

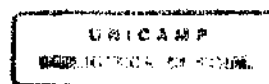
MARIA JOSÉ NASCIMENTO BRANDÃO CECCARELLI

**EFICÁCIA DA VASOPRESSINA NA RESSUSCITAÇÃO DA
FIBRILAÇÃO VENTRICULAR PROLONGADA: ESTUDO
EXPERIMENTAL**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso
de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do título de Doutor em Medicina, na
Área de Medicina Interna.

Campinas

1999



UNIDADE	73C
N.º CHAMADA:	
V	
T	37276
P	229/99
	X
P	R\$ 11,00
DATA	09/04/99
N.º CPU	

CM-00122033-9

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

C322i

Ceccarelli, Maria José Nascimento Brandão

Eficácia da vasopressina na ressuscitação da fibrilação ventricular prolongada: estudo experimental / Maria José Nascimento Brandão Ceccarelli. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : Sebastião Araújo

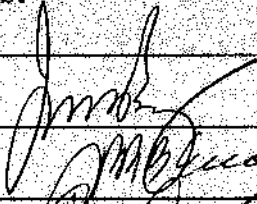
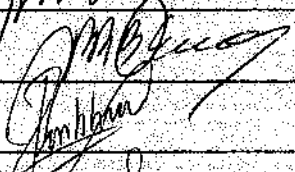
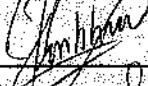
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fibrilação ventricular. 2. Ressuscitação cardiopulmonar. 3. Vasopressina. I. Sebastião Araújo. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora de Tese de Doutorado

Aluno: Maria José Nascimento Brandão Ceccarelli

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Araújo

Membros:	
1	
2	
3	
4	Rosa Lúcia Costa Pereira
5	Sebastião Araújo

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em Medicina Interna da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25/02/99

" Há canções e há momentos..."

*Este é um momento de reflexões onde os sentimentos inundam
a mente e o coração.*

*Este é um momento em que mais um passo foi dado, mais
uma etapa de vida se conclui.*

*Este é um tempo de dedicar àqueles que souberam pautar
suas vidas em nobreza de sentimentos, e que permaneceram
como incentivo e exemplo todos os instantes do meu caminhar.*

O afeto e a saudade:

*Joram M. Brandão[†] meu pai: sua simplicidade e
honestidade*

*Angelita Pitanga Loureiro[†] minha madrinha: sua
bondade e pureza*

*Joram M. Brandão Filho[†] meu irmão: seu idealismo e
bravura*

*Agnes Antonieta G. Guglielmi[†] amiga-irmã: seu
companheirismo e justiça*

"Não sei se quando triste ou se quando sou feliz..."

[†] in memoriam

*A minha mãe Olivete S. Brandão por sua força e
determinação, impulsionando os seus filhos para o crescimento.*

*Ao meu marido Antonio Carlos Ceccarelli pela
tranquilidade da sua companhia.*

*Aos meus filhos Morena, Márcio e Marcelo em quem
deposito esperança e confiança na formação de seres humanos
mais plenos de amor.*

AGRADECIMENTOS

Todo o significado da palavra gratidão será plenamente entendido por cada um dos que colaboraram para a realização deste trabalho, independentemente da maneira como puderam participar.

Ao Prof. Dr. Sebastião Araújo, pela maneira amiga como me acolheu e como conduziu a orientação desta tese. Durante este tempo de convivência pude, não apenas conhecer mas também admirar e sobretudo respeitar a sua simplicidade, sua enorme capacidade e exemplo profissional de responsabilidade, dedicação e seriedade. Pelo tempo que me foi dedicado e por tudo que me ensinou, meu sincero agradecimento.

À Prof^a. Dra. Izilda Esmenia Muglia Araújo que participou de todas as etapas da elaboração deste trabalho de uma maneira efetiva, como uma verdadeira “co-orientadora”. Trazendo idéias, discutindo, corrigindo e principalmente apoiando e estimulando sempre. Agradeço por toda sua dedicação.

Aos amigos Ana Cristina de Moraes e William Adalberto Silva que não mediram esforços para o desenvolvimento da fase experimental e pela receptividade e apoio que sempre me dedicaram.

Aos funcionários Miguel Luiz Cândido, Valdemir Benedito Costa, à veterinária Sônia Cano Montebelo Rachel e demais funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM-UNICAMP, pela colaboração durante os experimentos e por terem tornado agradáveis os momentos passados juntos.

Aos estatísticos da Comissão de Pesquisa da FCM-UNICAMP, Estevão Freitas de Souza que orientou o início das análises dos dados, e Cleide Aparecida Moreira Silva que executou a análise estatística e elaborou todos os gráficos dos resultados. Pela atenção e cuidado.

Aos funcionários da Diretoria de Apoio Didático e Científico e Computacional.

Aos funcionários da Comissão de Pós-Graduação da FCM-UNICAMP.

Aos colegas e funcionários de Departamento de Anestesiologia.

À Prof^ª. Dra. Rachel Noronha que soube trazer incentivo nas horas de dificuldade. Por sua compreensão e, sobretudo, amizade.

Às enfermeiras Keila Cristianne Trindade de Cruz e Cândida Márcia de Brito cuja ajuda com os textos e durante a elaboração do “boneco” foi fundamental. E muito mais ainda pelo apoio e amizade.

À enfermeira Maria Helena de Almeida pela paciência, dedicação, carinho e disponibilidade que mostrou desde o início deste trabalho, não poupando tempo e esforços no sentido de atender às várias solicitações: de ida a biblioteca à procura de textos, de várias traduções, de todo o trabalho de digitação e confecção dos slides, desde a aula de qualificação até a versão final da tese. Pela atenção constante, incentivo e presença amiga, meu profundo reconhecimento.

A aqueles que confiaram e acreditaram na realização desta tese: Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa, Prof. Dr. Mário José Abdalla Saad, Prof. Dr. Reinaldo Wilson Vieira, Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi.

As presenças constantes de apoio e incentivo: Dra. Monique Sampaio Rousselet, Prof^ª. Dra. Rosa Ines Costa Pereira, Dra. Núbia Suzana Bacco Manina, Maria Aparecida Selleguin.

A todos que souberam acompanhar, entender e apoiar ao longo destes 2 anos e 7 meses de caminhada.

Meu muito obrigado!

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. HISTÓRICO	2
1.2. DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DA PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA.....	4
1.3. DESORDENS BÁSICAS DO RITMO CARDÍACO NA PCR.....	5
1.4. FISIOLOGIA DO FLUXO SANGÜÍNEO ANTERÓGRADO DURANTE A RCR-TF.....	6
1.5. O AUMENTO DO TÔNUS ARTERIAL PERIFÉRICO: SUA IMPORTÂNCIA PARA O SUCESSO DAS MANOBRAS DE RESSUSCITAÇÃO	9
1.5.1. Fluxo sangüíneo miocárdico durante a RCR-TF	9
1.5.2. O uso de drogas vasopressoras durante a RCR-TF	10
1.5.2.1. Agentes alfa-adrenérgicos: adrenalina, noradrenalina	11
1.5.2.2. Agentes não adrenérgicos: angiotensina II, vasopressina	12
1.5.2.2.1. Angiotensina II	12
1.5.2.2.2. Vasopresina.....	13
2. OBJETIVO.....	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1. POPULAÇÃO ESTUDADA.....	19
3.2. PREPARAÇÃO ANIMAL	19
3.3. EXPERIMENTO	20
3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	23
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÃO.....	65
7. SUMMARY	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
ANEXOS.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

ACLS	Advanced Cardiac Life Support
AD	Átrio Direito
ADR	Adrenalina
All	Angiotensina II
AHA	American Heart Association
Ao	Aórtica
AVP	Arginina vasopressina
BAV	Bloqueio átrio-ventricular
Bpm	Batimento por minutos
CTE	Compressão torácica externa
D II	Derivação II
DEM	Dissociação eletromecânica
DP	Desvio padrão
E	Tempo Expiratório
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FR	Frequência respiratória
FSB	Fluxo sangüíneo basal
FV	Fibrilação ventricular
I	Tempo Inspiratório
Inc	Incursões
IV	Intravenosa
min.	Minutos
mmHg	Milímetros de mercúrio
N	Número
NOR	Noradrenalina

p	Valor de significância estatística
PAD	Pressão atrial direita
PADD	Pressão atrial direita diastólica
PADM	Pressão atrial direita média
PADS	Pressão atrial direita sistólica
PAM	Pressão arterial sistêmica média
PAo	Pressão aórtica
PAoD	Pressão aórtica diastólica
PAoM	Pressão aórtica média
PAoS	Pressão aórtica sistólica
PCR	Parada cardiorrespiratória
PPCor	Pressão de perfusão coronariana
RCE	Restauração da circulação espontânea
RCR	Ressuscitação cardiorrespiratória
RCR-TA	Ressuscitação cardiorrespiratória a tórax aberto
RCR-TF	Ressuscitação cardiorrespiratória a tórax fechado
RSN	Ritmo sinusal normal
seg	Segundos
SAL	Solução Salina
SF	Solução Fisiológica
SN	Sistema nervoso
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
T	Temperatura
t	Tempo
U	Unidade
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VD	Ventrículo Direito
VC	Volume corrente
VPPI	Ventilação Pressão Positiva Intermitente
VT	Volume tidal

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características basais dos animais (média $\pm$ desvio padrão) no período-controle, antes da indução da PCR.	27
TABELA 2: Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final da FV (10 min) (média $\pm$ desvio padrão), antes do início das manobras de RCR-TF.	30
TABELA 3: Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 2º min das manobras básicas de RCR-TF (média $\pm$ desvio padrão), logo antes da administração das drogas.	32
TABELA 4: Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 4º min das manobras de RCR-TF (média $\pm$ desvio padrão), 2 min após a administração das drogas.	34
Tabela 5: Restauração da circulação espontânea (RCE) nos diversos grupos de animais, segundo as drogas utilizadas.	40
Tabela 6: Animais sobreviventes ao final do experimento.	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: O protocolo do experimento	24
Figura 2: Valores da PAD Média no período controle e ao final do 10º min de fibrilação ventricular.....	29
Figura 3: Evolução da Pressão Aórtica Sistólica (PAoS) nas diversas etapas do experimento.....	35
Figura 4: Evolução da Pressão Aórtica Diastólica (PAoD) nas diversas etapas do experimento.....	36
Figura 5: Evolução da Pressão de Perfusão Coronariana (PPCor) nas diversas etapas do experimento.....	37
Figura 6: Evolução da Pressão Atrial Direita Sistólica (fase de compressão torácica) aos 2' RCR e 4' RCR.....	38
Figura 7: Evolução da Pressão Atrial Direita Diastólica (fase de descompressão torácica) aos 2' RCR e 4' RCR.....	39
Figura 8: Traçado fisiológico de um animal do grupo C(NOR).....	42
Figura 9: Traçado fisiológico de um animal do grupo D(All).....	43
Figura 10: Traçados fisiológicos de dois animais do grupo E (AVP).	44

RESUMO //

Introdução. Estudos experimentais e clínicos têm mostrado que uma pressão de perfusão coronariana (PPCor) maior que 20-30 mmHg é fundamental para que haja restauração da circulação espontânea (RCE), durante as manobras de RCR. O principal objetivo do presente estudo foi o de avaliar a eficácia da arginina-vasopressina (AVP), comparada com a adrenalina (ADR), a noradrenalina (NOR) e a angiotensina II (AII) (estudadas anteriormente), na PPCor e na RCE, num modelo canino de RCR da fibrilação ventricular (FV) prolongada (10 min). **Metodologia.** Dez animais mestiços, de ambos os sexos, pesando $14,3 \pm 2,6$ kg, sedados com fentanil/droperidol e anestesiados com tiopental sódico (20 mg/kg), mantidos em posição supina, foram intubados e ventilados com ar (VC: 20 ml/kg; FR: 15/min - Harvard-Pump Animal Ventilator). As pressões de aorta torácica e átrio direito e o ECG (DII) foram registrados continuamente (Mingograf-804, Siemens-Elema). A FV foi induzida eletricamente (4V, 500 mA, 60 Hz) por meio de um cabo de MP posicionado no VD, e a RCR manual (1 ventilação com ar / 5 compressões torácicas externas) foi iniciada 10 minutos depois. Ao final do 2º min de RCR, os animais receberam, por via IV central, AVP, 0,8U/kg (grupo E). As tentativas de desfibrilação foram iniciadas 2 min após a injeção das drogas, com choques espaçados de 15 seg, até a obtenção de um ritmo eletrocardiograficamente viável ou até o máximo de 6 choques terem sido aplicados. Os animais deste estudo foram comparados com os 40 animais estudados previamente, utilizando-se a mesma metodologia e que, divididos em quatro grupos iguais, receberam: salina (SAL), 10 ml (grupo A); ADR, 0,2 mg/kg (grupo B); NOR, 0,2 mg/kg (grupo C); AII, 0,1 mg/kg (grupo D). **Resultados.** As pressões de perfusão coronariana (PPCor), mensuradas nos tempos-controle, pré-droga (2' RCR) e pós- drogas (4' RCR), foram, respectivamente: grupo A (SAL): $113,5 \pm 21,3$; $7,6 \pm 9,8$ e $11,2 \pm 14,2$; grupo B (ADR): $117,5 \pm 18,9$; $8,0 \pm 6,2$ e $14,0 \pm 7,6$; grupo C (NOR): $108,8 \pm 19,7$; $10,2 \pm 4,7$ e $27,0 \pm 13,2$; grupo D (AII): $109,9 \pm 14,2$; $6,4 \pm 2,9$ e $36,2 \pm 9,9$ e grupo E (AVP): $107,2 \pm 13,1$; $7,0 \pm 2,5$ e $40,2 \pm 19,5$. Diferenças estatisticamente significativas na PPCor foram encontradas entre os grupos D (AII) e E (AVP), em relação aos grupos A (SAL) e B (ADR), aos 4' de RCR ($p < 0,01$). A RCE foi obtida em 1/10 dos animais nos grupos A e B, em 7/10 no grupo C e em 8/10 nos grupos D e E. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre os grupos C, D e E, em relação aos grupos A e B ($p < 0,01$). **Conclusão.**

A AVP (0,8U/kg) mostrou-se altamente eficaz para aumentar a PPCor e as taxas de RCE neste modelo canino de RCR da FV prolongada. Sua eficácia foi comparável à da AII (0,1 mg/kg) e à da NOR (0,2 mg/kg), conforme observado no grupo histórico. Estes achados indicam a necessidade de maiores investigações quanto ao papel de drogas vasopressoras alternativas à ADR para uso na RCR, especialmente as não-adrenérgicas, como a AII e a AVP.

1. INTRODUÇÃO //

1.1. HISTÓRICO

A preocupação em ressuscitar o recém-morto talvez seja tão antiga quanto a própria história da humanidade. Uma das primeiras descrições de tal procedimento realizado com sucesso encontra-se na Bíblia, no segundo livro dos Reis, quando o profeta Eliseu reanimou o filho de uma mulher sunamita (2 REIS 4:32-35).

Evidentemente, na antiguidade, a atenção maior dos que se preocuparam com a ressuscitação centrou-se na ventilação artificial, uma vez que a circulação do sangue não era conhecida, até a sua descrição por William Harvey, no século XVII. De acordo com HERMRECK (1988), em seu trabalho sobre a história da ressuscitação cardiopulmonar, Paracelsus, médico alemão do século XVI, iniciou o uso do fole para a ressuscitação, o qual persistiu por aproximadamente três séculos. Em 1732, William Tossach, um cirurgião, foi o primeiro a relatar um caso bem sucedido de ressuscitação boca-a-boca, num mineiro de carvão intoxicado pela fumaça, técnica esta que já era utilizada por parteiras, há vários séculos, no tratamento da asfixia neonatal. No entanto, a eficácia desta técnica só foi confirmada cientificamente na década de 50, quando ELAM, BROWN, ELDER (1954) demonstraram, em indivíduos normais anestesiados e paralisados, que a ventilação boca-a-máscara ou boca-a-tubo traqueal revertia a hipoxemia e a hiper carbida arteriais decorrentes da apnéia. Estes achados, mais as observações de SAFAR (1958) e GORDON *et al.* (1958), estimularam o *National Research Council* e a *National Academy of Sciences*, nos Estados Unidos, em 1958, a recomendar o método de ventilação com o ar expirado (boca-a-boca ou boca-a-nariz) como a técnica de escolha nas emergências, método este que, com pequenas modificações, ainda continua sendo recomendado no suporte básico de vida (SCHWARTZ & CAMPBELL, 1993).

A circulação artificial do sangue, como parte das manobras de ressuscitação, passou a ser estudada a partir do século XIX. HERMRECK (1988) e ROSENTHAL (1987) creditam ao professor Schiff, em 1874, o primeiro sucesso de uma ressuscitação, em nível experimental, usando a compressão cardíaca direta em cães, e, a Niehaus, a primeira tentativa de RCR a tórax aberto em ser humano, em 1880, mas sem sucesso. Somente em

1901, Kristian Ingelsrud relatou o primeiro caso de sobrevida de parada cardíaca após a ressuscitação com o tórax aberto (ROSENTHAL, 1987; HERMRECK, 1988). Desta forma, durante as primeiras seis décadas deste século, e mais especialmente durante os anos 50, a RCR a tórax aberto passou a ser utilizada largamente no âmbito hospitalar e, mesmo assim, quase que restrita a pacientes anestesiados, nas salas de operações. Apesar de aplicação limitada devido à complexidade técnica e à necessidade de material cirúrgico adequado, a RCR a tórax aberto tem sido considerada um método de ressuscitação bastante eficaz, como pode ser apreciado na publicação de STEPHENSON, REID, HINTON (1953), em que, numa coletânea de 1200 casos de PCR tratados com compressão cardíaca direta, os autores relataram uma taxa de sucesso (alta hospitalar) de 28%. Curiosamente, este número representa quase o dobro das taxas hoje obtidas com RCR a tórax fechado, no atendimento de PCR intra-hospitalar (CUMMINS & GRAVES, 1989) !

Com relação à ressuscitação cardiorrespiratória com o tórax fechado (RCR-TF), muito embora utilizada e relatada esporadicamente em animais e seres humanos desde o século XVIII (CRILE & DOLLEY, 1906; HERMRECK, 1988), foi somente com a sua redescoberta, descrição e sistematização por KOUVENHOVEN, JUDE, KNICKERBOCKER, em 1960, que esta técnica tornou-se a base da moderna ressuscitação de pacientes em PCR. Os autores descreveram a colocação do paciente em posição supina, sobre um suporte firme, comprimindo-se a parte inferior do esterno com as mãos espalmadas, uma sobre a outra, procurando-se deprimi-lo de 3 a 4 cm contra a coluna vertebral, numa frequência de aproximadamente 60 vezes por minuto. Esta técnica foi aplicada em 20 pacientes com PCR intra-hospitalar, com ressuscitação bem sucedida em 70% dos casos (KOUVENHOVEN, JUDE, KNICKERBOCKER, 1960). A empolgação dos autores com a simplicidade do método e as perspectivas amplas de seu uso, agora também vislumbradas em âmbito extra-hospitalar, foi tão grande, que teceram o seguinte comentário sobre a técnica de RCR-TF em sua publicação original: *“Qualquer um, em qualquer lugar, pode agora iniciar os procedimentos de ressuscitação cardíaca. Tudo de que necessita são as duas mãos”!*

No Brasil, um dos primeiros autores a se interessar pela ressuscitação cardiorrespiratória foi o Dr. John Cook Lane, que no início dos anos 60 preocupou-se com o ensino e a divulgação da técnica, então recém-descrita (ARAÚJO, 1992a). Ainda na mesma década, publicou em língua portuguesa os primeiros trabalhos sobre a moderna técnica de ressuscitação (LANE, 1963a; LANE, 1963b; LANE *et al.*, 1966). Também TIMERMAN & FEHER, em 1979, baseados em suas experiências pessoais de ensino teórico e prático sobre este assunto, publicaram o primeiro manual de ressuscitação, sistematizando técnicas e procedimentos visando o esclarecimento do assunto. Lane continuou ensinando e escrevendo sobre RCR durante aproximadamente 30 anos, contribuindo com outras publicações sobre o tema (LANE, 1987; LANE & ALBARRAN-SOTELO, 1993).

Atualmente, Araújo, Araújo e Terzi têm desenvolvido estudos em cães, no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM-UNICAMP, iniciados em 1986, com a finalidade de testar a eficácia de drogas vasoconstritoras (adrenérgicas e não adrenérgicas) com potencial de aumentar a pressão de perfusão coronariana (PPCor) e, conseqüentemente, a recuperação da circulação espontânea (RCE) na ressuscitação cardiorrespiratória a tórax fechado (RCR-TF). Os resultados desses estudos foram parcialmente divulgados no Brasil e no exterior e apresentados como teses de mestrado e doutorado na Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (ARAÚJO *et al.*, 1987; ARAÚJO *et al.*, 1989; ARAÚJO *et al.*, 1990; ARAÚJO *et al.*, 1991; ARAÚJO, ARAÚJO, TERZI, 1991; ARAÚJO, ARAÚJO, TERZI, 1992; ARAÚJO, 1992a; ARAÚJO, 1993; ARAÚJO, 1996; ARAÚJO, 1997).

1.2. DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DA PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA

Pode-se definir a parada cardiorrespiratória (PCR) como uma condição súbita e inesperada de deficiência absoluta de oxigenação tissular, seja por ineficácia circulatória ou por cessação da função respiratória. Em qualquer das situações, ou na presença de ambas, haverá danos celulares irreparáveis em poucos minutos, devendo-se ter em mente que

lesões cerebrais graves e irreversíveis ocorrem logo após os primeiros cinco minutos de PCR, em condições de normotermia (ARAÚJO, 1992b).

De acordo com SAFAR (1981), o diagnóstico de PCR é feito quando pelo menos quatro condições coexistem: 1) inconsciência; 2) apnéia ou esboço de respiração; 3) ausência de pulso nas grandes artérias (carótidas e/ou femorais); e 4) aparência moribunda.

1.3. DESORDENS BÁSICAS DO RITMO CARDÍACO NA PCR

Quatro padrões eletrocardiográficos básicos podem ser identificados na parada cardíaca (FEREZ, AMARAL, JOAQUIM, 1996): 1) taquicardia ventricular sem pulso; 2) fibrilação ventricular; 3) assistolia; e 4) dissociação eletromecânica (também denominada atividade elétrica sem pulso).

A taquicardia ventricular sem pulso caracteriza-se pela presença, no ECG, de complexos QRS alargados, com frequência elevada (em geral acima de 180 batimentos/min.) e ausência da percepção de pulso à palpação das grandes artérias (carótidas, femorais) (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT- EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992).

A fibrilação ventricular (FV) é produzida por estímulos de múltiplos focos ventriculares ectópicos, causando uma contração caótica das fibras musculares cardíacas (vermiculação). Não havendo contração ventricular coordenada, não há débito cardíaco e, conseqüentemente, fluxo sanguíneo cerebral (GUYTON & HALL, 1996).

A assistolia é a causa mais freqüente de parada cardíaca intra-hospitalar (50%). Por via de regra ela incide em pacientes com doença cardíaca grave, motivo pelo qual tem prognóstico pior do que a FV. É ainda a arritmia mais freqüentemente encontrada em crianças (FEREZ, AMARAL, JOAQUIM, 1996). Na assistolia, os feixes dos fascículos musculares do coração não apresentam atividade (elétrica e mecânica) alguma. A assistolia

pode ocorrer na vigência de cardiopatias graves (isquêmica, chagásica), subsequente a bloqueio átrioventricular (BAV) de alto grau, intoxicação por drogas e distúrbios hidroeletrólitos, entre outros. Frequentemente, ela representa o estágio final da PCR fibrilatória e da dissociação eletromecânica (HANASHIRO & WILSON, 1986).

A dissociação eletromecânica (atividade elétrica sem pulso) é um ritmo quase que invariavelmente fatal, a menos que o fator etiológico (hipovolemia, embolia pulmonar, hiperatividade vagal, pneumotórax hipertensivo, tamponamento cardíaco, etc.) seja passível de correção (FEREZ, AMARAL, JOAQUIM, 1996). A dissociação eletromecânica caracteriza-se pela presença de estímulos elétricos regulares no ECG, porém sem a respectiva resposta mecânica do miocárdio (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992).

Dentre esses quatro padrões básicos de alterações do ritmo cardíaco observados na PCR, seguramente a fibrilação ventricular é o mais frequente no âmbito extra-hospitalar, estando presente em mais de 50% dos pacientes com morte súbita (LANE, 1993). A rápida desfibrilação elétrica é, sem dúvida alguma, o maior determinante da sobrevivência na parada cardíaca por fibrilação ventricular (EINSENBURG *et al.*, 1980; STULTS *et al.*, 1984).

1.4. FISIOLÓGIA DO FLUXO SANGÜÍNEO ANTERÓGRADO DURANTE A RCR-TF

Atualmente, ainda permanece controverso o mecanismo gerador de fluxo sangüíneo durante a RCR-TF (von PLANTA & TRILLÒ, 1994). Mesmo trabalhos mais recentemente realizados em animais e seres humanos não foram suficientes para esclarecer este tópico (BOCZAR *et al.*, 1995; RUBERTSSON, GRENVIK, WIKLUND, 1995; RUBERTSSON *et al.*, 1995). De qualquer forma, algum grau de fluxo sangüíneo anterógrado seguramente ocorre durante a RCR-TF; caso contrário, não teríamos sobreviventes!

O conceito de que durante a RCR-TF o sangue flui pela compressão direta do coração entre o esterno e a coluna vertebral tem sido largamente ensinado e aceito. Esta teoria da "bomba cardíaca" para explicar o fluxo sanguíneo anterógrado foi originalmente proposta por KOUWENHOVEN, JUDE, KNICKERBOCKER, em 1960, numa inferência lógica ao mecanismo de fluxo decorrente da compressão cardíaca direta durante a RCR a tórax aberto, predecessora da compressão torácica externa. Os referidos autores postularam em seu trabalho original que, durante as manobras de RCR-TF, a circulação do sangue ocorreria por compressão direta do coração entre o esterno e a coluna vertebral, sendo operantes os mecanismos valvulares cardíacos. Desse modo, as compressões torácicas promoveriam o fluxo sistólico para a artéria pulmonar e a aorta, e a descompressão, diminuindo a pressão intratorácica, permitiria o enchimento das câmaras cardíacas.

No entanto, ainda na década de 60, WEALE & ROTHWELL-JACKSON (1962), realizando estudos hemodinâmicos em cães, e MacKENZIE *et al.* (1964), em humanos, demonstraram que as manobras de RCR-TF geravam picos de pressão sistólica muito semelhantes dos lados venoso e arterial da circulação e, também, que o débito cardíaco, em humanos, gerado por estas manobras, era muito baixo (menor até que no período de choque profundo que antecedeu a PCR). Baseados nestes achados, os autores questionaram o mecanismo de fluxo por compressão cardíaca direta.

A teoria da "bomba torácica" foi inicialmente sugerida em 1976, quando CRILEY, BLAUFUSS, KISSEL, em laboratório de cateterismo cardíaco, demonstraram, após observações casuais, que esforços repetitivos de tosse, isoladamente, sem compressão torácica externa associada, poderiam 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 entre o esterno e a coluna vertebral pelo mecanismo de tosse, essa observação veio a contestar a hipótese da "bomba cardíaca" como mecanismo isolado gerador de fluxo sanguíneo anterógrado durante as manobras de RCR-TF (CRILEY, BLAUFUSS, KISSEL, 1976).

RUDIKOFF *et al.* (1980) postularam que o fluxo sanguíneo durante RCR poderia se relacionar com o aumento da pressão intratorácica. Para caracterizar essa relação, mediram-se as pressões intracardíacas, intratorácicas e de grandes vasos e os fluxos sanguíneos carotídeos e jugulares, durante a compressão torácica externa. As pressões vasculares intracardíacas e intratorácicas subiram simultaneamente para níveis equivalentes durante a compressão externa. Esta é uma circunstância fisiológica que impede o fluxo sanguíneo, porque não há desenvolvimento de gradientes pressóricos entre o coração e os grandes vasos, para abrir as válvulas cardíacas. As pressões intracardíacas e vasculares intratorácicas, produzidas por cada compressão, eram iguais à pressão intratorácica medida no esôfago e eram transmitidas ao sistema arterial extratorácico (artéria carótida), mas não ao sistema venoso extratorácico (veia jugular interna). A transmissão desigual da pressão intratorácica aos sistemas arterial e venoso extratorácicos resulta em menor pressão no sistema venoso periférico (veia jugular) que no arterial (carótida) e, portanto, estabelece um gradiente de pressão arteriovenoso extratorácico que, em tese, permite o fluxo sanguíneo anterógrado, especialmente para o cérebro. Quando é liberada a compressão do tórax, a pressão intratorácica cai abaixo da pressão venosa e o sangue flui do sistema venoso extra para o intratorácico. É fundamental, para esta teoria, a existência da transmissão desigual da pressão intratorácica para os sistemas arterial e venoso extratorácicos. A pressão intratorácica sistólica não é transmitida com igual intensidade para as veias jugulares extratorácicas por causa da maior capacitância do sistema venoso periférico, quando comparado ao arterial, e devido à presença de válvulas venosas anatômicas e funcionais nas veias jugulares internas (FISHER *et al.*, 1982). As veias de paredes finas funcionam como resistores de Starling, colabando, durante a compressão torácica, enquanto as artérias, de paredes mais rígidas, são resistentes ao colapso, permitindo a transmissão da pressão arterial intratorácica à carótida e às artérias cerebrais (YIN *et al.*, 1982). Não há válvulas na veia cava inferior e, assim, as pressões intratorácicas são transmitidas em direção retrógrada para as veias extratorácicas do abdomen e extremidades inferiores. O fluxo sanguíneo para os órgãos abaixo do diafragma, incluindo os rins, é extremamente baixo durante a compressão torácica externa (SCHWARTZ & CAMPBELL, 1993).

O consenso atual é que a compressão precordial, além de produzir aumento na pressão intratorácica, parece também gerar fluxo anterógrado por intermédio do mecanismo de “bomba cardíaca”. O coração é comprimido quando os aumentos na pressão intratorácica são induzidos tanto pela compressão direta do esterno, compressão torácica circunferencial ou compressão “interna” no momento da RCR por tosse. Estas forças são transmitidas para o coração. Durante o período inicial de RCR, o fluxo sanguíneo é gerado pela compressão do coração. Um recente estudo de MA *et al.* (1995) confirmou que o coração vem a ser passivo apenas depois que a RCR se prolonga e que, nessa situação, a RCR é inefetiva para a ressuscitação dos pacientes. Quando o fluxo sanguíneo é gerado pela bomba torácica sob esta condição, o fluxo na válvula mitral é menor que a metade daquele gerado durante o período no qual existe o mecanismo de bomba cardíaca (WEIL & TANG, 1997).

1.5. O AUMENTO DO TÔNUS ARTERIAL PERIFÉRICO: SUA IMPORTÂNCIA PARA O SUCESSO DAS MANOBRAS DE RESSUSCITAÇÃO

1.5.1. Fluxo sanguíneo miocárdico durante a RCR-TF

Encontra-se bem documentado que as pressões intravasculares dentro do tórax são semelhantes durante as compressões torácicas externas, sendo, portanto, praticamente nula a possibilidade de fluxo sanguíneo coronariano nesta condição (DITCHEY, WINCKLER, RHODES, 1982; CHANDRA, 1993).

Para suprir as demandas metabólicas do coração e manter sua viabilidade, é necessário um fluxo sanguíneo miocárdico de 75 ml/min/100g durante o ritmo sinusal normal, 25 ml/min/100g durante a FV e de 10 ml/min/100g durante a assistolia e a dissociação eletromecânica, valores estes estimados por BROWN & WERMAN (1990).

O fluxo coronariano anterógrado, durante as manobras de RCR-TF, ocorre principalmente durante a fase de relaxamento (descompressão) (DITCHEY, WINCKLER, RHODES, 1982; WOLFE *et al.*, 1988; BELLAMY, De GUZMAN, PEDERSEN, 1984), e

é gerado pelo gradiente de pressão transmiocárdico, isto é, a diferença entre a pressão diastólica da raiz da aorta e a pressão diastólica em átrio direito, referida também como pressão de perfusão coronariana (PPCor) (LINDNER & AHNEFELD, 1991).

Diversos estudos experimentais e em humanos têm demonstrado que valores mínimos de PPCor (usualmente entre 15 e 20 mmHg) são necessários para se obter a RCE durante as manobras de ressuscitação (SANDERS, MEISLIN, EWY, 1984; NIEMANN *et al.*, 1985; RAESSLER *et al.*, 1988; DESHMUKH *et al.*, 1989; PARADIS *et al.*, 1990). A menos que este limiar seja alcançado, a probabilidade de ressuscitação é remota. Aumentos mais acentuados na PPCor apontam para uma sobrevivência proporcionalmente maior. Estas observações, todavia, mostram que a PPCor é preditiva apenas do sucesso da ressuscitação inicial e não necessariamente da sobrevivência a longo prazo (WEIL & TANG, 1997).

Por outro lado, nos casos de pacientes com doença arterial coronariana, KERN *et al.* (1990) sugerem, por estimativa, que seja necessária uma PPCor de 40 a 80 mmHg, durante a RCR, para que haja uma adequada perfusão miocárdica com chances reais de RCE, uma vez que o fluxo sanguíneo miocárdico estaria limitado pelo grau de obstrução de suas artérias nutridorais. Evidentemente, apenas as manobras básicas de RCR-TF, isoladamente, não são suficientes para gerar tais valores de PPCor necessários para a RCE (RUBERTSSON *et al.*, 1995).

1.5.2. O uso de drogas vasopressoras durante a RCR-TF

De acordo com os estudos originais de CRILE & DOLLEY (1906), a maneira mais efetiva de se promover fluxo sanguíneo miocárdico, durante as manobras de RCR-TF, seria pelo aumento do tônus arterial periférico, elevando-se a pressão na raiz da aorta e criando-se um diferencial pressórico Ao - AD, o que foi obtido, em seus experimentos, pela administração de adrenalina.

Na década de 60, logo após a publicação original de KOUWENHOVEN, JUDE, KNICKERBOCKER (1960), Redding e Pearson, dois anestesiistas, a partir da retomada dos trabalhos de CRILE & DOLLEY (1906), trouxeram importantes subsídios para o suporte farmacológico na RCR-TF, demonstrando a grande utilidade do uso de agentes vasopressores simpatomiméticos na restauração dos batimentos cardíacos espontâneos durante as manobras de ressuscitação (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963).

1.5.2.1. Agentes alfa-adrenérgicos: adrenalina, noradrenalina

Os agentes alfa-adrenérgicos, ao induzirem vasoconstrição periférica seletiva, aumentam a pressão de perfusão coronariana (PPCor) e, conseqüentemente, aumentam as chances de restauração da circulação espontânea durante a RCR-TF (PEARSON & REDDING, 1965; YAKAITIS, OTTO, BLITT, 1979; OTTO, YAKAITIS, BLITT, 1981; MICHAEL *et al.*, 1984).

Assim, as drogas simpatomiméticas com potentes atividades alfa-adrenérgicas, como a adrenalina, fenilefrina, metoxamina, etc., têm sido estudadas nas últimas décadas nas situações de RCR-TF (JUDE, NEUMASTER, KFOURI, 1968; ROTHWELL-JACKSON, 1968; YAKAITIS, OTTO, BLITT, 1979; HOLMES *et al.*, 1980; OTTO, YAKAITIS, BLITT, 1981; OTTO *et al.*, 1981; JOYCE, BARSAN, DOAN, 1983; REDDING, HAYNES, THOMAS, 1983; BRILLMAN *et al.*, 1985; SILFVAST *et al.*, 1985; PATRICK *et al.*, 1995), permanecendo a adrenalina como a droga padrão para uso nesta situação clínica (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992; VARON, MARIK, FROMM Jr, 1998).

A noradrenalina (NOR), uma catecolamina cujos efeitos alfa-adrenérgicos são semelhantes aos da ADR, porém com efeitos beta-adrenérgicos menos pronunciados que os

da última, foi pouco estudada em décadas passadas para uso em RCR (ROTHWELL-JACKSON, 1968; LIVESAY *et al.*, 1978; SMETANA, RACENBERG, JUNA, 1981). Recentemente, sua utilidade foi novamente colocada à prova em práticas experimentais e clínicas, mas com resultados ainda inconclusivos (LINDNER & AHNEFELD, 1989; ROBINSON *et al.*, 1989; HOEKSTRA *et al.*, 1990; LINDNER *et al.*, 1990; LINDNER, AHNEFELD, GRÜNERT, 1991; CALLAHAN *et al.*, 1992; ARAÚJO, 1993; BLESKE & BILLI, 1994; ARAÚJO, 1996).

1.5.2.2. Agentes não adrenérgicos: angiotensina II, vasopressina

1.5.2.2.1 Angiotensina II

Considerando-se que o aumento da PPCor é de vital importância para a restauração da circulação espontânea durante as manobras de RCR-TF (CRILE & DOLLEY, 1906; CHANDRA *et al.*, 1981; DITCHEY, WINKLER, RHODES, 1982), teoricamente qualquer droga vasopressora, mesmo não adrenérgica, poderia ser útil nesta condição (ARAÚJO, 1992a; ARAÚJO, 1993).

A perspectiva do potencial benefício do uso de vasopressores não adrenérgicos na RCR-TF teve seu início em 1986, com Araújo e Terzi, no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM-UNICAMP, com estudos em cães, tendo a finalidade de verificar a eficácia de um vasopressor não adrenérgico, a angiotensina II, um peptídeo vasoativo com potentes atividades vasoconstritoras arteriais (BRAUN-MENENDEZ *et al.*, 1940; PAGE & HELMER, 1940; JACKSON & GARRISSON, 1996) em aumentar a PPCor e, conseqüentemente, a RCE, na RCR-TF.

Os resultados obtidos foram bastante animadores, tanto no que se referiu à sua eficácia em aumentar a PPCor de forma bastante significativa, como em restaurar a circulação espontânea, tanto na RCR-TF da PCR por dissociação eletromecânica (ARAÚJO *et al.*, 1990; ARAÚJO, 1993) como na PCR por fibrilação ventricular (ARAÚJO *et al.*, 1991; ARAÚJO, ARAÚJO, TERZI, 1991; ARAÚJO, ARAÚJO,

TERZI, 1992; ARAÚJO, 1992a). Tendo sido parcialmente divulgados no Brasil (ARAÚJO *et al.*, 1991; ARAÚJO, 1992a; ARAÚJO, 1993) e no exterior (ARAÚJO *et al.*, 1987; ARAÚJO *et al.*, 1989; ARAÚJO *et al.*, 1990; ARAÚJO, ARAÚJO, TERZI, 1991; ARAÚJO, ARAÚJO, TERZI, 1992), estes trabalhos despertaram o interesse de outros pesquisadores. LINDNER *et al.* (1993b), na Alemanha, comprovaram também a eficácia da angiotensina II, utilizando um modelo suíno de RCR a tórax aberto. Também LITTLE, HOBSON, BROWN, (1993) e LITTLE & BROWN (1993), em trabalhos realizados nos Estados Unidos, demonstraram a eficácia da angiotensina II, comparando-se diferentes doses deste vasopressor, em aumentar a pressão diastólica aórtica, a PPCor e o fluxo sanguíneo miocárdico, em modelos suínos de PCR fibrilatória prolongada e RCR-TF.

1.5.2.2.2 Vasopressina

A vasopressina (hormônio antidiurético), um nonapeptídeo, é sintetizada nos núcleos supraóxicos e paraventriculares do hipotálamo e transportada à hipófise posterior, onde é estocada (JACKSON, 1996). Ela é liberada para a circulação sob estímulo osmolar (aumento da osmolaridade plasmática) ou como resposta barorreflexa em resposta à diminuição do volume sanguíneo circulante ou hipotensão (SCHRIER, BERL, ANDERSON, 1979; COWLEY Jr, 1988). A liberação aumentada de vasopressina pode ocorrer em outras condições de estresse, sendo bem documentado o seu aumento durante e nas horas subseqüentes a procedimentos cirúrgicos diversos (WU, ZBUZEK, BELLEVUE, 1980; WOODS, FORSLING, LeQUESNE, 1989; COCHRANE *et al.*, 1981; MELVILLE *et al.*, 1985). Em todas as espécies de mamíferos, exceto porcos, o peptídeo neuro-hipofisário é a 8-arginina vasopressina, e os termos *vasopressina*, *arginina vasopressina* (AVP) e *hormônio antidiurético (HAD)* são usados para designá-lo (JACKSON, 1996).

A AVP em baixas concentrações causa retenção de água livre, em nível renal, e este parece ser o seu papel fisiológico geral, podendo, no entanto, em concentrações elevadas, causar uma vasoconstrição generalizada, especialmente em nível cutâneo, muscular e esplâncnico (HOFBAUER *et al.*, 1984; JACKSON, 1996).

Os efeitos da AVP são mediados por dois receptores específicos, designados V1 e V2. Diferentes tecidos possuem diferentes proporções de receptores V1 e V2. Em geral, os receptores V1 mediam os efeitos vasoconstritores (THIBONNIER, 1990; VALLOTON, 1991; THIBONNIER, BAYER, LENG, 1993), enquanto os receptores V2 mediam os efeitos antidiuréticos (VALLOTON, 1991). Assim, a AVP é envolvida na homeostase cardiocirculatória, em conjunto com o sistema adrenérgico e o sistema renina-angiotensina. No entanto, a sua exata importância no controle da pressão arterial, em animais e seres humanos intactos, ainda não se encontra totalmente elucidada (REID, 1997).

Recentemente, foi demonstrado que os níveis de AVP encontram-se bastante elevados em situações de extremo estresse, como a parada cardiorrespiratória, tanto em animais de experimentação (PARADIS, ROSE, GARG, 1993) quanto em humanos (LINDNER *et al.*, 1992). PARADIS, ROSE, GARG (1993) documentaram que os níveis de AVP encontravam-se elevados em cerca de 10 vezes os seus valores basais num modelo canino de parada cardiorrespiratória. Também LINDNER *et al.* (1992) documentaram que em seres humanos em parada cardíaca os níveis de AVP encontravam-se cerca de 50 a 100 vezes mais elevados que os valores normais de referência em condições basais, e que, nesta série de casos, estes níveis eram sensivelmente maiores nos sobreviventes quando comparados aos não-sobreviventes. Com base neste achado, e considerando-se a hipótese de que a AVP deveria aumentar a resistência periférica durante a fibrilação ventricular, LINDNER *et al.* (1993a) relataram os resultados do primeiro estudo existente na literatura, utilizando-se a AVP como droga vasoconstritora, num modelo suíno de PCR/RCR a tórax aberto. Neste trabalho, os autores observaram que a vasopressina melhorou o fluxo sanguíneo miocárdico e, na dose de 0,8U/kg de peso, foi tão ou mais eficaz que a adrenalina (na dose de 0,045mg/kg), nos animais estudados. Outros trabalhos experimentais do mesmo grupo, sempre utilizando um modelo suíno de PCR/RCR, comprovaram estas observações iniciais (LINDNER *et al.*, 1995b; STROHMENGER *et al.*, 1996a; PRENGEL *et al.*, 1996; STROHMENGER *et al.*, 1996b).

LINDNER *et al.*, em uma série de casos (1996) e num trabalho preliminar prospectivo, randomizado e duplo-cego (1997), demonstraram a eficácia da vasopressina

(40U) em restabelecer a circulação espontânea durante os esforços de RCR. Muito embora as casuísticas destes trabalhos sejam pequenas, os resultados foram bastante animadores, sendo sugerida pelos autores a realização de um estudo multicêntrico comparativo entre a AVP e a ADR na RCR.

Até onde era do nosso conhecimento, na ocasião do planejamento do presente trabalho (final de 1996), a AVP não havia ainda sido testada como droga coadjuvante na RCR em outras espécies animais (LITTLE, 1996). Assim, a finalidade primordial da presente investigação foi a de estudar os efeitos da AVP na pressão de perfusão coronariana e na restauração da circulação espontânea, utilizando-se um modelo canino de PCR prolongada em fibrilação ventricular descrito anteriormente por ARAÚJO (1992 a) e ARAÚJO (1996).

2. OBJETIVO

Estudar os efeitos da arginina-vasopressina na pressão de perfusão coronariana e nas taxas de restauração da circulação espontânea, utilizando-se a técnica de ressuscitação cardiorrespiratória a tórax fechado (RCP-TF), em cães submetidos a parada cardiorrespiratória (PCR) prolongada por fibrilação ventricular, comparando-se esses resultados com os obtidos em trabalho anterior em que se utilizou o mesmo modelo experimental e do qual fizeram parte duas drogas vasoconstritoras adrenérgicas (adrenalina e noradrenalina), uma não adrenérgica (angiotensina II) e um grupo placebo (solução salina).

3. MATERIAL E MÉTODOS //

Este estudo foi realizado no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - UNICAMP, no período de fevereiro a maio de 1997.

3.1. POPULAÇÃO ESTUDADA

Estudaram-se 10 cães mestiços, saudáveis, de ambos os sexos, pesando entre 11 e 18 kg (média $14,3 \pm 2,6$ kg). Este grupo foi comparado a uma “população histórica” de 40 animais, de ambos os sexos, peso de 5 a 20 kg (média $12,0 \pm 3,7$ kg), estudados anteriormente com metodologia idêntica (ARAÚJO, 1996).

3.2. PREPARAÇÃO ANIMAL

Os animais foram previamente pesados e conduzidos à sala de cirurgia, sendo submetidos aos procedimentos descritos a seguir.

➤ 1. Venóclise periférica, com instalação de solução salina fisiológica (SF, 5 a 10 ml/kg/h), mantida para hidratação. Por esta via induziu-se anestesia com fentanil/droperidol (2 ml) e tiopental sódico (20 mg/kg). Doses adicionais de tiopental foram utilizadas de acordo com as necessidades, durante o experimento.

➤ 2. Os animais foram mantidos em posição supina, presos a uma mesa cirúrgica em forma de "V". Após a intubação traqueal com cânula Rusch, dotada de balonete, permaneceram sob ventilação mecânica (HARVARD PUMP ANIMAL VENTILATOR), observando-se os seguintes parâmetros ventilatórios: volume corrente, 20 ml/kg; frequência respiratória, 15 inc/min; fração inspirada de O₂ de 0,21 (ar ambiente) e relação tempo inspiratório e tempo expiratório (I/E) = 1:2. Posteriormente, agulhas metálicas foram posicionadas em região subcutânea das quatro patas para a obtenção de sinal eletrocardiográfico. Um termômetro retal foi posicionado para a obtenção da temperatura corpórea dos animais.

➤ 3. Foi realizada tricotomia das regiões cervicais e torácica anterior. Após anti-sepsia com solução de álcool iodado, foram dissecadas as veias jugulares externas direita e esquerda e a artéria femoral direita. Através da veia jugular externa direita, um cateter de polietileno rígido (5 F) preenchido com solução salina heparinizada (2 U/ml) foi posicionado em átrio direito para mensuração da pressão atrial (PAD). Um outro cateter de menor calibre (Intracath - 14 G) também foi posicionado por esta via, em veia cava superior, para infusão das drogas. Através da veia jugular externa esquerda, introduziu-se um eletrodo de marcapasso bipolar (4 F), posicionado na cavidade ventricular direita, sob orientação eletrocardiográfica, com a finalidade de induzir fibrilação ventricular com uma corrente elétrica de baixa voltagem. Pela artéria femoral direita, posicionou-se um cateter de polietileno rígido (5 F), preenchido com solução salina fisiológica heparinizada, em aorta torácica descendente para medida da pressão arterial (PAo). Os posicionamentos dos cateteres em AD e Ao foram orientados hemodinamicamente (pela observação dos traçados pressóricos característicos).

➤ 4. Após o término dos procedimentos cirúrgicos, mantido o plano anestésico, observou-se um tempo de 10 minutos para a estabilização dos parâmetros hemodinâmicos do animal (período controle). Manteve-se registro contínuo, em papel calibrado, do eletrocardiograma (ECG derivação D II), da pressão aórtica (PAo), da pressão de átrio direito (PAD) e do tempo (t), até o final do experimento (Mingograf - 804, Siemens-Elema, Sweden). Anotou-se a temperatura retal (T) do animal, ao final do período de estabilização.

3.3. EXPERIMENTO

➤ 1. **Indução da parada cardiorrespiratória (PCR).** A parada cardíaca foi induzida pela passagem de uma corrente elétrica alternada, de curta duração, baixa voltagem e alta amperagem (4 V, 60 Hz, 500 mA) através do eletrodo de marcapasso posicionado no VD, sendo os animais imediatamente retirados da ventilação mecânica.

Os animais foram mantidos em PCR não-assistida, por um tempo total de 10 minutos após o início da fibrilação ventricular (FV), sempre sem ventilação mecânica.

➤ **2. Manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCR).** Encerrados os 10 minutos totais de PCR fibrilatória, foi reinstalada a ventilação mecânica nos animais, obedecendo-se aos mesmos parâmetros ventilatórios utilizados no período-controle. Foram iniciadas então as manobras de RCR-TF, constituídas de uma ventilação por pressão positiva alternada com cinco compressões torácicas esternais rítmicas (1 VPPI/5 CTE), com uma força necessária e suficiente para induzir um pico de pressão aórtica entre 60 e 100mmHg. Estes procedimentos iniciais de RCR foram idênticos para todos os animais e realizados sempre pela mesma pessoa.

➤ 3. Grupos-estudo

Dois minutos após o início dos procedimentos básicos de RCR, os animais receberam, por meio de infusão venosa central, em "bolus", Vasopressina^(*), 0,8U/kg (diluída em 10ml de solução salina fisiológica) (grupo E).

Os 40 animais da "população histórica", distribuídos aleatoriamente em 4 grupos iguais, haviam recebido por via intravenosa, em "bolus", ao final do 2º min. de RCR:

Grupo A: Salina (SAL), 10 ml;

Grupo B: Adrenalina (ADR) ^(*), 0,2 mg/kg;

Grupo C: Noradrenalina (NOR) ^(**), 0,2 mg/kg;

Grupo D: Angiotensina II (AII) ^(***), 0,1 mg/kg;

➤ **4. Desfibrilação** - Dois minutos após a injeção da droga (final do quarto minuto de RCR), iniciaram-se as tentativas de desfibrilação elétrica transtorácica com a

* Arginina-Vasopressina: Acetato Sal (Arg 8) Vasopressina (V-9879), 1mg – 350 UI/mg, Laboratório Sigma Chemical CO. P.O., Box 14508, St. Louis, MO 63178, USA.

* Adrenalina: disponível comercialmente.

** Noradrenalina: obtida junto à Farmácia Central do Hospital das Clínicas FMUSP-São Paulo, Brasil, 1mg/ml.

*** Angiotensina II: triacetato de Angiotensina II, PM: 1046 (+180), CP: 80%. Fornecido sob a forma liofilizada pelo Prof. Dr. ACM Paiva, Departamento de Biofísica, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil.

aplicação de choques sucessivos, espaçados de 15 segundos entre si. As manobras básicas de RCR e as tentativas de desfibrilação foram mantidas até o aparecimento de um ritmo eletrocardiográfico viável ou até que seis choques houvessem sido aplicados. Os dois primeiros choques foram de 5J/kg e os quatro últimos foram de 10J/kg, quando necessários. Nos animais que apresentaram FV recorrente, após desfibrilação inicial efetiva, novos choques desfibrilatórios foram aplicados, porém sem a administração adicional de drogas.

➤ **5. Monitorização dos parâmetros cardiocirculatórios.** Durante o experimento, foram mantidos registros contínuos, em papel calibrado, dos seguintes parâmetros: ECG (DII), PAo, PAD e tempo (t).

A “linha zero” de referência para a leitura dos valores pressóricos foi determinada como sendo aquela correspondente à entrada da veia jugular externa no tórax. Nos cães, este nível correspondeu, aproximadamente, à linha axilar média.

➤ **6. Leitura dos parâmetros cardiocirculatórios.** Durante o período de circulação espontânea, os parâmetros hemodinâmicos (PAo e PAD) foram lidos no papel calibrado, sempre ao final de uma expiração. Neste tempo (controle), a pressão de perfusão coronariana (PPCor) foi definida como sendo a diferença entre a PAo diastólica e a PAD média ($PPCor = PAoD - PADM$).

Durante as manobras de RCR, obtiveram-se os picos sistólicos de pressões intravasculares (PAoS e PADS) 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. Nesta condição, a PPCor foi definida como sendo a diferença entre a PAo diastólica e a PAD diastólica ($PPCor = PAoD - PADD$).

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

➤ **7. Restauração da circulação espontânea (RCE).** Foram considerados como RCE positivos (RCE+) os animais que, após a desfibrilação, apresentaram um ritmo eletrocardiográfico viável, com pressão sistólica aórtica igual ou superior a 60 mmHg, por um tempo igual ou maior que 2 minutos.

➤ **8. Sacrifício dos animais sobreviventes.** Os animais que apresentaram RCE permaneceram em observação por um período de vinte minutos, findo o qual, sempre sob plano anestésico adequado, foram sacrificados, utilizando-se uma infusão intravenosa rápida de uma solução concentrada de cloreto de potássio (KCl 19,1%).

➤ **9. Confirmação das posições dos cateteres.** A confirmação das posições dos cateteres intravasculares foi realizada ao final do experimento, por exame “*post-mortem*”.

Um diagrama com as diversas etapas do experimento encontra-se representado na figura 1.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise das diversas variáveis estudadas, utilizaram-se os testes não-paramétricos de Wilcoxon para amostras relacionadas, quando foram comparados num mesmo grupo dois momentos diferentes; Kruskal-Wallis, seguido de comparações múltiplas pelo teste de Dunn, quando haviam 3 grupos ou mais; e o teste exato de Fisher, para comparações de duas ou mais proporções. ANOVA seguida de comparações múltiplas pelo Teste de Tukkey para comparação de grupos independentes quando satisfeitos os critérios de normalidade de distribuição. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) (CONOVER, 1971).

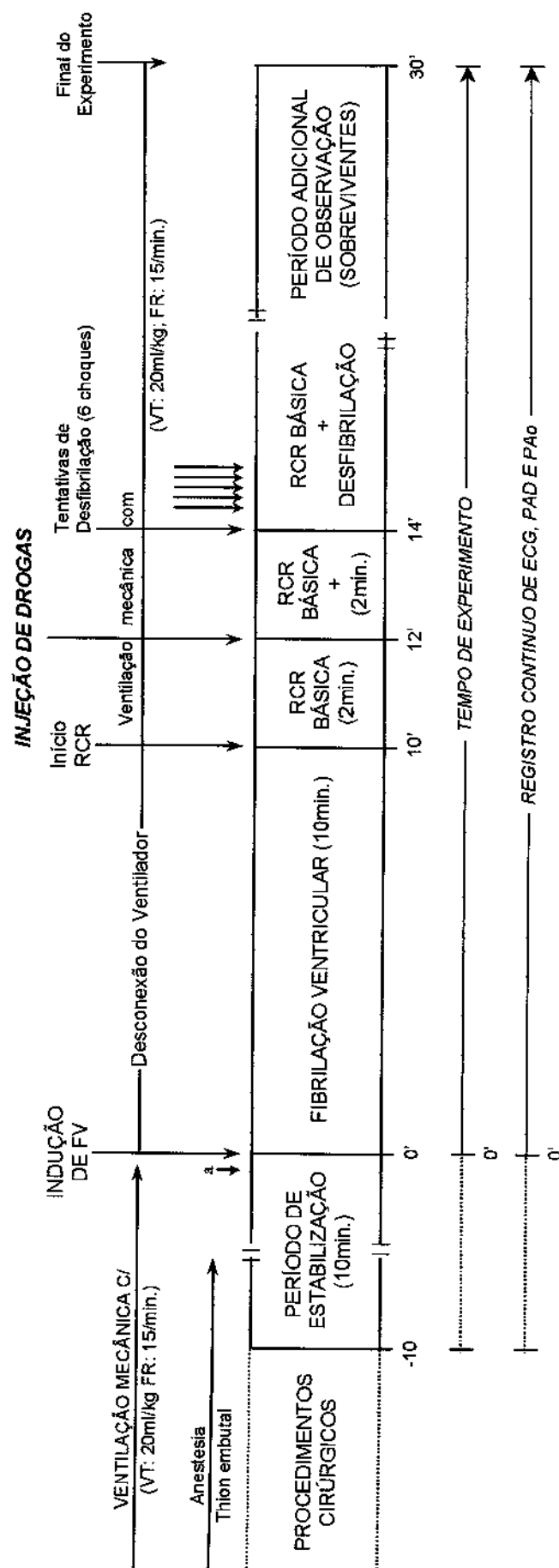


Figura 1: O protocolo do experimento

4. RESULTADOS //

A tabela 1 mostra, no período-controle, que o grupo E (AVP) foi comparável aos quatro grupos anteriormente estudados por ARAÚJO (1996) quanto ao peso, temperatura retal, frequência cardíaca, pressão aórtica sistólica e diastólica, pressão média de átrio direito e pressão de perfusão coronariana, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre eles (Kruskal-Wallis, ANOVA).

TABELA 1: Características basais dos animais (média $\pm$ desvio padrão) no período-controle, antes da indução da PCR.

Características basais	GRUPOS										p
	A (SAL)		B (ADR)		C (NOR)		D (All)		E (AVP)		
	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	
Peso (kg)	12,30	3,53	12,60	4,81	11,70	3,40	11,50	3,69	14,30	2,63	0,2531
T (°C)	37,08	0,74	37,59	0,70	37,28	0,56	37,21	0,90	37,04	0,87	0,5197
FC (bat/min)	145,50	33,04	158,40	41,67	144,00	37,77	137,50	54,53	168,50	23,58	0,4179
PAoS (mmHg)	158,20	28,10	159,10	27,55	148,00	19,50	153,40	25,86	131,20	17,21	0,0794
PAoD (mmHg)	114,40	21,90	118,40	19,43	109,20	20,14	110,60	14,91	106,60	13,99	0,3040
PADM (mmHg)	0,90	1,20	0,90	2,08	0,60	1,07	0,70	1,06	-0,60	1,35	0,1101
PPCor (mmHg)	113,50	21,27	117,50	18,90	108,80	19,75	109,90	14,17	107,02	13,14	0,4172

Logo após a indução da fibrilação ventricular houve uma rápida queda da pressão aórtica, acompanhada de um aumento concomitante da pressão média de átrio direito (figura 2), sendo que ao final dos 10 minutos de FV estas pressões se equilibraram e ficaram próximas de 7mmHg. Neste período, a pressão de perfusão coronariana era praticamente nula. Ainda nesta fase, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Kruskal-Wallis) (tabela 2).

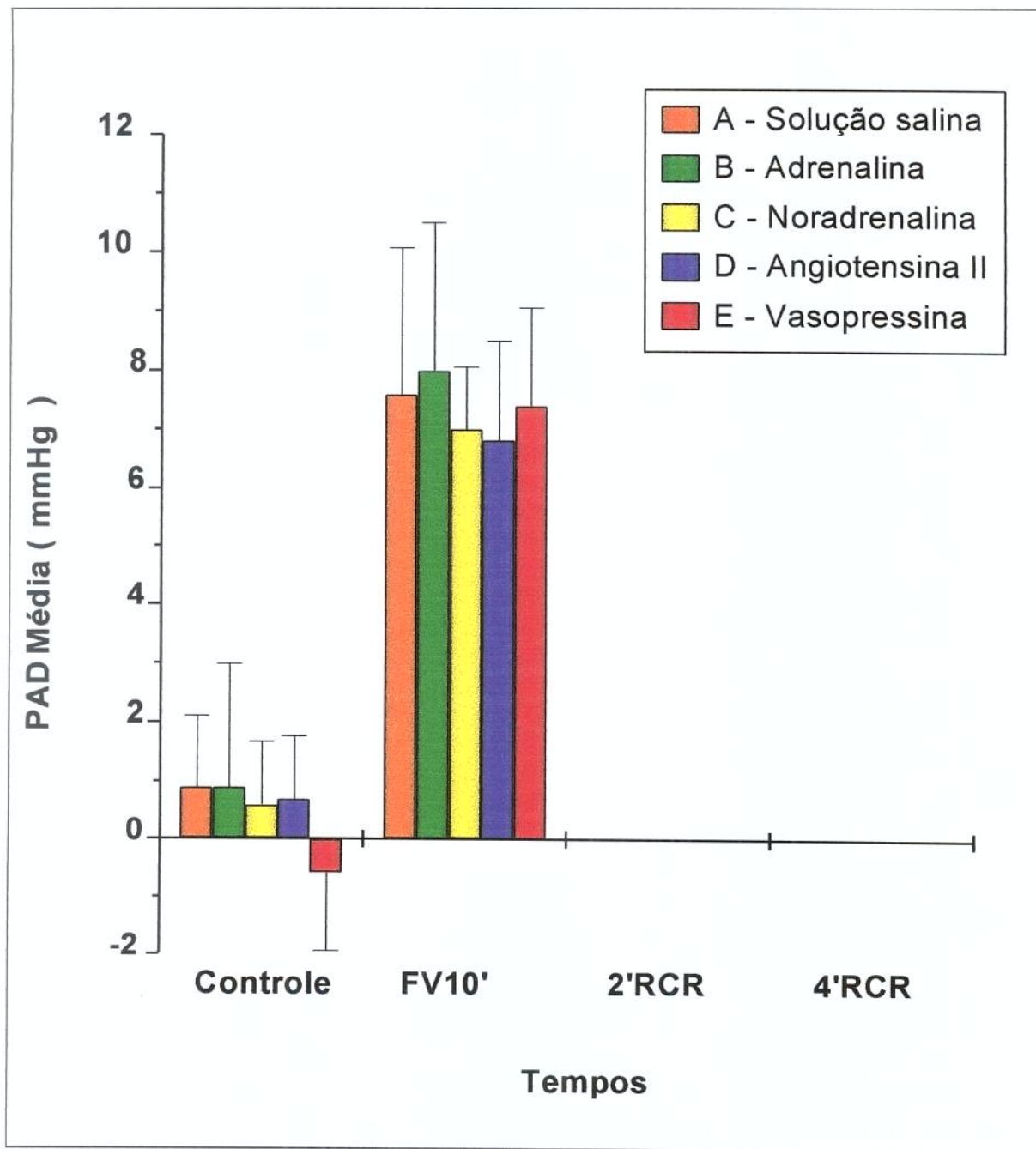


Figura 2: Valores da PAD Média no período controle e ao final do 10º min de fibrilação ventricular.

TABELA 2: Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final da FV (10 min) (média $\pm$ desvio padrão), antes do início das manobras de RCR-TF.

Pressões	GRUPOS										P
	A (SAL)		B (ADR)		C (NOR)		D (All)		E (AVP)		
	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	
PAo M (mmHg)	7,60	2,46	8,0	2,49	7,00	1,05	6,80	1,69	7,40	1,65	0,7317
PAD M (mmHg)	7,60	2,46	8,0	2,49	7,00	1,05	6,80	1,69	7,40	1,65	0,7317

Os valores das pressões aórtica sistólica, aórtica diastólica, átrio direito sistólica, átrio direito diastólica e pressão de perfusão coronariana (pressões intravasculares) medidas ao final do 2º minuto das manobras de RCR-TF, imediatamente antes da injeção das drogas, encontram-se representados na tabela 3.

As manobras manuais de RCR-TF mostraram-se eficazes para obter e manter picos de pressão aórtica sistólicos maiores do que 60mmHg. E, conforme já observado por ARAÚJO (1993) e ARAÚJO (1996), curiosamente, os picos de pressão de átrio direito sistólicos foram, de uma maneira geral, maiores que os picos de pressão sistólicos aórticos concomitantes. Isto foi observado especialmente em animais de menor peso, com diâmetro ântero-posterior torácico pequeno e caixa torácica mais complacente.

Ainda durante os dois primeiros minutos de RCR-TF (tabela 3), as manobras de RCR-TF isoladamente não foram suficientes para aumentar de forma satisfatória a pressão diastólica aórtica e, conseqüentemente, a PPCor manteve-se muito baixa. Neste período, como pode ser visto na tabela 3, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Kruskal-Wallis).

TABELA 3: Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 2° min das manobras básicas de RCR-TF (média $\pm$ desvio padrão), logo antes da administração das drogas.

Pressões	GRUPOS										p
	A (SAL)		B (ADR)		C (NOR)		D (All)		E (AVP)		
	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	
PAo S(mmHg)	74,00	12,65	72,00	10,33	81,00	12,87	74,00	17,13	67,80	7,86	0,2428
PAo D (mmHg)	15,20	9,20	15,20	5,59	15,20	4,92	13,40	2,99	14,40	3,86	0,8201
PAD S (mmHg)	104,00	30,98	113,00	36,53	121,00	19,69	123,00	36,22	103,20	25,99	0,3068
PAD D (mmHg)	7,60	3,37	7,20	3,16	5,00	1,70	7,00	1,70	7,40	2,32	0,1480
PPCor (mmHg)	7,60	9,83	8,00	6,25	10,20	4,66	6,40	2,95	7,00	2,54	0,2271

No 4º min de RCR (2 min após a injeção das drogas), nota-se que houve um aumento marcante das pressões aórticas (sistólica e diastólica) e da PPCor nos grupos D (AII) e E (AVP), quando comparados ao grupo A (SAL) e B (ADR). Este aumento foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$; teste de Dunn para comparações múltiplas) (tabela 4 e figuras 3, 4 e 5). No grupo C (NOR), também houve um aumento importante destas mesmas pressões (4'RCR vs 2'RCR), porém menos expressivo que nos grupos D (AII) e E (AVP), quando comparado aos grupos A (SAL) e B (ADR) no 4º minuto de RCR (tabela 4 e figuras 3, 4 e 5). Já as pressões venosas (átrio direito) sistólica e diastólica, registradas neste tempo, não apresentaram diferenças entre os grupos, apenas chamando a atenção o aumento estatisticamente significativo dos valores de pressão de átrio direito diastólica nos grupos NOR (C) e AII (D), quando comparados os tempos 2'RCR e 4'RCR (tabelas 3 e 4 e figuras 6 e 7).

TABELA 4: Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 4º min das manobras de RCR-TF (média $\pm$ desvio padrão), 2 min após a administração das drogas.

Pressões	GRUPOS										p
	A (SAL)		B (ADR)		C (NOR)		D (All)		E (AVP)		
	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	
PAo S (mmHg)	77,00	15,67	76,00	12,65	100,00	16,33	107,00	22,14	99,20	23,93	0,0007
PAo D (mmHg)	19,20	13,83	22,00	7,60	34,00	14,02	47,60	14,51	50,00	19,89	0,0001
PAD S (mmHg)	108,00	29,36	114,00	35,65	123,00	20,58	129,00	39,85	104,00	25,03	0,2197
PAD D (mmHg)	8,00	3,40	8,00	3,77	7,00	1,70	11,40	6,87	7,80	2,57	0,2878
PPCor (mmHg)	11,20	14,18	14,00	7,60	27,00	13,24	36,20	9,95	40,20	19,49	0,0001

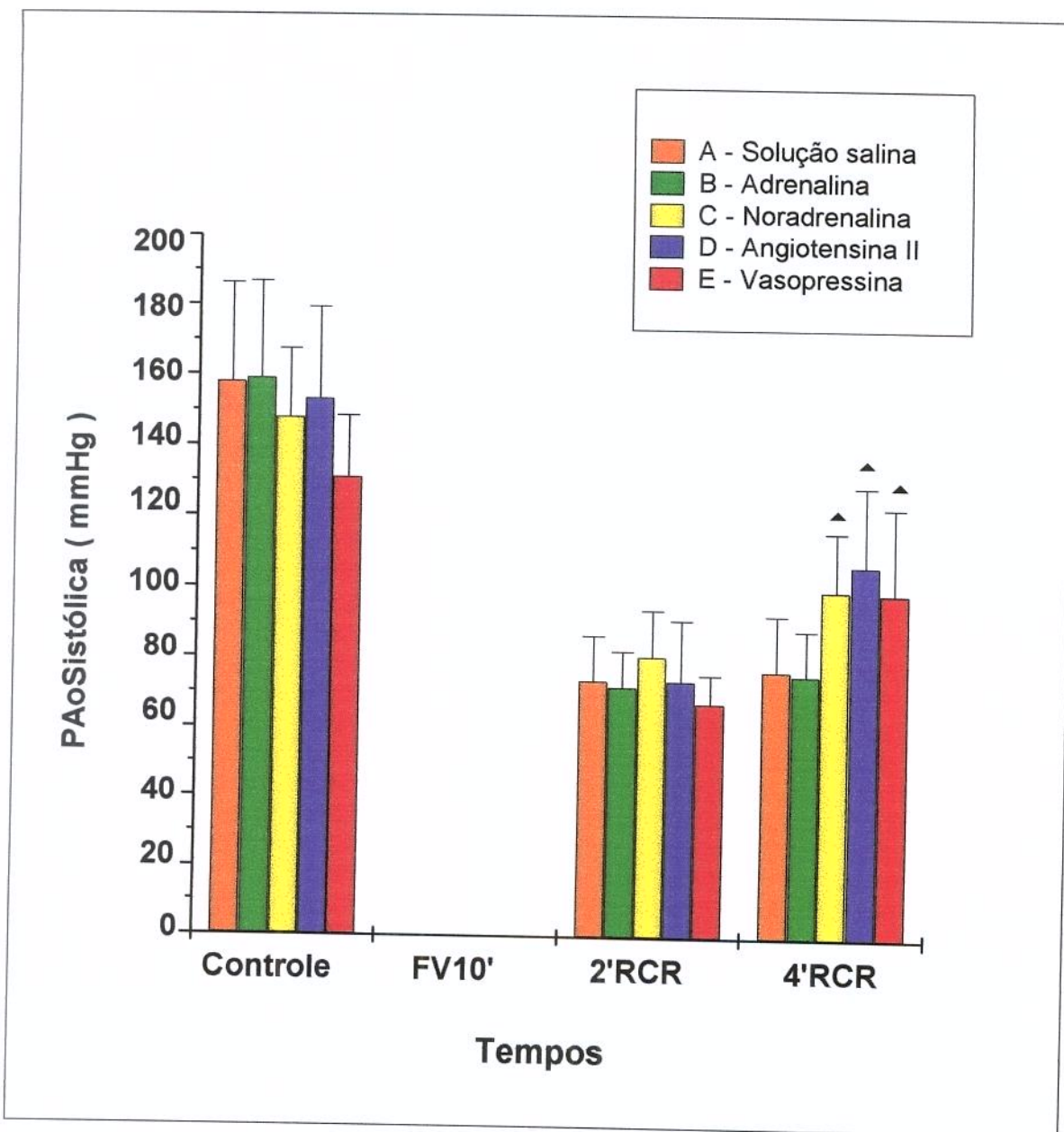


Figura 3: Evolução da Pressão Aórtica Sistólica (PAoS) nas diversas etapas do experimento.

Diferenças no 4' RCR ($p < 0,001$) entre os grupos A-D, B-C, B-D

^ Valores de $p < 0,01$ entre 2' RCR e 4' RCR

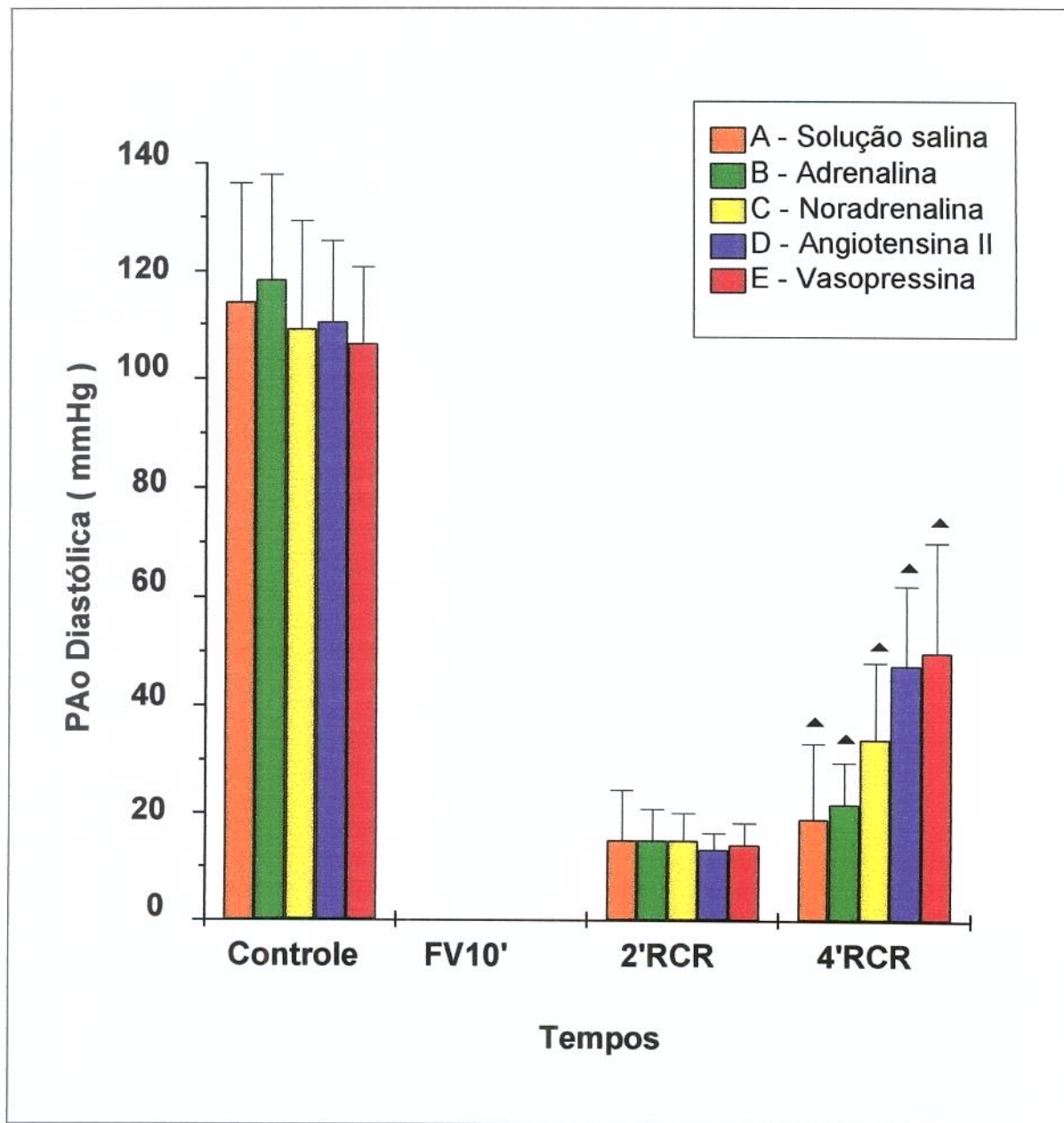


Figura 4: Evolução da Pressão Aórtica Diastólica (PAoD) nas diversas etapas do experimento.

Diferenças no 4' RCR ($p < 0,001$) entre os grupos A-D, A-E, B-D, B-E

[^]Valores $p < 0,05$ entre 2' RCR e 4' RCR

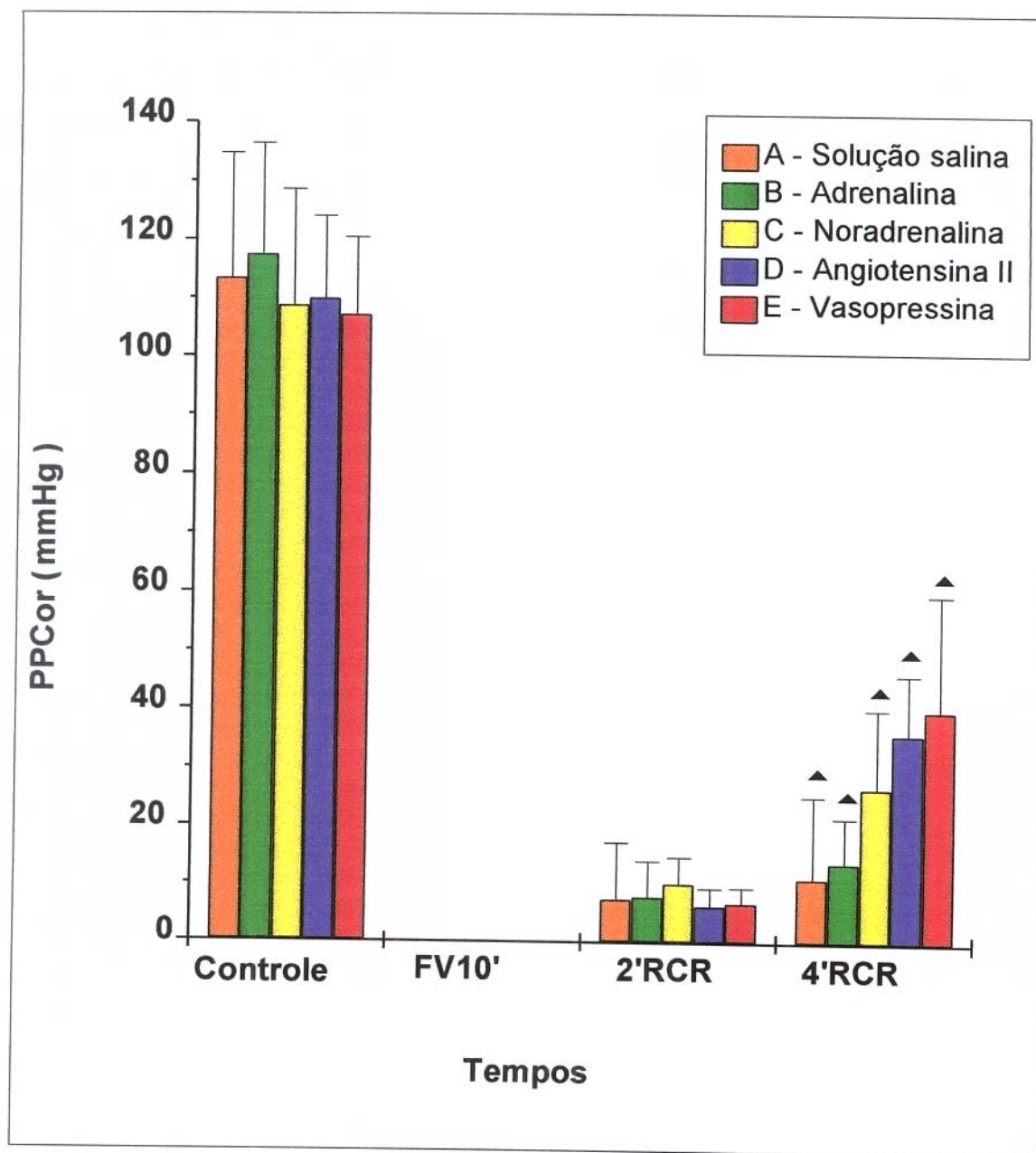


Figura 5: Evolução da Pressão de Perfusão Coronariana (PPCor) nas diversas etapas do experimento. No período-controle, a PPCor foi calculada como PAoD-PAD média; aos 10' de FV, PPCor = PAoM-PADM; e aos 2' RCR e 4' RCR, PPCor = PAoD-PADD.

Diferenças no 4' RCR ($p < 0,001$) entre os grupos A-D, A-E, B-D, B-E

^ $p < 0,05$ entre 2' RCR e 4' RCR

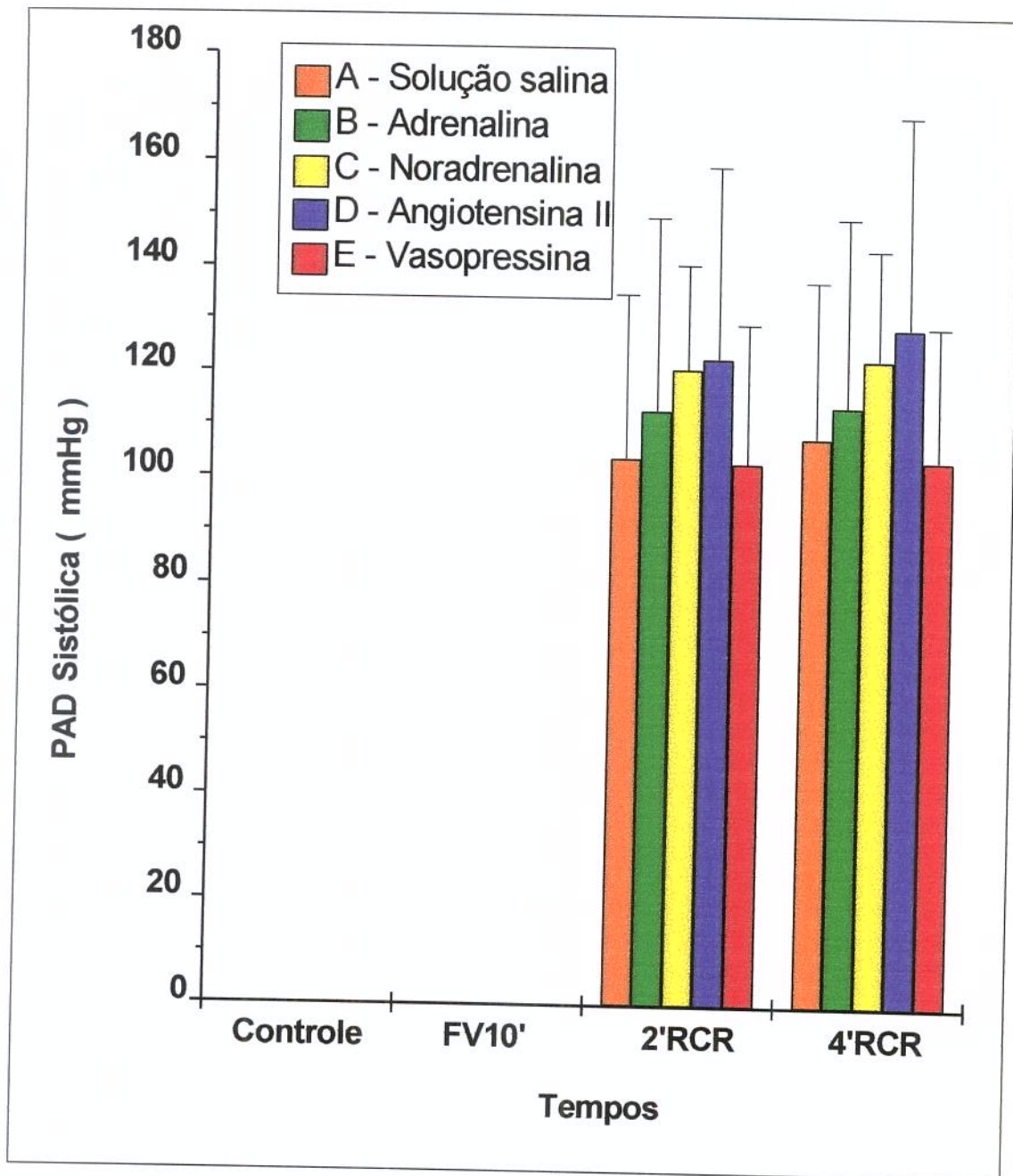


Figura 6: Evolução da Pressão Atrial Direita Sistólica (fase de compressão torácica) aos 2' RCR e 4' RCR.

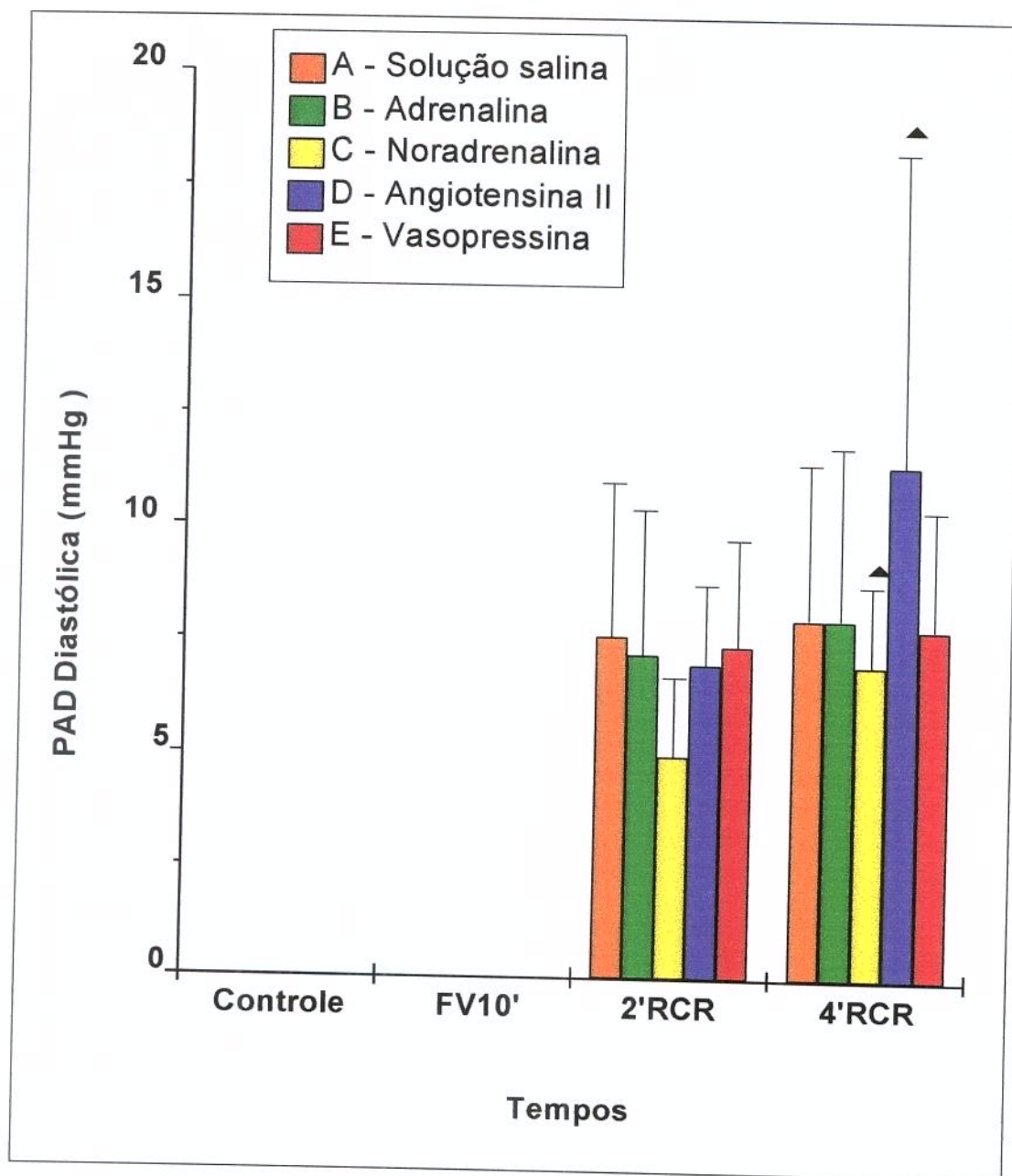


Figura 7: Evolução da Pressão Atrial Direita Diastólica (fase de descompressão torácica) aos 2' RCR e 4' RCR.

*p<0,05 entre 2' RCR e 4' RCR

A restauração da circulação espontânea foi obtida em 8 dos 10 cães do grupo E (AVP). No “grupo histórico”, a RCE havia sido obtida em 1 dos 10 cães do grupo A (SAL) e B (ADR); em 7 dos 10 cães do grupo C (NOR) e em 8 dos 10 cães dos grupos D (AII). Estes resultados estão representados na tabela 5.

Tabela 5: Restauração da circulação espontânea (RCE) nos diversos grupos de animais, segundo as drogas utilizadas.

GRUPOS					
RCE	A (SAL)	B (ADR)	C (NOR)#	D (AII)*	E (AVP)*
+	1	1	7	8	8
-	9	9	3	2	2
Total	10	10	10	10	10

p < 0,01 e * p < 0,001 em relação a A e B (teste exato de Fisher).

Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos C (NOR), D (AII) e E (AVP), quando comparados aos grupos A (SAL) e B (ADR) ($p < 0,01$; $p < 0,001$; e $p < 0,001$, respectivamente, teste exato de Fisher). A AVP foi comparável à NOR e à AII em restaurar a circulação espontânea (Tabela 5).

A tabela 6 ilustra o número de animais sobreviventes ao final do experimento no grupo AVP e no controle histórico. Foram considerados sobreviventes os animais que mantiveram circulação espontânea, com PAo sistólica ≥ 60 mmHg, no 20º minuto após o início da RCR. No grupo E (AVP), seis animais estavam vivos ao final do experimento, número este semelhante ao observado nos grupos C (NOR) e D (AII) (7 animais cada) e estatisticamente superior aos grupos A (SAL) e B (ADR) do controle histórico (1 animal cada ; $p < 0,05$).

Tabela 6: Animais sobreviventes ao final do experimento.

Sobreviventes	GRUPOS					Total
	A(SAL)	B(ADR)	C(NOR)#	D(All)#	E(AVP)*	
+	1	1	7	7	6	22
-	9	9	3	3	4	28
Total	10	10	10	10	10	50

* $p < 0,05$ e # $p < 0,01$ em relação aos grupos A e B (teste exato de Fisher).

Nas figuras 8, 9 e 10 encontram-se representados os traçados fisiológicos característicos obtidos durante o experimento em animais dos grupos C, D e E.

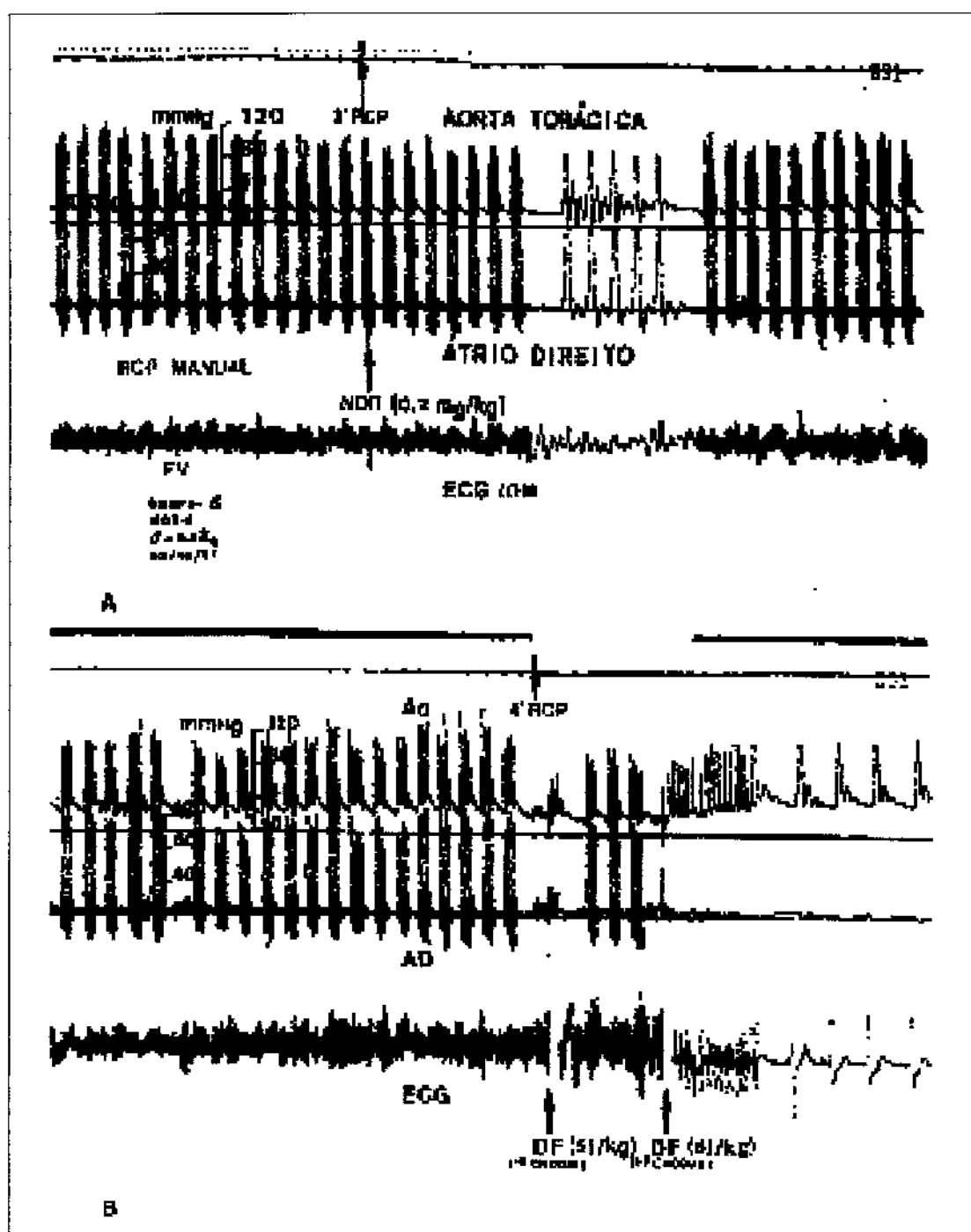


Figura 8: Traçado fisiológico de um animal do grupo C(NOR). Nota-se claramente o aumento da PAo Diastólica após a administração da NOR, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE (ARAÚJO, 1996).

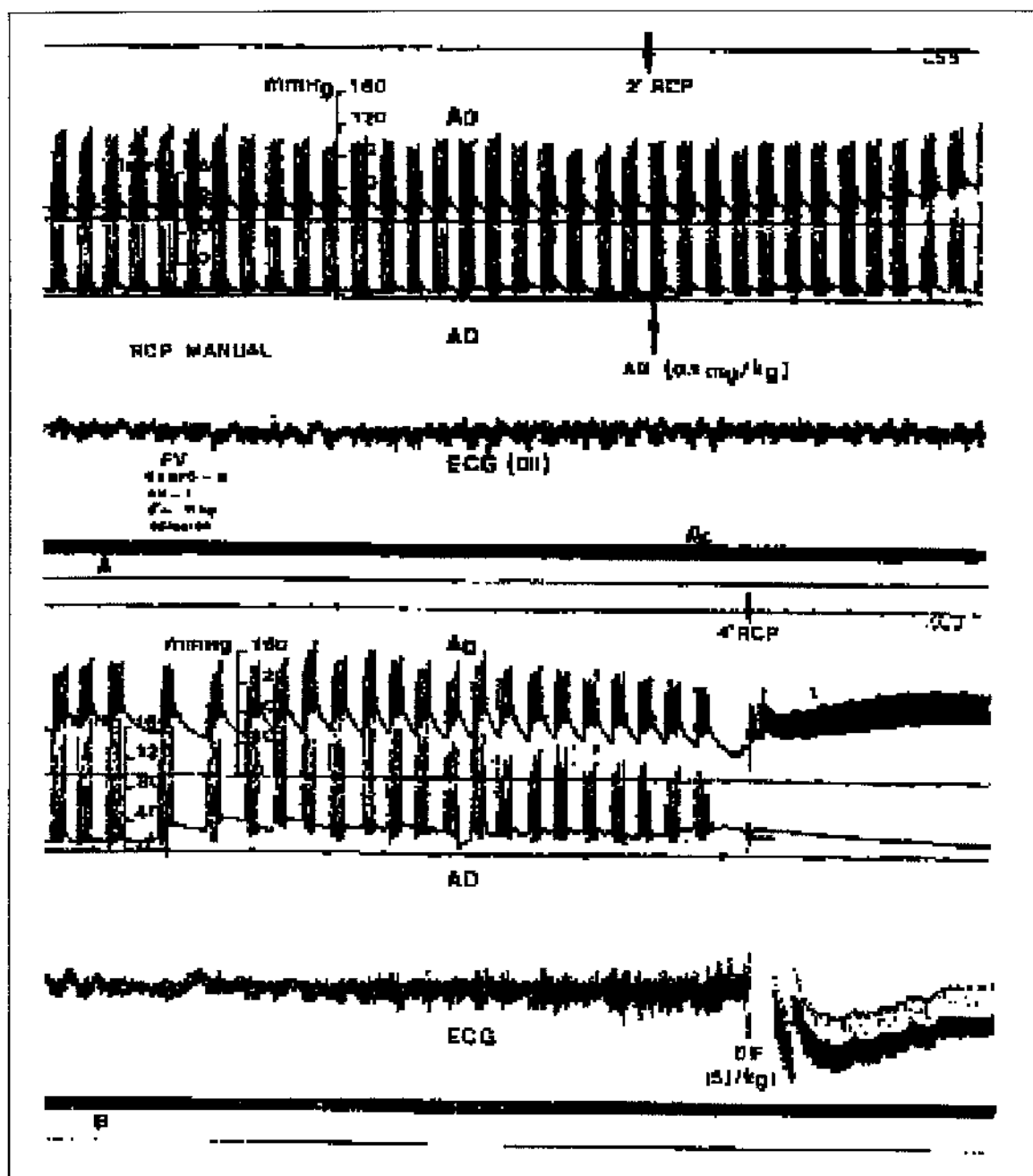


Figura 9: Traçado fisiológico de um animal do grupo D(AII). Nota-se claramente o aumento da PAo Diastólica após a administração da AII, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE (ARAÚJO, 1996).

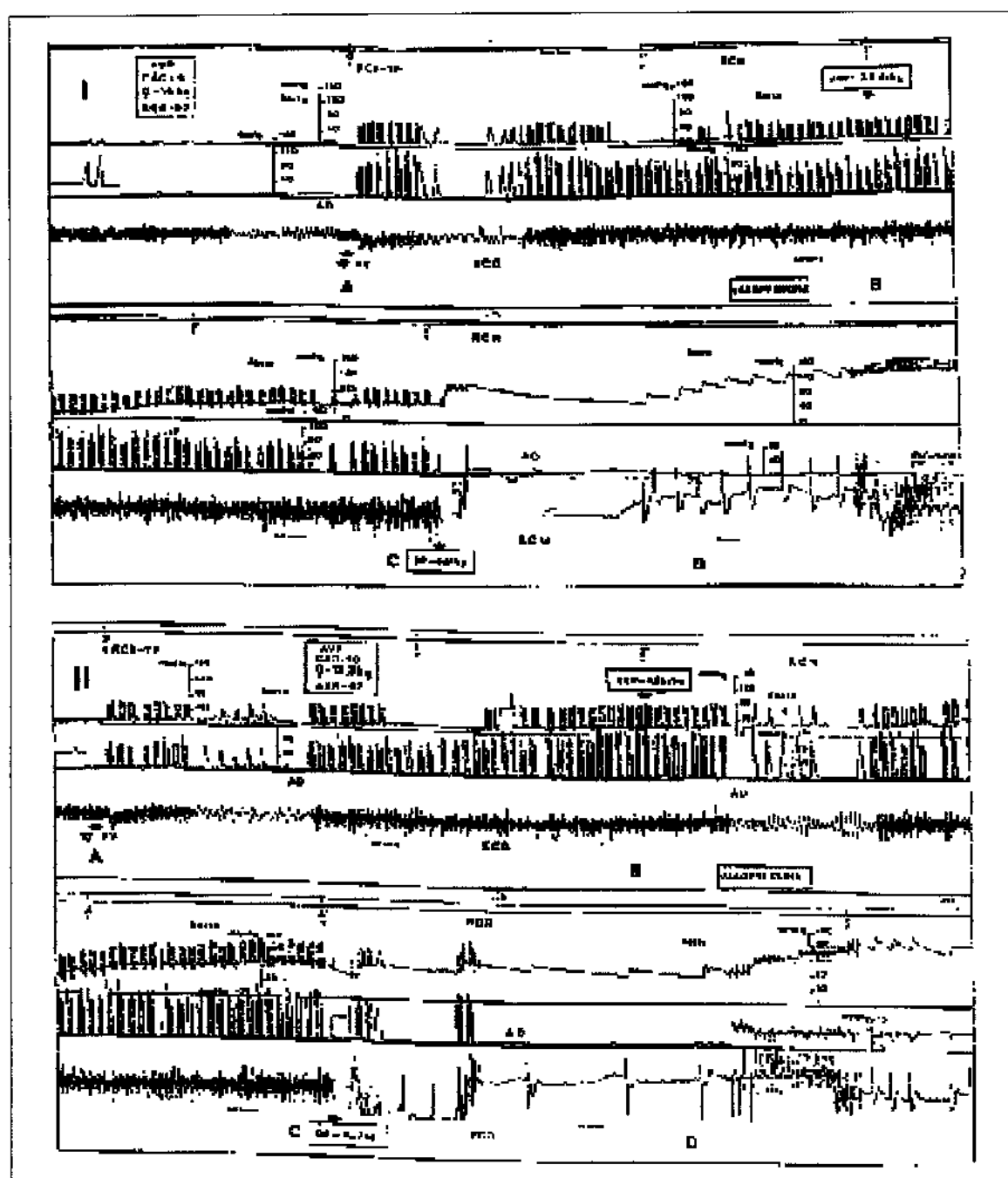


Figura 10: Traçados fisiológicos de dois animais do grupo E (AVP). Nota-se claramente o aumento da PAo Diastólica após a administração da AVP, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE.

5. DISCUSSÃO //

Em 1906, CRILE & DOLLEY observaram, em laboratório, que a ressuscitação bem sucedida de animais em parada cardíaca estava relacionada diretamente com a pressão diastólica aórtica durante as compressões torácicas rítmicas. Esta relação também foi observada, em nível experimental, por Redding & Pearson, nos anos 60 (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963; REDDING & PEARSON, 1968). Trabalhos recentes em modelos animais têm demonstrado que é preciso um fluxo sanguíneo coronariano mínimo para que haja recuperação da circulação espontânea, e que isto está diretamente relacionado ao gradiente de pressão entre a raiz da aorta e o átrio direito durante a fase de relaxamento das manobras de RCR. Este gradiente é o determinante da PPCor durante a RCR. Estudos em modelos animais sem doença coronariana têm demonstrado que valores de PPCor entre 15 e 20 mmHg são preditivos de RCE durante a RCR (PARADIS *et al.*, 1990).

Em seres humanos, contrariamente aos animais tradicionalmente utilizados em estudos experimentais, existem patologias prévias, como, por exemplo, lesões obstrutivas coronarianas crônicas ou trombozes agudas, em que, mesmo altas PPCor não resultam em RCE, se a resistência ao fluxo sanguíneo for alta (PARADIS *et al.*, 1990).

Durante as manobras convencionais de RCR-TF, sem o uso de vasopressores, os fluxos sanguíneos cerebral e miocárdico encontram-se em níveis menores que 5 a 15% do estado basal (pré PCR) (DITCHEY, WINKLER, RHODES, 1982; KOEHLER *et al.*, 1983), portanto, insuficientes para manter a demanda metabólica destes órgãos, mesmo por poucos minutos. O benefício primário da terapêutica adrenérgica durante a RCR está relacionada à estimulação de alfa-receptores, que atinge o seu pico de ação em 2 a 3 minutos, retornando ao estado basal em cerca de 5 minutos após a injeção intravenosa, em “bolus”, de adrenalina (YAKAITIS, OTTO, BLITT, 1979). A terapêutica alfa-adrenérgica melhora a sobrevida em modelos animais de PCR-RCR, ao induzir vasoconstrição arteriolar periférica seletiva, com conseqüente aumento do tônus arterial, diminuindo o colapso arteriolar, aumentando as pressões de perfusão cerebral e coronariana e induzindo um fluxo sanguíneo preferencial (“shunt”) para o cérebro e o coração (ORNATO, 1993).

CRILE & DOLLEY, em 1906, publicaram seu trabalho experimental em cães com parada cardíaca induzida por asfixia ou por anestésicos (éter ou clorofórmio), quando reconheceram, pela primeira vez, a importância do aumento da PPCor para o sucesso das manobras de RCR, demonstrando, ainda, que a ação da adrenalina era inicialmente vascular e não cardíaca. Este trabalho é um dos clássicos da história da RCR.

Muito embora as suas observações tenham sido de extrema importância e ainda constituam a base da moderna RCR, nas décadas que se seguiram não foi enfatizada a importância do mecanismo vascular (aumento do tônus arterial periférico) como principal determinante do sucesso da RCR, focalizando-se a atenção e centralizando-se as discussões no mecanismo cardíaco, ou seja, a estimulação cardíaca direta, tanto pela percussão torácica, estimulação com agulhas metálicas, massagem cardíaca direta ou indireta, como pelo uso de drogas cardioestimulantes (HYMAN, 1930; WIGGIN, SAUNDERS, SMALL, 1949; REID, STEPHENSON Jr, HINTON, 1952; KAY, 1952). Desta forma, houve um hiato de aproximadamente 60 anos entre o trabalho de CRILE & DOLLEY (1906), no que diz respeito ao enfoque vascular da RCE durante as manobras de RCR, e a retomada destes conceitos no início dos anos 60. Assim, após a publicação de KOUWENHOVEN, JUDE, KNICKERBOCKER (1960) e o uso clínico já largamente difundido das manobras de RCR-TF, **Redding e Pearson**, retomando os trabalhos de CRILE & DOLLEY (1906) e realizando uma série de experimentos em cães, puderam demonstrar novamente, e de forma inequívoca, a importância do aumento do tônus arterial periférico para o sucesso da RCR, tanto na dissociação eletromecânica como na fibrilação ventricular (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963; PEARSON & REDDING, 1963a; PEARSON & REDDING, 1963b; PEARSON & REDDING, 1965; REDDING & PEARSON, 1968).

Diversas drogas alfa-adrenérgicas foram estudadas a partir da década de 60, sempre comparadas com a adrenalina, com a finalidade de determinar-se qual a mais efetiva, bem como a dose mais adequada durante as manobras de RCR-TF, permanecendo, porém, mesmo após todos estes anos, sérias controvérsias sobre o assunto (BROWN & WERMAN, 1990). De todos os agentes simpatomiméticos, sem dúvidas a adrenalina é a

droga mais estudada e a única ainda padronizada para uso durante as manobras de RCR (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992; VARON, MARIK, FROMM Jr, 1998; ROBERTSON *et al.*, 1998).

Muito embora a adrenalina tenha sido indicada e utilizada na RCR como a droga padrão durante todo este século, sua dosagem ótima nunca chegou a ser estabelecida nesta condição clínica, tanto do ponto de vista experimental, em animais, quanto no seu uso em seres humanos (PARADIS & KOSCOVE, 1990; BLESKE & BILLI, 1994).

Estudos recentes comparando a “dose-padrão” (cerca de 14µg/kg) recomendada pela normatização da *American Heart Association* (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992) com “doses altas” (até 200µg/kg) de adrenalina, durante RCR-TF em humanos, falharam em demonstrar a superioridade das últimas em relação à primeira, tanto no que se referiu às taxas de RCE quanto às taxas de alta hospitalar (STIELL *et al.*, 1992; BROWN *et al.*, 1992; CHOUX *et al.*, 1995; ABRAMSON *et al.*, 1995; GUEUGNIAUD *et al.*, 1998). Na verdade, os resultados finais podem ser considerados insatisfatórios com ambas as dosagens, haja visto que as taxas de alta hospitalar foram em geral inferiores a 10% em ambos os grupos (STIELL *et al.*, 1992; BROWN *et al.*, 1992; GUEUGNIAUD *et al.*, 1998). Em outro estudo, curiosamente, a adrenalina, tanto em “dose-padrão” quanto em “altas doses”, não se mostrou superior ao placebo na RCR em humanos (WOODHOUSE *et al.*, 1995). Para estes maus resultados, uma possível explicação talvez seja o fato de que o tempo de PCR até a administração da primeira dose da droga tenha sido muito longo (cerca de 15 a 20 minutos), ao passo que nos trabalhos experimentais esta administração ocorreu, em geral, num tempo máximo de 10 minutos. Também na ressuscitação de pacientes pediátricos, CARPENTER & STENMARK (1997), numa série de pacientes que apresentaram PCR intra-hospitalar, não conseguiram demonstrar a superioridade de “altas doses” de ADR (0,12 +/- 0,05 mg/kg, em 24 episódios de PCR) quando comparadas à “dose-padrão” (0,01 +/- 0,01 mg/kg, em 34 episódios de PCR). Por causa da permanência

deste tipo de controvérsia, a dose de ADR recomendada no manuseio da PCR continua sendo de 1mg IV a cada 3 ou 5 minutos, durante as manobras de ressuscitação em adultos (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992; VARON, MARIK & FROMM Jr, 1998; ROBERTSON *et al.*, 1998), ficando o uso das “altas doses” (100-200 µg/kg) reservado, a critério do médico assistente, para aqueles casos em que a terapia-padrão não tenha surtido um efeito inicial favorável (ORNATO, 1993).

Ainda no que diz respeito ao uso de agentes alfa-adrenérgicos, recentemente a noradrenalina, uma catecolamina com efeitos α_1 e α_2 semelhantes, mas com efeitos β_2 adrenérgicos menos potentes quando comparados à ADR (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996), começou a ser reexplorada como vasopressor auxiliar no manuseio da RCR. ROBINSON *et al.* (1989), num modelo canino de fibrilação ventricular com 10 minutos de PCR não assistida, demonstraram uma taxa de extração de oxigênio significativamente melhor com a NOR nas doses de 120 a 160µg/kg, quando comparadas com a ADR na dose de 200µg/kg. Demonstraram ainda uma tendência, nos animais que receberam doses de 160µg/kg de NOR, de um fluxo sanguíneo miocárdico melhor e, conseqüentemente, de desfibrilação bem sucedida. No entanto, as pressões de perfusão coronarianas não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Muito embora sejam poucos os estudos experimentais recentes, os resultados obtidos com o uso da NOR, comparada à ADR, como droga vasopressora coadjuvante na RCR, são controversos (ROBINSON *et al.*, 1989; LINDNER, *et al.*, 1989; LINDNER *et al.*, 1990; ARAÚJO *et al.*, 1990; ARAÚJO, 1993; ARAÚJO, 1996).

Com base em seus trabalhos experimentais, LINDNER *et al.* (1991) compararam a eficácia da NOR (1mg) com a da ADR (1mg) na RCR da fibrilação ventricular pré-hospitalar. Cinquenta pacientes com FV foram randomizados para receber ADR 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 14/25 pacientes após,

respectivamente, o uso de ADR 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 ADR (16%). Na fase 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 ADR, porém a dose ótima e o intervalo de tempo para administrações repetidas estariam por ser determinados.

Por outro lado, CALLAHAM *et al.* (1992), em trabalho randomizado totalizando 816 pacientes, estudaram comparativamente os efeitos de altas doses de NOR (11mg) com ADR em dose-padrão (1mg) e ADR em altas doses (15mg), em RCR-TF pré-hospitalar, não conseguindo demonstrar superioridade da primeira em relação à segunda em nenhuma das duas doses utilizadas, tanto no que se referiu às taxas de RCE como às de alta hospitalar. Convém destacar que também neste estudo 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 razões de suas baixas eficácias.

Muito embora no modelo canino de PCR fibrilatória de ARAÚJO (1996) a NOR tenha se mostrado superior à ADR em restaurar a circulação espontânea dos animais (ver tabela 5), os trabalhos existentes na literatura acerca do seu papel na RCR ainda são escassos e contraditórios. De qualquer forma, 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.

Estudos pioneiros realizados no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM-UNICAMP (ARAÚJO *et al.*, 1990; ARAÚJO, 1993) demonstraram que a angiotensina II foi altamente eficaz em restaurar a circulação espontânea durante as manobras de RCR-TF, em um modelo canino de dissociação eletromecânica induzida por

asfixia. A parada cardíaca asfíxica foi induzida em 48 cães mestiços e, após 5 minutos de completa parada circulatória, as manobras básicas de RCR-TF (1 ventilação com ar / 5 compressões torácicas; FR: 15 ciclos/min) foram iniciadas. Ao final do 2º min de RCR básica, os animais foram divididos em 4 grupos iguais e receberam em “bolus”, via IV central: salina, 10ml (grupo A); ADR, 0,1mg/kg (grupo B); NOR, 0,1mg/kg (grupo C) e AII, 0,05mg/kg (grupo D). As pressões de perfusão coronariana (PPCor) mensuradas no período controle, aos 2 min de RCR (pré-drogas) e aos 4 min de RCR (2min após as drogas), nos diversos grupos de animais, foram, respectivamente: grupo A (SAL): 101,0 +/- 15,3; 8,3 +/- 6,9 e 15,2 +/- 13,4 mmHg; grupo B (ADR): 94,1 +/- 17,7; 7,3 +/- 2,5 e 17,7 +/- 10,5 mmHg; grupo C (NOR): 96,8 +/- 18,7; 5,8 +/- 2,3 e 17,3 +/- 8,0 mmHg; e grupo D (AII): 101,0 +/- 16,4; 7,3 +/- 3,1 e 35,7 +/- 11,6 mmHg. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa nos valores da PPCor, no 4º min de RCR, entre o grupo D (AII) e os demais grupos ($p = 0,0009$). A RCE foi obtida em 3/12 animais no grupo A (SAL/Placebo); 5/12 no grupo B (ADR); 7/12 no grupo C (NOR) e 11/12 no grupo D (AII). Diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos D e A ($p = 0,003$). Foi possível demonstrar, pela primeira vez, que a AII, um agente vasopressor não adrenérgico, poderia ser efetivo para a RCE durante a RCR. Esta eficácia foi atribuída ao aumento do tônus arterial periférico induzido pela droga e ao conseqüente aumento da PPCor, como era bem sabido ocorrer com os agonistas alfa-adrenérgicos (ARAÚJO, 1993). Em trabalho posterior, também pioneiro, ARAÚJO (1992a) comprovou a eficácia da AII, comparativamente ao placebo (Salina), em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, num modelo canino de RCR da fibrilação ventricular prolongada (10 minutos de duração).

Posteriormente, começaram a surgir na literatura alguns estudos sobre o papel de AII na RCR, com resultados que vêm corroborando estas observações iniciais. Assim, LITTLE, HOBSON, BROWN (1993) compararam os efeitos de diferentes doses de AII (25, 50, 75 e 100µg/kg), observando um aumento significativo da PPCor com as três últimas doses. Apesar do pequeno número de animais estudados (4 em cada grupo), estes dados parecem indicar que a dose ideal de AII, para uso em PCR prolongada, parece situar-se entre 50 e 100µg/kg de peso. Portanto, as doses utilizadas (50 e 100µg/kg) nos

experimentos de ARAÚJO (1992a), ARAÚJO (1993) e ARAÚJO (1996) situam-se dentro deste provável limite de doses maximamente efetivas de AII na ressuscitação.

Também recentemente, LINDNER *et al.* (1993b) estudaram os efeitos da AII no fluxo sanguíneo miocárdico e no estado ácido-básico, durante a RCR, num modelo suíno de PCR-RCR a tórax aberto. Catorze animais foram aleatoriamente selecionados para receber salina 0,9% (n=7) ou AII, 0,05 mg/kg (n=7), após 4 minutos de FV e 3 minutos de RCR a tórax aberto. O fluxo sanguíneo miocárdico (mensurado pela técnica de microesferas radioativas) antes, 90 segundos e 5 minutos após a administração da droga foi de 74 ± 18 ; 62 ± 12 e 54 ± 11 ml/min.100g (média $\pm$ DP) no grupo-controle e 72 ± 17 ; 125 ± 25 e 74 ± 20 ml/min.100g no grupo da AII ($p < 0,001$ aos 90 seg e $p < 0,05$ aos 5 min). A pCO₂ do sangue venoso coronariano, aos 90 seg após a administração da droga, foi de 82 ± 8 mmHg no grupo-controle, comparado com 47 ± 9 mmHg no grupo da AII ($p < 0,001$). Apenas 3 dos 7 animais do grupo-controle puderam ser ressuscitados, enquanto todos os animais do grupo da AII sobreviveram ao período de uma hora de observação ($p < 0,05$), durante o qual não ocorreram nem hipertensão arterial acentuada nem bradicardia. Os autores observaram que a AII, na dose de 0,05 mg/kg, esteve associada com uma sensível melhora no fluxo sanguíneo miocárdico durante a RCR e a uma alta taxa de sucesso de ressuscitação a curto prazo, e que a melhora na perfusão miocárdica esteve associada com uma menor pCO₂ e um maior pH no sangue venoso coronariano. Os autores concluíram que administração de AII tornou a RCR mais efetiva (LINDNER, 1993b).

LITTLE & BROWN (1993), em outra publicação, investigaram o efeito da AII no fluxo miocárdico, num modelo suíno de parada cardíaca. Onze animais foram anestesiados e instrumentados para a mensuração de fluxos sanguíneos regionais, pela técnica de microesferas. A mensuração do fluxo sanguíneo basal (FSB) e dos gases sanguíneos do seio venoso coronariano e da aorta foram obtidos durante o ritmo sinusal normal (RSN). A FV foi induzida e a RCR mecânica foi iniciada após 10 minutos de FV. O FSB e as amostras para gases sanguíneos foram obtidas durante a RCR. A AII, 50 µg/kg, foi administrada aos 13 minutos de FV. Novas mensurações do FSB e amostras de sangue

para análise gasométrica foram obtidas após a administração de AII. A desfibrilação foi tentada aos 16,5 min de FV. Quando houve retorno da circulação espontânea, uma quarta mensuração do FSB e novas amostras sanguíneas para gases foram obtidas. O fluxo sanguíneo miocárdico foi de $134,2 \pm 40,1$ ml/min.100g durante o RSN, caindo para $15,1 \pm 19,9$ com as manobras de RCR isoladas, e subindo para $66,9 \pm 69,8$ após a administração de AII ($p < 0,04$). O fluxo sanguíneo miocárdico após a RCE aumentou para $212,6 \pm 58,0$ ml/min.100g. Os autores concluíram que a AII, na dose de 50 µg/kg, aumenta significativamente o fluxo sanguíneo miocárdico neste modelo suíno de parada cardíaca.

Em outro trabalho recente, também LINDNER *et al.* (1995a), utilizando o mesmo modelo suíno de PCR-RCR descrito anteriormente, estudaram os efeitos da AII, 0,05 mg/kg de peso, na PPCor e nas concentrações de catecolaminas plasmáticas, durante e após a RCR. Os autores observaram um aumento maior e mais significativo da ADR e da NOR plasmáticas acompanhando o aumento da PPCor no grupo da AII, quando comparado ao grupo-controle (SALINA), após a administração da droga. Os autores concluíram que durante a RCR a AII aumenta a PPCor não apenas por vasoconstrição arteriolar direta, mas também provavelmente pela indução de uma liberação maciça de catecolaminas da medula adrenal e das terminações nervosas simpáticas (LINDNER *et al.*, 1995a).

Em seres humanos, até onde é do nosso conhecimento, a AII ainda não foi utilizada clinicamente no manuseio da RCR, sendo considerada um fármaco de uso experimental nesta condição.

Ainda na linha de pesquisa envolvendo os agentes vasopressores não adrenérgicos e a sua importância na PCR/RCR, a vasopressina (hormônio antidiurético) passou a ser considerada e investigada como uma possível alternativa no arsenal farmacológico desta condição clínica, a partir da observação, por LINDNER *et al.* (1992), de que as suas concentrações plasmáticas encontravam-se muito altas em pacientes com parada cardíaca submetidos à RCR. Os autores observaram que os níveis de AVP endógena estavam cerca de 50 a 100 vezes mais elevados que os valores normais de referência em uma série de pacientes com PCR, e que nos pacientes ressuscitados estas concentrações

eram sensivelmente mais elevadas que naqueles nos quais a ressuscitação não foi bem sucedida (LINDNER *et al.*, 1992). Com base nestes achados, e considerando a hipótese de que a AVP deveria ter uma grande importância para aumentar a resistência periférica durante a fibrilação ventricular, LINDNER *et al.* (1993a) investigaram, pela primeira vez, o uso da AVP como droga vasoconstritora na RCR. Num modelo suíno de PCR em FV, a terapia com AVP foi comparada com a ADR, alocando-se, aleatoriamente, 14 animais para receber ADR (0,045 mg/kg; n = 7) ou AVP (0,8 U/kg; n = 7), após 4 min de FV e 3 min de RCR a tórax aberto. Durante a RCR, o fluxo sanguíneo miocárdico (média +/- DP) antes, 90 seg e 5 min após a administração das drogas foi de 57 +/- 11; 84 +/- 11 e 59 +/- 9 ml/min.100g no grupo da ADR e 61 +/- 5; 148 +/- 26 e 122 +/- 22 ml/min.100g no grupo da AVP (p < 0,05 aos 90 seg e 5 min). Ao mesmo tempo, o índice cardíaco médio não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Após a administração das drogas, a pCO₂ venosa coronariana estava significativamente mais alta e o pH significativamente mais baixo no grupo da ADR, quando comparados ao grupo que recebeu AVP. Todos os animais de ambos os grupos foram ressuscitados e estavam vivos, ao final de duas horas de observação. Os autores concluíram que a AVP melhora significativamente a perfusão de órgãos vitais durante a FV e a RCR, e que a AVP parece ser no mínimo tão efetiva quanto a ADR neste modelo suíno de FV (LINDNER *et al.*, 1993a).

Num segundo trabalho, LINDNER *et al.* (1995b) compararam os efeitos da ADR com os da AVP na perfusão de órgãos vitais, agora utilizando a RCR a tórax fechado, num modelo suíno de PCR em FV. A AVP foi comparada com a ADR, alocando-se 28 porcos para receber ADR (0,2 mg/kg; n = 7), AVP “dose baixa” (0,2 U/kg; n = 7), AVP “dose média” (0,4 U/kg; n = 7) ou AVP “dose alta” (0,8 U/kg; n = 7), após 4 min de FV não-assistida e 3 min de RCR-TF. O fluxo sanguíneo miocárdico ventricular esquerdo, determinado pelo uso de microesferas radioativas durante a RCR, antes, aos 90 seg e 5 min após a administração das drogas foi (média +/- DP): 17 +/- 2; 43 +/- 5 e 22 +/- 3 ml/min.100g com o uso da ADR; 18 +/- 2; 50 +/- 6 e 29 +/- 3 ml/min.100g com a AVP “dose baixa”; 17 +/- 3; 52 +/- 8 e 52 +/- 6 ml/min.100g com a AVP “dose média”; e 18 +/- 2; 95 +/- 9 e 57 +/- 6 ml/min.100g com a AVP “dose alta” (p < 0,001 aos 90 seg e 5 min

entre a ADR e AVP “dose alta”; e $p < 0,01$ aos 5 min entre a ADR e a AVP “dose média”). Nos mesmos tempos, as pressões de perfusão coronariana sistólicas calculadas foram de 12 ± 2 ; 36 ± 5 e 18 ± 2 mmHg no grupo da ADR; 10 ± 1 ; 39 ± 6 e 26 ± 5 mmHg no grupo da AVP “dose baixa”; 11 ± 2 ; 49 ± 6 e 38 ± 5 mmHg no grupo da AVP “dose média”; e 10 ± 2 ; 70 ± 5 e 47 ± 6 mmHg no grupo da AVP “dose alta” ($p < 0,01$ aos 90 seg e 5 min entre a ADR e a AVP “dose alta”); e as pressões de perfusão coronariana diastólicas calculadas foram: 15 ± 2 ; 24 ± 2 e 19 ± 2 mmHg no grupo da ADR; 13 ± 1 ; 25 ± 2 e 20 ± 1 mmHg no grupo da AVP “dose baixa”; 13 ± 2 ; 25 ± 2 e 21 ± 2 mmHg no grupo da AVP “dose média”; e 13 ± 2 ; 35 ± 3 e 24 ± 2 mmHg no grupo da AVP “dose alta” ($p < 0,05$ aos 90 seg entre a ADR e a AVP “dose alta”). O fluxo sanguíneo cerebral total foi significativamente maior após a AVP “dose alta” do que após a ADR ($p < 0,05$ aos 90 seg e $p < 0,01$ aos 5 min entre os grupos). Cinco animais no grupo da ADR, 5 no grupo da AVP “dose baixa”, 7 no grupo da AVP “dose média” e 6 no grupo da AVP “dose alta” foram ressuscitados com sucesso e sobreviveram ao período de uma hora de observação. Os autores concluíram que a administração de AVP resulta numa PPCor e num fluxo sanguíneo miocárdico significativamente maiores que a administração de ADR, num modelo suíno de PCR/RCR-TF da fibrilação ventricular. Outros trabalhos experimentais do mesmo grupo, sempre utilizando o modelo suíno de PCR, comprovaram estas observações iniciais, inclusive com a administração endobrônquica da AVP (STROHMENGER *et al.*, 1996a; PRENGEL *et al.*, 1996; STROHMENGER *et al.*, 1996b; WENZEL *et al.*, 1997).

Até onde era do nosso conhecimento, na ocasião do planejamento do presente trabalho (1996), a AVP não havia ainda sido testada como droga coadjuvante na RCR em outras espécies animais ou em humanos (LITTLE, 1996). Desta forma, baseados nos relatos pioneiros de LINDNER *et al.* (1993a) e LINDNER *et al.* (1995b), decidimos estudar a eficácia da AVP num modelo canino de PCR/RCR em fibrilação ventricular de longa duração (10 min), modelo este já utilizado anteriormente, neste laboratório, por ARAÚJO (1992a) e ARAÚJO (1996). No presente estudo, nós escolhemos uma dose “alta” de AVP (0,8 U/kg) para uso na RCR, considerando o fato de que a fibrilação ventricular seria de maior duração (10 min), neste modelo, quando comparada à descrita por LINDNER *et al.*

(1995b), que foi de 4 min. Assim, na presente investigação, utilizando-se a dose “alta” de AVP acima referida, as PPCor mensuradas nos tempos-controle, aos 2 min de RCR (pré-droga) e aos 4 min de RCR (2 min após a AVP), foram, respectivamente: 107,2 +/- 13,1; 7,0 +/- 2,5 e 40,2 +/- 19,5 mmHg ($p < 0,05$; t 4min vs t 2min) (ver tabelas 3 e 4, e figura 5). A RCE pôde ser obtida em 8/10 (80%) dos animais estudados (tabela 5) e seis deles estavam vivos ao final dos 20 min de observação (tabela 6). Desta forma, neste estudo, a AVP foi bastante eficaz para aumentar a PPCor até além dos níveis considerados necessários e suficientes para o restabelecimento da circulação espontânea na RCR (PARADIS *et al.*, 1990). Estas observações estão de acordo com os resultados obtidos por LINDNER *et al.* (1993a) e LINDNER *et al.* (1995b), em modelos suínos de PCR/RCR.

Quando comparamos este grupo de animais com outros anteriormente estudados neste laboratório, utilizando-se o mesmo modelo experimental, observamos que a AVP foi tão eficaz quanto a AII, mostrou uma ligeira tendência a ser superior à NOR (porém não significativa) e foi significativamente superior à ADR (que por sua vez não se mostrou superior ao placebo) em elevar a PPCor, possibilitando, conseqüentemente, maiores taxas de RCE (ver tabelas 3, 4, figura 5 e tabela 5).

O mecanismo de ação da vasopressina durante a parada cardíaca não se encontra bem estabelecido. Mensurações hemodinâmicas sugerem que ela cause um profundo desvio do sangue para o coração e cérebro, diminuindo a perfusão dos músculos, pele e leito esplâncnico (CHUGH, LURIE, LINDNER, 1997). Estudos recentes têm mostrado que a vasopressina tem efeito vasodilatador em vários leitos vasculares, especialmente em vasos da circulação pulmonar, coronariana e cerebral. A atividade vasodilatadora parece ser mediada pela liberação de óxido nítrico do endotélio vascular, enquanto o efeito vasoconstritor da vasopressina é devido à estimulação direta de receptores específicos (V1) na musculatura lisa vascular (MYERS *et al.*, 1989; RUSS & WALKER, 1992; ÉVORA, PEARSON, SCHAFF, 1993; SUZUKI *et al.*, 1993; SUZUKI *et al.*, 1994).

Nas artérias cerebrais maiores, encontra-se bem documentada uma diferença regional na sensibilidade à vasopressina. As artérias componentes do círculo de Willis são mais sensíveis à AVP que outros vasos. A carótida interna, a artéria comunicante posterior e as artérias basilares dilatam-se mais que a artéria cerebral média e a porção intracraniana da artéria vertebral, após a injeção em “bolus” de AVP em baixas doses (10pmol a 1 nmol) (SUZUKI *et al.*, 1994). Esta vasodilatação é inibida pelo uso de um antagonista-V1 e pela N^G-monometil-L-arginina, sugerindo que as artérias do círculo de Willis são mais sensíveis à liberação de óxido nítrico induzida pela AVP, quando comparadas com outras artérias intra e extracranianas (SUZUKI *et al.*, 1994).

No cérebro, a AVP, comparada à ADR, aumenta não só o fluxo sanguíneo como também melhora a oxigenação e diminui a hiper carbida cerebral quando administrada durante a RCR em porcos (PRENGEL *et al.*, 1996).

Diferentemente da ADR, a AVP causa uma intensa e prolongada vasoconstrição na presença de acidose (EINCHINGER & WALKER, 1994), alteração ácido-básica esta bastante evidente e acentuada, especialmente nas paradas cardíacas prolongadas. Também, diferentemente da ADR que aumenta o consumo miocárdico de O₂ pela ativação dos receptores beta-adrenérgicos, efeito este considerado deletério na condição de PCR (LIVESAY *et al.*, 1978), a AVP aumenta significativamente a oferta de O₂ para o miocárdio (LINDNER *et al.*, 1993a; LINDNER *et al.*, 1995b), e pode aumentar a contratilidade cardíaca (CHANDRASHEKAR, ANAND, GOLDSMITH, 1994), sem o marcante aumento no consumo de O₂ observado com as catecolaminas.

Por outro lado, sabe-se que a AVP pode causar vasoconstrição coronariana, com desencadeamento de isquemia miocárdica (PANTELY *et al.*, 1985), o que tem sido relatado como um dos efeitos colaterais adversos no tratamento de varizes esofageanas sangrantes (SCHWEITZER, KERR, SWAN, 1982; HAYES & BOUCHIER, 1984; GIMSON *et al.*, 1986). No entanto, tais efeitos não foram evidenciados em animais normais, mesmo com o uso de altas doses (cerca de 0,1 U/kg/min) (GASKILL III, SIRINEK, LEVINE, 1983; KELLY & PONZILLO, 1997). Para explicar esta observação,

tem sido aventada a hipótese de que, com estas altas concentrações de AVP, a vasoconstrição V1 deve ser menos seletiva para os vasos coronarianos e cerebrais, e que a dilatação V2, nestas áreas, pode suplantar a constrição (PRENGEL *et al.*, 1996). Isto, de fato, dá uma sustentação racional para o uso de altas doses de AVP na RCR, considerando que poderiam aumentar a perfusão coronariana e melhorar a “performance” hemodinâmica cardíaca (KELLY & PONZILLO, 1997). Em recentes publicações acerca do uso da AVP no manuseio da hipotensão arterial refratária ao uso de catecolaminas em pacientes com choque séptico (0,04 U/min) (LANDRY *et al.*, 1997a; LANDRY *et al.*, 1997b) e em pacientes com choque distributivo (vasodilatatório) após o posicionamento de dispositivos de assistência ventricular esquerda (0,1 U/min) (ARGENZIANO *et al.*, 1997), também não foram relatados efeitos adversos na função cardíaca secundários à sua administração. Evidentemente, estas casuísticas são pequenas, mas tudo parece indicar que, em condições extremas de vasodilatação (e a PCR prolongada inclui-se nesta categoria), os efeitos da AVP sobre a vasculatura periférica, aumentando a pressão arterial sistêmica, resultariam, no seu balanço final (elevação da PPCor vs possível vasoconstrição coronariana), num aumento do fluxo sanguíneo miocárdico e na melhora da “performance” sistólica cardíaca.

Sabe-se que os efeitos vasoconstritores da AVP são bem mais duradouros que os da adrenalina (JACKSON, 1996). Isto poderia representar um efeito colateral adverso sobre a função cardíaca, após o retorno da circulação espontânea, uma vez que o coração teria que trabalhar contra uma pós-carga relativamente elevada. De fato, PRENGEL *et al.* (1996) observaram que na fase pós-ressuscitação, num modelo suíno de PCR, a AVP resultou numa resistência vascular periférica mais acentuada e num efeito depressor cardíaco (porém, reversível) quando comparada com a ADR. Preocupados com esta longa duração dos efeitos pressóricos da AVP, quando comparada à ADR, PRENGEL *et al.* (1998) estudaram o comportamento da perfusão renal e esplâncnica, em porcos, na fase pós-ressuscitação, após a utilização de AVP (0,4 U/kg) e ADR (0,045 mg/kg) durante a RCR, observando que, em comparação com a última, a AVP prejudicou apenas temporariamente a perfusão adrenal e renal, mas não levou à hipoperfusão intestinal ou hepática.

Ainda em relação aos possíveis mecanismos de ação e o potencial benefício do uso da AVP na RCR, também merece destaque o fato de que embora os efeitos hipertensivos induzidos pela infusão de vasopressina exógena, em animais e no homem intactos, mesmo em doses consideradas altas, sejam relativamente fracos (GASKILL III, SIRINEK, LEVINE, 1983; EBERT, COWLEY Jr., SKELTON, 1986; JACKSON, 1996), em animais crônica ou agudamente denervados e em seres humanos com hipotensão ortostática, seu efeito pressor encontra-se extremamente exacerbado (COWLEY Jr., MONOS, GUYTON, 1974; MÖHRING *et al.*, 1980). COWLEY Jr., MONOS, GUYTON (1974), em cães anestesiados e decapitados, mantidos em ventilação mecânica artificial e sob infusão contínua de noradrenalina para manter a pressão arterial média em torno de 100 mmHg, demonstraram que a susceptibilidade pressórica à AVP, nestes animais, utilizando-se doses em níveis fisiológicos, foi amplificada em até 8.000 vezes! Desta forma, estes dados parecem sugerir que um sistema nervoso central intacto, com um controle reflexo cardiovascular completamente operante, age como um “tampão” sobre os efeitos pressores da AVP (COWLEY Jr., MONOS, GUYTON, 1974; MÖHRING *et al.*, 1980; EBERT, COWLEY Jr., SKELTON, 1986), que não se manifestariam plenamente em condições normais. De fato, corroborando as observações experimentais de COWLEY Jr., MONOS, GUYTON (1974), a ausência total de reflexos cardiovasculares devido à destruição completa do SNC, como visto na condição clínica de morte encefálica em seres humanos, poderia explicar a elevada sensibilidade à AVP e a total dependência de sua infusão contínua para se conseguir a manutenção da estabilidade hemodinâmica em tais pacientes, por períodos tão incrivelmente longos quanto um mês ou mais, como descrito por YOSHIOKA *et al.* (1986) e IWAI *et al.* (1989)!

Na PCR, as funções do SNC desaparecem por completo em poucos minutos, resultando numa condição clínica semelhante à do “animal decapitado” de COWLEY Jr., MONOS, GUYTON (1974) ou à dos pacientes em morte encefálica de YOSHIOKA *et al.* (1986) e IWAI *et al.* (1989), explicando assim, possivelmente, a grande sensibilidade aos efeitos pressóricos da AVP observados na RCR. Entretanto, ainda não está claro se este aumento do efeito pressórico se deve a uma ação direta da AVP sobre os receptores V1, a

uma potencialização dos receptores alfa-adrenérgicos ou mesmo a uma interação destes efeitos, já que os níveis de catecolaminas estão costumeiramente elevados na PCR/RCR (HUYGHENS *et al.*, 1991; PRENGEL *et al.*, 1992; PARADIS *et al.*, 1993; LINDNER *et al.*, 1996), além do fato de que alguns estudos em diferentes espécies animais e no homem têm relatado uma significativa interação positiva das ações vasoconstritoras das catecolaminas com a AVP (BARTLESTONE & NASMYTH, 1965; KARMAZYN, MANSKY, HORROBIN, 1978; GUC, FURMAN, PARRAT, 1992; DERAD, PAUSCHINGER, BORN, 1992; MEDINA *et al.*, 1997; MEDINA *et al.*, 1998).

Recentemente, com a finalidade de investigar esta possível ação sinérgica entre as catecolaminas e a AVP, MULLIGAN *et al.* (1997) demonstraram que a combinação de AVP (0,3 U/kg) + ADR (40 µg/kg), durante a RCR, resultou numa elevação mais rápida da PPCor, quando comparada com a AVP isolada, além de uma elevação mais sustentada da PPCor que a observada com a ADR isolada, utilizando um modelo suíno de PCR em FV. Os autores concluíram que os efeitos sinérgicos destes dois potentes vasoconstritores poderiam ser benéficos durante a RCR. No entanto, no mesmo trabalho, mensurando-se o fluxo sanguíneo cerebral, eles obtiveram os seguintes resultados 2 min após a administração das drogas: AVP isolada: 0,76 +/- 0,15 ml/min/g; ADR isolada: 0,30 +/- 0,08 ml/min/g ($p < 0,01$ vs AVP); e AVP + ADR: 0,23 +/- 0,03 ml/min/g ($p < 0,01$ vs AVP), fato este que poderia representar um efeito deletério da combinação destas drogas durante a RCR. Estes achados foram confirmados em outro trabalho recente publicado por WENZEL *et al.* (1998).

Recentemente, o uso da AVP na PCR em humanos tem sido ensaiado, parecendo ser altamente promissor (LINDNER *et al.*, 1996; LINDNER *et al.*, 1997; MORRIS *et al.*, 1997). Em junho de 1996, LINDNER *et al.* relataram oito casos de adultos com PCR intra-hospitalar que foram ressuscitados de acordo com os critérios da *American Heart Association*, utilizando-se compressões torácicas externas, ventilação e desfibrilação, porém sem sucesso. Estes pacientes receberam pelo menos 1,0 mg de ADR, de acordo com a padronização vigente. Em quatro pacientes, foram dadas doses subseqüentes de ADR, em escala progressiva de 3 e 5 mg. Todos os pacientes persistiram

em FV. Então, administrou-se a AVP, na dose de 40 U, intravenosamente, com restauração subsequente da circulação espontânea em todos os oito pacientes. Em um paciente, uma dose inicial de 20 U de AVP falhou em elicitar a RCE; porém, uma outra dose adicional de 20 U foi bem sucedida. Três destes oito pacientes sobreviveram, recebendo alta hospitalar. Os cinco pacientes restantes sobreviveram de 30 minutos a 82 horas.

Em outro estudo, agora randomizado e duplo-cego, LINDNER *et al* (1997) compararam a AVP com a ADR na RCR extra-hospitalar. Quarenta pacientes com FV resistente aos esforços iniciais de RCR e desfibrilação receberam ADR (1,0 mg) ou AVP (40 U) intravenosamente. Caso a circulação espontânea não fosse restaurada, o tratamento continuava segundo as normatizações da *AHA* e do *European Resuscitation Council*. Vinte pacientes receberam ADR e 11 deles (55%) apresentaram RCE. Sete pacientes (35%) sobreviveram até a admissão hospitalar, quatro (20%) sobreviveram mais de 24 horas e três (15%) receberam alta hospitalar. Dos vinte pacientes no grupo da AVP, 16 (80%) apresentaram RCE, 14 (70%) sobreviveram até a admissão hospitalar, 12 (60%) sobreviveram mais de 24 horas ($p < 0,05$ comparado com o grupo da ADR) e 8 (40%) receberam alta hospitalar. A circulação espontânea, com o uso isolado das drogas estudadas, só pôde ser restaurada em 9 (22%) dos pacientes. Todos os outros necessitaram medidas ressuscitativas adicionais. A administração da AVP isolada esteve associada com RCE em um número maior de pacientes (7/20; 35%) do que com a administração de ADR isolada (2/20; 10%) ($p < 0,001$). Este ensaio mostrou uma tendência de maior sobrevivência com o uso da AVP comparado com o da ADR, mas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos só foram detectadas na sobrevivência de 24 horas e na RCE com a droga-estudo isolada.

MORRIS *et al.* (1997) realizaram um estudo clínico piloto, prospectivo, não-randomizado e aberto, utilizando a AVP durante a RCR. Dez pacientes apresentando-se em PCR receberam, inicialmente, manobras ressuscitativas de médicos emergencistas de acordo com as orientações da *ACLS-AHA*. Um cateter venoso central, para a administração de fluidos e drogas, e um cateter arterial femoral, para a mensuração da

PPCor (PAo - PAD, na fase de relaxamento das compressões torácicas), foram posicionados. Quando cada paciente foi considerado não-recuperável, 1,0 mg de ADR foi administrado e a PPCor mensurada por 5 minutos. A seguir, uma dose de AVP (1,0 U/kg) foi administrada e a mensuração da PPCor continuou por outros 5 minutos. A duração média da PCR-RCR (intervalo pré-hospitalar + intervalo hospitalar) foi de 39,6 +/- 16,5 minutos. Não houve melhora na PPCor após a administração da ADR. A administração da AVP resultou num aumento significativo da PPCor em quatro (40%) dos 10 pacientes. Os pacientes responsivos à AVP apresentaram um aumento médio na PPCor de 28,2 +/- 16,4 mmHg (faixa de 10,0 - 51,5 mmHg), com estes picos de aumento ocorrendo de 15 segundos a 4 minutos após a sua administração. O aumento dos níveis séricos de AVP, após a sua administração, não diferiram entre os pacientes responsivos e não-responsivos. Os autores concluíram que neste modelo de parada cardíaca prolongada, em humanos, pelo fato de 40% dos pacientes que receberam AVP terem apresentado aumento da PPCor, a investigação do uso precoce de AVP como uma alternativa terapêutica na PCR seria desejável.

Finalizando, de volta à discussão do presente trabalho, seria oportuno ressaltar que este, a exemplo de outras investigações realizadas anteriormente neste laboratório (ARAÚJO, 1992a; ARAÚJO, 1993; ARAÚJO, 1996; ARAÚJO, 1997), também apresenta importantes limitações: 1º) os animais utilizados foram cães mestiços (cães de rua), sendo impossível saber a idade exata e as condições prévias de saúde dos mesmos; 2º) o estudo foi aberto e, portanto, sujeito a viés; 3º) durante a RCR, que foi realizada de modo manual, apesar de as compressões torácicas terem sido aplicadas sempre pela mesma pessoa, obviamente não foi possível padronizar com exatidão a força aplicada ao tórax do animal, bem como a exata equalização dos tempos entre uma compressão e outra (se bem que o modelo manual de ressuscitação é o que mais simula a condição clínica, pois esta é a técnica normalmente empregada no dia-a-dia); e 4º) o experimento, além de uma PCR de longa duração (10 min), consistiu de um período observacional de curto prazo (apenas 20 min), tendo sido mensurada apenas a PPCor, parâmetro este que, apesar de ser considerado o principal indicador prognóstico de RCE, não implica

necessariamente na existência concomitante de fluxo sanguíneo satisfatório para outros órgãos vitais, além de não ser fator preditivo das taxas de sobrevivência, a longo prazo, em animais ou humanos submetidos à RCR (PARADIS *et al.*, 1990; WEIL & TANG, 1997).

Contudo, mesmo diante destas ponderações, nossos resultados comprovam a eficácia da AVP na RCR também neste modelo canino, estando de acordo com os recentes relatos da literatura acerca do papel da AVP como droga coadjuvante vasoconstritora em modelos suínos de PCR/RCR (LINDNER *et al.*, 1993a; LINDNER *et al.*, 1995b; STROHMENGER *et al.*, 1996a; STROHMENGER *et al.*, 1996b). Com base no estado atual de conhecimento sobre os mecanismos de fluxo sanguíneo anterógrado durante as manobras de compressão torácica externa (CHANDRA, 1993; WEIL & TANG, 1997), parece realmente bastante claro que apenas o adequado e precoce uso de potentes vasopressores arteriais seletivos poderiam melhorar a pobre eficácia hemodinâmica da RCR-TF, tal como corretamente observado e afirmado por Crile e Dolley há mais de 90 anos (CRILE & DOLLEY, 1906). Assim, considerando-se a possibilidade de que a ADR não seja superior ao placebo na RCR (WOODHOUSE *et al.*, 1995; HERLITZ *et al.*, 1995), tendo-se em vista os maus resultados obtidos recentemente em grandes estudos multicêntricos com o uso da ADR e da NOR, mesmo em “altas doses”, na RCR em humanos (STIELL *et al.*, 1992; BROWN *et al.*, 1992; CALLAHAN *et al.*, 1992; CHOUX *et al.*, 1995; ABRAMSON *et al.*, 1995; GUEUGNIAUD *et al.*, 1998), considerando-se a possibilidade de que “altas doses” de ADR na RCR possam até mesmo ser deletérias do ponto de vista neurológico (BEHRINGER *et al.*, 1998) e ponderando-se os resultados preliminares bastante animadores obtidos com o uso de vasopressores não-adrenérgicos em trabalhos experimentais (ARAÚJO *et al.*, 1990; ARAÚJO, 1992a; ARAÚJO, 1993; LINDNER *et al.*, 1993a; LINDNER *et al.*, 1995b; STROHMENGER *et al.*, 1996a; STROHMENGER *et al.*, 1996b; ARAÚJO, 1996; MULLIGAN *et al.*, 1997) e pequenos ensaios clínicos recentes (LINDNER *et al.*, 1996; LINDNER *et al.*, 1997; MORRIS *et al.*, 1997) acima de tudo, como sugerido por ARAÚJO (1996), existe uma imperiosa necessidade de se buscar um vasopressor

alternativo à ADR para uso na ressuscitação cardiorrespiratória e, a vasopressina, em uso isolado ou combinado com catecolaminas, parece ser um dos mais promissores fármacos com possibilidades de cumprir este objetivo na atualidade.

6. CONCLUSÃO //

A vasopressina, na dose de 0,8 U/kg de peso, mostrou-se altamente eficaz em aumentar a pressão de perfusão coronariana e as taxas de restauração de circulação espontânea, neste modelo canino de RCR da fibrilação ventricular prolongada. Sua eficácia foi semelhante às da angiotensina II (0,1mg/kg) e da noradrenalina (0,2mg/kg), observadas em trabalho anterior, utilizando-se o mesmo modelo de PCR-RCR, realizado neste laboratório. Por seus intensos efeitos na PPCor, a vasopressina merece estudos adicionais como uma droga altamente promissora no manuseio da RCR.

7. SUMMARY

Introduction. Experimental and clinical trials have shown that a coronary perfusion pressure (CorPP) greater than 20-30 mmHg is crucial for the restoration of spontaneous circulation (ROSC) during cardiopulmonary resuscitation (CPR). The objective of the present study was to evaluate the efficacy of arginine-vasopressine (AVP) in comparison with adrenaline (ADR), noradrenaline (NOR) and angiotensin II (AII) (previously studied), for increasing CorPP and ROSC, in a canine model of CPR from prolonged (10 min) ventricular fibrillation (VF). **Methodology.** Ten adult mongrel dogs, both sexes, weighing 14.3 ± 2.6 kg, sedated with fentanil-droperidol and anaesthetized with sodium thiopental (20 mg/kg), maintained in supine position, were intubated and ventilated with air (TV: 20 ml/kg; RR: 15/min - Harvard-Pump Animal Ventilator). Thoracic aorta pressure, right atrial pressure and the electrocardiogram were continuously recorded (Mingograf-804 - Siemens Elema). VF fibrillation was electrically induced by passing an electrical current (4V, 500 mA, 60 Hz) through a pacing wire positioned into the right ventricle cavity. Manual closed-chest CPR (1 air ventilation/5 chest compressions) was initiated 10 min later. At the end of the second min of CPR, the animals received, via a central IV line, AVP, 0.8 U/kg (group E). Defibrillation was attempted 2 min later (4th min CPR), with sequential DC shocks at 15 min intervals, until either a viable electrocardiographic rhythm was obtained or a maximum 6 DC shocks were delivered. They were compared to 40 animals previously studied by using the same experimental design, that were allocated into four equal groups, and received: saline (SAL), 10 ml (group A); ADR, 0.2 mg/kg (group B); NOR, 0.2 mg/kg (group C); AII, 0.1 mg/kg (group D). **Results.** CorPP (mmHg) measured at control time, pre-drug (2nd min CPR) and post-drug (4th min CPR) were, respectively: group A (SAL): 113.5 ± 21.3 ; 7.6 ± 9.8 and 11.2 ± 14.2 ; group B (ADR): 117.5 ± 18.9 ; 8.0 ± 6.2 and 14.0 ± 7.6 ; group C (NOR): 108.8 ± 19.7 ; 10.2 ± 4.7 and 27.0 ± 13.2 ; group D (AII): 109.9 ± 14.2 ; 6.4 ± 2.9 and 36.2 ± 9.9 ; and group E (AVP): 107.2 ± 13.1 ; 7.0 ± 2.5 and 40.2 ± 19.5 . Statistically significant differences in CorPP were found between groups D (AII) and E (AVP) in relation to groups A (SAL) and B (ADR), at the 4th min CPR ($p < 0.01$). ROSC was obtained in 1/10 animals of groups A (SAL) and B (ADR); in 7/10 animals of group C (NOR); and in 8/10 animals of groups D (AII) and E (AVP). Statistically significant

differences were found by comparing groups C, D and E with groups A and B ($p < 0.01$).

Conclusion. It was concluded that vasopressin (0.8U/kg) was highly effective for increasing CorPP and ROSC in this canine model of CPR from prolonged VF. It was as effective as angiotensin II (0.1mg/kg) and noradrenaline (0.2 mg/kg), when compared with previously studied animals. These data indicate the need of further investigations about the role of alternative vasopressor drugs to ADR in CPR, especially non adrenergic ones, like AII and AVP.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS //

- ABRAMSON, N.S.; SAFAR, P.; SUTTON-TYRREL, K.; CRAIG, M.T. -A randomized clinical trial of escalating doses of high dose epinephrine during resuscitation (abstract). **Crit. Care Med.**, 23: A - 178, 1995.
- ARAÚJO, I.E.M. - **Efeitos da angiotensina II na parada cardíaca induzida por fibrilação ventricular: estudo experimental.** Campinas, 1992a. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- ARAÚJO, I.E.M. - **Regulação autonômica central na parada cardiorrespiratória: estudo experimental.** Campinas, 1997. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- ARAÚJO, I.E.M.; ARAÚJO, S.; TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W. - Effects of angiotensin II on coronary perfusion pressure and resuscitation in fibrillatory arrest. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, 3 (supl.1):244, 1991. (abstracts, 492).
- ARAÚJO, S. - Ressuscitação cardiopulmonar. In: TERZI, R. & ARAÚJO, S. **Técnicas Básicas em UTI.** 2º ed. São Paulo. Manole, 1992b, p.307-348.
- ARAÚJO, S. - **Eficácia da epinefrina, norepinefrina e angiotensina II na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental na dissociação eletromecânica.** Campinas, 1993. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- ARAÚJO, S. - **Eficácia da epinefrina, norepinefrina e angiotensina II na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental na fibrilação ventricular.** Campinas, 1996. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.
- ARAÚJO, S.; ARAÚJO, I.E.M.; TERZI, R.G.G. - Comparison of epinephrine, norepinephrine and angiotensin II in CPR: experimental study in fibrillatory arrest. **Resuscitation**, 24:198, 1992. (Abstract, P070).

- ARAÚJO, S.; ARAÚJO, I.E.M.; TERZI, R.G.G. - Effects of angiotensin II, a non-adrenergic vasopressor drug, on coronary perfusion pressure and resuscitation in fibrillatory arrest. **In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE, 11, Brussels - Belgium, p.52, 1991 (Abstracts).**
- ARAÚJO, S.; GÓMEZ, M.I.; TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W. - Efficacy of epinephrine, norepinephrine and angiotensin II in CPR: experimental study in asphyxial arrest. **In: WORLD CONGRESS ON INTENSIVE & CRITICAL CARE MEDICINE, 5, Kyoto - Japan, 1989. Abstracts. World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine - Kyoto - Japan, 1989, p.131 (Abstract, FS-22-1).**
- ARAÚJO, S.; GÓMEZ, M.I.; TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W. - Efficacy of epinephrine, norepinephrine and angiotensin II in CPR: experimental study in asphyxial arrest. **In: AOCHI, O.; AMAHA, K.; TAKESHITA, H. (eds): Intensive and Critical Care Medicine. Amsterdam, Excerpta Medica, 1990. International Congress Series, 885, p.997 (Abstracts).**
- ARAÚJO, S.; GÓMEZ, M.I.; TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W.; SANTOS, A.D.; KUHN, J.M.; ROSSI NETO, J.M.; LEONARDI, L.S.; PAIVA, R.C.M. - Angiotensin II - The role of a non-adrenergic vasoconstrictor drug in CPR: effects on coronary perfusion pressure and resuscitation in dogs. **In: CONGRESO PANAMERICANO E IBÉRICO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA, 3, Caracas-Venezuela, 1987. Abstracts. Caracas, Sociedad Venezolana de Medicina Crítica - 1987,p.2. (Abstract,1).**
- ARGENZIANO, M.; CHOUDHRI, A .F.; OZ, M.C.; ROSE, E.A.; SMITH, C.R.; LANDRY, D.W. - A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. **Circulation, 96 [suppl II]:II-286-II-290, 1997.**

- BARTELSTONE, H.J. & NASMYTH, P.A. - Vasopressin potentiation of catecholamines actions in dog, rat, cat and rat aortic strip. **Am. J. Physiol.**, **208**:754-762, 1965.
- BEHRINGER, W.; KITTLER, H.; STERZ, F.; DOMANOVITS, H.; SCHOERKHUBER, W.; HOLZER, M.; MÜLLNER, M.; LAGGNER, A. N. - Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome. **Ann. Intern. Med.**, **129**:450-456, 1998.
- BELLAMY, R.F.; De GUZMAN, L.R.; PEDERSEN, D.C.- Coronary blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. **Circulation**, **69**: 174-180, 1984.
- BÍBLIA SAGRADA, 2 REIS 3: 32-35.
- BLESKE, B.E. & BILLI, J.E. - Comparison of adrenergic agonist for the treatment of ventricular fibrillation and pulseless electrical activity. **Resuscitation**, **28**: 239-251, 1994.
- BOCZAR, M. E.; HOWARD, M. A.; RIVERS, E. D.; MARTIN, G. B.; HORST, H. M.; LIWANDOWSKI, C.; TOMLANOVICH, M. C.; NOWAK, R. M. - A technique revisited: hemodynamic comparison of closed and open chest cardiac massage during human cardiopulmonary resuscitation. **Crit. Care Med.**, **23**: 498-503, 1995.
- BRAUN-MENENDEZ, E.; FASCIOLO, J.C.; LELOIR, L.F.; MUÑOZ, J.M. - The substance causing renal hypertension. **J. Physiol.**, **98**: 283-298, 1940.
- BRILLMAN, J.A.; SANDERS, A.B.; OTTO, C.W.; FAHMY, H.; BRAGG, S.; EWY, G.A. - Outcome of resuscitation from fibrillatory arrest using epinephrine and phenylephrine in dogs. **Crit. Care. Med.**, **13**: 912-913, 1985.
- BROWN, C.G.; MARTIN, D.R.; PEPE, P.E.; STUEVEN, H.; CUMMINS, R.O.; GONZALEZ, E.; JASTREMSKI, M. - A comparison of standart-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. **N. Engl. J. Med.**, **327**: 1051-1055, 1992.

- BROWN, C.G. & WERMAN, H.A. - Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. **Resuscitation**, **19**: 1-16, 1990.
- CALLAHAM, M.; MADSEN, C.D.; BARTON, C.W.; SAUNDERS, C.E.; POINTER, J. - A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. **JAMA**, **268**: 2667-2672, 1992.
- CARPENTER, T.C. & STENMARK, K.R. - High-dose epinephrine is not superior to standard-dose epinephrine in pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest. **Pediatrics**, **99**:403-408, 1997.
- CHANDRA, N.; WEISFELDT, M.L.; TSITLIK, J.; VAGHAIWALLA, F.; SNYDER, L.D.; HOFFECKER, M.; RUDIKOFF, M.T. - Augmentation of carotid flow during cardiopulmonary resuscitation by ventilation at high airway pressure simultaneous with chest compression. **Am. J. Cardiol.**, **48**: 1053-1063, 1981.
- CHANDRA, N.C.- Mechanisms of blood flow during CPR. **Ann. Emerg. Med.**, **22(pt.2)**: 281-288, 1993.
- CHANDRASHEKAR, Y.; ANAND, I.; GOLDSMITH, S. - Arginine vasopressin V1-A receptor mediates positive inotropic effects in normal isolated rat cardiac myocytes. **Circulation**, **90(suppl I)**:I-174, 1994.
- CHOUX, C.; GUEUGNIAUD, P.Y.; BARBIEUX, A ; PHAM, E.; LAE, C.; DUBIEN, P.Y.; PETIT, P. - Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. **Resuscitation**, **29**: 3-9, 1995.
- CHUGG, S.S.; LURIE, K.G.; LINDNER, K.H. - Pressor with promise. Using vasopressin in cardiopulmonary arrest. **Circulation**, **96**:2453-2454, 1997.
- COCHRANE, J.P.S.; FORSLING, M.L.; GOW, N.M.; LE QUESNE, L.P. - Arginine vasopressin release following surgical operations. **Br. J. Surg.**, **68**:209-213, 1981.

- CONOVER, W.J. - **Practical Nonparametric Statistics**. John Wiley & Sons Inc., New York, 1971.
- COWLEY Jr, A.W. - Vasopressin and blood pressure regulation. **Clin. Physiol. Biochem.**, **06**: 150-162, 1988.
- COWLEY Jr, A.W.; MONOS, E.; GUYTON, A.C. - Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. **Circ. Res.**, **34**:505-514, 1974.
- 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.
- CRILEY, J.M.; BLAUFUSS, A.H.; KISSEL, G.L. - Cough-induced cardiac compression: self-induced form of cardiopulmonary resuscitation. **JAMA**, **236**:1246-1250, 1976.
- CUMMINS, R.O. & GRAVES, J.R. Clinical results of standard CPR: prehospital and in-hospital. *In*: KAYE, W. & BIRCHER, N.G. **Cardiopulmonary Resuscitation**. Churchill Livingstone, New York, 1989, p. 87-102.
- DERAD, I.; PAUSCHINGER, P.; BORN, J. - Norepinephrine amplifies effects of vasopressin on the isolated rat heart. **Regul. Pept.**, **39**: 35-41, 1992.
- DESHMUKH, H.G.; WEIL, M.H.; GUDIPATI, C.V.; TREVINO, P.; BISERA, J.; RACKOW, E.C.- Mechanism of blood flow generated by precordial compression during CPR: I. Studies on closed-chest precordial compression. **Chest**, **95**: 1092-1099, 1989.
- 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.
- EBERT, T.J.; COWLEY Jr, A.W.; SKELTON, M. - Vasopressin reduces cardiac function and augments cardiopulmonary baroreflex resistance increases in man. **J. Clin. Invest.**, **77**:1136-1142, 1986.

- EICHINGER, M.R. & WALKER, B.R. - Enhanced pulmonary arterial dilatation to arginine vasopressin in the chronically hypoxic rat. **Am. J. Physiol.**, **267**:H2413-H2429, 1994.
- EINSENBERG, M.S.; COPASS, M.K.; HALLSTROM, A.P.; BLAKE, B; BERGNER, L.; SHORT, F.A .; COBB, L.A . - Treatment of out-of-hospital cardiac arrests with rapid defibrillation by emergency medical technicians. **N. Engl. J. Med.**, **302**: 1379-1383, 1980.
- ELAM, J.O.; BROWN, E.S.; ELDER, J.D. - Artificial respiration by mouth-to-mask method; a study of the respiratory gas exchange of paralysed patient ventilated by operator's expired air. **N. Engl. J. Med.**, **250**:749-754, 1954.
- ÉVORA, P.R.B.; PEARSON, P.J.; SCHAFF, H.V. - Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation in the pulmonary artery: V1-receptor-mediated production of nitric oxide. **Chest**, **103**:1241-1245, 1993.
- FEREZ, D.; AMARAL, J.L.G.; JOAQUIM, E.H.G.- Reanimação cardiorrespiratória e cerebral. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, **8**:118-129, 1996.
- FISHER, J.; VAGHAIWALLA, F; TSITLIK, J.; LEVIN, H., BRINKER, J.; WEISFELDT, M.; YIN, F.- Determinants and clinical significance of jugular venous valve competence. **Circulation**, **65**: 188-196, 1982.
- GASKILL III, H.V.; SIRINEK, K.R.; LEVINE, B.A. - Hemodynamic effects of vasopressin. Can large doses be safely given? **Arch. Surg.**, **118**:434-437, 1983.
- GIMSON, A .E.; WESTABY, D.; HEGARTY, J.; WATSON, A.; WILLIAMS, R. - A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. **Hepatology**, **6**:410-413, 1986.
- GORDON, A.S.; FRYE, C.W.; GITTELSON, L.; SADOVE, M.S.; BEATTLE, E.J. - Mouth-to-mouth versus manual artificial respiration for children and adults. **JAMA**, **167**:320-328, 1958.

- GUC, M.O.; FURMAN, B.L.; PARRAT, J.R. - Modification of alfa-adrenoceptor mediated pressor responses by N^G-nitro-L-arginine methyl ester and vasopressin in endotoxin-treated pithed rats. **Eur. J. Pharmacol.**, **224**:63-69, 1992.
- GUEUGNIAUD, P.-Y.; MOLS, P.; GOLDSTEIN, P.; PHAM, E.; DUBIEN, P.-Y.; DEWEERDT, C.; VERGNION, M.; PETIT, P.; CARLI, P.- A comparison of repeated high doses and repeated standard doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. **N. Engl. J. Med.**, **339**: 1591-1601, 1998.
- 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.
- GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND EMERGENCY CARDIAC CARE (ECC). **JAMA**, **268**: 2172-2250, 1992.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - **Textbook of Medical Physiology**. 9^a ed. Philadelphia, Saunders, 1996, 1148p.
- HANASHIRO, P.K. & WILSON, J.R. - Cardiopulmonary resuscitation - a current perspective. **Med. Clin. N. Am.**, **70**:729-747, 1986.
- HAYES, P. & BOUCHIER, I.A. - Drug therapy of portal hypertension and oesophageal varices. **Brit. J. Hosp. Med.**, **32**:39-42, 1984.
- HERLITZ, J.; EKSTROM, L.; WENNERBLUM, B.; AKELSSON, A. ; BANG, A. ; HOLMBERG, S. - Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? **Resuscitation**, **29**:195-201, 1995.
- HERMRECK, A.S. - The history of cardiopulmonary resuscitation. **Am. J. Surg.**, **156**:430-436, 1988.
- HOEKSTRA, J.W.; VAN LIGTEN, P.; NEUMAR, R.; WERMAN, H.A.; ANDERSON, J.; BROWN, C.G. - Effect of high-dose norepinephrine versus epinephrine on cerebral and myocardial blood flow during CPR. **Resuscitation**, **19**: 227-240, 1990.

- HOFBAUER, K.G.; STUDER, W.; MAH, S.C.; MICHEL, J.B.; WOOD, J.M.; STALDER, R. - The significance of vasopressin as a pressor agent. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 6 (suppl 2): S429-S438, 1984.
- HOFFMAN, B.B. & LEFKOWITZ, R.J. - Catecholamines, sympathomimetics drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. - **Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 9^{ed.}, New York, Mc Graw - Hill, 1996, p.199-248.
- HOLMES, H.R.; BABBS, C.F.; VOORHEES, W.D.; TACKER, W.A.; DE GARAVALLA, B. - Influence of adrenergic drugs upon vital organ perfusion during CPR. **Crit. Care Med.**, 8: 135-140, 1980.
- HUYGHENS, L.P.; CALLE, P.A.; MOERMAN, E.J.; BUYLAERT, W.A.; BOGAERT, M.G. - Plasma norepinephrine concentrations during resuscitation in the dog. **Am. J. Emerg. Med.**, 9:426-431, 1991.
- HYMAN, A.S. - Resuscitation of the stopped heart by intracardiac therapy. **Arch. Intern. Med.**, 46:553-568, 1930.
- IWAI, A.; SAKANO, T.; UENISHI, M.; SUGIMOTO, H.; YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, T. - Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. **Transplantation**, 48:613-617, 1989.
- JACKSON, E.K. - Vasopressin and others agents affecting the renal conservation of water. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. - **Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 9^{ed.} New York, Mc Graw - Hill, 1996, p. 715-731.

- JACKSON, E.K. & GARRISON, J.C. - Renin and angiotensin. **In:** HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. - **Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 9^{ed}. New York, McGraw - Hill, 1996, p.199-248.
- JOYCE, S.M.; BARSAN, W.G.; DOAN, L.A. - Use of phenylephrine in resuscitation from asphyxial arrest. **Ann. Emerg. Med.**, **12**: 418-421, 1983.
- JUDE, J.R.; NEUMASTER, T.; KFOURI, E. - Vasopressor cardiotonic drug in cardiac resuscitation. **Acta Anesth. Scand.**, **29**: 147-163, 1968.
- KARMAZYN, M.; MANKU, M.S.; HORROBIN, D.F. - Changes of vascular reactivity induced by low vasopressin concentrations: interactions with cortisol and lithium and possible involvement of prostaglandins. **Endocrinology**, **102**:1230-1236, 1978.
- KAY, J.H. - The treatment of cardiac arrest. An experimental study. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **94**:682-690, 1952.
- KELLY, C.M. & PONZILLO, J.J. - Vasopressin use in cardiopulmonary resuscitation. **Ann. Pharmacother.**, **31**:1523-1525, 1997.
- KERN, K.B.; LANCASTER, L.; GOLDMAN, S.; EWY, G.A. - The effect of coronary artery lesions on the relationship between coronary perfusion pressure and myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Am. Heart J.**, **120**: 324-333, 1990.
- KOEHLER, R.C.; CHANDRA, N.; GUERCI, A.D.; TSITLIK, J.; TRAYSTMAN, R.J.; ROGERS, M.C.; WEISFELDT, M.L.- Augmentation of cerebral perfusion by simultaneous chest compression and lung inflation with abdominal binding after cardiac arrest in dogs. **Circulation**, **67**: 266-275, 1983.
- KOUWENHOVEN, W.B.; JUDE, J.R.; KNICKERBOCKER, G.G. - Closed chest cardiac massage. **JAMA**, **173**: 1064-1067, 1960.

- LANDRY, D.W.; LEVIN, H.R.; GALLANT, E.M.; ASHTON Jr, R.C.; SEO, S.; D'ALESSANDRO, D.; OZ, M.C.; OLIVER, J.A. - Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation in septic shock. **Circulation**, **95**:1122 - 1125, 1997a.
- LANDRY, D.W.; LEVIN, H.R.; GALLANT, E.M.; SEO, S.; D'ALESSANDRO, D.; OZ, M.C.; OLIVER, J.A. - Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. **Crit. Care Med.**, **25**:1279-1282, 1997b.
- LANE, J.C. - Ressuscitação cardiopulmonar. I - Respiração boca-a-boca. **Rev. Paul. Med.**, **63**:256-262, 1963a.
- LANE, J.C. - Ressuscitação cardiopulmonar. II- Massagem cardíaca externa. **Rev. Paul. Med.**, **63**:316-329, 1963b.
- LANE, J.C. - **Manual de reanimação cardiorrespiratória**. Fundo editorial BYK, 1987.
- LANE, J.C. - Morte súbita - visão global. **In**: LANE, J.C. & ALBARRAN-SOTELO, R. - **Reanimação cardiorrespiratória cerebral**. MEDSI, Rio de Janeiro, 1993, pp. 15-41.
- LANE, J.C. & ALBARRAN-SOTELO, R. - **Reanimação cardiorrespiratória cerebral**. MEDSI, Rio de Janeiro, 1993, 478p.
- LANE, J.C.; FRAZZATO Jr, C.; GERONYMO, W.; ZYNGER, A. ; BOLIGER, S. - Tratamento da parada cardíaca em fibrilação ventricular sem abertura do tórax. **Rev. Paul. Med.**, **68**:99-106, 1966.
- 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.
- LINDNER, K.H. & AHNEFELD, F.W. Sympathomimetic amines in cardiopulmonary resuscitation. **Intensive & Critical Care Digest**, **10**:33-36, 1991.

- LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W., GRÜNERT, A. - Epinephrine versus norepinephrine in pre-hospital ventricular fibrillation. **Am. J. Cardiol.**, **67**: 427-428, 1991.
- LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W., SCHUERMANN, W.; BOWDLER, I.M. - Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on myocardial oxygen delivery and consumption. **Chest**, **97**: 1458-1462, 1990.
- LINDNER, K.H.; BRINKMANN, A.; PFENNINGER, E.G.; LURIE, K.G.; GOERTZ, A.; LINDNER, I.M. - Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. **Anesth. Analg.**, **77**:427-435, 1993a.
- LINDNER, K.H.; DIRKS, B.; STROHMENGER, H.U.; PRENGEL, A.W.; LINDNER I.M.; LURIE, K.G. - Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. **Lancet**, **349**: 535-537, 1997.
- LINDNER, K. H.; HAAK, T., KELLER, A ; BOTHNER, U.; LURIE, K. G. - Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. **Heart**, **75**:145-150, 1996.
- LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; BRINKMANN, A.; STROHMENGER, H.U.; LINDNER I.M.; LURIE, K.G. - Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. **Ann. Intern. Med.**, **124**:1061-1064, 1996.
- LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; LINDNER, I.M.- Effects of angiotensin II on myocardial blood flow and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. **Anesth. Analg.**, **76**: 485-492, 1993b.
- LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; LINDNER, I.M. - Angiotensin II augments reflex activity of the sympathetic nervous system during cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Circulation**, **92**:1020-1025, 1995a.

- LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; LINDNER, I.M.; STROHMENGER, H.U.; GEORGIEFF, M.; LURIE, K.G. - Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Circulation**, 91:215-221, 1995b.
- LINDNER, K.H.; STROHMENGER, H.U.; ENSINGER, H.; HETZEL, W.D.; AHNEFELD, F.W.; GEORGIEFF, M. - Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. **Anesthesiology**, 77:662-668, 1992.
- LITTLE, C.M. - Vasopressor therapy during cardiac arrest. B. Nonadrenergic vasopressors. In: PARADIS, N.A.; HALPERIN, H.R.; NOWAK, R.M. (EDS). **Cardiac arrest. The science and practice of resuscitation medicine**. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, p. 523-527.
- LITTLE, C.M. & BROWN, C.G. - Angiotensin II improves myocardial blood flow in cardiac arrest. **Resuscitation**, 26:203-210, 1993.
- LITTLE, C.M.; HOBSON, J.L.; BROWN, C.G. - Angiotensin II effects in a swine model of cardiac arrest. **Ann. Emerg. Med.**, 22:244-247, 1993.
- LIVESAY, J.J.; FOLLETTE, D.M.; FEY, K.H.; NELSON, R.L.; DeLAND, E.C.; BARNARD, J.; BUCKBERG, G.D. - Optimizing myocardial supply/demand balance with alpha-adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. **J. Thorac. Cardiovas. Surg.**, 76:244-251, 1978.
- MA, M.H.M.; HWANG, J.J.; LAI, L.P.; WANG, S.M.; HUANG, G.T.; SHYU, K.G.; KO, Y.L.; LIN, J.L.; CHEN, W.J.; HSU, K.L.; CHEN, J.J.; KUAN, P.; TSENG, Y.Z.; LIEN, W.P. - Transesophageal echocardiographic assessment of mitral valve position and pulmonary venous flow during cardiopulmonary resuscitation in humans. **Circulation**, 92:854-861, 1995.
- MacKENZIE, G.L.; TAYLOR, S.H.; McDONALD, A.H.; DONALD, K.W. - Hemodynamic effects of external cardiac compression. **Lancet**, 1: 1342-1345, 1964.

- MEDINA, P.; ACUÑA, A.; MARTÍNEZ-LEÓN, J.B.; OTERO, E.; VILA, J.M.; ALDASORO, M.; LLUCH, S. - Arginine vasopressin enhances sympathetic constriction through the V1 vasopressin receptor in human saphenous vein. **Circulation**, 97:865-870, 1998.
- MEDINA, P.; NOGUERA, I.; ALDASORO, M.; VILA, J.M.; FLOR, B.; LLUCH, S. - Enhancement by vasopressin of adrenergic responses in human mesenteric arteries. **Am. J. Physiol.**, 272:H1087-H1093, 1997.
- MELVILLE, R.J.; FORSLING, M.L.; FRIZIS, H.I.; LeQUESNE, L.P. - Stimulus for vasopressin release during elective intra-abdominal operations. **Br. J. Surg.**, 72:979-982, 1985.
- MICHAEL, J.R.; GUERCI, A.D.; KOEHLER, R.C.; SHI, A .Y.; TSITLIK, J.; CHANDRA, N.; NIEDERMEYER, E.; ROGERS, M.C.; TRAYSTMAN, R.J.; WEISFELDT, M. - Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. **Circulation**, 69: 822-835, 1984.
- MÖHRING, J.; GLÄNZER, K.; MACIEL Jr, J.A.; DÜSING, R.; KRAMER, H.J.; ARBOGAST, R.; KOCH-WESER, J. - Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, 2:367-376, 1980.
- MORRIS, D.C.; DEREZYK, B.E.; GRZYBOWSKI, M.; MARTIN, G.B.; RIVERS, P.E.; WORTSMAN, J.; AMICO, J. A . Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. **Acad. Emerg. Med.**, 4:878-883, 1997.
- MULLIGAN, K.A.; McKNITE, S.H.; LINDNER, K.H.; LINDSTRON, P.J.; DETLOFF, B.; LURIE, K.G. - Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. **Resuscitation**, 35: 265-271, 1997.

- MYERS, P.R.; BANITT, P.F.; GUERRA Jr., R.; HARRISON, D.G. - Characteristics of canine coronary resistance arteries: importance of endothelium. **Am. J. Physiol.**, **257** (2 pt 2):H603-H610, 1989.
- NIEMANN, J.T.; CRILEY, J.M., ROSBOROUGH, J.P.; NISKANEN, R.A., ALFERNESS, C. - Predictive indices of successful cardiac resuscitation after prolonged arrest and experimental cardiopulmonary resuscitation. **Ann. Emerg. Med.**, **14**: 521-528, 1985.
- ORNATO, J.P. - Use of adrenergic agonists during CPR. **Ann. Emerg. Med.**, **22**(pt2): 411-416, 1993.
- 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.
- OTTO, C.W.; YAKAITIS, R.W.; REDDING, J.S.; BLITT, C.D. - Comparison of dopamine, dobutamine and epinephrine in CPR. **Crit. Care Med.**, **9**: 366-368, 1981.
- PAGE, I.H. & HELMER, O.H. - Crystalline pressor substance (Angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. **J. Exp. Med.**, **71**: 29-42, 1940.
- PANTELY, G.A. ; LADLEY, H.D.; ANSELONE, C.G.; BRISTOW, J.D.; Vasopressin-induced coronary constriction at low perfusion pressures. **Cardiovasc. Res.**, **19** :433-441, 1985.
- PARADIS, N.A. & KOSCOVE, E.M. - Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. **Ann. Emerg. Med.**, **18**:1288-1301, 1990.
- PARADIS, N.A ; MARTIN, G.B.; RIVERS, E.P.; GOETTING, M.G.; APPLETON, T.J.; FEINGOLD, M.; NOWAK, R.M. - Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. **JAMA**, **263**: 1106-1113, 1990.

- PARADIS, N.A. ; ROSE, M.I.; GARG, V. - The effect of global ischemia and reperfusion on the plasma levels of vasoactive peptides. The neuroendocrine response to cardiac arrest and resuscitation. **Resuscitation**, **26**:261-269,1993.
- PATRICK, W.D.; FREEDMAN, J.; McEWEN, T.; LIGHT, B.R.; LUDWIG, L.; ROBERTS, D. - A randomized, double-blind comparison of methoxamine and epinephrine in human cardiopulmonary arrest. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **152**:519-523, 1995.
- PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. - Epinephrine in cardiac resuscitation. **Am. Heart J.**, **66**: 210-214, 1963a.
- PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. - Influence of peripheral vascular tone on cardiac resuscitation. **Anesth. & Analg.**, **44**: 746-752, 1965.
- PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. - The role of epinephrine in cardiac resuscitation. **Anesth. & Analg.**, **42**: 599-606, 1963b.
- PRENGEL, A .W.; LINDNER, K.H.; ENSINGER, H.; GRÜNERT, A . - Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. **Crit. Care Med.**, **20**:609-614,1992.
- PRENGEL, A.W.; LINDNER, K.H.; KELLER, A.; LURIE, K.G. - Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine versus vasopressin. **Crit. Care Med.**, **24**:2014-2019, 1996.
- PRENGEL, A.W.; LINDNER, K.H.; WENZEL, V.; TUGTEKIN, I.; ANHÄUPL, T. - Splanchnic and renal blood flow after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. **Resuscitation**, **38**:19-24, 1998.
- RAESSLER, K.L.; KERN, K.B.; SANDERS, A.B.; TACKER, W.A., EWY, G.A.- Aortic and right atrial systolic pressures during cardiopulmonary resuscitation: a potencial indicator of the mechanism of blood flow. **Am. Heart J.**, **115**: 1021-1029, 1988.

- REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. - Resuscitation from asphyxia. **JAMA**, **182**: 163-166, 1962.
- REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. - Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. **Anesthesiology**, **24**: 203-207, 1963.
- REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. - Resuscitation from ventricular fibrillation - drug therapy. **JAMA**, **203**: 255 - 260, 1968.
- REDDING, J.S.; HAYNES, R.H.; THOMAS, J.D. - Drug therapy in resuscitation from electromechanical dissociation. **Crit. Care. Med.**, **11**: 681-684, 1983.
- REID, I. A . Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. **Circulation**, **95**:1108-1110, 1997.
- REID, L.C.; STEPHENSON Jr, H.E.; HINTON, J.W. - Cardiac arrest. **Arch. Surg.**, **64**:409-420, 1952.
- ROBERTSON, C.; STEEN, P.; ADGEY, J; BOSSAERT, L.; CARLI, P.; CHAMBERLAIN, D.; DICK, W.; EKSTROM, L.; HAPNES, S.A .; HOLMBERG, S.; JUCHEMS, R.; KETTE, F.; KOSTER, R.; de LATORRE, F.J.; LINDNER, K.H.; PERALES, N. - The 1998 European Resuscitation Council guidelines for adult advanced life support. **Resuscitation**, **37**:81-90, 1998.
- ROBINSON, L.A.; BROWN, C.G.; JENKINS, J.; LIGTEN, P.F.V.; WERMAN, H.; ASHTON, J.; HAMLIN, R.L. - The effect of norepinephrine versus epinephrine on myocardial hemodynamics during CPR. **Ann. Emerg. Med.**, **18**: 336-340, 1989.
- ROSENTHAL, R.E. - Cardiopulmonary resuscitation - hystorical and future perspectives. **Postgrad. Med.**, **81**:90-103, 1987.
- ROTHWELL-JACKSON, R.L. - The adjuvant use of pressor amines during cardiac massage. **Brit. J. Surg.**, **55**: 545-550, 1968.

- RUBERTSSON, S.; GRENVIK, A.; WIKLUND, L. - Blood flow and perfusion pressure during open chest versus closed chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Crit. Care Med.**, **23**: 715-725, 1995.
- RUBERTSSON, S.; GRENVIK, A.; ZEMGULIS, V.; WIKLUND, L. - Systemic perfusion pressure and blood flow before and after administration of epinephrine during experimental cardiopulmonary resuscitation. **Crit. Care Med.**, **23**: 1984-1996, 1995.
- RUDIKOFF, M.T.; MAUGHAN, W.L.; EFRON, M.; FREUND, P.; WEISFELDT, M.L. - Mechanism of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. **Circulation**, **61**: 345-352, 1980.
- RUSS, R.D. & WALKER, B.R. - Role of nitric oxide in vasopressinergic pulmonary vasodilation. **Am. J. Physiol.**, **263**:H743-H747, 1992.
- SAFAR, P. - Ventilatory efficacy of mouth-to-mouth artificial respiration. Airway obstruction during normal and mouth-to-mouth artificial respiration. **JAMA**, **167**:335-341, 1958.
- SAFAR, P. - Fisiologia da morte e ressuscitação. In: LANE, J.C. - **Reanimação**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1981, pp. 6-36.
- SANDERS, A.B.; MEISLIN, H.W.; EWY, G.A. - The physiology of cardiopulmonary resuscitation - an update. **JAMA**, **252**: 3283-3286, 1984.
- SCHRIER, R.W.; BERL, T.; ANDERSON, R.J. - Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. **Am. J. Physiol.**, **236**:F321-332, 1979.
- SCHWARTZ, A. J. & CAMPBELL, F. W. - Reanimação cardiorrespiratória. In: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. (eds). **Tratado de anestesiologia clínica**. São Paulo, Manole, 1993, p. 1791-1839.
- SCHWEITZER, E.J.; KERR, J.C.; SWAN, K.G. - Clinical use of vasopressin in the management of bleeding esophageal varices. **Am. Surg.**, **48**:558-562, 1982.

- SILFVAST, T.; SAARNIVAARA, L.; KINNUNEN, A.; EROSUO, J.; NICK, L.; PESONEN, P.; LUOMANMÄKI, K. - Comparison of adrenaline and phenylephrine in out-of hospital CPR. **Acta Anesth. Scand.**, **29**: 610-613, 1985.
- SMETANA, J.; RACENBERG, E.; JUNA, S. - Resuscitation of the heart: experimental studies and clinical experience. **Rev. Czech. Med.**, **7**: 65-86, 1981.
- STEPHENSON Jr., H.E.; REID, L.C.; HINTON, J.W. - Some common denominators in 1200 cases of cardiac arrest. **Ann. Surg.**, **137**:731-744, 1953.
- STIELL, I.G.; HEBERT, P.C.; WEITZMAN, B.N.; WELLS, G.; RAMAN, S.; STARK, R.M.; HIGGINSON, L.A.J.; AHUJA, J.; DICKINSON, G.E. - High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. **N. Engl. J. Med.**, **327**: 1045-1050, 1992.
- STROHMENGER, H.U.; LINDNER, K.H.; KELLER, A.; LINDNER, I.M.; PFENNINGER, E.; BOTHNER, U. - Effects of graded doses of vasopressin on median fibrillation frequency in a porcine model of cardiopulmonary resuscitation: results of a prospective, randomized, controlled trial. **Crit. Care Med.**, **24**: 1360-1365, 1996a.
- STROHMENGER, H.U.; LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; BOTHNER, U.; LURIE, K.G. - Effects of epinephrine and vasopressin on median fibrillation frequency and defibrillation success in a porcine model of cardiopulmonary resuscitation. **Resuscitation**, **31**: 65-73, 1996b.
- STULTS, K.R.; BROWN, D.D.; SCHUG, V.L.; BEAN, J.A. - Prehospital defibrillation performed by emergency medical technicians in rural communities. **N. Engl. J. Med.**, **310**: 219-233, 1984.
- SUZUKI, Y.; SATOH, S.; OYAMA, H.; TAKAYASU, M.; SHIBUYA, M. - Regional differences in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo. **Stroke**, **24**:1049-1054, 1993.

- SUZUKI, Y.; SATOH, S.; OYAMA, H.; TAKAYASU, M.; SHIBUYA, M.; SUGITA, K. - Vasopressin mediated vasodilation of cerebral arteries. **J. Auton. Nerv. System.**, **49**: S129-S132, 1994.
- THIBONIER, M. - Vasopressin agonists and antagonists. **Horm. Res.**, **34**:124-128, 1990.
- THIBONIER, M.; BAYER, A. L.; LENG, Z. - Cytoplasmic and nuclear signaling pathways of V1-vascular vasopressin receptors. **Regul. Pept.**, **45**:79-84, 1993.
- TIMERMAN, A. & FEHER, J. - **Manual de ressuscitação cardiopulmonar**. Sarvier, São Paulo, 1979, 143p.
- VALLOTON, M.B. - At the cutting edge: the multiple faces of the vasopressin receptors. **Mol. Cel. Endocrinol.**, **78**:C73-C76, 1991.
- VARON, J.; MARIK, P.E.; FROMM Jr, R.E. - Cardiopulmonary resuscitation: a review for clinicians. **Resuscitation**, **36**:133-145, 1998.
- von PLANTA, M. & TRILLÒ, G. Closed chest compression: a review of mechanisms and alternatives. **Resuscitation**, **27**: 107-115, 1994.
- WEALE, F.E. & ROTHWELL-JACKSON, R.L. - The efficiency of cardiac massage. **Lancet**, **1**: 990-992, 1962.
- WEIL, M.H. & TANG, W.- Cardiopulmonary resuscitation: a promise as yet largely unfulfilled. **Disease-a-Month**, **43**: 431-501, 1997.
- WENZEL, V.; LINDNER, K.H.; AUGENSTEIN, S., PRENGEL, A.W.; STROHMENGER, H.U. - Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Stroke**, **29**:1462-1468, 1998.

- WENZEL, V.; LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; LURIE, K.G.; STROMMINGER, H.U. - Endobronchial vasopressin improves survival during cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Anesthesiology**, **86**:1375-1381, 1997.
- WIGGIN, S.C.; SAUNDERS, P.; SMALL, G.A. - Resuscitation. **N. Engl. J. Med.**, **241**:370-378, 1949.
- WOLFE, J.A.; MAIER, G.W.; NEWTON, J.R.; GLOWER, D.D.; TYSON, G.S.; SPRATT, J.A.; RANKIN, J.S.; OLSEN, C.O. - Physiologic determinants of coronary blood flow during external cardiac massage. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **95**: 523-532, 1988.
- WOODHOUSE, S.P.; COX, S.; BOYD, P.; CASE, C.; WEBER, M. - High-dose and standard dose adrenaline do not alter survival compared with placebo in cardiac arrest. **Resuscitation**, **30**:243-249, 1995.
- WOODS, W.G.A.; FORSLING, M.L.; LeQUESNE, L.P. - Plasma arginine vasopressin levels and arterial pressure during open heart surgery. **Br. J. Surg.**, **76**:29-32, 1989.
- WU, W.H.; ZBUZEK, V.K.; BELLEVUE, C. - Vasopressin release during cardiac operation. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **79**:83-90, 1980.
- 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.
- YIN, F.C.P.; COHEN, J.M.; TSITLIK, J.; ZOLA, B.; WEISFELDT, M.L. - Role of carotid artery resistance to collapse during high intrathoracic pressure CPR. **Am. J. Physiol.**, **243**: H259-H267, 1982.
- YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, H.; UENISHI, M.; SAKAMOTO, T.; SADAMITSU, D.; SAKANO, T.; SUGIMOTO, T. - Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. **Neurosurgery**, **18**:565-567, 1986.

ANEXOS 

Tabela 7 : Características basais dos animais do grupo E (AVP) no período controle, antes da indução da PCR.

Cães	Sexo	Peso (kg)	T (°C)	FC (bpm)	PAo (mmHg)			PAD (mmHg)			PPCor (mmHg)
					S	D	M	S	D	M	
1	F	11	37	180	130	108	--	--	--	0	108
2	M	16	37	160	130	104	--	--	--	0	104
3	M	16	37	180	150	120	--	--	--	2	118
4	F	11,5	37	200	160	130	--	--	--	0	130
5	F	18	37,5	180	120	100	--	--	--	0	100
6	F	18	38	150	128	104	--	--	--	-2	106
7	M	11,2	36	150	104	80	--	--	--	-2	82
8	M	13	36,9	175	120	100	--	--	--	-2	102
9	F	14	35,5	120	120	100	--	--	--	-2	102
10	F	13,8	38,5	190	150	120	--	--	--	0	120

Tabela 8 : Parâmetros hemodinâmicos dos animais do grupo E (AVP) ao final da FV (10 min), antes do início das manobras de RCR-TF.

Cães	PAo (mmHg)			PAD (mmHg)			PPCor (mmHg)
	S	D	M	S	D	M	
1	--	--	8	--	--	8	0
2	--	--	8	--	--	8	0
3	--	--	8	--	--	8	0
4	--	--	10	--	--	10	0
5	--	--	8	--	--	8	0
6	--	--	6	--	--	6	0
7	--	--	4	--	--	4	0
8	--	--	8	--	--	8	0
9	--	--	6	--	--	6	0
10	--	--	8	--	--	8	0

Tabela 9 : Parâmetros hemodinâmicos dos animais do grupo E (AVP) ao final do 2º min das manobras de RCR-TF, logo antes da administração da droga .

Cães	PAo (mmHg)			PAD (mmHg)			PPCor (mmHg)
	S	D	M	S	D	M	
1	70	16	--	140	8	--	8
2	68	16	--	72	8	--	8
3	60	16	--	60	8	--	8
4	70	20	--	80	12	--	8
5	80	12	--	120	6	--	6
6	60	8	--	120	4	--	4
7	60	12	--	100	4	--	8
8	70	12	--	110	8	--	4
9	60	12	--	100	8	--	4
10	80	20	--	130	8	--	12

Tabela 10: Parâmetros hemodinâmicos dos animais do grupo E (AVP) ao final do 4º min das manobras de RCR-TF, dois minutos após a administração da droga.

Cães	PAo (mmHg)			PAD (mmHg)			PPCor (mmHg)
	S	D	M	S	D	M	
1	100	52	--	140	10	--	42
2	88	48	--	80	10	--	38
3	70	32	--	60	8	--	24
4	90	48	--	80	12	--	36
5	104	36	--	120	6	--	30
6	80	28	--	120	4	--	24
7	100	56	--	100	4	--	52
8	100	48	--	110	8	--	40
9	100	52	--	100	8	--	44
10	160	100	--	130	8	--	92

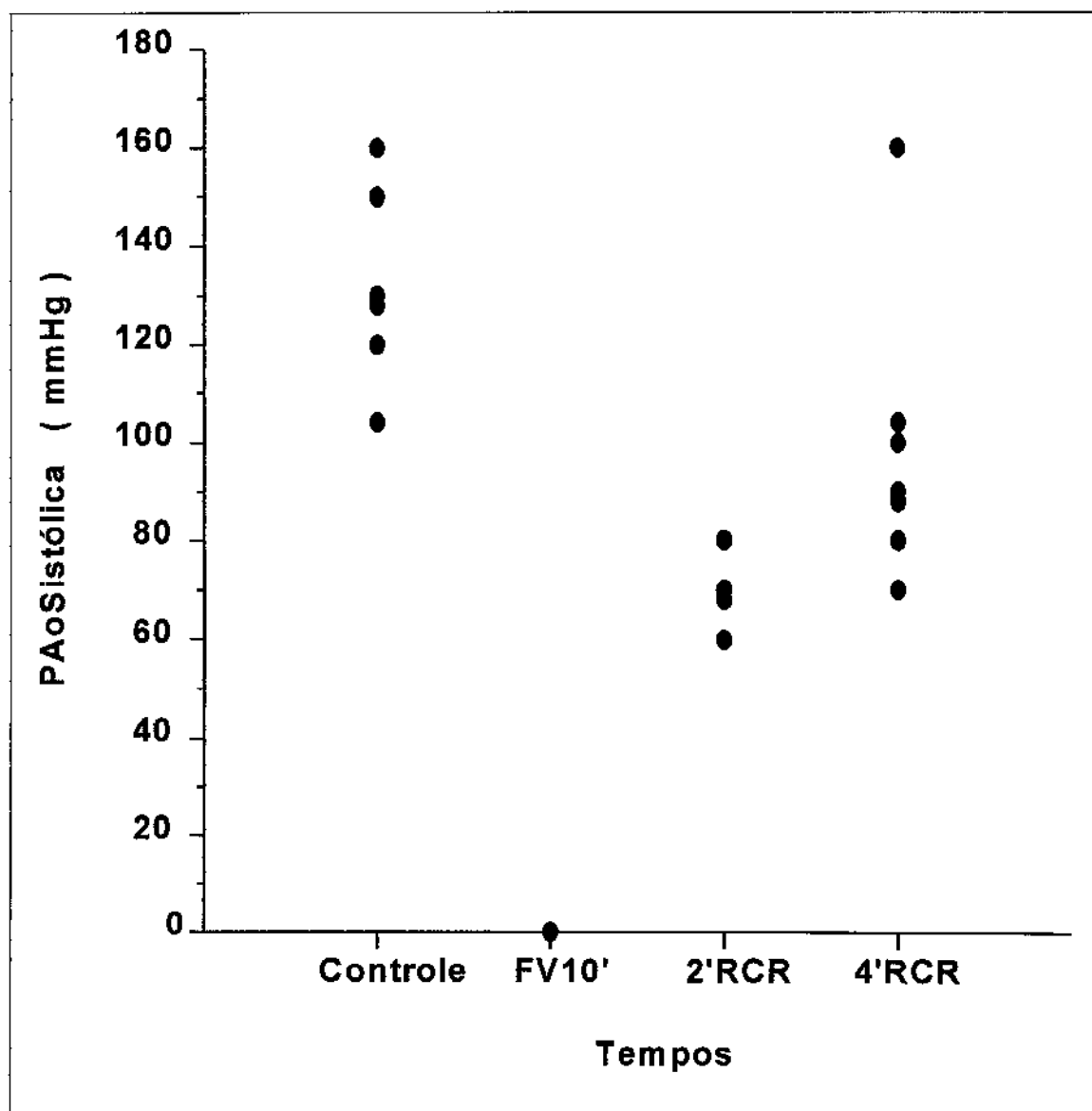


Figura 11: Valores individuais da Pressão Aórtica Sistólica (PAoS) nas diversas etapas do experimento, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

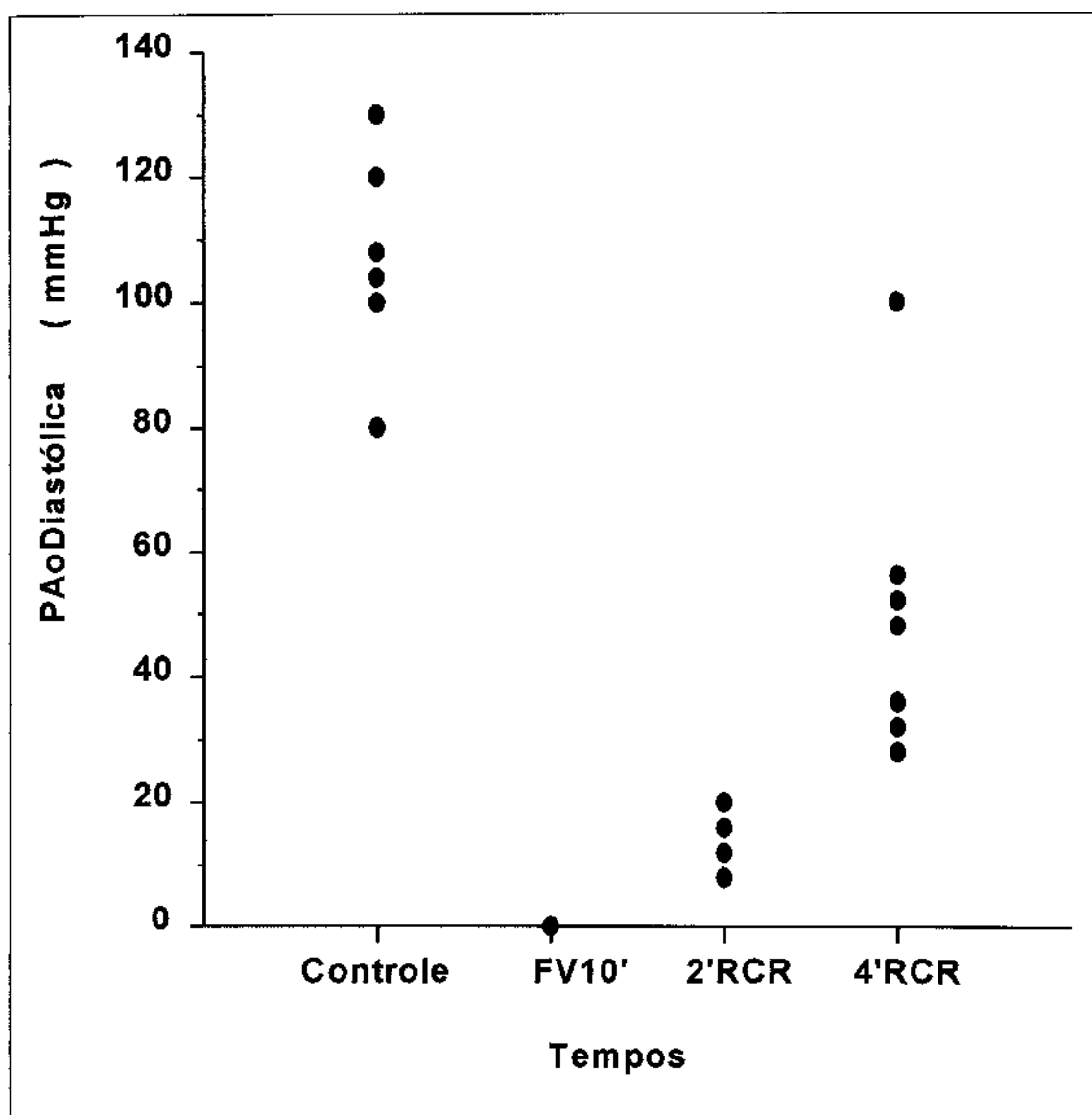


Figura 12: Valores individuais da Pressão Aórtica Diastólica (PAoD) nas diversas etapas do experimento, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

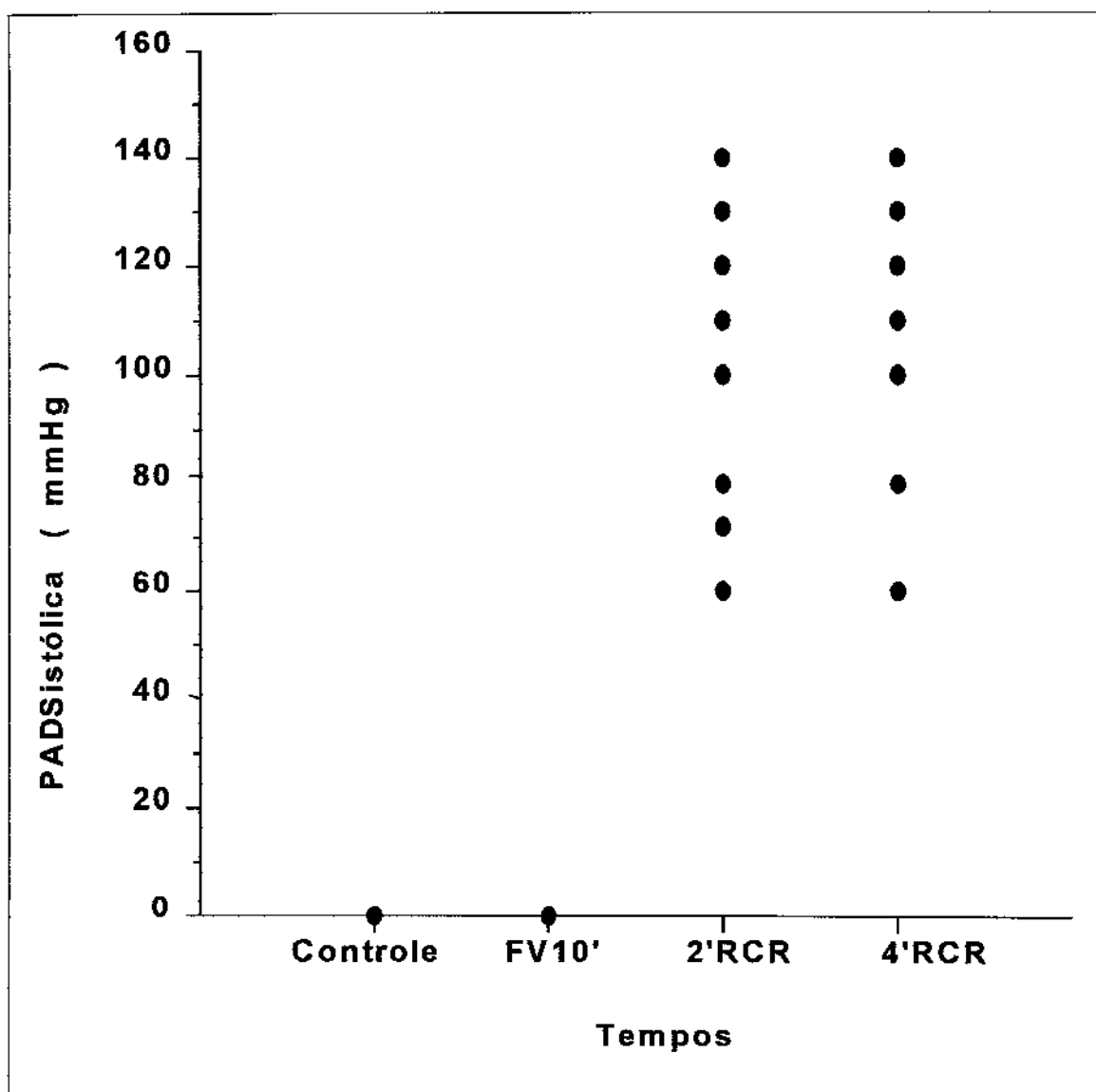


Figura 13: Valores individuais da Pressão Atrial Direita Sistólica (PADS) (fase de compressão torácica) aos 2'RCR e 4' RCR, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

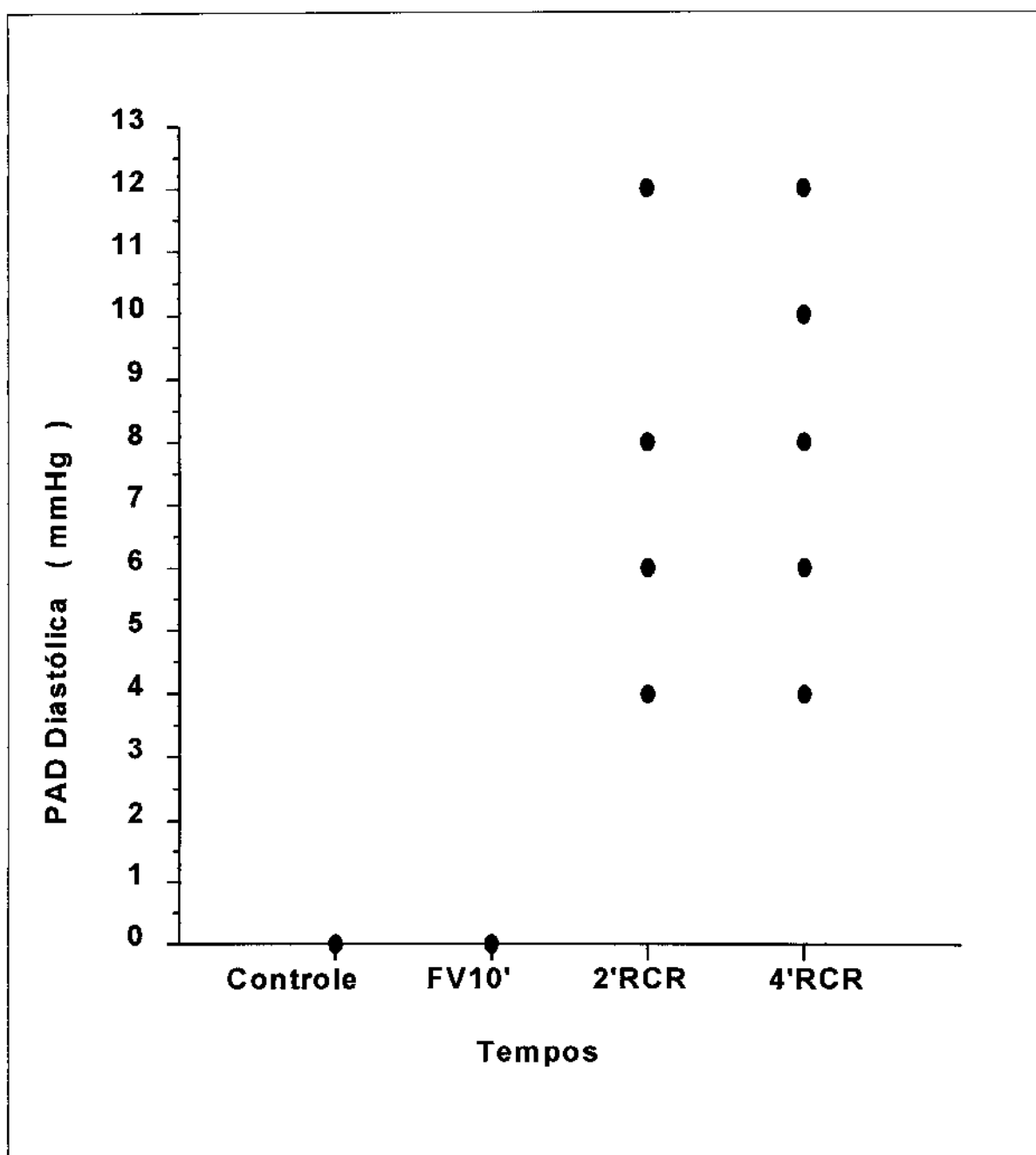


Figura 14: Valores individuais da Pressão Atrial Direita Diastólica (PADD) (fase descompressiva do tórax) aos 2'RCR e 4' RCR, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

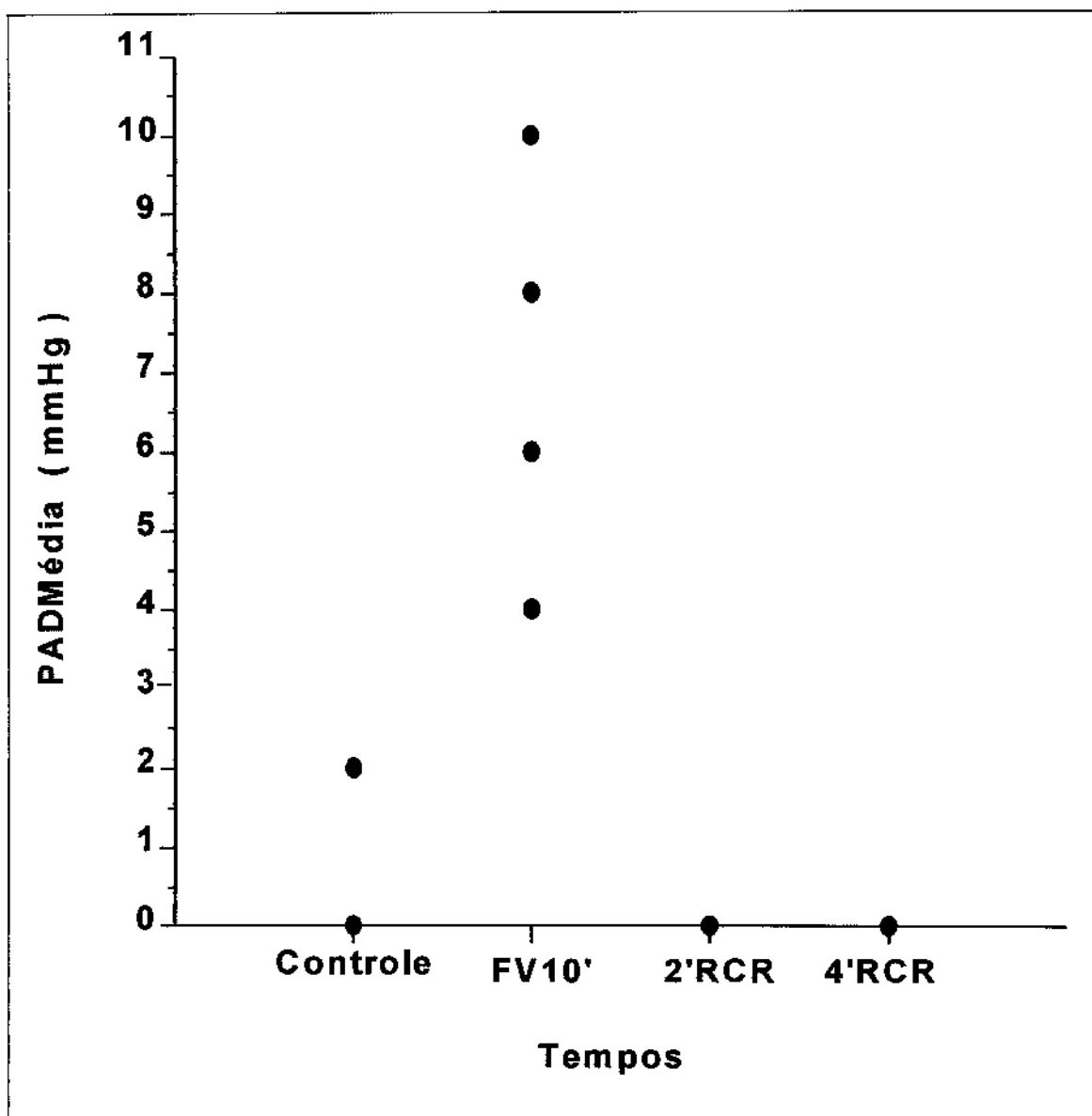


Figura 15: Valores individuais da Pressão Atrial Direita Média (PADM) no período controle e ao final dos 10 min. de FV, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

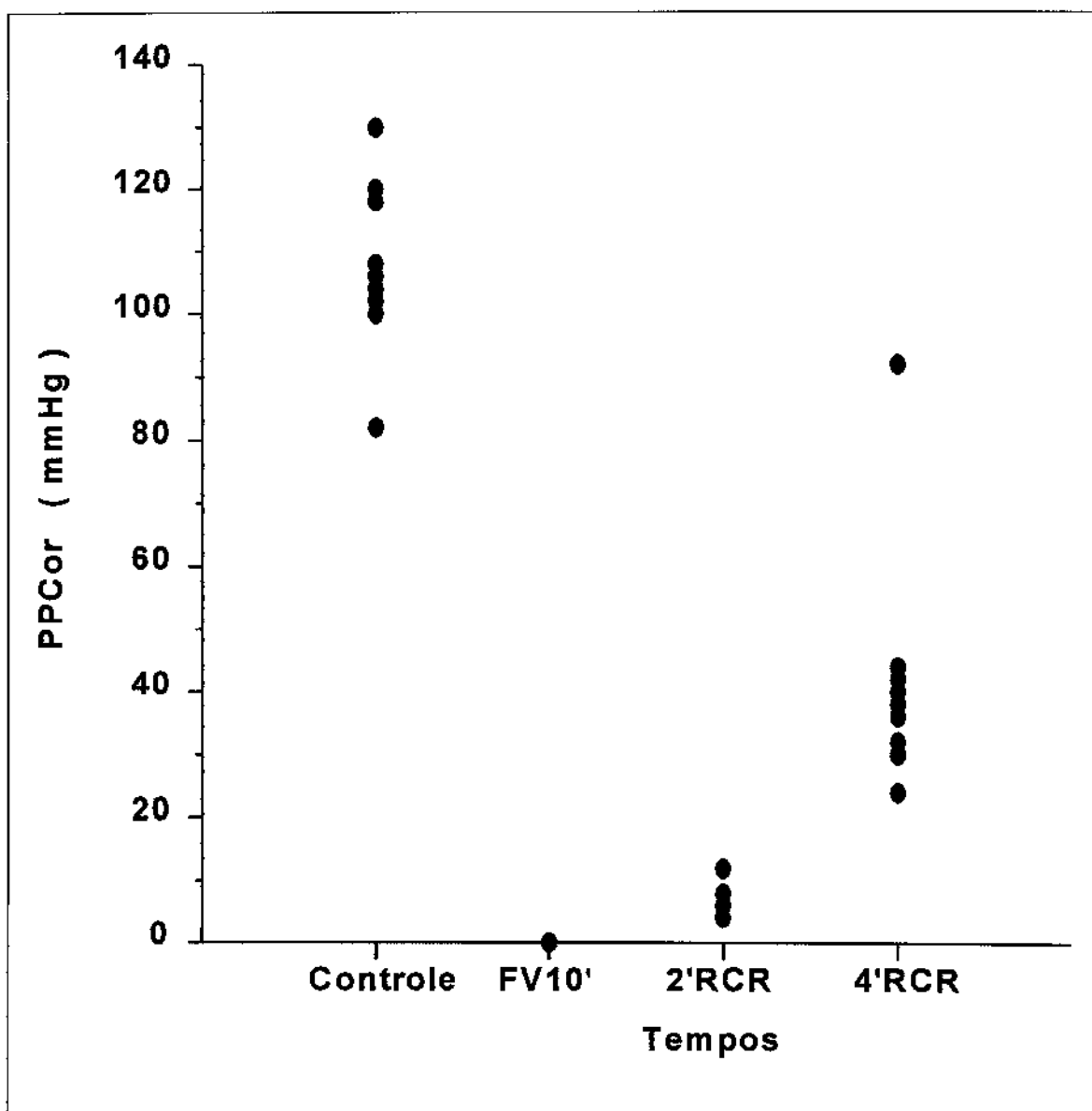


Figura 16: Valores individuais da Pressão de Perfusão Coronariana (PPCor) nas diversas etapas do experimento, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

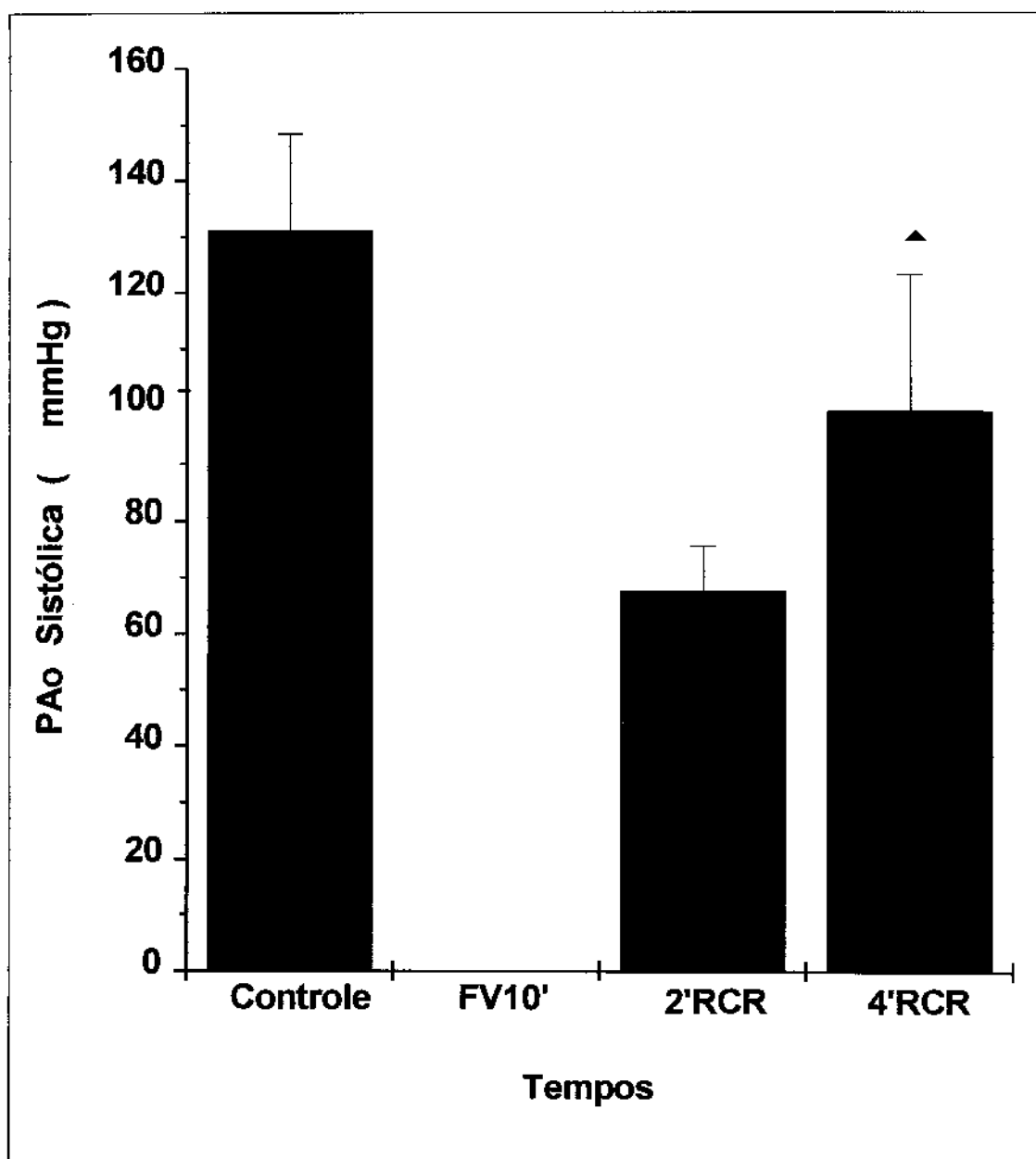


Figura 17 - Evolução da Pressão Aórtica Sistólica (PaoS) nas diversas etapas do experimento nos animais do grupo E (AVP).

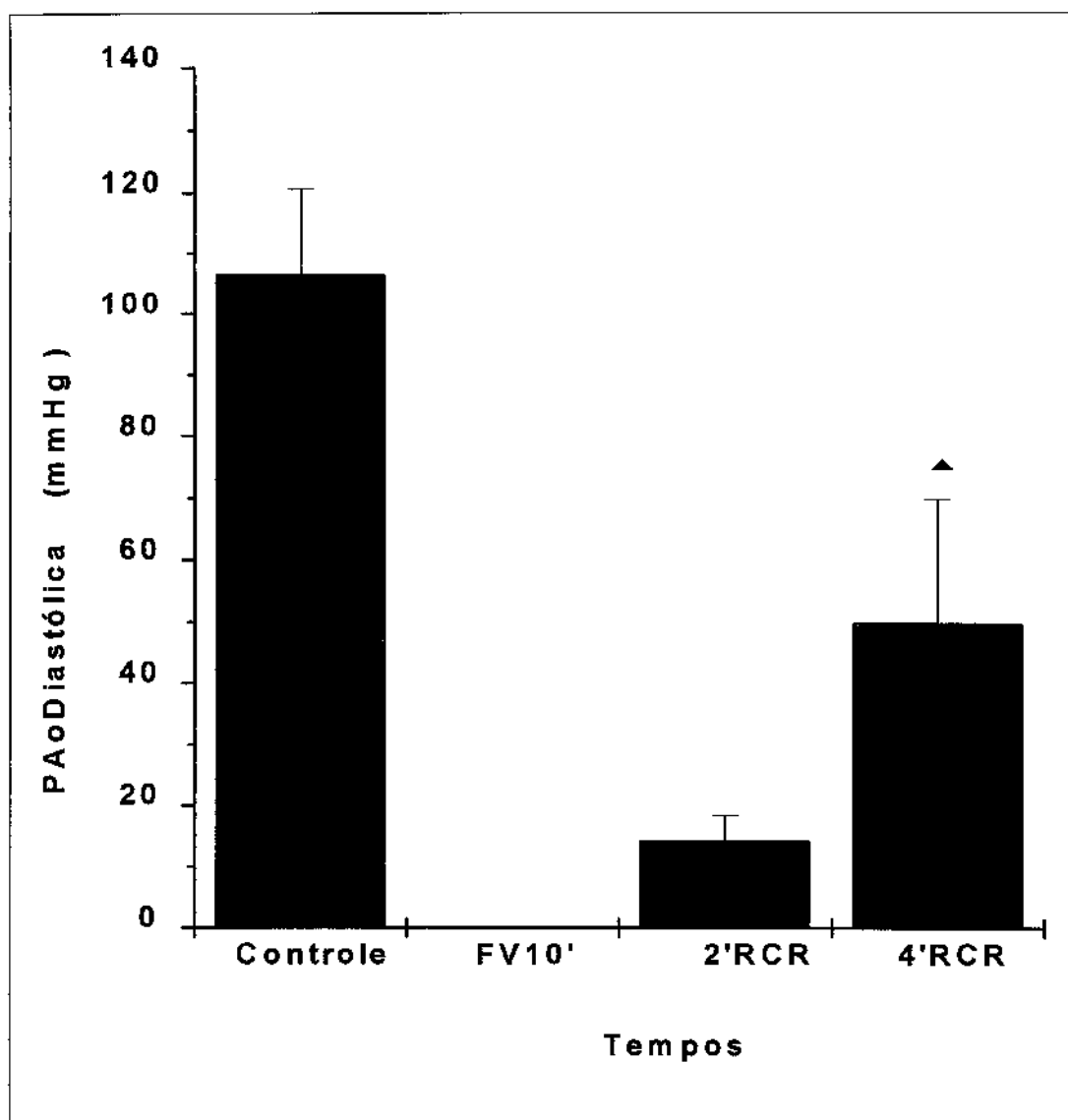


Figura 18 - Evolução da Pressão Aórtica Diastólica (PAoD) nas diversas etapas do experimento, no grupo E (AVP).

▲ $p < 0,05$, 4' RCR vs 2' RCR.

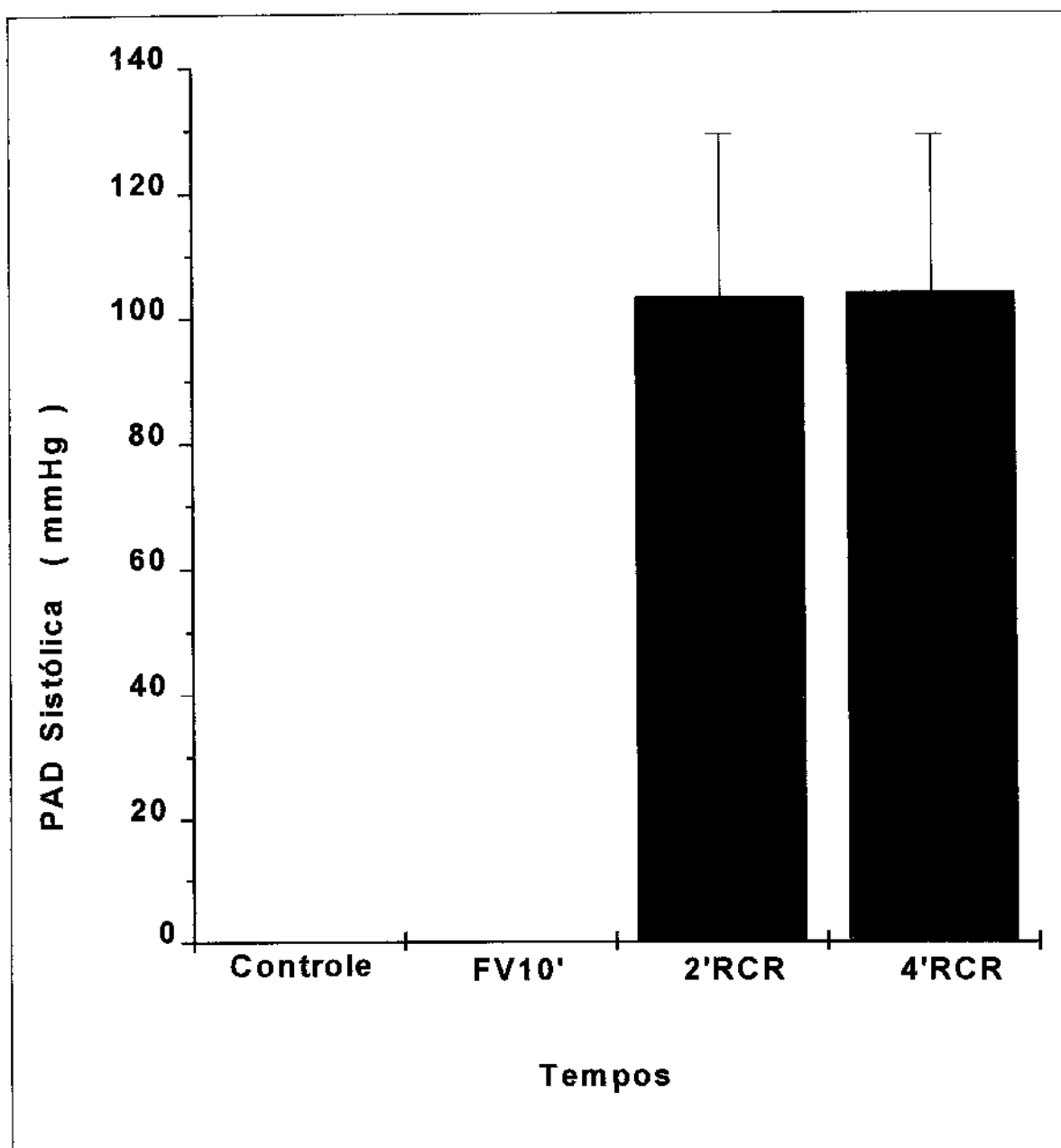


Figura 19 - Valores da Pressão Atrial Direita Sistólica (PADS) aos 2'RCR e 4' RCR, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

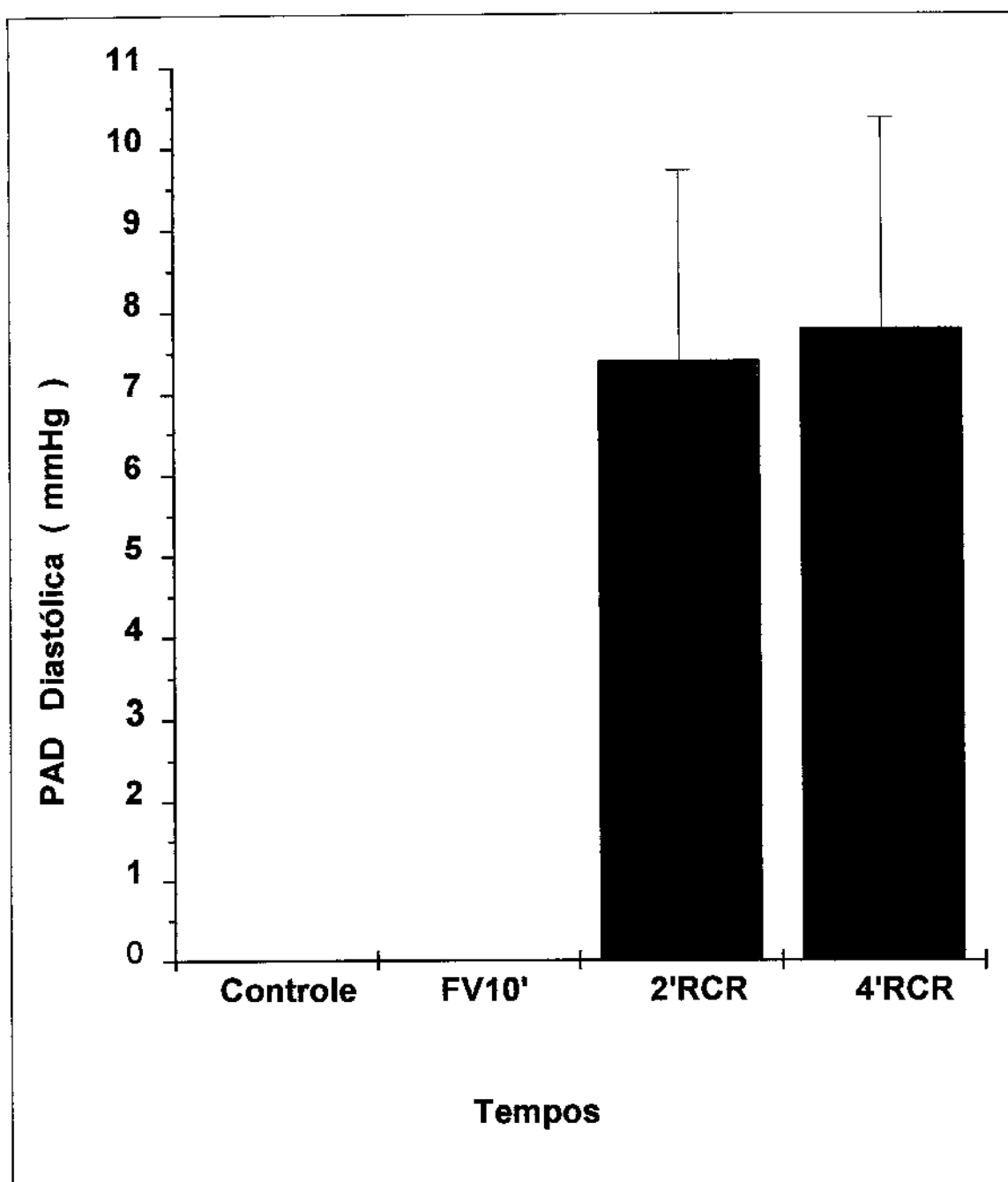


Figura 20 – Valores da Pressão Atrial Direita Diastólica (PADD) aos 2'RCR e 4' RCR, mensurados nos animais do grupo E (AVP).

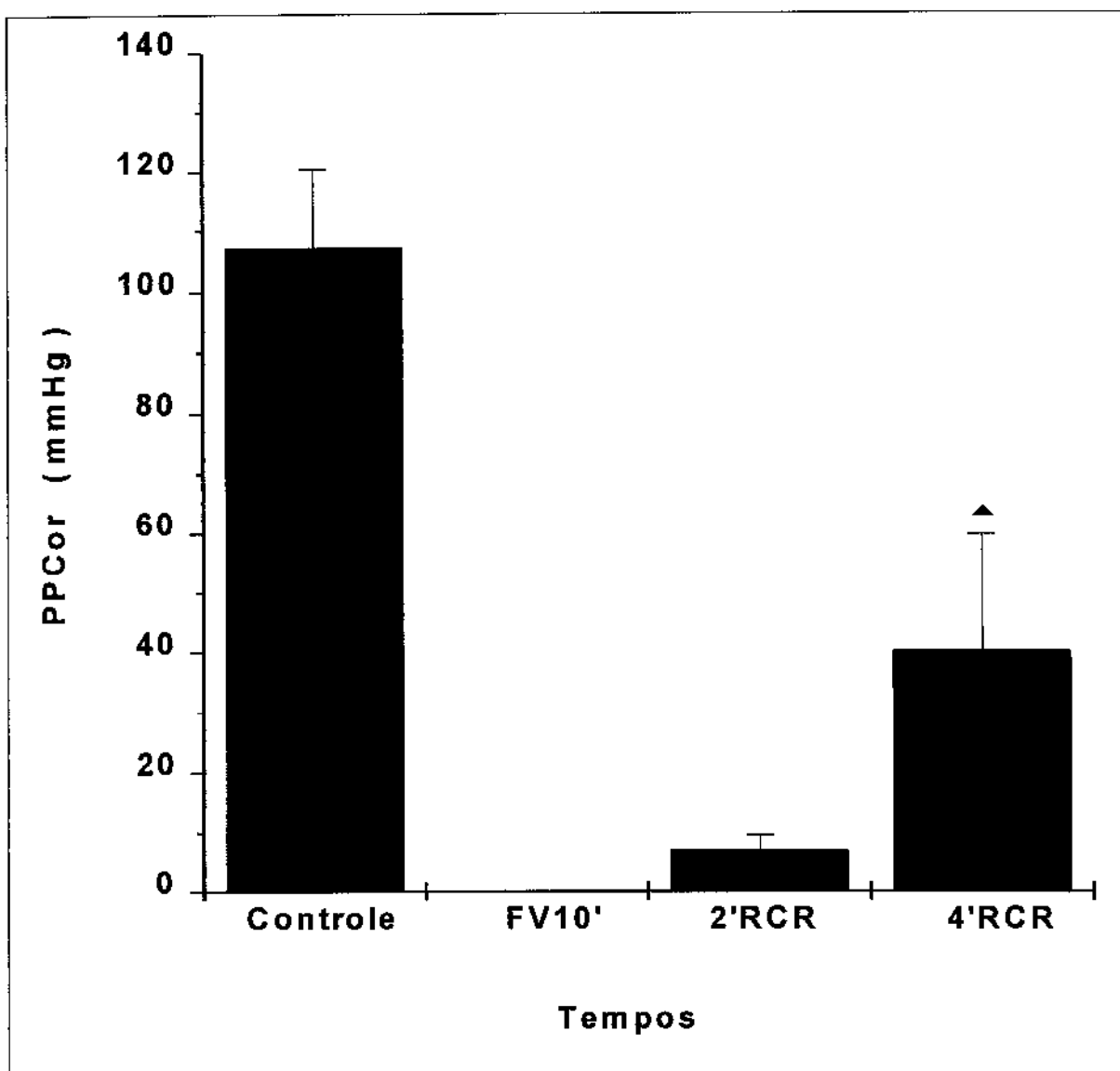


Figura 21 - Evolução da Pressão de Perfusão Coronariana (PPCor) nas diversas etapas do experimento, mensurados nos animais do grupo E (AVP).