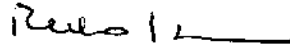


Este exemplar corresponde à versão fi  
da Dissertação de Mestrado, apresenta  
da à Faculdade de Ciências Médica, pa  
ra a obtenção do Título de Mestre em  
Farmacologia, pela aluna IZILDA ESMÊ-  
NIA MUGLIA ARAÚJO.  
Campinas, 09 de dezembro de 1992.




Prof. Dr. RENATO G.G. TERZI  
- Orientador -

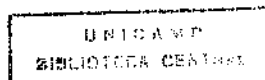
IZILDA ESMENIA MUGLIA ARAUJO

**EFEITOS DA ANGIOTENSINA-II NA PARADA  
CARDÍACA INDUZIDA POR FIBRILAÇÃO  
VENTRICULAR: ESTUDO EXPERIMENTAL.**

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

**Orientador: Prof. Dr. Renato G. G. Terzi** 

**CAMPINAS-SP  
1992**



*Aos meus pais, Francisco e Adair, que fizeram da educação dos filhos o principal objetivo de suas vidas... um pouco do fruto de seu suor...*

*Ao Sebastião, meu marido, não apenas pela constante compreensão e carinho nesta fase da minha vida, mas também pelas inúmeras horas de trabalho. Seu auxílio em todas as etapas foi essencial. Seu espírito científico e compreensão foram fundamentais para vencer as dificuldades encontradas no decorrer deste trabalho. Obrigada...*

*Aos meus filhos: Guilherme Henrique, Daniel Frederico e Juliana Flávia obrigado por terem suportado minhas inquietudes e intransigências e sobretudo, minhas desculpas pelo tempo que lhes foi roubado.*

## AGRADECIMENTOS

*Ao Prof. Dr. Renato G.G. Terzi, pela orientação, pela acolhida, pela dedicação, pelo respeito, pelo convívio... enfim, por tudo.*

*Profa. Dra. Júlia Prado Franceschi, uma grande mestre, pelos ensinamentos e pela confiança com que me prestigiou. Obrigada pela colaboração!*

*A Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato, pelos ensinamentos e realização da análise estatística dos resultados.*

*Aos colegas da área de Enfermagem Médico-Cirúrgica e demais docentes do Departamento de Enfermagem da FCM-UNICAMP, pelo apoio, compreensão e estímulo que sempre me ofereceram.*

*Aos funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental: Rosana Celestina Morandin Ribeiro de Paiva, Gomes Sarmiento Alvim, Ana Cristina de Moraes, Maria Isabel Soares, Miguel Luis Candido, William Adalberto Silva, que muito contribuíram para a realização da parte experimental deste trabalho. Obrigada pela acolhida!*

*Aos funcionários do Departamento de Enfermagem da FCM-UNICAMP pela ajuda e atenção.*

*Aos Professores, funcionários e colegas do Departamento de Farmacologia, pela colaboração, convivência e amizade.*

*Ao Carlos Alberto Fidelis de Araújo, pela atenção, carinho, disponibilidade e responsabilidade com que executou a digitação deste trabalho.*

*Aos meus irmãos: Maria Clara, Valdir e Valdair pelas valiosas contribuições e sugestões e, ao Valmir, pelo paciente trabalho na revisão gramatical do texto como também, pelo apoio.*

*A todos que direta ou indiretamente colaboraram para que a realização deste trabalho fosse possível.*

*Minha Gratidão*

# ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 - Considerações Gerais .....	2
1.2 - Ressuscitação Cardiopulmonar - Evolução	
Histórica .....	4
1.2.1 - Desenvolvimento da Ventilação	
Artificial .....	5
1.2.2 - Desenvolvimento da Circulação	
Artificial.....	7
1.3 - A importância do tônus vascular periférico.	
O uso de drogas vasopressoras adrenérgicas	
durante as manobras de ressuscitação .....	9
2. OBJETIVOS .....	12
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	14
4. RESULTADOS .....	21
5. DISCUSSÃO .....	31
RESUMO .....	49
ABSTRACT .....	52
BIBLIOGRAFIA .....	55

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 - Considerações Gerais

Pode-se, de maneira genérica, definir a Parada Cardiorrespiratória (PCR) como uma situação súbita e inesperada de deficiência absoluta de oxigenação tissular, seja por ineficácia circulatória ou por cessação da função respiratória. (2)

Segundo Safar (165), a PCR é clinicamente diagnosticada quando, pelo menos, quatro condições coexistem: 1) inconsciência; 2) apnéia ou esboço de respiração; 3) ausência de pulso nas grandes artérias (carótidas, femurais) e 4) aparência moribunda.

A PCR pode resultar de fibrilação ventricular, assistolia e hipossistolia (dissociação eletromecânica).

A fibrilação ventricular (FV) é produzida por estímulos de muitos focos ventriculares ectópicos, causando uma contração caótica da musculatura ventricular. Não havendo contração cardíaca coordenada, não há débito cardíaco e, conseqüentemente, fluxo sanguíneo cerebral. (42)

Este é um distúrbio do qual o coração humano poucas vezes se recupera espontaneamente e é fatal, se não revertido prontamente (50).

Como a FV é uma das causas mais comuns de parada cardíaca, a pronta desfibrilação é, sem dúvida, a mais simples e importante intervenção médica. O choque desfibrilatório imediato aumenta a probabilidade de sobrevivência, sendo um método eficaz na terapia da FV (31).

A finalidade primordial da Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) é promover a circulação de sangue oxigenado pelo organismo, principalmente pelo



coração e pelo cérebro, até que as funções cardíaca e ventilatória espontâneas se restabeleçam (69).

Logo após as descrições iniciais da ressuscitação cardiopulmonar a tórax fechado (RCP-TF) por Kouwenhoven e col. (49), em 1960, a compressão torácica externa e a ventilação por pressão positiva intermitente (VPPI) passaram a ser usadas em todo o mundo como manobras clássicas de suporte básico de vida no atendimento da PCR. Além disso, o uso de agonistas adrenérgicos durante a ressuscitação também foi descrito como extremamente útil no tratamento da PCR (90). Em 1963, Redding e Pearson (90) demonstraram, em modelo canino de RCP, que a administração precoce de adrenalina durante a PCR melhorava o sucesso das manobras de ressuscitação.

Em 1963, a American Heart Association (AHA) estabeleceu uma comissão que norteia normas de ressuscitação cardiopulmonar (113). Esta Comissão vem realizando conferências periódicas (1966, 1973, 1979, 1985 e abril deste ano\*), patrocinadas pela AHA e "National Academy of Sciences - National Research Council", nas quais se estabelecem e padronizam as manobras correntes de reanimação cardiopulmonar (115).

No Brasil, o Prof. Dr. John Cook Lane, no início da década de 60, foi um dos primeiros autores a preocupar-se com o ensino da nova técnica de reanimação descrita por Kouwenhoven. Em 1961, tendo retornado ao Brasil, após um período de treinamento em cirurgia torácica no Hospital de Crianças de Los Angeles, e tendo encontrado o país sem nenhum preparo em reanimação a tórax fechado, Lane iniciou palestras sobre o assunto a nível local, estadual e nacional(\*). Ainda na década de 60, com base em sua experiência pessoal e em dados de estudos

---

\*LANE, J.C.: Comunicação Pessoal

clínico-experimentais, o referido autor publicou, em língua portuguesa, os primeiros trabalhos sobre a moderna técnica de reanimação (53, 55, 56).

Em 1979, Timerman e Feher, baseados em suas experiências pessoais de ensino teórico e prático sobre este assunto, publicaram o primeiro Manual de Ressuscitação sistematizando técnicas e procedimentos, visando ao esclarecimento do assunto (116).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia, em 1986, criou a Comissão Nacional de Reanimação. Uma das primeiras tarefas desta Comissão foi editar um Manual, cujo objetivo era oferecer à classe médica uma apresentação das técnicas de reanimação, servindo como um guia (54). Esta mesma comissão foi responsável pela organização dos dois primeiros "Encontros Nacionais de Reanimação", no ano de 1987, na cidade de Vitória (ES), e no ano de 1988, em S. Paulo (SP). (115)

## **1.2 - Ressuscitação Cardiopulmonar - Evolução Histórica**

Hermreck (44), em seu trabalho sobre "A História da Ressuscitação Cardiopulmonar", relata que as "técnicas de reverter a morte súbita, pelos povos antigos, foram numerosas e, às vezes, cômicas, à luz dos conhecimentos científicos modernos. Os métodos usados variaram com o tempo e o conhecimento e visavam a restaurar o calor do corpo". Ele menciona que os índios americanos acreditavam que a fumaça continha os espíritos da vida; os antigos chineses imergiam seus mortos em banho de óleo quente para restaurar a vida; a Royal Humane Society, em 1775, recomendou, como parte dos procedimentos de ressuscitação, que garrafas de água quente ou tijolos fossem colocados em locais como: fundo do estômago, sob os braços, entre as coxas e nas solas dos pés, como fomento para o corpo. Houve época em que a morte foi comparada ao sono profundo ou a um estado de desmaio,

induzindo ao uso de medidas físicas como gritar e sacudir para acordar o morto. Também empregava-se a técnica de suspender e abaixar a vítima pelos membros inferiores, alternadamente, para estimular a respiração (técnica semelhante à utilizada até hoje, na reanimação do recém-nascido).

### 1.2.1 - Desenvolvimento da Ventilação Artificial

Das primeiras citações históricas sobre ressuscitação boca-a-boca, uma pode ser encontrada na Bíblia (2 Reis 4:32-36), quando o profeta Eliseu ressuscitou o filho de uma mulher sunamita: "Eliseu entrou na casa e encontrou o menino morto, estendido sobre sua própria cama. Entrou, fechou a porta e rezou a Javé. Depois, subiu na cama, deitou-se sobre o menino, colocou a boca sobre a dele, os olhos sobre os dele, as mãos sobre as dele, e estendeu-se sobre o menino. E o menino foi se aquecendo. Então, Eliseu começou a andar pelo quarto, de cá para lá. Depois, subiu de novo na cama e se estendeu sobre o menino. Fez isso sete vezes. Então, o menino espirrou e abriu os olhos".

Historicamente, três foram os principais métodos de ventilação artificial desenvolvidos como manobras de reanimação: método do fole, método do ar expirado (boca-a-boca, boca-nariz) e método natural ou postural.

De acordo com Hermreck <sup>(44)</sup>, Paracelsus, médico alemão do sec. XVI, iniciou o uso do fole para ressuscitação, o qual persistiu por aproximadamente três séculos. Em 1732, William Tossack, um cirurgião, foi o primeiro a relatar um caso bem sucedido de ressuscitação boca-a-boca, num mineiro de carvão intoxicado pela fumaça, conquanto já fosse conhecido que esta técnica era utilizada com sucesso, pelas parteiras, no tratamento da asfixia neonatal, por vários séculos. Apesar do aparente sucesso, no uso desta técnicas, na Europa, para ressuscitar o recém-nato e

pessoas afogadas, a classe médica desaprovava esta técnica de reanimação. Anestesiastas e fisiologistas só comprovaram cientificamente a eficácia da respiração com ar expirado a partir da década de 50. Elam e col. <sup>(32)</sup> demonstraram em indivíduos anestesiados e paralisados que a respiração boca-máscara ou boca-tubo de ventilação traqueal reverte a hipoxemia e dessaturação arterial induzidas pela apnéia. Esta regularização da oxigenação era acompanhada da normalização da pressão parcial de gás carbônico, se a ventilação do paciente fosse dobrada em relação ao basal.

A necessidade de hiperventilação para corrigir a hipoxemia foi enfatizada por Elam e col. <sup>(32)</sup>, pois a concentração de oxigênio do ar expirado é mais baixa que a do ar ambiente. Além disso, foi observado que a nuca deveria ser estendida e a mandíbula apoiada, para prevenir a obstrução das vias aéreas superiores pela queda da língua e epiglote. Estes achados, mais as observações de Safar <sup>(104)</sup> e Gordon <sup>(41)</sup> de que o método de ventilação manual e postural eram inadequados, estimularam o National Research Council e a National Academy of Sciences, em 1958, a recomendar o método de ventilação do ar expirado (boca-a-boca e boca-a-nariz) como a técnica de escolha nas emergências, técnica ainda hoje recomendada.

O método de ventilação manual ou postural surgiu no início do séc. XIX, tornou-se popular durante algum período, pois a ventilação tipo fole parecia perigosa, devido ao barotrauma, e a ressuscitação boca-a-boca era considerada indesejável e ineficaz.

Goodwyn (citado por Hermreck) <sup>(44)</sup>, em 1783, descobriu e descreveu a obstrução das vias aéreas na pessoa inconsciente (pela queda da língua flácida obstruindo a laringe), numa série de experimentos sobre afogamento e ressuscitação.

Vários pesquisadores (entre eles, Pugh, Monro e Kite) descreveram uma maneira de superar a obstrução das vias aéreas, pela colocação de um tubo além da laringe, através da boca. No início do séc. XX, numerosos tubos, máscaras e aparatos ventilatórios de pressão positiva foram desenvolvidos para ressuscitação e anestesia. Hoje, temos numerosas máscaras, ressuscitadores mecânicos com bolsa de oxigênio, tubos endotraqueais etc, que estão prontamente disponíveis e são comumente usados em RCP.

### 1.2.2 - Desenvolvimento da Circulação Artificial

**MASSAGEM CARDÍACA DIRETA** - Hermreck e Rosenthal <sup>(44, 101)</sup> creditam ao Professor Schiff (1874) o primeiro sucesso de RCP, usando massagem cardíaca a tórax aberto em cães e a Niehaus, a primeira tentativa de RCP a tórax aberto em humano, em 1880, mas sem sucesso. Somente em 1901, Kristian Ingelsrud informou o primeiro caso de sobrevida de parada cardíaca, após a ressuscitação com o tórax aberto <sup>(44, 101)</sup>.

Na primeira metade do séc. XX, a massagem cardíaca com o tórax aberto foi usada amplamente, mas quase que exclusivamente em pacientes hospitalizados e, freqüentemente, anestesiados, na sala de operações <sup>(101)</sup>. Em 1953, Stephenson e associados <sup>(114)</sup> relataram uma série de 1.200 casos de parada cardíaca atendidos com RCP a tórax aberto, com uma taxa de sucesso (alta hospitalar) de 28%, sendo, portanto, uma metodologia razoavelmente eficaz.

**MASSAGEM CARDÍACA EXTERNA** - Novamente é Hermreck <sup>(44)</sup> que nos diz que, em 1883, Franz Koenig descrevera um método de ressuscitação bem sucedido, em paciente com colapso e sob anestesia com clorofórmio, aplicando a pressão manual na região do esterno. Já em 1906, Crile e Dolley demonstrariam

experimentalmente, em cães, que a circulação sanguínea poderia ser obtida através de flutuações da pressão intratorácica pela compressão manual externa (26). Finalmente em 1960, Kouwenhoven e col. (49) revolucionaram a metodologia da RCP pela redescoberta e descrição da massagem cardíaca a tórax fechado em humanos. Eles defenderam a colocação do paciente em posição supina sobre um suporte firme e a compressão da parte inferior do esterno, deprimindo-o 3 a 4 cm contra a coluna vertebral com mãos espalmadas, uma sobre a outra. Este procedimento foi usado em 20 pacientes com parada cardíaca, e a ressuscitação foi bem sucedida em 70% dos casos. Eles fizeram também a seguinte observação: "Qualquer um, em qualquer lugar, pode agora iniciar os procedimentos de ressuscitação cardíaca. Tudo de que necessita são as duas mãos".

**DEFIBRILAÇÃO** - Prevost e Battelli, em 1899 (citado por Hermreck (44)), foram os primeiros a fazer um estudo minucioso dos efeitos da descarga elétrica no coração de mamíferos. Eles notaram que, se o choque fosse aplicado imediatamente, a desfibrilação seria satisfatória, com a restauração do ritmo sinusal. Se um longo período transcorresse antes da desfibrilação, o coração só poderia ser desfibrilado depois de um período de massagem cardíaca. Claude Beck, em 1947, foi o primeiro indivíduo a desfibrilar com sucesso o coração humano utilizando um desfibrilador interno, isto é, com a cavidade torácica aberta e os eletrodos colocados em contato direto com o coração (4). Em 1956, Zoll e col. utilizaram, com sucesso, pela primeira vez, a desfibrilação externa no ser humano (130) e, em 1957, Kouwenhoven e col. descreveram um desfibrilador portátil de corrente alternada para uso clínico (50).

Hoje, devido aos avanços da tecnologia eletrônica, também estão disponíveis os desfibriladores implantáveis automáticos, para prevenir morte súbita

cardíaca. Estes aparelhos são pré-programados para detectar e reconhecer taquiarritmias, liberando choques de 25 a 30J, 10 a 20 segundos após o início das mesmas <sup>(126)</sup>.

### **1.3 - A importância do tônus vascular periférico. O uso de drogas vasopressoras adrenérgicas durante as manobras de ressuscitação.**

Vários estudos têm revelado que o fluxo sanguíneo do miocárdio e cérebro durante a RCP-TF é insuficiente para atender às suas demandas metabólicas. Agonistas alfa-adrenérgicos tais como adrenalina, noradrenalina, fenilefrina e metoxamina, têm sido propostos durante a RCP, para aumentar a circulação sanguínea cerebral e miocárdica, pela vasoconstrição seletiva que os mesmos provocam <sup>(17)</sup>.

A importância da utilização da adrenalina em parada cardíaca tem sido atribuída a Crile e Dolley <sup>(26)</sup>. Em 1906, eles demonstraram que, comparado com ventilação artificial e massagem cardíaca somente, a infusão de adrenalina aumentava significativamente o número de cães ressuscitados satisfatoriamente.

Catecolaminas, tais como a adrenalina, manifestam seus efeitos farmacológicos pela ação em dois distintos adrenoceptores, conhecidos como alfa e beta <sup>(1)</sup>. Enquanto alguns agonistas são relativamente específicos para um tipo de receptor, a adrenalina é um agonista misto, agindo em ambos os receptores.

Além da massagem cardíaca externa e da ventilação por pressão positiva intermitente (VPPI), que são utilizadas e aceitas mundialmente como manobras clássicas na ressuscitação cardiopulmonar, Redding e Pearson <sup>(86, 90-92)</sup>, na

década de 60, baseados em estudos experimentais e clínicos, demonstraram a importância inquestionável da ação de drogas com potente ação alfa-adrenérgica durante a ressuscitação cardiopulmonar. Estes estudos foram posteriormente confirmados por outros autores (9, 77, 78, 93, 106).

Michael e col. (70) demonstraram que os efeitos da adrenalina durante a RCP eram mediados por vasoconstrição seletiva em leitos vasculares, exceto cerebrais e miocárdicos. Quando a adrenalina era infundida, as pressões aórticas sistólica e diastólica foram mantidas mais altas, sem alteração da pressão de átrio direito ou da pressão intracraniana, resultando em pressões de perfusão para o coração e o cérebro mais elevadas. Resultados semelhantes também foram observados em modelo de RCP em suínos recém-nascidos por Schleien e col. (108). Quando a adrenalina foi infundida, o fluxo sanguíneo de órgãos periféricos como jejuno e rins diminuiu, apesar das altas pressões aórticas. Estas observações reforçaram o conceito de que a adrenalina aumentava a perfusão miocárdica e cerebral por vasoconstrição seletiva dos leitos vasculares periféricos, elevando as pressões de perfusão dos mesmos (70, 108).

Drogas alfa-adrenérgicas, como a adrenalina, fenilefrina e metoxamina, já têm seu uso bem estabelecido na ressuscitação cardiopulmonar (9, 78, 86, 90, 93, 103), porém todas têm também ação direta sobre receptores miocárdicos, o que poderia acarretar efeitos colaterais indesejáveis, tais como arritmias cardíacas pós-reanimação (71).

A Angiotensina II, um peptídeo vasoativo com potente ação vasoconstritora (8, 37, 82, 94, 95), poderia constituir-se em droga de utilidade na ressuscitação cardiopulmonar. Entretanto, não há quaisquer referências na literatura



quanto à sua utilização clínica ou mesmo experimental na reanimação cardiopulmonar.

Araújo e col. (3), em trabalho experimental, estudaram a parada cardiorrespiratória por asfixia, em cães, nos quais foi utilizada a Angiotensina II (0,05mg/Kg)em "bolus", no segundo minuto das manobras de ressuscitação cardiopulmonar. Obtiveram recuperação da circulação espontânea em 11 (onze) dos 12 (doze) animais, em comparação com apenas 3 (três) de 12 (doze) animais do grupo-controle (placebo/salina).

Como o mecanismo fisiológico da PCR por fibrilação ventricular é diferente da PCR por asfixia, o objetivo do presente trabalho foi estudar os efeitos da Angiotensina II sobre a ressuscitação cardiopulmonar, como droga alternativa, na parada cardiorrespiratória induzida por fibrilação ventricular.

## **2. OBJETIVOS**

2.1 - Estudar os efeitos hemodinâmicos e a eficácia da Angiotensina II, como droga alternativa, na Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) em cães submetidos à fibrilação ventricular (FV) eletricamente induzida.

2.2 - Avaliar a restauração da circulação espontânea (RCE) a curto prazo, comparando-a com um grupo-controle (salina).

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

O presente trabalho foi desenvolvido junto ao Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - Unicamp entre setembro de 1989 e setembro de 1990.

#### **A) POPULAÇÃO**

Após um estudo-piloto inicial, utilizando-se 4 animais para testar a viabilidade da metodologia, iniciou-se o estudo definitivo, composto por 18 cães mestiços de ambos os sexos, pesando de 5 a 18Kg. Os animais entraram alternadamente no estudo, formando 2 grupos de 9 animais cada: Grupo A - salina ou controle e Grupo B - Angiotensina II.

#### **B) PREPARAÇÃO ANIMAL**

Os animais foram pesados e, em seguida, conduzidos à sala cirúrgica. Uma veia periférica foi puncionada na pata traseira, sendo instalada uma perfusão de solução salina fisiológica (5 a 10ml/Kg/h.). Por esta via, a anestesia foi induzida com Inoval (2ml) e Tiopental sódico (20mg/kg). Pequenas doses adicionais de Tiopental foram utilizadas, conforme as necessidades, durante o transcorrer do experimento. Os animais foram mantidos em posição supina, presos a uma mesa cirúrgica em forma de "V", submetidos a intubação orotraqueal com uma cânula dotada de "cuff" e conectada a um ventilador mecânico (Harvard Pump Animal Ventilator), obedecendo-se aos seguintes parâmetros ventilatórios: volume corrente, 20 ml/kg; frequência respiratória, 15/min; fração inspirada de O<sub>2</sub> de 21% (ar ambiente). A seguir, agulhas metálicas foram posicionadas em regiões subcutâneas das quatro patas para obtenção de sinal eletrocardiográfico e um termômetro foi posicionado em região retal para obtenção da temperatura corpórea dos animais.

Após tricotomia das regiões cervicais, torácica anterior e femurais e anti-sepsia com solução de álcool iodado, as veias jugulares externas direita e esquerda e a artéria femural direita foram expostas e isoladas por dissecação cirúrgica. Pela veia jugular direita, um catéter de polietileno rígido (5F), preenchido com solução salina fisiológica heparinizada (2U/ml), foi posicionado em átrio direito, para mensuração da pressão venosa central ou pressão atrial D (PAD). Um catéter adicional de menor calibre (Intracath - 14G) também foi posicionado por esta mesma via, em veia cava superior, para infusão das drogas. Para a indução da fibrilação ventricular, com corrente elétrica de baixa voltagem, um eletrodo de marcapasso bipolar (4F) foi introduzido pela veia jugular esquerda e posicionado na cavidade ventricular direita, sob orientação eletrocardiográfica. Pela artéria femural direita, um catéter de polietileno rígido (5F), preenchido com solução salina fisiológica heparinizada, foi posicionado em aorta torácica descendente, para a mensuração da pressão aórtica (PAo).

Os posicionamentos dos catéteres para mensurações das pressões PAD e PAo foram realizados sob orientação hemodinâmica (observação de traçados pressóricos característicos) e suas posições finais foram confirmadas por exame "post-mortem".

### **C) O EXPERIMENTO (ver fig. 1)**

Após o término dos procedimentos cirúrgicos, com os animais em plano anestésico, aguardou-se um período de estabilização de 10 minutos (período-controle). Registro contínuo em papel calibrado da Pressão Aórtica, Pressão de AD e ECG (D II) foram iniciados e mantidos até o final do experimento (Mingograf. 804 - Siemens - Elema - Sweden). Uma amostra sanguínea arterial foi colhida durante o período de estabilização para análise gasométrica (micro 13-IL).

Ao término do período-controle, a fibrilação ventricular foi induzida, passando-se uma corrente alternada de curta duração (60Hz, 4v, 500mA) pelo eletrodo bipolar do marcapasso posicionado no ventrículo direito (VD). Os animais foram desconectados do ventilador e deixados em fibrilação ventricular por 10 minutos. Após este período, os animais foram reconectados ao ventilador mecânico, mantendo-se os mesmos parâmetros ventilatórios do período-controle, e iniciando-se as manobras básicas de ressuscitação cardiopulmonar com o tórax fechado. Estas foram padronizadas em uma ventilação por pressão positiva, alternada com 5 (cinco) compressões torácicas manuais externas (1VPPI/5CTE). A força das compressões torácicas foi aquela necessária e suficiente para gerar um pico de pressão sistólica aórtica entre 60 e 100 mmHg.

INJEÇÃO DE DROGAS

Grupo A - Salina, 10ml (n=9)

Grupo B - A-II, 0.1mg/Kg (n=9)

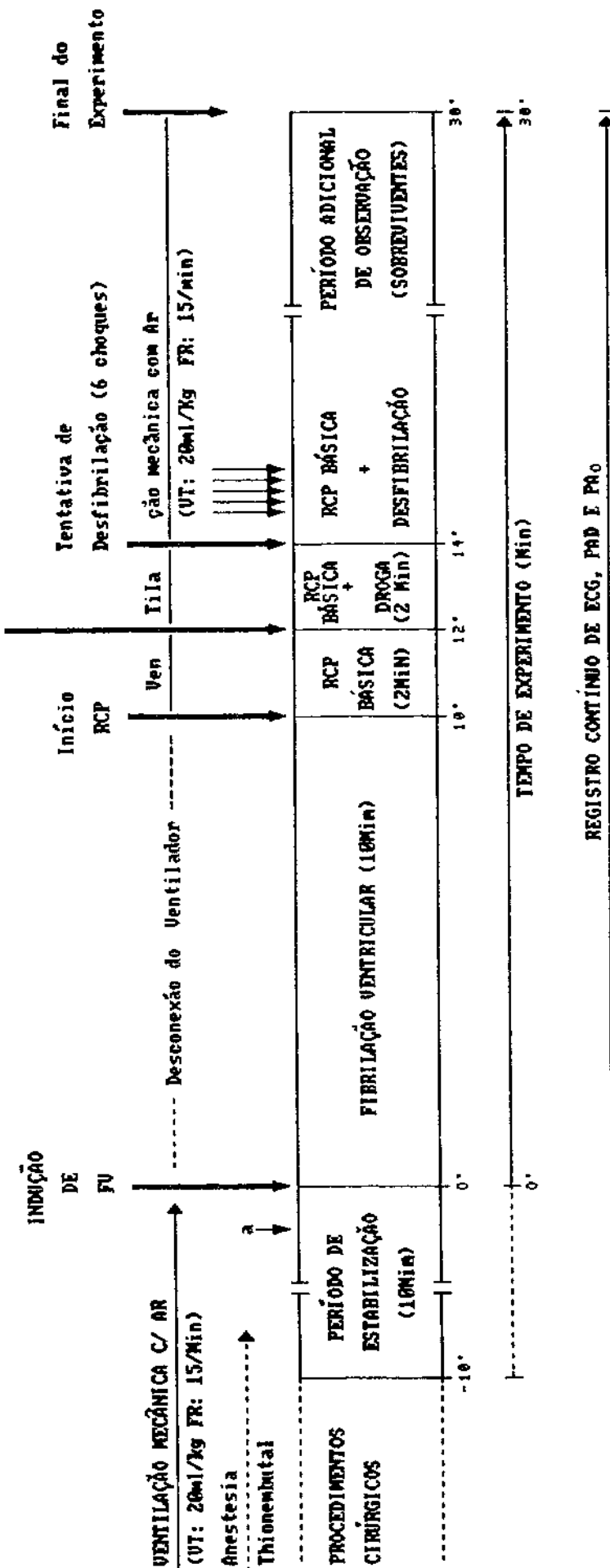


Fig 1 - PROTOCOLO



Dois minutos após o início dos procedimentos básicos de RCP, os animais divididos aleatoriamente em 2 grupos receberam por infusão venosa central em "bolus": Grupo A - salina, (solução de NaCl 0,9%) 10ml; Grupo B - Angiotensina-II\*, 0,1mg/kg (diluída em 10ml de solução fisiológica).

As manobras básicas de RCP foram mantidas e, dois minutos após a injeção das drogas, foram iniciadas as tentativas de desfibrilação elétrica transtorácica com choques sucessivos em intervalos de 15 segundos. As tentativas de desfibrilação foram mantidas até o aparecimento de um ritmo eletrocardiográfico viável ou até que 6 choques tivessem sido aplicados. Os dois primeiros choques foram de 5J/Kg e os quatro últimos de 10J/Kg, quando necessários.

Os animais foram considerados como não-ressuscitados (N-R) quando permaneceram em fibrilação ventricular após o 6º choque, ou quando houve aparecimento de ritmo eletrocardiográfico viável, porém sem flutuações significativas da pressão aórtica (dissociação eletromecânica - DEM).

A restauração da circulação espontânea (RCE) foi considerada eficaz quando, após desfibrilação, os animais apresentaram ritmo eletrocardiográfico viável, com pressão sistólica aórtica maior ou igual a 60mmHg, por tempo maior ou igual a 2 minutos.

Foram considerados efetivamente ressuscitados (R) aqueles animais que estivessem vivos com pressão sistólica aórtica > 60 mmHg até o final do experimento (20 minutos do início da RCP).

Nos casos de fibrilação ventricular recorrente, após desfibrilação inicial efetiva (RCE), novos choques desfibrilatórios sequenciais foram aplicados

\*Angiotensina II triacetato Peso Molecular (PM) 1046(+180), Coeficiente da Purificação (CP): 80%. Fornecida sob a forma liofilizada, pelo Prof. A.C.M Paiva do Departamento de Biofísica, Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP).

juntamente com as manobras básicas de RCP. Porém, não foram administradas drogas adicionais.

Ao término do experimento, todos os animais sobreviventes foram sacrificados. A necrópsia foi efetuada em todos os animais para a verificação da posição dos catéteres.

As leituras da frequência cardíaca, pressão de átrio direito e pressão arterial sistêmica foram realizadas posteriormente, no papel calibrado de registro.

#### **D) ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para análise das variáveis, utilizaram-se os testes não paramétricos de Mann-Whitney e o Teste Exato de Fischer, sendo o nível de significância adotado de 5% ( $\alpha = 0,05$ )<sup>(100)</sup>.

## **4. RESULTADOS**

Na tabela I, encontram-se representados os dados referentes ao período-controle (pré-fibrilação ventricular) dos animais de ambos os grupos. Os grupos foram comparáveis em relação a sexo, peso, temperatura retal, hematócrito, frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica (sistólica e diastólica), pressão de átrio direito (média), pressão de perfusão coronariana (PPcor) e gases sanguíneos arteriais (pH, pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub>), não havendo diferenças estatisticamente significativas entre eles (Mann-Whitney U-Test).

Na tabela II, encontram-se representados os parâmetros hemodinâmicos gerados pelas manobras de ressuscitação cardiopulmonar a tórax fechado (com os animais ainda em fibrilação ventricular) e que foram mensurados aos 2' de RCP e aos 4' de RCP (ou seja, 2' após administração da Solução Salina ou de A-II). Observa-se nesta tabela que os valores das pressões sistólica e diastólica aórticas e a pressão de perfusão coronariana aos 2' de RCP, ou seja, antes da injeção das drogas, foram semelhantes em ambos os grupos (fig. 2). Já aos 4' de RCP, os mesmos parâmetros hemodinâmicos, no grupo B (A-II), apresentaram aumentos estatisticamente significativos em relação ao grupo A, (Mann Whitney U-TEST p=0,006; p=0,0036 e p=0,0074, respectivamente) (fig. 3). Ressalta-se, também, que as pressões venosas de ambos os grupos não diferiram estatisticamente em quaisquer dos dois tempos (tabela II) (fig. 3).

TABELA I

**CARACTERÍSTICAS BASAIS (CONTROLE) DOS ANIMAIS ANTES DA  
INDUÇÃO DA FIBRILAÇÃO VENTRICULAR**

	GRUPOS				P
	SALINA		A-II		
	$\bar{X}$	S(X)	$\bar{X}$	S(X)	
PESO (Kg)	12.5	3.6	11.3	3.8	0.3314
T (°C)	37.1	0.8	37.2	0.9	0.9296
Htc (%)	37.5	4.0	37.9	3.6	0.7572
FC (bpm)	145.0	35.0	143.3	54.4	0.7240
PRESSÃO ARTERIAL SISTEMICA (mmHg)					
- SISTÓLICA	164.6	20.4	154.8	26.9	0.3314
- DIASTÓLICA	120.4	11.4	111.8	15.3	0.1854
PRESSÃO ÁTRIO D (MÉDIA)	1.1	1.1	0.7	1.1	0.3098
PRESSÃO PERFUSÃO CORONARIANA*	119.3	11.2	111.1	14.1	0.2332
pH	7.50	0.05	7.48	0.05	0.2696
PO <sub>2</sub> (mmHg)	96.7	5.3	98.8	10.3	0.3538
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	32.8	2.9	34.3	3.8	0.4016

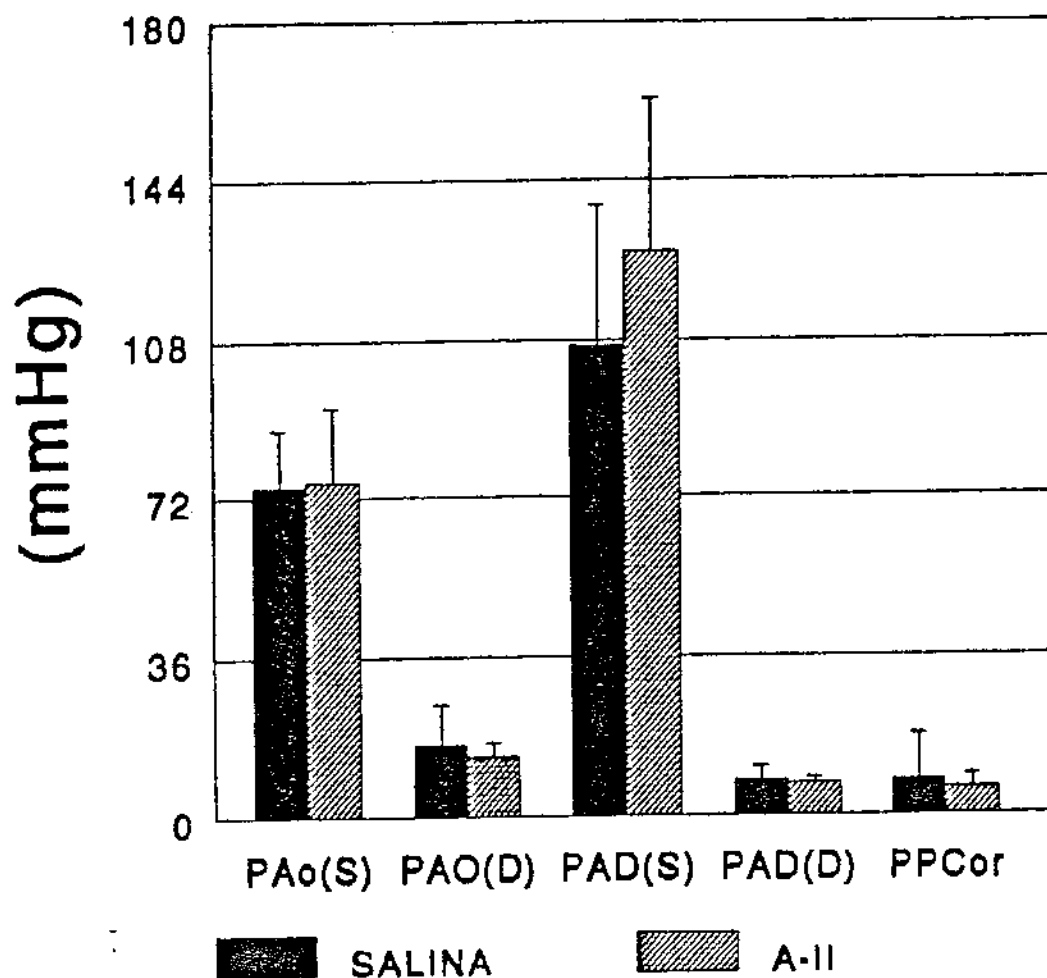
\* PPcor: Expressa aqui pela diferença entre Pressão Ao Diastólica e Pressão AD Média

TABELA II

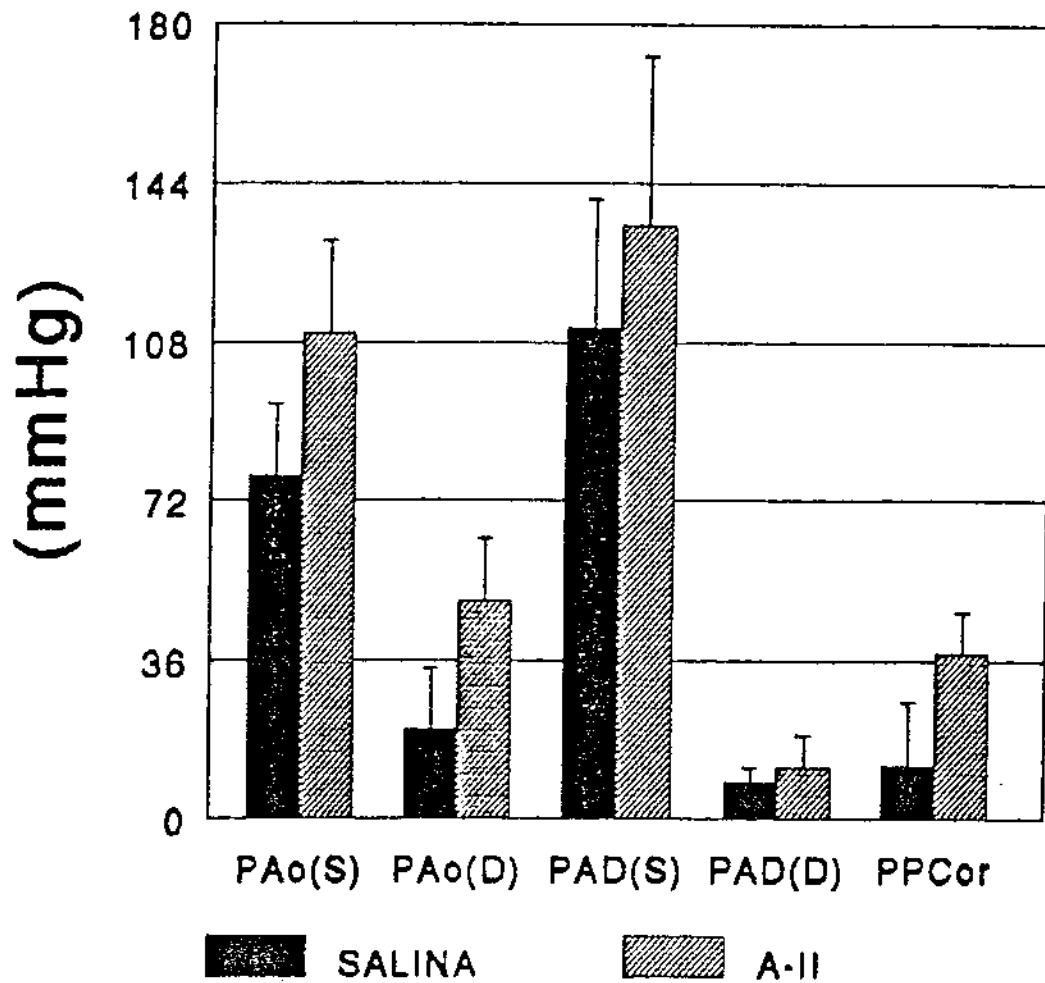
**PARÂMETROS HEMODINÂMICOS OBTIDOS DURANTES AS MANOBRAS DE  
RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR, ANTES E APÓS  
A ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS**

MÉDIAS DAS PRESSÕES  (mmHg)	2'RCP (ANTES DA DROGA)					4'RCP (2'DEPOIS DA DROGA E ANTES DO 1º CHOQUE)				
	SALINA		A-II		P	SALINA		A-II		P
	$\bar{X}$	S(X)	$\bar{X}$	S(X)		$\bar{X}$	S(X)	$\bar{X}$	S(X)	
Ao SISTÓLICA	74.4	13.3	75.5	17.4	0,9648	77.8	16.4	110.0	21.2	0,006
Ao DIASTÓLICA	16.0	9.4	13.6	3.1	0,7572	20.4	14.3	49.3	14.2	0,0036
AD SISTÓLICA	106.7	31.6	127.8	34.9	0,1578	111.1	29.3	134.4	38.1	0,1024
AD DIASTÓLICA	8.0	3.3	7.3	1.4	0,8946	8.4	3.3	11.8	7.2	0,3538
PPCor*	8.0	10.3	6.2	3.1	0,7572	12.0	14.8	37.5	9.5	0,0047

\*PPCor - EXPRESSA AQUI PELA DIFERENÇA ENTRE PRESSÃO Ao DIASTÓLICA E PRESSÃO AD DIASTÓLICA



*FIGURA 2 - Médias das Pressões (2 min RCP-antes da droga). Os valores das pressões sistólica e diastólica aórticas (PAo (S), PAo (D)), Pressões do átrio direito sistólica e diastólica (PAD (S), PAD (D)) e a pressão de perfusão coronariana (PPcor) aos 2 min. de RCP não foram estatisticamente diferentes, quando o grupo-salina foi comparado com o grupo A-II.*



*FIGURA - 3 Médias das pressões (4 min. RCP - 2 min. após droga). As pressões PAo (S), PAo (D) e PPCor foram estatisticamente diferentes quando o grupo salina foi comparado com o grupo A-II. Já as pressões venosas de ambos os grupos (PAD (S), PAD (D)) não diferiram estatisticamente.*



Oito dos nove animais (89%) puderam ser efetivamente desfibrilados (com restabelecimento da circulação espontânea) no grupo B, enquanto isto ocorreu em apenas um dos nove animais no grupo A, uma diferença altamente significativa a favor da Angiotensina II, (probabilidade Exata de Fischer = 0,0017).

O número de choques desfibrilatórios aplicados durante o experimento nos animais do grupo A foi de 3,9 $\pm$  1,6 choques, e no grupo B foi de 2,8 $\pm$  1,6 choques, diferença estatisticamente não significativa, (Mann Whitney U-teste p=0,1578).

Ao final do experimento, 7 animais do grupo B (tratados) permaneceram vivos contra apenas 1 no grupo A (controle).

As figuras 4a, 4b e 4c são traçados obtidos durante o experimento num animal do grupo B. Observa-se claramente o efeito vasopressor da Angiotensina II na circulação arterial sistêmica, induzindo importante aumento na pressão diastólica aórtica, com mínimo efeito pressórico na circulação venosa sistêmica, resultando, conseqüentemente, numa maior pressão de perfusão coronariana (fig. 4b e 4c), e numa desfibrilação efetiva, com restabelecimento da circulação espontânea (fig. 4c)

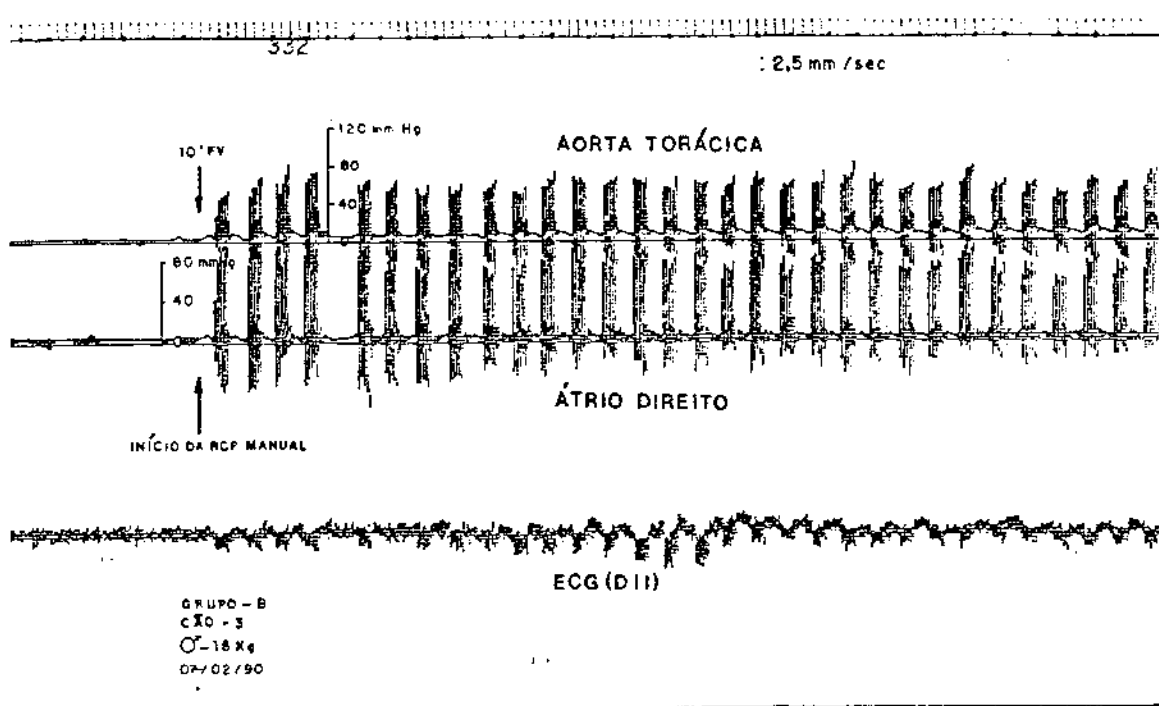


FIGURA 4a - Ilustração do traçado fisiológico de um cão do grupo B, dez minutos após a parada fibrilatória e o início da RCP-TF. Notam-se as pressões semelhantes geradas na aorta torácica e no átrio direito com as manobras de compressão torácica externa. Observe-se que a pressão diastólica permanece baixa neste período de reanimação.

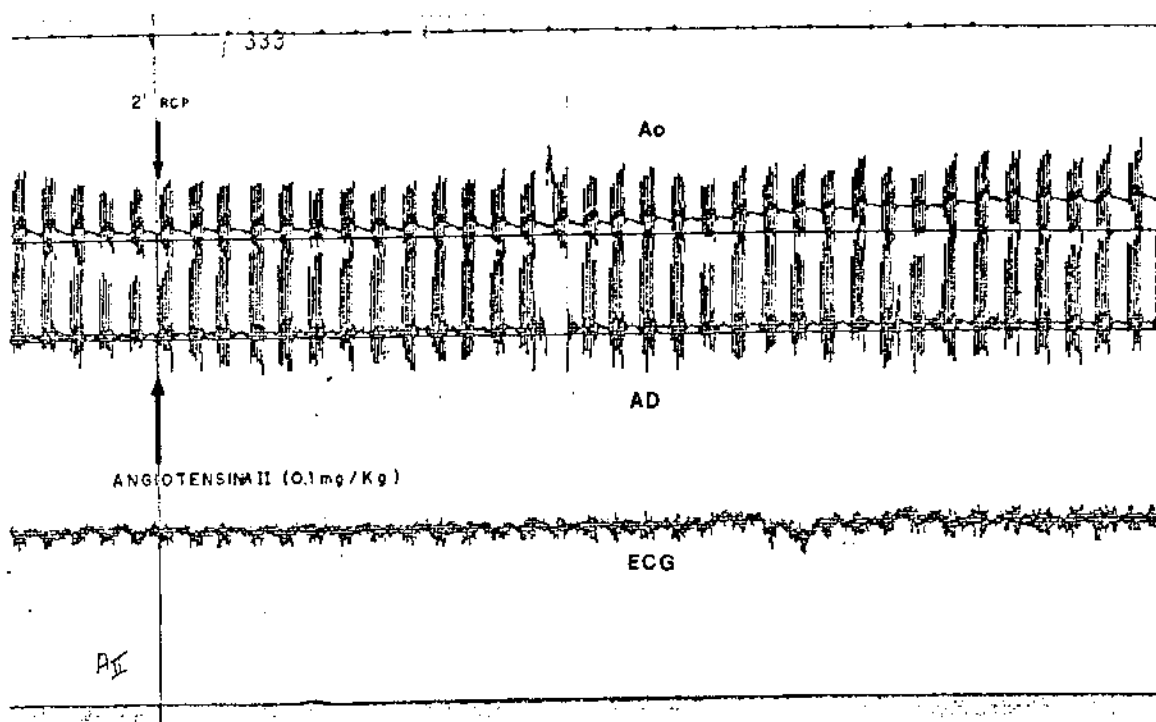


FIGURA 4b - Após dois minutos do início de RCP-TF, foi injetado IV 0,1mg/kg de A-II. Observa-se o progressivo aumento da pressão diastólica e a manutenção da pressão sistólica com as manobras de compressão torácica externa.

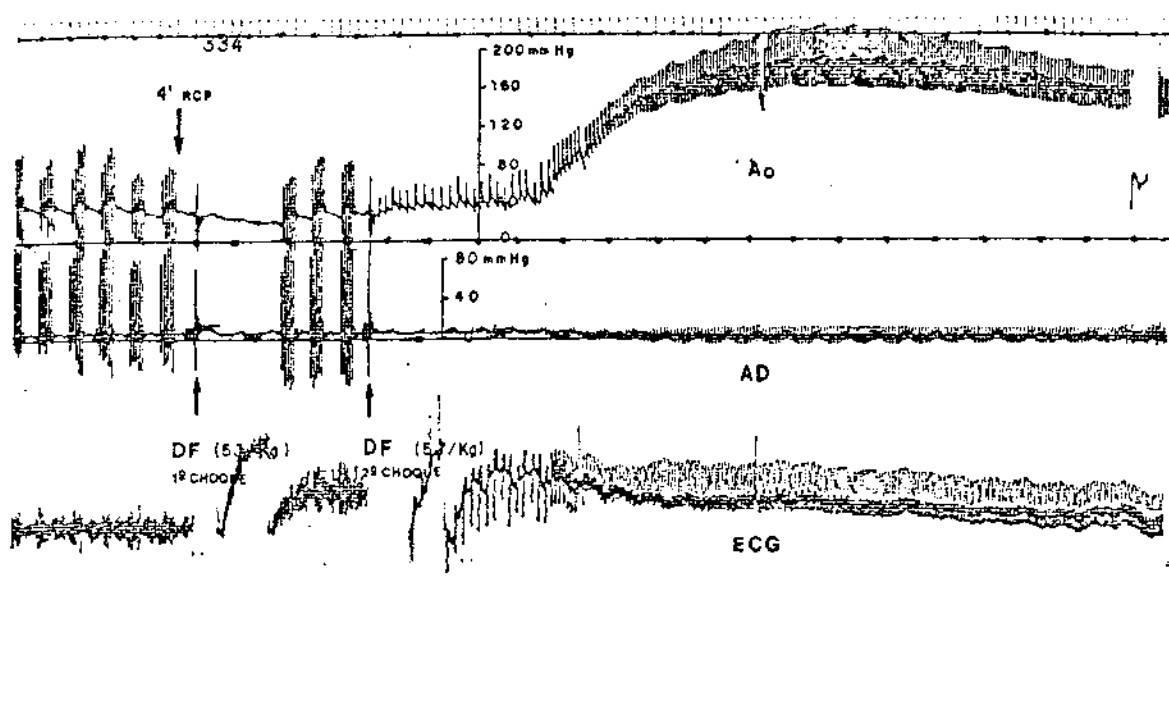


FIGURA 4c - Choque desfibrilatório aplicado dois minutos após a injeção da droga (ou seja, quatro de RCP). Observe-se que, apesar da elevação da pressão diastólica, não houve desfibrilação com o primeiro choque. Após o segundo choque, note-se a reversão do ritmo cardíaco (traçado inferior) e o progressivo aumento da pressão em aorta, cujos níveis sistólicos atingem valores de 200mmHg.

## **5. DISCUSSÃO**

A despeito de sua larga utilização clínica, após mais de três décadas desde a sua descrição original <sup>(49)</sup>, a técnica de RCP com o tórax fechado ainda gera muitas controvérsias sobre a fisiologia deste método de reanimação e a conveniência da administração de drogas. Mesmo o mais básico dos princípios desta técnica, que é o conhecimento dos exatos mecanismos de fluxo sanguíneo gerado pelas manobras de compressão torácica, continua, ainda, no campo especulativo.

Por vários anos, com base nos postulados da descrição original da RCP-TF por Kouwenhoven e cols. <sup>(49)</sup>, foi consenso geral que o fluxo sanguíneo anterógrado, durante a compressão torácica externa, resultava da compressão direta do coração entre o esterno e a coluna vertebral. Sendo a "bomba cardíaca" o mecanismo gerador de fluxo sanguíneo durante a compressão torácica externa ("sístole"), os ventrículos deveriam ser comprimidos mais que os átrios, condição essencial para gerar o gradiente de pressão necessário para o fechamento das válvulas atrioventriculares. A ejeção ventricular estaria associada a uma redução do volume ventricular. Durante o relaxamento torácico ("diástole"), a pressão ventricular diminuiria abaixo da pressão atrial, levando à abertura das válvulas atrioventriculares e ao enchimento do ventrículo. Esta dinâmica cardíaca e o fluxo eventual mimetizariam um ciclo cardíaco normal e seriam tão eficazes quanto na ressuscitação cardíaca com o tórax aberto. Contudo, ainda na década de 60, alguns estudos realizados em animais e em seres humanos questionaram este mecanismo de "bomba cardíaca" <sup>(107)</sup>.

Assim, em 1962, Weale e Rothwel - Jackson <sup>(120)</sup>, em estudos realizados em cães submetidos à fibrilação ventricular, observaram que os traçados obtidos em artérias e veias ilíacas, durante a compressão torácica externa, mostravam semelhanças de picos pressóricos em ambos os vasos, sugerindo que o mecanismo gerador destas pressões seria, na verdade, o aumento generalizado da

pressão intratorácica e não a compressão cardíaca direta. Questionava-se, inclusive, a real eficácia do método de RCP em produzir um fluxo sanguíneo anterógrado.

Posteriormente, em 1964, Mackenzie e col. <sup>(65)</sup>, mensuraram a pressão arterial sistêmica, a pressão atrial direita e o débito cardíaco em 3 pacientes que sofreram parada cardíaca. Estes parâmetros foram registrados durante a atividade cardíaca espontânea e durante a compressão cardíaca externa. Como os pacientes estavam previamente em choque, durante a atividade cardíaca espontânea, a pressão arterial e o débito cardíaco estavam reduzidos e a pressão atrial direita elevada. Ainda que a compressão cardíaca externa fosse capaz de produzir uma pressão arterial sistólica adequada, o débito cardíaco produzido pela compressão estava diminuído. Observaram ainda, que a compressão cardíaca externa gerava picos sistólicos de pressão venosa semelhantes aos arteriais. Com base nestes achados, os autores questionaram também, em humanos, a real eficácia deste método em produzir fluxo sanguíneo anterógrado.

Rudikoff e col notaram que a RCP-TF era incapaz de gerar uma pressão sanguínea mensurável em alguns pacientes com segmento do esterno móvel, condição clínica esta que deveria determinar uma compressão cardíaca direta mais eficaz <sup>(102)</sup>. Por outro lado, quando o tórax era estabilizado por uma atadura externa, aumentava-se a eficiência das manobras. Apesar destes achados, somente após a dramática observação de Criley em 1976 <sup>(27)</sup>, é que a hipótese da compressão cardíaca direta foi questionada seriamente. Ele relatou que vários pacientes que desenvolveram fibrilação ventricular durante a cateterização cardíaca, conseguiam manter-se conscientes por tempo relativamente mais longo, quando eram orientados a fazer repetidos e freqüentes esforços de tosse. Concomitantemente, observava-se, no monitor, elevações da pressão de pico aórtico até níveis próximos do normal. Este dado, associado à manutenção do estado de consciência, sugeria que o aumento

generalizado da pressão intratorácica gerado pelos esforços de tosse poderia ser um mecanismo de geração de fluxo sanguíneo na RCP-TF. Esta observação casual da "RCP por tosse" suscitou inúmeras pesquisas subseqüentes, na tentativa de esclarecer-se o exato mecanismo gerador de fluxo anterógrado na RCP-TF, quais sejam: a compressão cardíaca direta entre o esterno e a coluna vertebral, como postulado originalmente por Kouwenhoven e col. <sup>(49)</sup>, ou o aumento generalizado da pressão intratorácica <sup>(27, 99)</sup>.

Em 1980, Rudikoff e col. <sup>(102)</sup> demonstraram que manobras que aumentavam a pressão intrapleural, durante a compressão torácica externa, causavam também aumento das pressões intravasculares centrais. Estes aumentos pressóricos levavam ao aumento no fluxo carotídeo, sugerindo um novo mecanismo para justificar o fluxo sanguíneo gerado pelas manobras de RCP-TF. Esta hipótese da "bomba torácica" propunha que o fluxo sanguíneo produzido por compressão torácica externa seria gerado por mudanças físicas na pressão intratorácica, sem compressão direta do coração <sup>(102, 123)</sup>. De acordo com este modelo, a compressão torácica externa produz uma elevação generalizada da pressão, que é transmitida igualmente para todas as câmaras cardíacas e estruturas vasculares intratorácicas. Este aumento na pressão intravascular é transmitido das artérias intratorácicas para as extratorácicas. Porém devido à presença de válvulas venosas competentes, ao colapso venoso dentro da caixa torácica e a um sistema venoso extratorácico de alta capacitância, esta mesma pressão não é transmitida para as veias extratorácicas <sup>(123)</sup>. Desta forma, a transmissão desigual da pressão vascular ao sistema arterial com relação ao venoso, proporciona um gradiente para o fluxo sanguíneo extratorácico. Pela teoria da "bomba torácica", o fluxo anterógrado de sangue ocorre através da válvula mitral, aberta durante a compressão torácica. Durante a "diástole", a pressão intratorácica cai abaixo da pressão venosa extratorácica e o sangue retorna para o



coração e os pulmões. O coração não desempenha um papel ativo como uma bomba neste caso, mas serve somente como um conduto passivo.

Muitos dados experimentais reforçando o mecanismo da "bomba torácica" têm se acumulado nos últimos anos. Dois estudos têm confirmado uma íntima correlação entre o aumento nas pressões intrapleurais e as mudanças nas pressões intravasculares centrais durante a compressão torácica (22, 73). Aumentos pressóricos iguais em todas as câmaras cardíacas e estruturas vasculares centrais têm sido registrados repetidamente durante a compressão torácica. Rudikoff e col. e Niemann e col. demonstraram a existência de um gradiente vascular periférico suficiente para satisfazer a teoria da "bomba torácica", na forma de um grande gradiente pressórico entre as veias jugulares extratorácicas e o AD durante a compressão torácica em cães e humanos (73, 102). Estudos ecocardiográficos bidimensionais durante RCP em cães (73) e no homem (96, 124) têm demonstrado que, durante a compressão torácica, as válvulas mitral e aórtica estão abertas e as dimensões do VE não estão reduzidas. Estudos angiográficos com injeção de contraste na veia pulmonar e átrio E têm confirmado o fluxo sanguíneo através do átrio E e válvula mitral aberta para o VE e aorta durante uma simples compressão torácica, e da veia cava para o pulmão, durante a diástole (23, 73). Complementando, Niemann e col. também demonstraram angiograficamente que existe uma diminuição no diâmetro aórtico durante a compressão torácica em cães (73). Se a compressão cardíaca direta fosse a responsável pela ejeção, um aumento e não uma redução no diâmetro aórtico deveria ser esperado. Estes achados são prenunciados pela teoria da "bomba torácica", na qual o coração é um conduto e não uma bomba.

A contribuição de cada um destes mecanismos, isto é, compressão direta do coração e geração de gradientes intratorácicos e extratorácicos, está, portanto, ainda por ser completamente elucidada. De qualquer maneira, indepen-

dentemente de qual teoria seja a mais correta, o fato concreto e irrefutável, que praticamente quase todos os estudos acerca dos mecanismos de fluxo sanguíneo na RCP-TF têm demonstrado, é a virtual ausência de fluxo coronariano, devido à impossibilidade de geração de um gradiente pressórico entre a raiz da aorta e o átrio direito unicamente pelas manobras de compressão torácica (5, 43, 70, 125).

Em 1906, Crile e Dolley (26) publicaram o resultado de seu trabalho que pode ainda ser considerado como a base da moderna RCP. Neste, eles relataram que: "...o problema básico, na ressuscitação, pareceu-nos ser o de garantir por meio de alguma infusão, uma pressão coronariana de aproximadamente 30 a 40 milímetros de mercúrio..." e que "...pareceu-nos sensato supor que o modo mais direto e efetivo de produzir uma pressão coronariana entre 30 a 40 milímetros de mercúrio foi pela introdução de uma solução de adrenalina no sistema arterial até o coração. Deste modo, no momento em que a adrenalina foi introduzida, ela ocasionou uma contração das potentes paredes arteriais, iniciando a geração de uma pressão arterial que se comunicaria diretamente com a artéria coronária...". Eles, claramente, demonstraram a importância do aumento da pressão de perfusão coronariana (PPcor) para o sucesso na restauração da circulação espontânea (RCE), durante a ressuscitação cardiopulmonar.

No trabalho pioneiro de Redding e Pearson em 1963 (90), foi demonstrado em um modelo canino de PCR, que a administração precoce de adrenalina durante RCP melhorava o sucesso da ressuscitação. Em estudos posteriores, os mesmos autores demonstraram que o aumento na pressão diastólica aórtica era responsável por este melhor resultado. Concluíram que vasopressores como a adrenalina são úteis, pois melhoram o tônus vascular periférico (87).

Desde então, numerosos agentes com propriedades alfa-adrenérgicas têm sido avaliados para uso nas intervenções farmacológicas da RCP, com a finalidade de determinar qual a sua eficácia e em que dose. Apesar das muitas controvérsias que ainda persistem (17, 59, 60, 83), a adrenalina ainda é a droga mais estudada e que ainda continua sendo padronizada para o uso na RCP (113).

A adrenalina vem sendo usada como droga-padrão na ressuscitação de pacientes com parada cardiopulmonar nas últimas 3 décadas. O que se tenta obter com a compressão torácica, ventilação artificial e a administração da droga é uma pressão de perfusão adequada das artérias coronárias. A pressão de perfusão das artérias coronárias é igual à pressão diastólica aórtica menos a pressão diastólica do átrio direito e geradora do fluxo sanguíneo miocárdico (20). Muitas controvérsias ainda persistem sobre a dose apropriada. A American Heart Association tem recomendado 0,5 a 1,0 mg de adrenalina a cada 5 min (113). Contudo, a atual dose de adrenalina recomendada pela AHA para uso na RCP encontra-se muito aquém das doses utilizadas nos trabalhos experimentais de pesquisa que deram o embasamento científico para o seu uso clínico. Assim, Redding e Pearson, em seus estudos originais, utilizando cães com peso extrapolado variando de 5 a 15 kg, usaram adrenalina endovenosa (EV) na dose fixa de 1 mg, o que corresponde a aproximadamente 0,07 a 0,2mg/Kg (90, 92). Ainda que alguns autores utilizassem com sucesso e sugerissem o uso de doses mais elevadas de adrenalina na RCP em humanos (10 a 20 mg por injeção intracardíaca) (21, 25), só recentemente alguns pesquisadores utilizaram doses mais elevadas que as padronizadas pela AHA, obtendo resultados preliminares encorajadores (38-40, 48, 57, 84, 85).

Estudos experimentais na parada cardíaca por asfixia (77, 128) e por fibrilação ventricular (45) têm demonstrado que são os efeitos alfa e não os beta-adrenérgicos que possuem importância primária na ressuscitação. Para alguns

autores os efeitos beta-adrenérgicos poderiam mesmo ser potencialmente deletérios na RCP (64, 75, 76, 87, 128), de forma que diversos agentes alfa-adrenérgicos puros, como a fenilefrina e a metoxamina, foram testados durante as manobras de ressuscitação. Os resultados do uso destes agentes, tanto em animais quanto no ser humano, são controversos (7, 9, 10, 13-16, 46, 74, 93, 109, 111, 117). Pearson e Redding demonstraram que a metoxamina e a fenilefrina, drogas quase exclusivamente alfa-1 estimulantes, pareciam ser tão ou mais efetivas que a adrenalina em alguns modelos PCR-RCP (87, 92). Estes pesquisadores relatam, também, que vários pacientes obtiveram RCE com o uso da metoxamina após múltiplas tentativas sem sucesso com a adrenalina (92). Em um estudo randomizado, comparando a adrenalina (0,5 mg) com a metoxamina (5 mg), na RCP da fibrilação ventricular pré-hospitalar, Olson e col. (74) encontraram, entretanto, uma taxa de ressuscitação maior com a primeira. Neste trabalho, porém, as baixas doses utilizadas de ambas as drogas são consideradas subótimas quando baseadas em trabalhos experimentais. Em relação ao uso da metoxamina na RCP, existe também a preocupação com a sua meia-vida relativamente longa, podendo induzir a hipoperfusão orgânica no período pós-ressuscitação (19, 89).

Holmes e col. (45) demonstraram aumento do fluxo sanguíneo cerebral com o uso da adrenalina, porém não com o uso da fenilefrina.

Brillman e col. (9, 10), em outros estudos, não conseguiram demonstrar a superioridade da fenilefrina em relação à adrenalina, tanto no que se refere aos resultados iniciais, quanto à sobrevivência e recuperação neurológica.

Brown e col. (16) demonstraram, em suínos, que o fluxo sanguíneo regional cerebral foi maior com a adrenalina (0,2 mg/Kg) do que com a fenilefrina (1 mg/Kg). O mesmo autor, em estudo posterior (15), demonstrou que a taxa de extração

de oxigênio miocárdica também foi melhor com a adrenalina (0,2 mg/Kg) do que com a fenilefrina (1 mg/Kg). Ainda neste mesmo estudo, 80% dos animais tratados com adrenalina foram satisfatoriamente desfibrilados, enquanto nenhum dos animais tratados com fenilefrina foi ressuscitado.

Num dos poucos estudos realizados em humanos, Silfvast e col. <sup>(111)</sup>, comparando o uso da fenilefrina (1 mg) e da adrenalina (0,5 mg) na RCP pré-hospitalar, não obtiveram resultados finais diferentes entre as duas drogas. Muito provavelmente, as doses utilizadas também foram inadequadas, impossibilitando uma conclusão mais segura.

A noradrenalina (NOR), uma catecolamina com efeitos alfa-1 e alfa-2 semelhantes, porém praticamente desprovida de efeitos beta, quando comparada à adrenalina, como vasoconstrictor <sup>(122)</sup>, deveria ser, pelo menos teoricamente, superior a esta. Dada esta teórica superioridade, recentemente a noradrenalina vem sendo estudada como droga vasopressora coadjuvante na RCP. Robinson e col. <sup>(98)</sup>, em modelo suíno de fibrilação ventricular com 10 minutos de PCR, relataram uma taxa de extração miocárdica de oxigênio significativamente melhor com a noradrenalina (0,12 e 0,16 mg/Kg), quando comparada à adrenalina (na dose de 0,2 mg/Kg). Também foi demonstrada uma tendência, nos animais que receberam 0,16 mg/Kg de noradrenalina, de um melhor fluxo sanguíneo miocárdico e, conseqüentemente, de desfibrilação bem sucedida. Entretanto, as pressões de perfusão coronariana não foram significativamente diferentes.

Lindner e col. <sup>(58)</sup>, comparando a adrenalina e a noradrenalina (0,045 mg/Kg) no tratamento da PCR asfíxica e fibrilatória em modelo suíno, demonstraram que a primeira foi mais efetiva que a segunda na PCR por asfixia, enquanto a segunda foi melhor que a primeira na PCR por fibrilação, quando levado

em consideração o tempo necessário para a ressuscitação. Em trabalho posterior, o mesmo autor <sup>(62)</sup>, utilizando um modelo de PCR fibrilatória em suínos, comparou os efeitos da adrenalina (0,045 mg/Kg) e da noradrenalina, na oferta (MDO<sub>2</sub>) e consumo (MVO<sub>2</sub>) de O<sub>2</sub> miocárdico durante a RCP a tórax aberto, demonstrando que a noradrenalina, ao contrário da adrenalina, melhorou o balanço entre a oferta e o consumo de O<sub>2</sub> miocárdico, facilitando a restauração da circulação espontânea.

Recentemente, Lindner e col. <sup>(61)</sup>, com base em seus trabalhos experimentais, compararam a eficácia da noradrenalina (1 mg) com a adrenalina (1 mg) na RCP da PCR por fibrilação ventricular pré-hospitalar, onde 50 pacientes com FV foram randomizados para receber adrenalina ou noradrenalina, após 3 choques de corrente direta (rápidos e consecutivos) terem falhado em reverter a mesma. Um ritmo pulsátil foi restaurado em 6/25 e em 14/25, respectivamente, quando o uso de adrenalina e noradrenalina foi seguido por novos choques desfibrilatórios. Houve também uma maior taxa de alta hospitalar no grupo tratado com noradrenalina (32%) em comparação com o grupo da adrenalina (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 se tenha observado uma tendência maior à incidência de arritmias no grupo que recebeu noradrenalina. Os autores concluíram, com base nos dados deste estudo, que o uso de noradrenalina no tratamento da FV poderia ser superior ao da adrenalina, porém a dose ótima e o intervalo de tempo para administrações repetidas estão ainda por serem determinados.

Em pacientes com parada cardíaca em assístole ou FV, têm sido detectados os mais altos níveis sanguíneos de catecolaminas endógenas, dentre todas as condições clínicas conhecidas. Indivíduos normais em repouso, durante a circulação espontânea, apresentam níveis plasmáticos de catecolaminas endógenas de

aproximadamente 0,03ng/ml <sup>(127)</sup>. Na parada cardíaca, estes níveis elevam-se cerca de 10 a 100 vezes <sup>(52, 63)</sup>, ficando muito acima daqueles requeridos por ações metabólicas sistêmicas ou efeitos farmacológicos sobre o miocárdio <sup>(127)</sup>. A literatura tem questionado por que tão elevados níveis de catecolaminas são insuficientes como suporte farmacológico endógeno na RCP. Tem-se demonstrado claramente que a administração exógena de catecolaminas induz efeito pressor, mesmo quando as concentrações endógenas já se encontram muito elevadas <sup>(110)</sup>. Kern e col. <sup>(47)</sup> demonstraram que a elevação dos níveis de adrenalina plasmática, após administração exógena, prediz o sucesso na ressuscitação. Isto pode indicar a necessidade de doses substanciais em alguns pacientes.

É possível também que a anóxia miocárdica ou a acidose sejam importantes fatores depressores da ação catecolamínica, uma vez que seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos são pH dependentes. Tem-se sugerido que, em alguns estados assistólicos, uma elevação nas atividades parassimpáticas torne o miocárdio não responsivo aos estímulos simpáticos. Isto poderia ser antagonizado por atropina ou indiretamente por estimulação dos receptores durante as manobras de ressuscitação <sup>(51, 63)</sup>.

Por outro lado, as diferenças de respostas hemodinâmicas entre os diferentes alfa-agonistas como a adrenalina, noradrenalina, metoxamina e fenilefrina podem estar relacionadas, em parte, às suas propriedades específicas como alfa-1 e alfa-2 agonistas. Ambos os receptores (alfa-1 e alfa-2) encontram-se localizados nos vasos de resistência e a resposta às suas estimulações é a vasoconstrição <sup>(12)</sup>. Como durante os estados de hipóxia parece existir uma "depressão" dos receptores alfa-1 <sup>(119)</sup>, drogas simpatomiméticas com potente atividade agonista alfa-2, como a noradrenalina, seriam mais benéficas nestas condições <sup>(12)</sup>.

Desta forma, considerando que: 1) o tônus vascular periférico diminui progressivamente depois da PCR (nenhum fluxo) e também durante as manobras básicas de ressuscitação (baixo-fluxo); 2) que o sistema simpático encontra-se no limite máximo de sua ativação nesta condição crítica <sup>(52, 63, 127)</sup> e 3) que durante o estado de hipóxia, acredita-se existir uma "depressão" dos receptores alfa-1 <sup>(119)</sup>, nós nos propusemos a testar a hipótese de que a Angiotensina-II (A-II), um dos mais potentes agentes vasoconstritores não-adrenérgicos conhecido <sup>(37)</sup>, poderia ser mais efetiva em aumentar a PPcor e, conseqüentemente, a chance de RCE durante as manobras de RCP na fibrilação ventricular.

Em estudo prévio, Araújo e col. demonstraram que a A-II foi altamente efetiva na RCE durante as manobras de RCP, em modelo canino de dissociação eletromecânica induzida por asfixia <sup>(3)</sup>. A parada asfíxica foi induzida em 48 cães mestiços e, após 5 minutos de completa parada circulatória, as manobras básicas de RCP (1 ventilação/ 5 compressões torácicas; FR: 15 mov/min) foram iniciadas. Ao final do 2º minuto das manobras básicas de RCP, os animais foram divididos em 4 grupos iguais e receberam, em "bolus", via EV central: salina, 10 ml(grupo A); adrenalina, 0,1 mg/Kg (grupo B); NOR, 0,1 mg/Kg (grupo C) e AII, 0,05 mg/Kg (grupo D). A RCE foi obtida em 3/12 cães do grupo A (SAL); em 5/12 no grupo B (Adrenalina); em 7/12 no grupo C (NOR) e em 11/12 cães no grupo D (A-II). Diferença estatisticamente significativa foi observada entre o grupo D e A (11/12 vs 3/12 cães, respectivamente, RCE,  $p=0,003$ ). Eles claramente demonstraram, pela primeira vez, que a A-II, um agente vasopressor não-adrenérgico, poderia ser efetivo para a RCE durante a RCP, também aumentando o tônus vascular periférico e PPcor, como era bem conhecido ocorrer com os agonistas alfa-adrenérgicos.



Tiegerstedt e Bergman, em 1898, descobriram que extratos salinos de rim cru continham uma substância pressora, que denominaram renina. Em 1934, Goldblatt e colaboradores demonstraram convincentemente que era possível produzir hipertensão persistente, em cães, pela constrição das artérias renais. Dentro de poucos anos, vários investigadores detectaram atividade pressora no sangue venoso renal, após constrição arterial do rim e atribuíram este efeito à renina (37).

Em 1940, Braun-Menéndez e colaboradores (8), na Argentina, e Page e Helmer, na Cleveland Clinic (80), relataram, independentemente, que a renina era uma enzima que agia num substrato proteico plasmático, catalisando a formação de um agente vasopressor, um peptídeo, que foi denominado HIPERTENSINA pelo primeiro grupo e ANGIOTONINA pelo segundo. Estes dois termos persistiram por quase 20 anos, até que se chegou a um acordo, denominando-se o agente pressor de ANGIOTENSINA e o substrato plasmático de ANGIOTENSINOGENIO (79).

Duas formas de ANGIOTENSINA foram reconhecidas: a primeira, um decapeptídeo (Angiotensina-I), e a segunda, um octapeptídeo (Angiotensina II), com meia vida de apenas poucos minutos, formada a partir da clivagem enzimática da Angiotensina I por uma enzima, denominada enzima conversora da angiotensina (37).

Estudos farmacológicos intensos conduzidos pelo grupo de Cleveland (18, 66, 81) e por grupos suíços (68, 97) possibilitaram a síntese da Angiotensina II em 1957 por Bumpus e col. (18) e a constatação da igualdade de atividade biológica entre a forma sintética e a angiotensina natural do plasma. O aparecimento da forma sintética da Angiotensina II como produto comercial (HYPERTENSIN<sup>R</sup>), no final

da década de 50, tornou possíveis estudos experimentais e clínicos em maior escala com esta substância nos anos que se seguiram.

Os efeitos cardiovasculares da Angiotensina II no homem são complexos e parecem envolver estimulação direta da musculatura vascular e cardíaca, facilitação dos efeitos periféricos e estimulação central do fluxo simpático. As demais respostas reflexas, especialmente aquelas envolvendo barorreceptores, podem mascarar os efeitos primários da angiotensina de gerar forte resposta pressora (37).

Em indivíduos normais, a Angiotensina II, em infusão endovenosa lenta, leva a um aumento da pressão arterial sistólica, aumento significativo da pressão arterial diastólica, aumento discreto da pressão venosa, diminuição da frequência cardíaca, e discreta diminuição do débito cardíaco, com aumento importante da resistência vascular periférica; diminuição do fluxo sanguíneo renal, diminuição da taxa de filtração glomerular, aumento da fração de filtração e diminuição do volume urinário (33).

Na circulação pulmonar, a Angiotensina II aumenta as pressões e a resistência vascular pulmonar por mecanismos predominantemente indiretos (36, 129).

Os efeitos vasoconstrictores da Angiotensina II no homem são bastante pronunciados a nível cutâneo, renal e região esplâncnica (11). A nível muscular, tais efeitos são menos pronunciados, podendo inclusive haver aumento do fluxo sanguíneo (28). A nível cerebral e coronário, no homem, os efeitos da Angiotensina II não são bem caracterizados, podendo haver aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo, dependente dos efeitos hemodinâmicos finais globalmente obtidos, bem como das doses utilizadas (27). Em animais, demonstra-se que a

Angiotensina II, em infusão intra-coronariana ou endovenosa, pode provocar vasoconstricção das coronárias (35).

Na Europa, ainda no final da década de 50, iniciaram-se pesquisas clínicas com a Angiotensina II. Quando a A-II esteve comercialmente disponível, vários estudos apareceram na literatura, relatando seu uso no tratamento do choque e outros estados de hipotensão (6, 24, 29, 30, 72, 88, 112, 118, 121). Infelizmente, a maioria destes estudos iniciais foram feitos com pequenos números de pacientes e, geralmente, de modo não controlado e os resultados finais sobre o papel da A-II nos estados de choque nunca foram conclusivos. Apesar do fato de alguns daqueles relatos iniciais terem mostrado que a A-II fora efetiva em aumentar a pressão arterial sistêmica mesmo quando a noradrenalina e o metaraminol já não o eram (29, 72), a racionalidade de sua utilização, baseada nos novos conhecimentos de fisiopatologia de diferentes estados de choque, foi seriamente questionada (24, 118) e seu uso virtualmente abandonado desde a segunda metade da década de 60.

Em estudos comparativos com a noradrenalina em indivíduos normais, a Angiotensina II mostrou-se de 4 a 10 vezes mais potente em termos de peso/peso e de 40-50 vezes mais potente em termos moleculares, quando se objetivava a elevação a níveis comparáveis da pressão arterial sistêmica pelas duas substâncias (28, 34, 67).

Nos estados de choque, a dose mais efetiva de A-II nunca foi estabelecida, variando num largo espectro. Nenhuma correlação foi notada entre as doses de A-II e noradrenalina requeridas para produzir um efeito equipressor. A proporção da dose de A-II requerida para o tratamento do choque variou de 1:16 a 4,5:1 em alguns ensaios clínicos (6, 24, 118).

No presente estudo, a dose de 0,1 mg/Kg de A-II foi escolhida com base em trabalhos anteriores já publicados comparando a A-II e a noradrenalina no

tratamento dos estados de choque (24, 11<sup>B</sup>) e na dose proporcional noradrenalina/A-II que Araújo e col. (3) utilizaram em estudo prévio na RCP da parada por asfixia. Ficou comprovado no presente trabalho, que a A-II foi muito eficaz em aumentar a PPcor (de 6,2 +/- 3,1 mmHg para 37,5 +/- 9,5 mmHg), dois minutos após sua infusão EV ( $p < 0,001$ ), e na RCE (8/9 vs 1/9 animais do grupo-controle tiveram RCE) ( $p < 0,01$ ) (fig. 5)

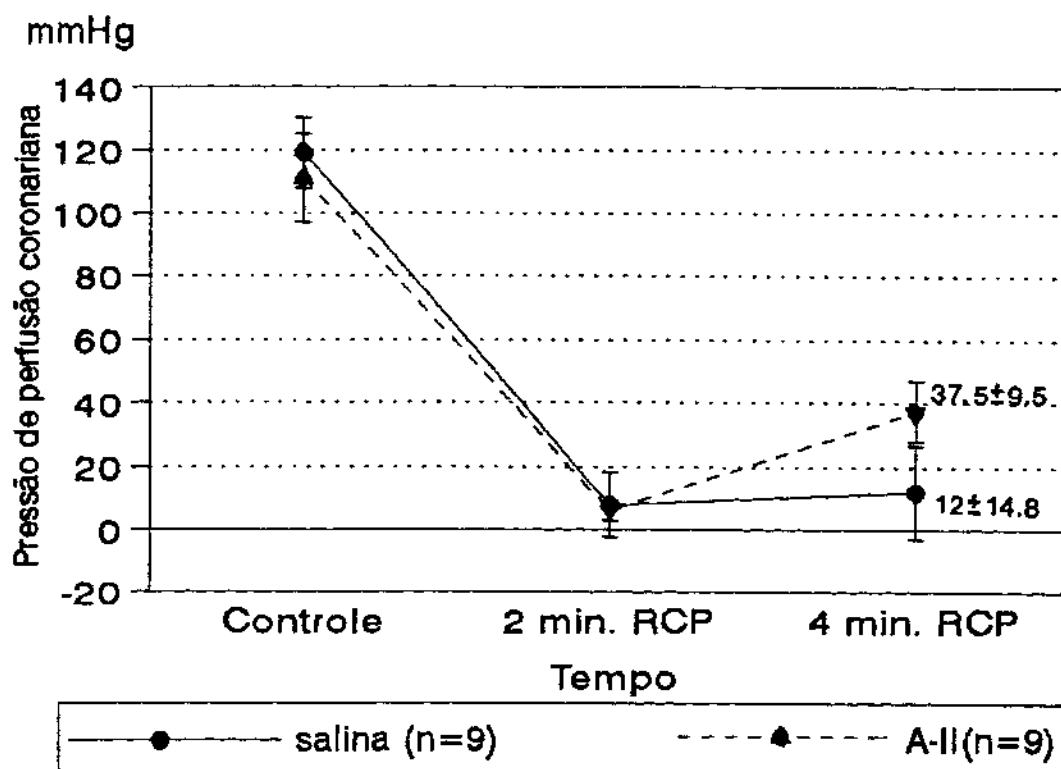


FIGURA 5 - São apresentadas graficamente as pressões de perfusão coronariana de ambos os grupos nos tempos: controle, dois minutos de RCP e quatro minutos de RCP (2' após as drogas). Observe-se que a Angiotensina-II induziu importante aumento na PPcor em relação ao grupo-controle ( $p < 0,01$ ).

Entretanto, este estudo deve ser considerado preliminar e, obviamente, possui muitas limitações, tais como: 1) foi muito difícil padronizar a aplicação da força no tórax, por termos usado compressão manual; 2) os animais variaram muito na relação do peso e tamanho e, certamente, variaram na idade e estado de saúde (cães mestiços tomados de estresse) e 3) nós estudamos somente os efeitos na PPcor e RCE e não o fluxo em diferentes órgãos ou em longo tempo de sobrevivência. Estudos adicionais mais extensos serão necessários para responder a muitas questões sobre o papel da A-II como droga vasopressora no manuseio da parada cardíaca, a saber:

1. Qual seria a dose ideal?

2. Quais seriam os efeitos sobre o fluxo sanguíneo de diferentes órgãos (tais como o cérebro e o coração), especialmente com doses tão elevadas?

3. Considerando o fato de que parece existir uma depressão dos receptores alfa durante prolongado estado de baixo fluxo, poderia a A-II ser realmente mais eficaz do que as aminas simpatomiméticas na RCP?

4. Poderia a A-II ser realmente mais eficaz que a adrenalina, atualmente a droga recomendada para uso durante a RCP em humanos?

5. Poderia a associação da A-II com drogas alfa-adrenérgicas ser mais eficaz do que cada uma, usada isoladamente?

6. Quais seriam os efeitos colaterais a curto e longo prazo da utilização de doses tão elevadas?

Em conclusão, a Angiotensina-II, um potente vasopressor não-adrenérgico, na dose de 0,1mg/kg de peso, mostrou-se altamente eficaz para a

restauração da circulação espontânea neste modelo canino de fibrilação ventricular prolongada. O sucesso da reanimação esteve relacionado ao aumento na PPcor induzida pela A-II, confirmando que o mecanismo inicial da reanimação, em essência, é vascular e não cardíaco. Acreditamos ser a A-II uma droga potencialmente valiosa no arsenal terapêutico da PCR, devendo merecer especial atenção de pesquisadores em RCP.

**RESUMO**

O aumento do tônus vascular periférico com drogas alfa-adrenérgicas é vital para a restauração da circulação espontânea (RCE\*) durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP). Nós estudamos os efeitos da Angiotensina II (A-II), um potente vasoconstrictor não-adrenérgico sobre a pressão coronariana (PPcor) e a restauração da circulação espontânea em um modelo canino de parada fibrilatória eletricamente induzida. Dezoito cães mestiços de ambos os sexos, pesando 11,9 +/- 3,7kg, anestesiados com tiopental sódico, foram intubados e ventilados com ar (V.C.: 20 ml/kg e FR: 15mov/min.). As pressões de aorta e de átrio direito assim como o ECG (DII) foram registrados continuamente.

As manobras de RCP a tórax fechado (1 ventilação/5 compressões torácicas manuais), foram iniciadas dez minutos após o início da fibrilação ventricular. Os animais foram divididos aleatoriamente em 2 grupos. Dois minutos após o início da RCP, o grupo A recebeu por via venosa central 10ml de cloreto de sódio 0,9% e o grupo B, Angiotensina II (0,1mg/kg diluído em 10ml de cloreto de sódio 0,9%). O choque desfibrilatório foi iniciado dois minutos após a administração da droga até a obtenção de um ritmo viável ou até atingir o máximo de 6 choques. Os resultados obtidos na PPcor e RCE em ambos os grupos nos tempos: controle (pré-parada), 2 minutos de RCP (pré-droga) e 4 minutos de RCP (2 minutos pós-droga), foram os seguintes (em mmHg): grupo A: 119,3 +/- 11,2; 8,0 +/- 10,3 e 12,0 +/- 14,8, respectivamente, sendo que em apenas um dos nove cães deste grupo foi obtida a RCE (11%); grupo B: 111,1 +/- 14,1; 6,2 +/- 3,1 e 37,5 +/- 9,5, respectivamente, com oito dos nove cães apresentando a RCE (89%).

---

\*RCE: definido como batimentos cardíacos espontâneos com pressão sistólica aórtica igual ou superior a 60 mmHg, por um tempo superior a dois minutos.



A Angiotensina-II aumentou significativamente a PPcor e a RCE, quando comparada com o grupo-controle, neste modelo de parada por fibrilação ventricular.

Estas observações indicam a necessidade de maiores investigações da sua possível utilidade na ressuscitação humana.

**ABSTRACT**

Augmentation of peripheral vascular tone with alpha-adrenergic drugs is vital for restoration of spontaneous circulation (ROSC) during cardiopulmonary resuscitation. We studied the effects of Angiotensin-II (A-II), a potent non-adrenergic vasoconstrictor drug on coronary perfusion pressure (CorPP) and ROSC in a dog model of Fibrillatory Arrest (FA).

Eighteen mongrel dogs, both sexes, weighing  $11.9 \pm 3.7$  kg, anaesthetized with thiopental, were intubated and ventilated with air (TV: 20 ml/kg, RR: 15/min). Ao pressure, RA pressure and EKG were continuously monitored. FA was induced electrically and manual closed-chest CPR (1 air ventilation/5 chest compressions) was started 10 min after the onset of ventricular fibrillation. The animals were then divided into 2 equal groups and after 2 min of CPR they received via a central IV line: Saline, 10ml (group A) or A-II, 0.1 mg/kg (group B). Defibrillation was attempted 2 min after drug injection until either a maximum of 6 DC shocks or a viable rhythm was achieved.

Ventricular fibrillation induced a rapid fall in Ao pressure and an increase in RA pressure and, at the end of the 10th min of VF, the mean Ao pressure was very low and CorPP was virtually inexistent. During the basic closed chest - cardiopulmonary resuscitation (CC - CPR) period (2 min CPR), CorPP remained very low.

Two min after drug injection (4 min CPR), CorPP increased significantly in group B (from  $6.2 \pm 3.1$  to  $37.5 \pm 9.5$  mmHg  $p < 0.001$ ), but not in group A (from  $8.0 \pm 10.3$  to  $12.0 \pm 14.8$  mmHg,  $p = \text{NS}$ ).

A viable, non-fibrillatory rhythm was achieved in all animals after defibrillation attempts, and 1 out of 9 dogs in group A (SAL) and 8 out of 9 in group B (A-II) had their spontaneous circulation restored ( $p < 0.01$ ).

A-II, a potent non-adrenergic vasoconstrictor drug, was greatly effective for augmentation of CorPP and ROSC in this FA model and deserves further investigation in resuscitation.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. AHLQUIST, R.P. A study of adrenotropic receptors. AM. J. PHYSIOL., 153: 586-600, 1948.
2. ARAUJO, S. Ressuscitação cardiopulmonar. Em: TERZI, R. & ARAUJO, S. (eds): TÉCNICAS BÁSICAS EM UTI, Campinas, Unicamp, p.225-254, 1988.
3. ARAUJO, S; GOMES, M.I.; TERZI, R.G.G.; et al. Efficacy of epinephrine, norepinephrine and angiotensin II in CPR: experimental study in asphyxial arrest (abstract). In: AOCHI, O; AMAHA, K. and TAKESHITA, H. (eds): INTENSIVE AND CRITICAL CARE MEDICINE, Ireland, Elsevier, p. 997, 1990.
4. BECK, C.S.; PRITCHARD, W.H. & FEIL, H.S. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. JAMA, 135: 985-986, 1947.
5. BELLAMY, R.; DEGUZMAN, L. & PEDERSEN, D. Coronary blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. CIRCULATION, 69: 74-180, 1984.
6. BERGMAN, V.H. Klinische erfahrungen mit dem neuen vasopressor hypertensin. WIEN. MED. WSCHR., 110:148-150, 1960.
7. BLESKE, B.E.; CHOW, M.S.S.; ZHAO, H.; et al. Epinephrine versus methoxamine in survival post ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation in dogs. CRIT. CARE MED., 17:1310-1313, 1989
8. BRAUN-MENENDEZ, E.; FASCIOLO, J.C.; LELOIR, L.E. & MUÑOZ, J.F. The substance causing renal hypertension. J. PHYSIOL., 98:283-298, 1940.

9. BRILLMAN, J.A.; SANDERS, A.B.; OTTO, C.W.; et al. Outcome of resuscitation from fibrillatory arrest using epinephrine and phenylephrine in dogs. CRIT. CARE MED., 13:912-913, 1985.
10. BRILLMAN, J.C.; SANDERS, A.B.; OTTO, C.W.; et al. Comparison of epinephrine and phenylephrine for resuscitation and neurologic outcome of cardiac arrest in dogs. ANN. EMERG. MED., 16:11-17, 1987.
11. BROD, J.; HEJL, Z.; HORNYCH, A; et al. Comparison of haemodynamic effects of equipressor doses of intravenous angiotensin and noradrenaline in man. CLIN. SCI., 36:161-172, 1969.
12. BROWN, C.G. Adrenergic agonists in cardiopulmonary resuscitation. In: AOCHI, O.; AMAHA, K. & TAKESHITA, H. (eds). INTENSIVE AND CRITICAL CARE MEDICINE, Ireland, Elsevier, p.223-226, 1990.
13. BROWN, C.G.; DAVIS, E.A.; WERMAN, H.A.; et al. Methoxamine versus epinephrine on regional cerebral blood flow during cardiopulmonary resuscitation. CRIT. CARE MED., 15:682-686, 1987.
14. BROWN, C.G.; KATZ, S.E.; WERMAN, H.A.; et al. The effect of epinephrine versus methoxamine on regional myocardial blood flow and defibrillation rates following a prolonged cardiopulmonary arrest in a swine model. AM. J. EMERG. MED., 5:362-369, 1987.
15. BROWN, C.G.; TAYLOR, R.B.; WERMAN, H.A.; et al. Myocardial oxygen delivery/consumption during cardiopulmonary resuscitation: A comparison of epinephrine and phenylephrine. ANN. EMERG. MED., 17:302-308, 1988.

16. BROWN, C.G.; WERMAN, H.A.; DAVIS, E.A.; et al. The effect of high-dose phenylephrine versus epinephrine on regional cerebral blood flow during CPR. ANN. EMERG. MED., 16:743-748, 1987.
17. BROWN, C.G. & WERMAN, H.A. Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. RESUSCITATION, 19:1-16, 1990.
18. BUMPUS, F.M.; SCHWARZ, H. & PAGE, I.H. Synthesis and pharmacology of octapeptide angiotonin. SCIENCE, 125: 886-887, 1957.
19. CALLAHAM, M.L. Advances in the management of cardiac arrest. WEST J. MED., 145:670-675, 1986.
20. CALLAHAM, M.L. High-dose epinephrine therapy and other advances in treating cardiac arrest (Medical Staff Conference). WEST J. MED., 152:697-703, 1990.
21. CHAMPLIN, P.B. Resuscitation by intracardiac injection of epinephrine chlorid. JAMA, 81; 202-203, 1923.
22. CHANDRA, N.; GUERCI, A.; WEISFELDT, M.L.; et al. Contrasts between intrathoracic pressures during chest compression and cardiac massage. CRIT. CARE MED., 9:789-792, 1981.
23. COHEN, J.M.; CHANDRA, N.; ALDERSON, P.O.; et al. Timing of pulmonary and systemic blood flow during intermittent high intrathoracic pressure cardiopulmonary resuscitation in the dog. AM. J. CARDIOL., 49:1883-1889, 1982.



24. COHN, J.N. & LURIA, M.H.. Studies in clinical shock and hypotension II. Hemodynamic effects of norepinephrine and angiotensin. J. CLIN. INVEST., 44: 1494-1504, 1965.
25. CRILE, D.W.. Resuscitation, intracardiac injections. SURG. GYNECOL. OBST., 35: 772-775, 1922.
26. CRILE, G. & DOLLEY, D.H. An experimental research into the resuscitation of dogs killed by anaesthetics and asphyxia. J. EXP. MED., 8: 713-724, 1906.
27. CRILEY, J.M.; BLAUFUSS, A.H.; KISSEL, G.L. Cough-induced cardiac compression. JAMA, 236: 1246-1250, 1976.
28. DE BONO, E.; LEE, G.J.; MOTTRAM, F.R.; et al. The action of angiotensin in man. CLIN. SCI., 25: 123-157, 1963.
29. DEL GRECO, F. & JOHNSON, D.C. Clinical experience with angiotensin II in the treatment of shock. JAMA, 178: 994-999, 1961.
30. DERRICK, J.R.; ANDERSON, J.R. & ROLAND, B.J. Adjunctive use of biologic pressor agent, angiotensin, in management of shock. CIRCULATION, 25: 263-270, 1962.
31. EISENBERG, M.S.; BERGNER, L. & HALLSTROM, A.P. Cardiac resuscitation in the community: importance of rapid provision and implications of program planning. JAMA, 241: 195-197, 1979.
32. ELAM, J.O.; BROWN, E.S.; ELDER, J.D. Artificial respiration by mouth-to-mask method: a study of the respiratory gas exchange of paralyzed patient ventilated by operator's expired air. N. ENGL. J. MED., 250: 749-754, 1954.

33. FINNERTY, F.A. Hemodynamics of angiotensin in man. CIRCULATION, 25:255-258, 1962.
34. FINNERTY, F.A.; MASSARO, G.C.; CHUPKOVICH, V.; et al. Evaluation of the pressor, cardiac and renal haemodynamic properties of angiotensin II in man. CIRC. RES., 9:256-263, 1961.
35. FOWLER, N.O. & HOLMES, J.C. Coronary and myocardial actions of angiotensin. CIRC. RES., 14: 191-201, 1964.
36. FREITAS, F.M.; FARACO, E; BURCHARDT, A; et al. Efeitos hemodinâmicos induzidos pela angiotensina II sobre as circulações sistêmica e pulmonar de indivíduos normais. ARQ. BRAS. CARDIOL., 14: 223-234, 1961.
37. GARRISON, J.C. & PEACH, M.J. Renin and angiotensin. In: GOODMAN and GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 8th. ed., New York, MacMillan, p.749-763, 1990.
38. GOETTING, M.G. & PARADIS, N.A. High-dose epinephrine in refractory pediatric cardiac arrest. CRIT. CARE MED, 17:1258-1262, 1989.
39. GOETTING, M.G. & PARADIS, N.A. High-dose epinephrine improves outcome from pediatric cardiac arrest. ANN. EMERG. MED., 20:45-49, 1991.
40. GONZALEZ, E.R.; ORNATO, J.P.; GARNETT, A.R.; et al Dose dependent vasopressor response to epinephrine during CPR in human beings. ANN. EMERG. MED., 18:920-926, 1989.

41. GORDON, A.S.; FRYE, C.W.; GITTELSON, L.; et al. Mouth-to-mouth versus manual artificial respiration for children and adults. JAMA, 167:320-328, 1958.
42. GUYTON, A.C. TRATADO DE FISIOSLOGIA MÉDICA, 2a. ed., Rio de Janeiro, Interamericana, P.171-176, 1984.
43. HALPERIN, H.R.; TSITLIK, J.E.; GUERCIA, A.; et al. Determinants of blood flow to vital organs during cardiopulmonary resuscitation in dogs. CIRCULATION, 73:539-550, 1986.
44. HERMRECK, A.S. The history of cardiopulmonary resuscitation. AM. J. SURG., 156:430-436, 1988.
45. HOLMES, H.R.; BABBS, C.F. ; VOORHEES, W.D.; et al. Influence of adrenergic drugs upon vital organ perfusion during CPR. CRIT. CARE MED., 8:137-140, 1980.
46. JOYCE, S.M.; BARSAN, W.G. & DOAN, L.A. Use of phenilephrine in resuscitation from asphyxial arrest. ANN. EMERG. MED., 12:418-421, 1983.
47. KERN, K.B.; ELCHISAK, M.A.; SANDERS, A.B.; et al. Plasma catecholamines and resuscitation from prolonged cardiac arrest. CRIT. CARE MED, 17: 786-791, 1989.
48. KOSCOVE, E.M. & PARADIS, N.A. Successfull resuscitation from arrest using high-dose epinephrine therapy. JAMA, 259:3031-3034, 1988.
49. KOUWENHOVEN, W.B.; JUDE, J.R. & KNICKERBOCKER, G.G. Closed Chest Cardiac Massage. JAMA, 173: 1064-1067, 1960.

50. KOUWENHOVEN, W.B.; MILNOR, W.R., KNICKERBOCKER, G.G. & CHESNUT, W.R. Closed Chest Defibrillation of Heart. SURGERY, 42: 550-561, 1957.
51. LAING, G.S. & REDMOND, A.D. Management of asystole. J.R. SOC. MED., 75:568-569, 1982.
52. LAING, G.S.; KRUMAR, P.S; FRAYN, K.N.; et al. Cardiac arrest and plasma catecholamines (letter). J.R. SOC. MED., 76:1080-1081, 1983.
53. LANE, J.C. Ressuscitação cardiopulmonar I - Respiração boca-a-boca. REV. PAUL. MED., 63:256-262, 1963.
54. LANE, J.C.; et al. MANUAL DE REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA. Fundo Editorial BYK, 1987.
55. LANE, J.C. Ressuscitação cardiopulmonar II - Massagem cardíaca externa, REV. PAUL. MED., 63:316-329, 1963.
56. LANE, J.C.; FRAZZATO JR. C.; GERONYMO, W.; et al. Tratamento da parada cardíaca em fibrilação ventricular sem abertura do tórax. REV. PAUL. MED., 68:99-106, 1966.
57. LINDNER, K.H; AHNEFELD, F. W. & PRENGEL, A.W. Comparison of standard and high-dose adrenaline in the resuscitation of asystole and electromechanical dissociation. ACTA ANESTHESIOL.SCAND., 35: 253-256, 1991.
58. 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.

59. LINDNER, K.H. & AHNEFELD, F.W. Sympathomimetic amines in cardiopulmonary resuscitation. INTENSIVE & CRIT. CARE DIGEST, 10:33-36, 1991.
60. LINDNER, K.H. Vasopressor therapy in cardiopulmonary resuscitation. In: VICENT, J.L.: UPDATE IN INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE, Vol. 14, Berlin, Springer - Verlag, p. 18-24, 1991.
61. LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; GRUNERT, A. Epinephrine vs norepinephrine in pre-hospital ventricular fibrillation. AM. J. CARDIOL., 67:427-428, 1991.
62. LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; SCHUERMAN, W. & BOWDLER, I.M.. Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on myocardial oxygen delivery and consumption. CHEST, 97: 1458-1462, 1990.
63. LITTLE, R.A; FRAYN, K.N.; RANDALL, P.E.; et al. Plasma catecholamines in patients with acute myocardial infarction and cardiac arrest. QUART. J. MED., 54:133-140, 1985.
64. LIVESAY, J.J.; FOLLETE, D.M.; FEY, K.H.; et al. Optimizing myocardial oxygen supply/ demand balance with alpha- adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. J. THOR. CARDIOVASC. SURG., 76:244-251, 1978.
65. MacKENZIE, G.J.; TAYLOR, S.H. et al. Haemodynamic effects of external cardiac compression. LANCET, 1:1342-1345, 1964.

66. McCUBBIN, J.W; PAGE, I.H. & BUMPUS, F.M. Effects of synthetic angiotonin on carotid sinus. CIRC. RES., 5:458-460, 1957.
67. McQUEEN, E.G. & MORRISON, R.B.I. The effects of synthetic angiotensin and noradrenaline on blood pressure and renal function. BRIT. HEART J., 23:1-6, 1961.
68. MEIER, R; CROSS, R.; TRIPOD, J. & TURRIAN, H. Pharmacologische Charakterisierungen von synthetischem Hypertensin. EXPERIENTIA, 13:361, 1957.
69. MERCIER, J.C.; BOMPARD, Y. & BEAUFILS, F. Ressuscitation cardiopulmonaire - Données Récentes. ARCH. FR. PEDIATR., 40:343-352, 1983.
70. MICHAEL, J.R.; GUERCI, A.D.; KOEHLER, R.C. et al. Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. CIRCULATION, 69:822-835, 1984.
71. MORADY, F.; NELSON, S.D.; KOU, W.H.; et al. Electrophysiologic effects of epinephrine in humans. JACC, 11:1235-1244, 1988.
72. NASSIF, A.C.; NOLAN, T.R. & CORCORAN, A.C. Angiotensin II in treatment of hypotensive states. JAMA, 183: 751-754, 1963.
73. NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; HAUSKNECHT, M.; et al. Pressure synchronized cineangiography during experimental cardiopulmonary resuscitation. CIRCULATION, 64: 985-991, 1981.
74. OLSON, D.W.; THAKUR, R.; STUEVEN, H.A., et al. Randomized study of epinephrine versus methoxamine in prehospital ventricular fibrillation. ANN. EMERG. MED., 18:250-253, 1989.

75. OTTO, C.W. & YAKAITIS, R.W. The role of epinephrine in CPR: a reappraisal. ANN. EMERG. MED., 13:840-843, 1984.
76. OTTO, C.W. Cardiovascular pharmacology II. The use of catecholamines, pressor agents, digitalis and corticosteroids in CPR and Emergency Cardiac Care. CIRCULATION, 15:112-120, 1986.
77. OTTO, C.W.; YAKAITIS, R.W. & BLITT, C.D. Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. CRIT. CARE MED., 9:364-365, 1981.
78. 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.
79. PAGE, I.H. & BRAUN-MENENDEZ, E. Suggested revision of nomenclature-Angiotensin. SCIENCE, 127:242, 1958.
80. 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.
81. PAGE, I.H.; McCUBBIN, J.W.; SCHWARZ, H. & BUMPUS, F.M. Pharmacologic aspects of synthetic angiotonin. CIRC. RES., 5:552-555, 1957.
82. PALS, D.T.; MASUCCI, F.D.; DENNING, J.G.S., et al. Role of pressor action of angiotensin II in experimental hypertension. CIRC. RES., 29:673-681, 1971.
83. PARADIS, N.A. & KOSCOVE, E.M. Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. ANN. EMERG. MED., 19:1288-1301, 1990.

84. PARADIS, N.A.; MARTIN, G.B.; RIVERS, E.P.; et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. JAMA, 263:1106-1113, 1990.
85. PARADIS, N.A.; MARTIN, G.B.; ROSENBERG, J. et al. The effect of standard and high-dose epinephrine on coronary perfusion pressure during prolonged cardiopulmonary resuscitation. JAMA, 265:1139-1144, 1991.
86. PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. Epinephrine in cardiac resuscitation. AM. HEART J., 66: 210-214, 1963.
87. PEARSON, J.W. & REDDING, J.S. Influence of peripheral vascular tone on cardiac resuscitation. ANESTH. ANALG., 44:746-752, 1965.
88. QUERCI, M.; AMASIO, C. & VISCA, A. Sul trattamento dell' ipotensione nella pratica chirurgica: primi studi clinici coll' ipertensina sintética. MINERVA ANEST., 24:505-509, 1958.
89. RALSTON, S.H. Alpha agonist drug usage during CPR. ANN. EMERG. MED., 13: 786-789, 1984.
90. REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. ANESTHESIOLOGY, 24: 203-207, 1963.
91. REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. Resuscitation from asphyxia. JAMA, 182:283-286, 1962.
92. REDDING, J.S. & PEARSON, J.W. Resuscitation from ventricular fibrillation - drug therapy. JAMA, 203:255-260, 1968.



93. REDDING, J.S.; HAYNES, R.R. & THOMAS, J.D. Drug therapy in resuscitation from electromechanical dissociation. CRIT. CARE MED., 11:681-684, 1983.
94. REGOLI, D.; PARK, W.K. & RIOX, F. Pharmacology of angiotensin. PHARMACOL. REV., 26:69-123, 1974.
95. REID, I.A.; MORRIS, B.J. & GANONG, W.F. The Renin-Angiotensin System. ANN. REV. PHYSIOL., 40:377-410, 1978.
96. RICH, S.; WIX, H.L. & SHAPIRO, E.P. Clinical assessment of heart chamber size and valve motion during cardiopulmonary resuscitation by two-dimensional echocardiography. AM. HEART. J., 102 :368-373, 1981.
97. RITTEL, W; ISELIN, B; KAPPELER, H., et al. Synthese eines hochwirksamen hypertensin II-amids. HELV. CHIM. ACTA, 40:614-624, 1957.
98. ROBINSON, L.A.; BROWN, C.G.; JENKINS, J.; et al. The effect of norepinephrine versus epinephrine on myocardial hemodynamics during CPR. ANN. EMERG. MED., 18:336-340, 1989.
99. ROSBOROUGH, J.P.; HAUSKNECHT, M.; NIEMANN, J.T. & CRILEY, J.M. Cough supported circulation. CRIT. CARE MED., 9:371-372, 1981.
100. ROSCOE, J.T. FUNDAMENTAL RESEARCH STATISTIC FOR THE BEHAVIORAL SCIENCES. 2nd. ed., Halt, Rinehast and Winston Inc, 1975.
101. ROSENTHAL, R.E. Cardiopulmonary resuscitation-historical and future perspectives. POSTGRADUATE MEDICINE, 81: 90-103, 1987.

102. RUDIKOFF, M.T.; MAUGHAN, W.L.; EFFRON, M.; et al. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. CIRCULATION, 61:345-352, 1980.
103. RUFFY, R.; SCHECHTMAN, K.; MONJE, E. & SANDZA, J. Adrenergically mediated variations in the energy required to desfibrillate the heart: observations in closed-chest, nonanesthetized dogs. CIRCULATION, 73:374-380, 1986.
104. SAFAR, P. Ventilatory efficacy of mouth-to-mouth artificial respiration. JAMA, 167:335-341, 1958.
105. SAFAR, P. Fisiologia da morte e da reanimação. Em: LANE, J. C. REANIMAÇÃO, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 6-36, 1981.
106. SANDERS, A.B.; EMY, G.A. & TAFT, T.V. Prognostic and therapeutic importance of the aortic diastolic pressure in resuscitation from Cardiac Arrest. CRIT. CARE MED., 12:871-873, 1984.
107. SCHLEIEN, C.L.; BERKOWITZ, I.D.; TRAYSTMAN, R. & ROGERS, M.C. Controversial issues in cardiopulmonary resuscitation. ANESTHESIOLOGY, 71: 133-149, 1989.
108. SCHLEIEN, C.L.; DEAN, J.M.; KOEHLER, R.C.; et al. Effects of epinephrine on cerebral and myocardial perfusion in an infant animal preparation of cardiopulmonary resuscitation. CIRCULATION, 73:809-817, 1986.
109. SCHLEIEN, C.L.; KOEHLER, R.G.; GERVAIS, H.; et al. Organ blood flow and somatosensory evoked potentials during and after cardiopulmonary

resuscitation with epinephrine or phenylephrine. CIRCULATION, 79:1332-1342, 1989.

110. SCHOFFSTALL, J.M.; SPIVEY, W.H.; DAVIDHEISER, S.; et al. Endogenous and exogenous plasma catecholamines levels in cardiac arrest in swine. RESUSCITATION, 19:241-251, 1990.
111. SILFVAST, T.; SAARNIVAARA, L.; KINNUNEN, A.; et al. Comparison of adrenaline and phenylephrine in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. ACTA ANESTH. SCAND, 29:610-613, 1985.
112. SMULYAN, H.; CUDDY, R.P. & EICH, R.H. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock. JAMA, 190:188-194, 1964.
113. STANDARDS FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND EMERGENCY CARDIAC CARE (ECC). JAMA, 255: 2905-2992, 1986.
114. STEPHENSON, H.E.; REID, L.C. & HINTON, J.W. Some common denominators in 1200 cases of cardiac arrest. ANN. SURG., 137: 731-744, 1953.
115. TIMERMAN, A. & FEHER, J. RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR, 2a.ed., São Paulo, Sarvier, 1988.
116. TIMERMAN, A.; FEHER, J. MANUAL DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR, São Paulo, Sarvier, 1979.

117. TURNER, L.M.; PARSONS, M.; LUETKEMEYER, R.C.; et al. A comparison of epinephrine and methoxamine for resuscitation from electromechanical dissociation in human beings. ANN. EMERG. MED., 17:443-449, 1988
118. UDHOJI, V.N. & WEIL, M.H. Circulatory effects of angiotensin, levarterenol and metaraminol in the treatment of shock. N. ENGL. J. MED., 270: 501-505, 1964.
119. WATANABE, Y.; LAI, R.; YOSHIDA, H. Increase in (3H) clonidine binding sites induced by adenosine receptor agonists in vas deferens in vitro. EUR. J. PHARMACOL., 86: 265-269, 1983.
120. WEALE, F.E; ROTHWELL - JACKSON, R.L. The efficiency of cardiac massage. LANCET, 1:990-992, 1962.
121. WEDEEN, R. & ZUCKER, G. Angiotensin II the treatment of shock. AM. J. CARDIOL, 11:82-86, 1963.
122. WEINER, N. Norepinephrine, Epinephrine, and the Sympathomimetic amines. In: GOODMAN and GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS., 7th ed, New York, MacMillan, p.145-180, 1985.
123. WEISFELDT, M.L. & CHANDRA, N. Physiology of cardiopulmonary resuscitation. ANN. REV. MED., 32: 435-442, 1981.
124. WERNER, J.A.; GREENE, H.L.; JANKO, C.L. & COBB, L.A. Visualization of cardiac valve motion in man during external chest compression using two-dimensional echocardiography. CIRCULATION, 63:1417-1421, 1981.

125. WOLFE, J.A.; MAIER, G.W.; NEWTON, J.R.; et al. Physiologic determinants of coronary blood flow during external cardiac massage. J. THORAC. CARDIOVASC. SURG., 95:523-532, 1988.
126. WOOD, M. & ELLENBOGEN, K. Bradiarritmias, Marcapasso de Emergência e Dispositivos de Desfibrilação Implantáveis. CLÍNICAS DE TERAPIA INTENSIVA, 3/89:583-601, 1989.
127. WORTSMAN, J.; FRANK, S. & CRYER, P.E. Adrenomedullary response to maximal stress in humans. AM. J. MED., 77:779-784, 1984.
128. YAKAITIS, R.W.; OTTO, C.W. & BLITT, C.D. Relative importance of alpha and beta adrenergic receptors during resuscitation. CRIT. CARE MED, 7:293-296, 1979.
129. YU, P.N.; LURIA, M.N.; FINLAYSON, J.K.; et al. The effects of angiotensin on pulmonary circulation and ventricular function. CIRCULATION, 24:1326-1337, 1961.
130. ZOLL, P.M.; LINENTHAL, A.J.; NORMAN, L.R.; PAUL, M.H. & GIBSON, W. Treatment of unexpected cardiac arrest by external electric stimulation of the heart. N. ENGL. J. MED., 254: 541-546, 1956.