores concluíram, com base nos dados deste estudo, que o uso da NOR no tratamento da FV poderia ser superior ao da EPI, porém a dose ótima e o intervalo de tempo para administrações repetidas estariam ainda por ser determinados.

Bem recentemente, no final de 1992, Callahan e col. (18), em trabalho randomizado totalizando 816 pacientes, estudaram comparativamente os efeitos de altas doses de NOR (11 mg) com EPI (1 e 15 mg) em RCP-TF, não conseguindo demonstrar superioridade da primeira droga em relação à segunda, tanto no que se referiu às taxas de RCE como às de alta hospitalar. Convém destacar que, neste estudo, também o tempo médio entre o início da PCR e a primeira dose das drogas foi relativamente longo (16-17 minutos), o que, talvez, seja uma das principais razões das suas baixas eficácias.

Em resumo, muito embora do ponto de vista teórico a NOR pudesse ser superior à EPI na RCP, os trabalhos existentes ainda são relativamente escassos e contraditórios e, novamente, como já foi discutido para as demais drogas adrenérgicas vasopressoras, falta uma padronização de modelos e metodologias de estudo, especialmente com relação ao tempo adequado para o uso durante a RCP, bem como em relação às doses a serem utilizadas. A NOR seguramente merece estudos adicionais, não só do ponto de vista experimental, como também do ponto

de vista clínico, na tentativa de se esclarecer definitivamente qual o seu real valor na farmacoterapia da PCR.

A parada cardíaca é o estado clínico de máximo estresse biológico e está associada aos mais elevados níveis plasmáticos tanto de Epinefrina quanto de Norepinefrina (127). Os níveis plasmáticos de Epinefrina, durante a circulação espontânea em seres humanos normais, são de aproximadamente 0.3 ng/ml durante o estado de repouso (127). Com a parada cardíaca, estes níveis plasmáticos elevam-se cerca de 10 a 100 vezes, mesmo antes da administração de Epinefrina exógena (54, 68). Desta forma, considerando-se que o sistema simpático encontra-se maximamente ativado e que, apesar disto, o tônus vascular periférico diminui progressivamente após a PCR (nenhum-fluxo) e também durante as manobras de RCP-TF (baixo-fluxo); que as manobras básicas de reanimação, isoladamente, são insuficientes para a ressuscitação efetiva, como demonstrado por inúmeros trabalhos desde o início deste século; que a Epinefrina durante a RCP pode ter efeitos adversos importantes, especialmente sobre o ritmo cardíaco no período pós-ressuscitação; que o mecanismo básico da RCE durante as manobras de RCP é inicialmente vascular em essência (aumento do tônus vascular periférico); que, portanto, teoricamente, qualquer agente vasopressor, mesmo não-adrenérgico, poderia ser efetivo para a RCE; que tal(is) agente(s), até onde era do nosso conhecimento, nunca fora(m) antes utilizado(s); que, sendo a Angiotensina II um dos mais potentes agentes vasoconstrictores não-adrenérgicos conhecidos (32), nós supusemos que ela poderia ser efetiva para a RCE durante as manobras de RCP-TF, e este, sem dúvida, foi um dos principais propósitos da presente investigação.

A Angiotensina II, um potente vasoconstrictor endógeno, não-adrenérgico, foi descrita inicialmente sob o nome de HIPERTENSINA por Bráun-Menendez e col. na Argentina (6) e, no mesmo ano de 1940, por Page e Helmer nos

Estados Unidos (86) sob o nome de ANGIOTONINA. Ela foi sintetizada em 1957, simultaneamente, por Schwizer e col. na Suíça (110) e por Bumpus e col. nos Estados Unidos (17) e, a partir desta data, tornou-se disponível comercialmente para uso experimental e clínico.

Os efeitos da Angiotensina II sobre o sistema cardiovascular foram extensamente investigados no animal intacto, em preparações coração-pulmão e no ser humano normal no final dos anos 50 e, especialmente, durante os anos 60 (3, 4, 9, 28, 33, 35, 49, 73, 74, 103, 130). A intensa atividade pressórica da AII sobre o sistema circulatório envolve uma constelação de efeitos, entre os quais incluem-se a estimulação da musculatura lisa vascular e cardíaca, facilitação da transmissão simpática na periferia e a estimulação simpática central. Ademais, respostas reflexas, especialmente aquelas envolvendo barorreceptores, podem obscurecer ou mascarar os efeitos primários da AII, de tal forma que as respostas no indivíduo intacto podem ser muito complexas (32). Apresentamos abaixo, de forma resumida, os principais efeitos da AII sobre o sistema cardiovascular.

1. Vasos sangüíneos: a vasoconstricção induzida pela AII envolve arteríolas pré-capilares e, em significativa, porém menor extensão, as vênulas pré-capilares. O peptídeo tem uma ação direta na musculatura lisa vascular e, também, estimula a sua contração, indiretamente, através do sistema nervoso simpático. Quando infundida intravenosamente, a AII induz um aumento na pressão arterial sistêmica e um aumento marcante na resistência periférica total. O efeito vasoconstrictor da AII é máximo nos vasos da pele, regiões esplâncnica e renal, e o fluxo sangüíneo para estas regiões diminui intensamente. A AII comumente causa um moderado aumento na pressão arterial pulmonar que é devido menos, talvez, à sua fraca ação vasoconstrictora pulmonar do que a um aumento na pressão das veias pulmonares determinado pelo aumento da pressão diastólica final do VE. O

aumento da pressão venosa central, quando ocorre, é muito discreto. O efeito nos vasos da musculatura esquelética é fraco, observando-se até mesmo aumento do fluxo sanguíneo para estas regiões com doses baixas de AII (28, 32).

2. Circulação cerebral: os efeitos vasoconstritores da AII nos vasos sanguíneos cerebrais são menos proeminentes, havendo até mesmo aumento do fluxo sanguíneo cerebral, especialmente após doses pequenas, uma vez que tais fracos efeitos vasoconstritores são suplantados pela elevação da pressão arterial sistêmica. Contudo, com altas doses, o fluxo cerebral tende a cair (32).

Durante a RCP, ignora-se exatamente o que ocorre com o fluxo cerebral após a injeção de altas doses de AII, porém todos os animais ressuscitados e que estavam vivos ao final do experimento, no presente estudo, recuperaram a função respiratória espontânea e os reflexos pupilares à luz poucos minutos após a RCE (uma evolução, pelo menos a curto prazo, semelhante àquela observada nos animais também ressuscitados nos outros grupos). Obviamente, estudos adicionais se fazem necessários para uma melhor avaliação da integridade neurológica a médio e longo prazo após o uso da AII na RCP.

3. Circulação coronariana: em cães intactos, quando a AII foi usada intravenosamente em bolo (40 μ g IV), alguns autores observaram certo grau de diminuição inicial da performance cardíaca, seguido de um efeito inotrópico positivo 10 a 20 segundos após (um padrão de resposta bifásico). Esta piora inicial da função cardíaca foi interpretada, pelo menos em parte, como consequência de algum grau de vasoespasma coronariano (35, 49). Contudo, a elevação da pressão arterial sistêmica, aumentando a pressão de perfusão coronariana, pareceu ser responsável pela pronta restauração do fluxo sanguíneo miocárdico (35).

Durante as manobras de RCP, desconhece-se qual o efeito imediato da AII sobre os vasos coronarianos. No entanto, parece lógico supor-se que: 1º) pelo menos no período inicial, o aumento da pressão arterial sistêmica induzida pela AII deve também aumentar a PPCor de forma significativa e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo miocárdio, uma vez que na condição de PCR (especialmente a asfíxica) é de se esperar que os vasos coronarianos encontrem-se maximamente dilatados pelo acentuado grau de hipóxia tissular existente e 2º) adversamente, após a RCE, o grande aumento da resistência vascular periférica ocasionado por doses tão altas de AII, associado a um possível efeito vasoconstrictor coronariano direto induzido pela droga, poderia, teoricamente, prejudicar a função cardíaca (aumento da pós-carga associado a uma diminuição concomitante do fluxo coronariano). De fato, em relação à primeira hipótese, em nosso experimento, o grande número de animais que puderam ter suas circulações espontâneas restauradas após o uso da AII parece efetivamente comprová-la. Em relação à segunda hipótese, uma vez que dos 11/12 animais que tiveram restabelecidas suas circulações espontâneas com o uso da AII, 4 voltaram a apresentar novo colapso circulatório e PCR nos minutos subseqüentes, não podemos afastá-la em definitivo, ou seja, o aumento excessivo da pós-carga associado a uma possível vasoconstricção coronariana poderia ter sido, pelo menos em tese, uma das possíveis causas da morte destes animais.

Também não sabemos quais poderiam ser os efeitos finais de doses tão elevadas de AII em artérias coronárias já doentes, como por exemplo, na RCP de pacientes cardiopatas isquêmicos.

Desta forma, estudos adicionais, com mensuração acurada da função cardíaca e do fluxo coronariano durante as manobras de RCP com o uso da AII, são necessários para esclarecimento destes pontos de dúvida.

4. Coração: a AII atua diretamente na membrana muscular atrial e ventricular, prolongando a fase de "plateau" do potencial de ação; aumenta o influxo celular de cálcio e a força de contração cardíaca. Este efeito é contraposto pelos agentes bloqueadores dos canais de cálcio (32). A Angiotensina II, aparentemente, não apresenta efeitos diretos na frequência cardíaca. Contudo, pelo aumento da PA sistêmica e descarga dos barorreceptores, a AII pode iniciar atividade vagal reflexa suficiente para diminuir a frequência cardíaca e aumentar a pressão diastólica final do VE (32). O aumento da pressão venosa central é geralmente modesto, uma vez que a AII apresenta um fraco efeito constrictor nas grandes veias e reduz a capacitância venosa em grau muito menor, do que, por exemplo, a Norepinefrina. Como resultado destes vários fatores, o débito cardíaco geralmente diminui. Apesar disto, o trabalho cardíaco frequentemente aumenta, como resultado da pressão arterial sistêmica elevada e aumento da contratilidade, com um aumento no consumo miocárdico de oxigênio, de tal forma que pode haver uma insuficiência coronariana relativa (3, 28, 32, 33, 35, 49, 73). Novamente, como já discutido anteriormente, não podemos afastar a possibilidade de que o subsequente colapso e a morte dos 4 animais com RCE+, neste grupo, pudessem dever-se a uma inadequação oferta/consumo de O₂ miocárdico. Por outro lado, os animais que sobreviveram até o final do experimento não apresentaram nenhum sinal físico de insuficiência cardíaca aguda; nenhum efetivamente apresentou fibrilação ventricular relacionada à droga (o único animal com FV neste grupo, apresentou tal arritmia antes da injeção da droga, ainda no período de RCP básica) e, não foram encontradas evidências de edema pulmonar agudo ao exame "post-mortem" grosseiro. Em alguns animais, foi observado taquicardia sinusal acentuada logo após a RCE, sugerindo que a AII possa ter, em altas doses, um efeito direto sobre a FC. Contudo, por se tratar de um número pequeno de animais, e sabendo que inúmeras alterações cardíacas, desde manifestações eletrocardiográficas de isquemia até sérios

distúrbios do ritmo cardíaco podem aparecer no período pós-reanimação devido ao déficit prévio de oxigênio e aos altos níveis séricos de catecolaminas decorrentes do processo de PCR em si, torna-se muito difícil tirar conclusões definitivas quanto aos possíveis efeitos deletérios da AII no período imediato pós-reanimação.

Desde 1958, quando a AII tornou-se comercialmente disponível, diversos estudos apareceram na literatura relatando o seu uso no tratamento do choque e dos estados hipotensivos (2, 23, 29, 30, 77, 94, 113, 120, 122). Infelizmente, a maioria absoluta destes estudos pioneiros foram realizados com um pequeno número de pacientes e geralmente de forma não controlada, e os resultados finais acerca do real papel da AII no tratamento do choque nunca puderam ser conclusivos. Apesar do fato de que alguns destes antigos relatos tivessem mostrado que a AII era eficaz em aumentar a pressão arterial sistêmica, mesmo quando a Norepinefrina e o Metaraminol já não o fossem (29, 30, 77), a racionalidade para o seu uso, fundamentada em novos conhecimentos e conceitos acerca da fisiopatologia do diferentes estados de choque, foi seriamente questionada (23, 120), sendo virtualmente proscrita como agente terapêutico nesta condição clínica a partir da segunda metade da década de 60.

No animal intacto e no homem, quando infundido intravenosamente, o octapeptídeo AII é, peso por peso, 6 a 8 vezes mais potente e, molécula por molécula, 40 a 50 vezes mais potente que a Norepinefrina em aumentar a pressão arterial sistêmica (9, 28, 74, 130). Assim, ela é, indubitavelmente, uma das mais potentes drogas vasoconstrictoras conhecidas (32).

Nos estados de choque, contudo, a dose efetiva e adequada de AII nunca foi claramente estabelecida, variando num amplo espectro, e nenhuma correlação foi notada entre as doses de AII e as de NOR necessárias para produzir um efeito equipressor. A relação das doses de AII para aquelas de NOR requeridas

para o tratamento dos estados de choque variou, em alguns estudos, de 1:16 a 4.5:1 (2, 23, 120).

Em nosso estudo, nós selecionamos uma dose de EPI de 0.1 mg/Kg de peso a ser usada intravenosamente, em bolo, baseados na dose média extrapolada que foi utilizada por Redding e Pearson e em seus trabalhos originais (90, 96, 97). A dose de NOR, 0.1 mg/Kg, foi selecionada com base em sua equipotência de efeitos pressores quando comparada à EPI (123). A dose de AII, 0.05 mg/Kg, foi escolhida semi-empiricamente, com base nos relatos antigos comparando-a com a NOR no tratamento dos estados de choque (23, 120). De fato, usando tal dose, a AII foi muito efetiva em aumentar a PPCor e em restabelecer a circulação espontânea neste modelo de RCP em PCR asfíxica (ver fig. 4 e tabelas V e VI). A AII mostrou, ainda, uma certa tendência a ser superior a ambas as drogas adrenérgicas que também foram utilizadas (porém, não significante estatisticamente). Contudo, em relação a este aspecto, uma certa cautela é necessária na interpretação dos resultados, pois, até o presente momento não há consenso quanto às doses ideais de EPI e NOR a serem utilizadas na RCP e, portanto, as doses que foram utilizadas no presente experimento podem não ser comparáveis efetivamente à dose de AII selecionada para o estudo.

Em suma, a presente investigação pode ser considerada preliminar e, evidentemente, apresenta importantes limitações como por exemplo: 1º) os animais utilizados foram cães mestiços (cães de rua), sendo impossível para nós saber a idade exata e as condições prévias de saúde dos mesmos; 2º) por dificuldades técnico-administrativas na obtenção dos animais, tivemos que utilizar os animais existentes e disponíveis no canil, levando a uma ampla variação de peso e tamanho dos mesmos, ou até mesmo certo grau de incerteza quanto aos seus reais estados de saúde; 3º) o estudo foi aberto e, portanto, sujeito a viés; 4º) durante a reanimação, que foi

realizada de modo manual, apesar de as compressões torácicas terem sido aplicadas sempre pelo autor, não foi possível padronizar com exatidão a força aplicada ao tórax dos animais, bem como a exata equalização dos tempos entre uma compressão e outra (se bem que o modelo manual de reanimação é o que mais simula a condição clínica, pois esta é a técnica normalmente empregada no dia-a-dia); 5º) por razões de ordem técnica, também não foi possível uma perfeita randomização dos animais (sorteio, alternância de grupos, números aleatórios, etc), detalhe este, porém, que talvez tenha sido compensado pelo fato de a escolha dos animais ter sido feita por pessoa não vinculada diretamente ao experimento, e, portanto, de maneira aleatória.

Acreditamos que estudos adicionais mais extensos, melhor elaborados e melhor controlados sejam absolutamente necessários para responder a algumas questões relacionadas à possibilidade da utilização da AII como vasopressor durante a RCP, tais como:

1. Quais seriam os efeitos na perfusão sangüínea de diferentes órgãos, especialmente o coração e cérebro?
2. Qual seria a dose ideal?
3. Quais seriam os efeitos colaterais, a curto e longo prazos, da utilização de doses tão elevadas?
4. Seria a Angiotensina II, tendo-se em consideração a possível depressão dos receptores adrenérgicos que parece ocorrer na condição de PCR-RCP (61), realmente mais eficiente que as drogas simpatomiméticas, como agente vasopressor durante a reanimação?

5. Poderia a associação de AII com drogas vasopressoras adrenérgicas (por ex., EPI ou NOR), ser mais eficiente que qualquer das drogas usadas isoladamente?

6. Poderiam outros vasopressores não-adrenérgicos (vasopressina, endotelina), a exemplo da AII, ser também altamente eficientes como drogas coadjuvantes na RCP? ...

Em conclusão, a eficácia da AII na dose de 0.05 mg/Kg em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, como demonstrado no presente experimento, substancia, definitivamente, a importância do aumento do tônus vascular periférico para uma RCP bem sucedida. Adicionalmente, abre um novo e vasto campo de pesquisa na ressuscitação da parada cardíaca: o papel dos vasopressores (vasomoduladores) endógenos não-adrenérgicos. Por outro lado, as drogas alfa-adrenérgicas tradicionais como EPI e a NOR, pelo menos nas doses utilizadas no presente experimento (0.1 mg/Kg), não se mostraram superiores ao placebo em aumentar a PPCor ou as taxas de RCE. Assim, acima de tudo, nós acreditamos que, atualmente, existe um imperiosa necessidade em se buscar um vasopressor alternativo à EPI para uso durante a RCP-TF, tendo em vista os maus resultados obtidos recentemente em grandes estudos multicêntricos, mesmo com altas doses da mesma (12, 22, 115). Com base no estado atual de conhecimento sobre os mecanismos de fluxo sanguíneo anterógrado durante as manobras de compressão torácica (93), apenas o adequado e precoce uso de potentes vasopressores arteriais seletivos poderiam melhorar a pobre eficácia hemodinâmica da RCP-TF, tal como corretamente observado e afirmado por Crile e Dolley há quase 90 anos (25).

RESUMO

O aumento do tônus vascular periférico com drogas alfa-adrenérgicas é de vital importância para a elevação da pressão de perfusão coronariana (PPCor) e a restauração da circulação espontânea (RCE) durante as manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCP). Nós estudamos, comparativamente a um grupo placebo, a eficácia da Epinefrina (droga alfa-adrenérgica padrão), da Norepinefrina (droga alfa-adrenérgica alternativa) e da Angiotensina II (droga vasopressora não-adrenérgica) em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, num modelo canino de dissociação eletromecânica (DEM) induzida por asfixia mecânica.

Quarenta e oito animais mestiços, de ambos os sexos, pesando 12.3 +/- 3.7 Kg, pré-anestesiados com Inoval (2 mL) e anestesiados com tiopental (20 mg/Kg), foram entubados orotraquealmente e ventilados com ar (VC:15-20mL/Kg; FR: 15/min). A pressão aórtica (PAo), a pressão de átrio direito (PAD) e o eletrocardiograma (ECG) foram monitorizados continuamente. A parada cardíaca asfíxica foi induzida, pinçando-se o tubo endotraqueal ao final da expiração. Cinco minutos após a cessação das flutuações aórticas, a RCP manual a tórax fechado foi iniciada (1VPPI alternada com 5 compressões torácicas rítmicas). Os animais, divididos em 4 grupos iguais, receberam então, IV em bolo, após 2 minutos de RCP básica: Salina, 10 mL (grupo A); Epinefrina, 0.1 mg/Kg (grupo B); Norepinefrina, 0.1 mg/Kg (grupo C) e Angiotensina II, 0.05 mg/Kg (grupo D). As manobras de RCP foram mantidas até a RCE ou até que 20 minutos houvessem passado.

A asfixia induziu, num tempo de 5 a 11 minutos, PCR em DEM em todos os animais. Aos 2 minutos de RCP básica, os valores da PPCor mensurados nos grupos A, B, C e D foram, respectivamente: 8.3 +/- 6.9; 7.3 +/- 2.5; 5.8 +/- 2.3 e 7.3 +/- 3.1 mmHg (p=NS). Após a administração das drogas, os novos valores de PPCor mensurados nos mesmos grupos foram, respectivamente: 15.2 +/-

13.4; 17.7 +/- 10.5; 17.3 +/- 8.0 e 35.7 +/- 11.6 mmHg ($P < 0.01$, grupo D em relação ao grupo A e demais grupos). A RCE foi obtida em 3/12 animais no grupo A (25%); 5/12 no grupo B (42%); 7/12 no grupo C (58%) e 11/12 animais no grupo D (92%). Diferença estatisticamente significativa foi encontrada, comparando-se os grupos D e A ($P < 0.01$).

A Angiotensina II, na dose de 0.05 mg/Kg, mostrou-se significativamente eficaz em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, enquanto a EPI e a NOR (0.1 mg/Kg) não se mostraram superiores ao placebo, neste modelo canino de RCP na DEM induzida por asfixia.

Estes achados indicam a necessidade de maiores investigações quanto ao papel de drogas vasopressoras alternativas à Epinefrina para uso na RCP, especialmente as não-adrenérgicas, como a Angiotensina II.

ABSTRACT

The augmentation of peripheral vascular tone by using alpha-adrenergic drugs increases coronary perfusion pressure (CorPP) and enhances the chance of restoration of spontaneous circulation (ROSC) during cardiopulmonary resuscitation (CPR). We studied the efficacy of Epinephrine (the standard alpha-adrenergic drug), Norepinephrine (an alternative alpha-adrenergic drug) and Angiotensin II (a non-adrenergic vasopressor drug) for increasing CorPP and ROSC, in comparison to Saline (a placebo), in a canine model of electromechanical dissociation (EMD) induced by mechanical asphyxia.

Forty eight mongrel dogs, both sexes, weighing 12.3 ± 3.7 Kg, preanaesthetized with Inoval (2 ml) and anaesthetized with thiopental (20 mg/Kg), were orotracheally intubated and ventilated with air (TV: 15-20 ml/Kg; RR: 15/min). Thoracic aortic pressure (AoP), right atrium pressure (RAP) and the electrocardiogram (EKG) were continuously recorded. Asphyxial arrest was induced by clamping the endotracheal tube at the end of an expiration. Five minutes after the cessation of aortic pulse fluctuations, manual closed-chest CPR was initiated (1 air ventilation alternated with 5 chest compressions). Two minutes later, the animals, divided into 4 equal groups, received, in bolus, by a central IV route: Saline, 10 ml (group A); Epinephrine, 0.1 mg/Kg (group B); Norepinephrine, 0.1 mg/Kg (group C) and Angiotensin II, 0.05 mg/Kg (group D). Closed-chest CPR was maintained until ROSC or 20 min had elapsed.

Asphyxia induced heart arrest in EMD in all dogs, in a time ranging from 5 to 11 minutes. At the end of the 2nd minute of basic CC-CPR, the measured values of CorPP in groups A, B, C and D were, respectively: 8.3 ± 6.9 ; 7.3 ± 2.5 ; 5.8 ± 2.3 and 7.3 ± 3.1 mmHg ($P = \text{NS}$). After drugs' administrations, the new measured values of CorPP in the same groups were, respectively: 15.2 ± 13.4 ; 17.7 ± 10.5 ; 17.3 ± 8.0 and 35.7 ± 11.6 mmHg ($P < 0.01$, by comparing group D to the other

groups). ROSC was obtained in 3/12 (25%); 5/12 (42%); 7/12 (58%) and 11/12 (92%), in groups A, B, C and D, respectively ($P < 0.01$, by comparing groups D and A).

Angiotensin II (0.05 mg/Kg) was greatly effective, whereas EPI (0.1 mg/Kg) and NOR (0.1 mg/Kg) were not superior to placebo, for increasing CorPP and ROSC, in this canine model of EMD induced by asphyxia. These data indicate that additional investigations are needed to define the role of alternative vasopressor drugs to Epinephrine for use during CPR, especially non-adrenergic ones, like Angiotensin II.

BIBLIOGRAFIA

1. ARAÚJO, S. - Ressuscitação cardiopulmonar. Em: TERZI, R. & ARAÚJO, S. TÉCNICAS BÁSICAS EM UTI, 2ª ed. Manole, São Paulo, p.307-348, 1992.
2. BERGMAN, V.H. Klinische erfahrungen mit dem neuen vasopressor hypertensin. WIEN. MED. WSCHR., 110: 148-150, 1960.
3. BERRY, W.B.; AUSTEN, W.G. & CLARK, W.D. Studies on the relative cardiac and peripheral actions of angiotensin. ANN. SURG., 159: 520-528, 1964.
4. BINNION, P.F. & HATCHER, J.D. Cardiovascular effects of infusion of epinephrine and angiotensin singly and in combination. CIRCULATION RES., 12: 393-398, 1963.
5. BLESKE, B.E.; CHOW, M.S.S.; ZHAO, H.; et al. Epinephrine versus methoxamine in survival post-ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation in dogs. CRIT. CARE MED., 17: 1310-1313, 1989.
6. BRAUN-MENENDEZ, E.; FASCIOLO, J.C.; LELOIR, L.F.; et al. The substance causing renal hypertension. J.PHYSIOL., 98:283-298, 1940.
7. BRILLMAN, J.; SANDERS, A.; OTTO, C.W.; et al. Comparison of epinephrine and phenylephrine for resuscitation and neurologic outcome of cardiac arrest in dogs. ANN. EMERG. MED., 16: 11-17, 1987.
8. BRILLMAN, J.A.; SANDERS, A.B.; OTTO, C.W.; et al. Outcome of resuscitation from fibrillatory arrest using epinephrine and phenylephrine in dogs. CRIT. CARE MED., 13:912-913, 1985.
9. BROD, J.; HEJL, Z.; HORNYCH, A.; et al. Comparison of hemodynamic effects of equipressor doses of intravenous angiotensin and noradrenaline in man. CLIN. SCI., 36: 161-172, 1969.
10. BROWN, C.G. & WERMAN, H.A. - Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. RESUSCITATION, 19:1-16, 1990.
11. BROWN, C.G.; WERMAN, H.A.; DAVIS, E.A.; et al. The effect of high-dose phenylephrine versus epinephrine on regional cerebral blood flow during CPR. ANN. EMERG. MED., 16: 743-748, 1987.
12. BROWN, C.G.; MARTIN, D.R.; PEPE, P.E.; et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. N. ENGL. J. MED., 327: 1051-1055, 1992.
13. BROWN, C.G.; DAVIS, E.A.; WERMAN, H.A.; et al. Methoxamine versus epinephrine on regional cerebral blood flow during cardiopulmonary resuscitation. CRIT. CARE MED., 15: 682-686, 1987.
14. BROWN, C.G.; KATZ, S.E.; WERMAN, W.A.; et al. The effect of epinephrine versus methoxamine on regional myocardial blood flow and defibrillation rates following a prolonged cardiorespiratory arrest in a swine model. AM. J. EMERG. MED., 5: 362-369, 1987.
15. BROWN, C.G.; TAYLOR, R.B.; WERMAN, H.A.; et al. Myocardial oxygen delivery/consumption during cardiopulmonary resuscitation: a comparison of epinephrine and phenylephrine. ANN. EMERG. MED., 17: 302-308, 1988.

16. BROWN, C.G.; WERMAN, W.A.; DAVIS, E.A.; et al. The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. *CIRCULATION*, 75: 491-497, 1987.
17. BUMPUS, F.M.; SCHWARZ, H. & PAGE, I.H. Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotenin. *SCIENCE*, 125: 886-887, 1957.
18. CALLAHAN, M.; MADSEN, C.D.; BARTON, C.W.; et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA*, 268: 2667-2672, 1992.
19. CALLAHAN, M.L. Advances in the management of cardiac arrest. *WEST. J. MED.*, 145: 670-675, 1986.
20. CHAMPLIN, P.B. Resuscitation by intracardiac injection of epinephrine chlorid. *JAMA*, 81: 202-203, 1923.
21. CHANDRA, N.; WEISFELDT, M.L.; TSITLIK, J.; et al. - Augmentation of carotid flow during cardiopulmonary resuscitation by ventilation at high airway pressure simultaneous with chest compression. *AM. J. CARDIOL.*, 48: 1053-1063, 1981.
22. CHOUX, C.; GUEUGNIAUD, P.Y.; BARBIEUX, A.; et al. Comparison of standard versus high-dose epinephrine in resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest (abstract). *RESUSCITATION*, 24: 179, 1992.
23. COHN, J.N. & LURIA, M.H. Studies in clinical shock and hypotension. II. Hemodynamic effects of norepinephrine and angiotensin. *J. CLIN. INVEST.*, 44: 1494-1504, 1965.
24. CRILE, D.W. Resuscitation, intracardiac injections. *S.G. O.* 35: 772-775, 1922.
25. CRILE, G. & DOLLEY, D.H. - An experimental research into the resuscitation of dogs killed by anesthetics and asphyxia. *J.EXP.MED.*, 8: 713-725, 1906.
26. CRILEY, J.M.; BLAUFUS, A.H.; KISSEL, G.L. - Cough-induced cardiac compression. *JAMA*, 236: 1246-1250, 1976.
27. CRILEY, J.M.; NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; et al. - The heart is a conduit in CPR. *CRIT. CARE MED.*, 9: 373-374, 1981.
28. DE BONO, E.; LEE, G.J.; MOTTRAM, F.R.; et al. The action of angiotensin in man. *CLIN. SCI.*, 25: 123-157, 1963.
29. DEL GRECO, F. & JOHNSON, D.C. Clinical experience with angiotensin II in the treatment of shock. *JAMA*, 178: 994-999, 1961.
30. DERRICK, J.R.; ANDERSON, J.R. & ROLAND, B.J. Adjunctive use of a biologic pressor agent, angiotensin, in mangement of shock. *CIRCULATION*, 25: 263-270, 1962.
31. DITCHEY, R.V.; WINKLER, J.V. & RHODES, C.A. - Relative lack of coronary blood flow during closed-chest resuscitation in dogs. *CIRCULATION*, 66: 297-302, 1982.
32. DOUGLAS, W.W. - Polypeptides: Angiotensin, Plasma Kinins and others. In: GOODMAN AND GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 7th ed., MacMillan Publishing Co, New York, p.639-659, 1985.

33. FINNERTY Jr, F.A.; MASSARO, G.C.; CHUPKOVICH, V; et al. Evaluation of the pressor, cardiac and renal hemodynamic properties of Angiotensin-II in man. *CIRCULATION RES.*, 9: 256-263, 1961.
34. FISHER, J.; VAGHAIWALLA, F.; TSITLIK, J.; et al. - Determinants and clinical significance of jugular venous valve competence. *CIRCULATION*, 65: 188-196, 1982.
35. FOWLER, N.O.& HOLMES, J.C. Coronary and myocardial actions of angiotensin. *CIRCULATION RES.*, 14: 191-201, 1964.
36. GOETTING, M. & PARADIS, N.A. High-dose epinephrine in refractory pediatric cardiac arrest. *CRIT. CARE MED.*, 17: 1258-1262, 1989.
37. GOETTING, M.G. & PARADIS, N.A. High-dose epinephrine improves outcome from pediatric cardiac arrest. *ANN. EMERG. MED.*, 20: 22-26, 1991.
38. GONZALES, E.R.; ORNATO, J.P.; GARNET, A.R.; et al. Dose dependent vasopressor response to epinephrine during CPR in human beings. *ANN. EMERG. MED.*, 18:920-926, 1989.
39. GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT. A Statement by the Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council, 1992. *RESUSCITATION*, 24:111-121, 1992.
40. GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND EMERGENCY CARDIAC CARE (ECC). *JAMA*, 286:2172-2250, 1992.
41. GUYTON, A.C. - *TRATADO DE FISILOGIA MÉDICA*. 2ª ed., Interamericana, Rio de Janeiro, p.171-176, 1984.
42. HANASHIRO, P.K. & WILSON, J.R. - Cardiopulmonary Resuscitation - a current perspective. *MED.CLIN.N.AM.*, 70: 729-747, 1986.
43. HOEKSTRA, J.W.; VAN LIGTEN, P.; NEUMAR, R.; et al. Effect of high-dose norepinephrine versus epinephrine on cerebral and myocardial blood flow during CPR. *RESUSCITATION*, 19: 227-240, 1990.
44. HOLMES, H.R.; BABBS, C.F.; VOORHEES, W.D.; et al. Influence of adrenergic drugs upon vital organ perfusion during CPR. *CRIT. CARE MED.*, 8:137-140, 1980.
45. HYMAN, A.S. - Resuscitation of the stopped heart by intra cardiac therapy. *ARCH. INTERN. MED.*, 46:553-568, 1930.
46. JOYCE, S.M.; BARSAN, W.G. & DOAN, L.A. - Use of phenylephrine in resuscitation from asphyxial arrest. *ANN. EMERG. MED.*, 12:418-421, 1983.
47. JUDE, J.R.; NEUMASTER, T. & KFOURY, E. Vasopressor cardiostimulant drug in cardiac resuscitation. *ACTA ANESTH. SCAND.*, 29:147-163, 1968.
48. KAY, J.H. - The treatment of cardiac arrest - an experimental study. *S.G.O.*, 93: 682-690, 1952.
49. KOCH-WESER, J. Myocardial actions of angiotensin. *CIRCULATION RES.*, 14: 337-344, 1964.
50. KOSCOVE, E.C. & PARADIS, N.A. Successful resuscitation from cardiac arrest using high-dose epinephrine therapy. *JAMA*, 259: 3031-3034, 1988.

51. KOSNIK, J.W.; JACKSON, R.E.; KEATS, S.; et al. - Dose-related response of centrally administered epinephrine on the change in aortic diastolic pressure during closed-chest massage in dogs. *ANN. EMERG. MED.*, 14:204-208, 1985.
52. KOUWENHOVEN, W.B.; JUDE, R. & KNICKERBOCKER, G.G. - Closed-chest cardiac massage. *JAMA*, 173: 1064-1067, 1960.
53. KOUWENHOVEN, W.B.; MILNOR, W.R.; KNICKERBOCKER, G.G.; et al. Closed-chest defibrillation of the heart. *SURGERY*, 42: 550-561, 1957.
54. LAING, R.; KRUMAR, P.S.; FRAYN, K.N.; et al. Cardiac arrest and plasma catecholamines (letter). *J. R. SOC. MED.*, 76: 1080-1081, 1983.
55. LANE J.C. - REANIMAÇÃO. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1981.
56. LANE, J.C. & ALBARRAN-SOTELO R. - REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA CEREBRAL. MEDSI, Rio de Janeiro, 1993.
57. LANE, J.C. - MANUAL DE REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA. Fundo Editorial BYK, 1987.
58. LANE, J.C. - Ressuscitação cardiopulmonar. II - Massagem cardíaca externa. *REV.PAUL.MED.*, 63: 316-329, 1963.
59. LANE, J.C. - Ressuscitação cardiopulmonar. I - Respiração boca-a-boca. *REV.PAUL.MED.*, 63: 256-262, 1963.
60. LANE, J.C.; FRAZZATO Jr. C.; GERONYMO, W.; et al. Tratamento da parada cardíaca em fibrilação ventricular sem abertura do tórax. *REV.PAUL.MED.* 68: 99-106, 1966.
61. LINDNER, K.H. & KOSTER, R. - Vasopressor drugs during CPR. A Statement for the Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council, 1992. *RESUSCITATION*, 24:147-153, 1992.
62. LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; GRUNERT, A. Epinephrine versus norepinephrine in pre-hospital ventricular fibrillation. *AM. J. CARDIOL.*, 67: 427-428, 1991.
63. LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; SCHUERMAN, W.; et al. Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on myocardial oxygen delivery and consumption. *CHEST*, 97: 1458-1462, 1990.
64. LINDNER, K.H. & AHNEFELD, F.W. Comparison of epinephrine and norepinephrine in the treatment of asphyxial or fibrillatory cardiac arrest in a porcine model. *CRIT. CARE MED.*, 17: 437-441, 1989.
65. LINDNER, K.H. & AHNEFELD, F.W. Sympathomimetic amines in cardiopulmonary resuscitation. *INTENSIVE & CRITICAL CARE DIGEST*, 10:33-36, 1991.
66. LINDNER, K.H. - Vasopressor therapy in cardiopulmonary resuscitation. In: VINCENT, J.L. (ed): *UPDATE IN INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE*, vol. 14, Springer-Verlag, Berlin, p.18-24, 1991.
67. LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W. & PRENGEL, A.W. Comparison of standard and high-dose adrenaline in the resuscitation of asystole and electromechanical dissociation. *ACTA ANESTHESIOL. SCAND.*, 35: 253-256, 1991.

68. LITTLE, R.A.; FRAYN, K.N.; RANDALL, P.E.; et al. Plasma catecholamines in patients with acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Q.J. MED.*, 54: 133-140, 1985.
69. LIVESAY, J.J.; FOLLETE, D.M.; FEY, K.H.; et al. Optimizing myocardial supply/demand balance of alpha-adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. *J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.*, 76:244-251, 1978.
70. MACKENZIE, G.; TAYLOR, S.; McDONALD, A; et al. Hemodynamic effects of external cardiac compression. *LANCET*, 1: 1342-1345, 1964.
71. MAIER, G.W.; TYSON, G.S.; OLSEN, C.O.; et al. - The physiology of external cardiac massage: high-impulse cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*, 70: 86-101, 1984.
72. MARSHALL, B.E. & WOLLMAN, H. General anesthetics. In: GOODMAN AND GILMAN'S - THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 7th Edition, Macmillan Publishing Co., New York, p. 276-301, 1985.
73. MAXWELL, G.M.; CASTILLO, C.A.; CRUMPTON, C.W.; et al. The effect of synthetic angiotonin upon the heart of the intact dog. *J. LAB. CLIN. INVEST.*, 54: 876-880, 1959.
74. McQUEEN, E.G. & MORRISON, R.B.I. The effects of synthetic angiotensin and noradrenalin on blood pressure and renal function. *BR. HEART. J.*, 23: 1-6, 1961.
75. MERCIER, J.C.; BOMPARD, Y. & BEAUFILS, F. - Ressuscitation cardio-pulmonaire: données récentes. *ARCH.FR.PEDIATR.* 40:343-352, 1983.
76. MICHAEL, J.R.; GUERCI, A.D.; KOEHLER, R.C.; et al. Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *CIRCULATION*, 69:822-835, 1984.
77. NASSIF, A.C.; NOLAN, T.R. & CORCORAN, A.C. Angiotensin-II in the treatment of hypotensive states. *JAMA*, 183: 751-754, 1963.
78. NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; HAUSKNECHT, M.; et al. Cough-CPR: documentation of systemic perfusion in man and in experimental model: a "window" to the mechanism of blood flow in external CPR. *CRIT. CARE. MED.*, 8: 141-146, 1980.
79. NIEMANN, J.T.; GARNER, D.; ROSBOROUGH, J.P.; et al. - The mechanism of blood flow in closed-chest cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*, 59-60(suppl.II):II-74, 1979
80. NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P; HAUSKNECHT, M.; et al. - Pressure synchronized cineangiography during experimental cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*, 64: 985-991, 1981.
81. OLSON, D.W.; THAKUR, R.; STUEVEN, H.A.; et al. Randomized study of epinephrine versus methoxamine in pre-hospital ventricular fibrillation. *ANN. EMERG. MED.*, 18: 250-253, 1989.
82. OTTO, C.W. & YAKAITIS, R.W. The role of epinephrine in CPR: a reappraisal. *ANN. EMERG. MED.*, 13: 840-843, 1984.
83. OTTO, C.W. Cardiovascular pharmacology. II. The use of catecholamines, pressor agents, digitalis and corticosteroids in CPR and Emergency Cardiac Care. *CIRCULATION*, 15: 112-120, 1986.

84. OTTO, C.W.; YAKAITIS, R.W. & BLITT, C.D. - Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. CRIT. CARE. MED., 9:321-324, 1981.
85. OTTO, C.W.; YAKAITIS, R.W.; REDDING, J.S.; et al. Comparison of dopamine, dobutamine and epinephrine in CPR. CRIT. CARE MED., 9:366, 1981.
86. PAGE, I.H. & HELMER, O.M. - Crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from reaction between renin and renin-activator. J. EXP. MED., 71:29-42, 1940.
87. PARADIS, N.A. & KOSCOVE, E.M. Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. ANN. EMERG. MED., 19:1288-1301, 1990.
88. PARADIS, N.A.; MARTIN, G.B.; ROSENBERG, J.; et al. The effect of standard and high-dose epinephrine on coronary perfusion pressure during prolonged cardiopulmonary resuscitation. JAMA, 265: 1139-1144, 1991.
89. PARADIS, N.A.; MARTIN, G.B.; RIVERS, E.P.; et al. Coronary perfusion pressure and return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. JAMA, 263:1106-1113, 1990.
90. PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. - Epinephrine in cardiac resuscitation. AM. HEART J., 66: 210-214, 1963.
91. PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. - The role of epinephrine in cardiac resuscitation. ANESTH. & ANALG., 42:599-606, 1963.
92. PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. - Influence of peripheral vascular tone on cardiac resuscitation. ANESTH. & ANALG., 44: 746-752, 1965.
93. PETERS, J. & IHLE, P. Mechanics of the circulation during cardiopulmonary resuscitation: pathophysiology and techniques (part I and II). INTENSIVE CARE MED., 16:11-27, 1990.
94. QUERCI, M.; AMASIO, C. & VISCA, A. Sul trattamento dell'ipotensione nella pratica chirurgica: primi studi clinici coll'ipertensina sintetica. MINERVA ANEST., 24: 505-509, 1958.
95. RALSTON, S.H. Alpha agonist drug usage during cardiopulmonary resuscitation. ANN. EMERG. MED., 13: 786-789, 1984.
96. REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. - Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. ANESTHESIOLOGY, 24: 203-207, 1963.
97. REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. - Resuscitation from asphyxia. JAMA, 182: 163-166, 1962.
98. REDDING, J.S. & PERSON, J.W. - Resuscitation from ventricular fibrillation - drug therapy. JAMA, 20:255-260, 1968.
99. REDDING, J.S.; HAYNES, R.H. & THOMAS, J.D. - Drug therapy in resuscitation from electromechanical dissociation. CRIT. CARE. MED., 11:681-684, 1983.
100. ROBINSON, L.A.; BROWN, C.G.; JENKINS, J.; et al. The effect of norepinephrine versus epinephrine on myocardial hemodynamics during CPR. ANN. EMERG. MED., 18: 336-340, 1989.

101. ROSBOROUGH, J.P.; HAUSKNECHT, M.; NIEMANN, J.T.; et al. Cough supported circulation. *CRIT. CARE MED.*, 9: 371-372, 1981.
102. ROSCOE, J.T. - FUNDAMENTAL RESEARCH STATISTIC FOR THE BEHAVIORAL SCIENCES. 2nd. ed., Halt, Rinehart and Winston Inc., 1975.
103. ROSE, C.; KOT, P.A.; COHN, J.N.; et al. Comparison of effects on angiotensin and norepinephrine on pulmonary circulation, systemic arteries and veins, and systemic vascular capacity in the dog. *CIRCULATION*, 25: 247-253, 1962.
104. ROTHWELL-JACKSON, R.L. - The adjuvant use of pressor amines during cardiac massage. *BRIT. J. SURG.*, 55:545-550, 1968.
105. RUDIKOFF, M.T.; FREUND, P. & WEISFELDT, M.L. - Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. (abstract) *CIRCULATION*. 56(suppl. III): 97, 1977.
106. RUDIKOFF, M.T.; MAUGHAN, W.L.; EFFRON, M.; et al. - Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*. 61: 345-352, 1980.
107. SAFAR, P. - Fisiologia da morte e da reanimação. Em: LANE, J.C. REANIMAÇÃO. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.6-36, 1981.
108. SANDERS, A.B.; MEISLIN, H.W. & EWY, G.A. The physiology of cardiopulmonary resuscitation - an update. *JAMA*, 252: 3283-3286, 1984.
109. SCHELEIEN, C.L.; KOEHLER, R.G.; GERVAIS, H.; et al. Organ blood flow and somatosensory evoked potentials during and after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and phenylephrine. *CIRCULATION*, 79: 1332-1342, 1989.
110. SCHWYSER, R.; ISELIN, B.; KAPPELLER, H.; et al. Synthese von hypertensin-peptiden. Über die partielle hydrolise von hypertensin-Asp-B-amiden zu den entsprechenden dicarbonsauren. Hypertensin-II analogue. *CHIMIA*, 11: 335-336, 1957.
111. SILFVAST, T.; SAARNIVAARA, L.; KINNUNEM, A.; et al. - Comparison of adrenaline and phenilephrine in out-of-hospital CPR. *ACTA ANESTH. SCAND.*, 29:610-613, 1985.
112. SMETANA, J.; RACENBERG, E.; JUNA, S.; et al. - Resuscitation of the heart: experimental studies and clinical experience. *REV. CZECH. MED.*, 7:65-86, 1981.
113. SMULYAN, H.; CUDDY, R.P. & EICH, R.H. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock. *JAMA*, 190: 188-194, 1964.
114. STANDARDS AND GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND EMERGENCY CARDIAC CARE (ECC). *JAMA*, 255: 2905-2984, 1986.
115. STIELL, I.G.; HEBERT, P.C.; WEITZMAN, B.N.; et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N. ENGL. J. MED.*, 327: 1045-1050, 1992.
116. SWANN, H.G. & BRUCER, M. The sequence of circulatory, respiratory and cerebral failure during the process of death; its relation to resuscitability. *TEXAS REPORTS BIOL. MED.*, 9: 180-219, 1951.
117. TIMERMAN, A. & FEHER, J. - MANUAL DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR. Sarvier, São Paulo, 1979.

118. TIMERMAN, A. & FEHER, J. - RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR. 2ª ed., Sarvier, São Paulo, 1988.
119. TURNER, L.M.; PARSONS, M.; LUETKEMEYER, R.C.; et al. A comparison of epinephrine and methoxamine for resuscitation from electromechanical dissociation in human beings. ANN. EMERG. MED., 17: 443-449, 1988.
120. UDHOJI, V.N. & WEIL, M.H. Circulatory effects of angiotensin, levarterenol and metaraminol in the treatment of shock. N. ENGL. J. MED., 270: 501-505, 1964.
121. WEALE, F.E. & ROTHWELL-JACKSON, R.L. - The efficiency of cardiac massage. LANCET, 1: 990-992, 1962.
122. WEDEEN, R. & ZUCKER, G. Angiotensin II in the treatment of shock. AM. J. CARDIOL., 11: 82-86, 1963.
123. WEINER, N. - Norepinephrine, Epinephrine and the sympathomimetic amines. In: GOODMAN AND GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 7th ed., MacMillan Publishing Co, New York, p.145-180, 1986.
124. WEISFELDT, M.L.; CHANDRA, N. & TSITLIK, J. Increased intrathoracic pressure - not direct heart compression - causes the rise in intrathoracic vascular pressures during CPR in dogs and pigs. CRIT. CARE MED., 9: 377-378, 1981.
125. WEISFELDT, M.L.; CHANDRA, N.; FISHER, J.; et al. - Mechanisms of perfusion in CPR. In: SHOEMAKER, W.C. (ed): TEXTBOOK OF CRITICAL CARE, W.B. Saunders Co, Philadelphia, p.31-39, 1984.
126. WIGGIN, S.C.; SAUNDERS, P. & SMALL, G.A. - Resuscitation. N. ENGL. J. MED., 241:370-378, 1949.
127. WORTSMAN, J.; FRANK, S.; CRYER, P.E. Adrenomedullary response to maximal stress in humans. AM. J. MED., 77: 779-784, 1984.
128. YAKAITIS, R.W.; OTTO, C.W. & BLITT, C.D. - Relative importance of alpha and beta adrenergic receptors during resuscitation CRIT. CARE MED., 7:293-296, 1979.
129. YIN, F.C.P.; COHEN, J.M.; TSITLIK, J.; et al. Role of carotid artery resistance to collapse during high intrathoracic pressure CPR. AM. J. PHYSIOL., 243: H259, 1982.
130. YU, P.N.; LURIA, M.N.; FINLAYSON, J.K.; et al. The effects of angiotensin on pulmonary circulation and ventricular function. CIRCULATION, 24: 1326-1337, 1961.