

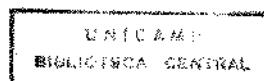
SEBASTIÃO ARAÚJO

**EFICÁCIA DA EPINEFRINA, NOREPINEFRINA E
ANGIOTENSINA II NA RESSUSCITAÇÃO
CARDIOPULMONAR: ESTUDO EXPERIMENTAL
NA FIBRILAÇÃO VENTRICULAR**

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para a obtenção do título de
Doutor em Medicina, Área de Cirurgia Geral.*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi

**CAMPINAS-SP
1996**



UNIDADE	BC
CHAMADA:	UNICAMP
Ar15e	
NUMERO	27983
PREC.	667/96
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PRECIO	R\$ 11,00
DATA	05/07/96
Nº CPD	

CM-00090449-8

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

Ar15e Araújo, Sebastião
Eficácia da epinefrina, norepinefrina e angiotensina II na
ressuscitação cardiopulmonar : estudo experimental na fibrilação
ventricular. / Sebastião Araújo. Campinas, SP : [s.n.], 1996.





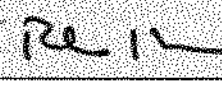
Orientador : Renato Giuseppe Giovanni Terzi
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

I. Fibrilação ventricular. 2. Ressuscitação cardiopulmonar. 3.
Angiotensina II. I. Renato Giuseppe Giovanni Terzi. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi

Membros:

1. Prof. Dr. Paulo Roberto Barbosa Evers - 
2. Prof. Dr. Nelson Kasimski - 
3. Prof. Dr. Rinaldo Wilson Dias - 
4. Prof. Dr. Volante Baccarin - 
5. Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi - 

Curso de pós-graduação em Medicina, área Cirurgia Geral, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 07/05/96

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

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

Aos meus filhos: Guilherme Henrique, Daniel Frederico e Juliana Flávia... As minhas desculpas pelo tempo precioso que lhes foi roubado... esperando que no futuro possam compreender e perdoar-me... o que, sem dúvida, será para mim um grande conforto...

Agradecimentos

***Ao** Prof. Dr. Renato G.G. Terzi, pela minha acolhida como pós-graduando do Departamento de Cirurgia, pelo incentivo e apoio que me tem dado durante todos estes anos em que temos trabalhado junto e, sobretudo, pela inestimável ajuda na orientação deste trabalho... muito obrigado!*

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

***À** Sra. Maria Teresa Vilalobos Aguayo, pelo auxílio na análise estatística dos resultados.*

***Ao** Carlos Alberto Fidelis de Araújo, pelo auxílio na digitação deste trabalho.*

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

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

... minha eterna gratidão!

* in memoriam

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
CONSIDERAÇÕES GERAIS	2
DESORDENS BÁSICAS DO RÍTMO CARDÍACO NA PCR	6
FISIOLOGIA DO FLUXO SANGÜÍNEO ANTERÓGRADO DURANTE A RCP-TF: ALGUMAS CONSIDERAÇÕES	8
O AUMENTO DO TÔNUS ARTERIAL PERIFÉRICO: SUA IMPORTÂNCIA PARA O SUCESSO DAS MANOBRAS DE RESSUSCITAÇÃO	11
a) O fluxo sangüíneo miocárdico durante a RCP-TF:	11
b) O uso de drogas vasopressoras adrenérgicas.....	12
c) A perspectiva do potencial benefício do uso de vasopressores não-adrenérgicos na RCP.....	15
OBJETIVOS	17
MATERIAL E MÉTODOS	19
RESULTADOS	27
DISCUSSÃO	41
CONCLUSÕES	70
ABSTRACT	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

RESUMO

O aumento do tônus arterial periférico com drogas alfa-adrenérgicas é de vital importância para a elevação da pressão de perfusão coronariana (PPCor) e a restauração da circulação espontânea (RCE) durante as manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCP). Nós estudamos, comparativamente a um grupo placebo, a eficácia da Epinefrina (EPI - droga alfa-adrenérgica padrão), da Norepinefrina (NOR - droga alfa-adrenérgica alternativa) e da Angiotensina II (AII - droga vasopressora não-adrenérgica) em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, num modelo canino de RCP-TF da fibrilação ventricular (FV).

Quarenta animais mestiços, de ambos os sexos, pesando 12.0 ± 3.7 Kg, pré-anestesiados com Inoval (2 ml) e anestesiados com tiopental (20 mg/Kg), foram intubados orotraquealmente e ventilados com ar (VC: 20 ml/Kg; FR: 15 ciclos/min). A pressão aórtica (PAo), a pressão de átrio direito (PAD) e o eletrocardiograma (ECG) foram registrados continuamente. A parada cardíaca em FV foi induzida eletricamente (4 V, 60 Hz, 500 mA), através de um cabo de marcapasso bipolar posicionado transvenosamente em VD. As manobras manuais de RCP a tórax fechado (1 ventilação/ 5 compressões torácicas) foram iniciadas 10 minutos após o início da FV. Os animais, divididos em 4 grupos iguais, receberam então, IV em bolo, após 2 minutos de RCP básica: Salina, 10 ml (grupo A); Angiotensina II, 0.1 mg/Kg (grupo B); Epinefrina, 0.2 mg/Kg (grupo C) e Norepinefrina, 0.2 mg/Kg (grupo D). As tentativas de desfibrilação foram iniciadas 2 minutos após a administração das drogas, com choques espaçados de 15 segundos entre um e outro, até a obtenção de um ritmo eletrocardiograficamente viável ou até atingir o máximo de 6 choques liberados. Os valores da PPCor mensurados no período-controle nos grupos A, B, C e D foram, respectivamente: 113.5 ± 21.3 ; 109.8 ± 14.0 ; 117.5 ± 18.9 e 108.8 ± 19.7 mmHg ($p = NS$). Ao final dos 10 min de FV a PPCor era virtualmente nula em todos os 4 grupos de animais. Ao final do 2^o min de RCP

básica, os valores mensurados de PPCor nos mesmos grupos foram, respectivamente: 7.6 ± 9.8 ; 6.4 ± 2.9 ; 8.0 ± 6.2 e 10.2 ± 4.7 mmHg ($p = \text{NS}$). Ao final do 4º min de RCP (2 min após a administração das drogas), os valores mensurados da PPCor nos grupos A, B, C e D foram, respectivamente: 11.2 ± 14.2 ; 36.2 ± 9.9 ; 14.0 ± 7.6 e 27.0 ± 13.2 mmHg ($p = 0.0003$, grupos B e D em relação aos grupos A e C). A RCE foi obtida em 1/10 animais no grupo A (10%); 8/10 no grupo B (80%); 1/10 no grupo C (10%) e 7/10 animais no grupo D (70%). Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas comparando-se os grupos B e D com A e C ($p = 0.0004$ e $p = 0.002$, respectivamente).

A Angiotensina II (0.1 mg/Kg) e a Norepinefrina (0.2 mg/Kg) mostraram-se significativamente eficazes em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, enquanto a Epinefrina (0.2 mg/Kg) não se mostrou superior ao placebo, neste modelo canino de RCP na fibrilação ventricular prolongada.

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

INTRODUÇÃO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A história da ressuscitação cardiopulmonar (RCP) moderna tem sua origem nos trabalhos do Professor SCHIFF no final do século XIX (ROSENTHAL, 1987), a quem é creditado o primeiro relato de uma RCP bem sucedida, utilizando a massagem cardíaca com o tórax aberto em cães. Muito embora o primeiro caso de um ser humano sobrevivente de parada cardíaca, que foi ressuscitado com RCP a tórax aberto, tenha sido descrito por KRISTIAN INGELSRUD em 1901 (ROSENTHAL, 1987), seguramente a preocupação com a ressuscitação do recém-morto é tão antiga quanto a própria história da humanidade. Assim, um dos mais antigos relatos sobre a RCP em humanos de que se tem notícia encontra-se na Bíblia quando, por volta de 896 A.C., o profeta ELISEU ressuscitou o filho de uma mulher sunamita (BÍBLIA SAGRADA, 2 REIS 3:32-35):

“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 aquecendo-se. 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”.

A parada cardiorrespiratória (PCR) pode ser definida como uma condição súbita e inesperada de deficiência absoluta de oxigenação tissular, seja por ineficiência circulatória ou por cessação da função respiratória (ARAÚJO, 1992a). Em qualquer das situações ou na presença de ambas, haverá danos celulares irreparáveis em curto prazo de tempo, devendo-se ter em mente que lesões cerebrais graves e potencialmente irreversíveis ocorrerão logo após os primeiros 5 minutos de PCR em normotermia (SAFAR, 1993).

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

O objetivo primordial das manobras de RCP é promover, artificialmente, a circulação de sangue oxigenado pelo organismo, particularmente ao cérebro e ao coração, na tentativa de manter-se a viabilidade tissular e recuperarem-se as funções ventilatória e cardíaca espontâneas (MERCIER, BOMPARD & BEAUFILS, 1983).

A chave do sucesso de uma RCP eficiente centra-se basicamente na rapidez com que o diagnóstico é feito e as manobras básicas e avançadas de ressuscitação são instituídas. Assim, as maiores taxas de alta hospitalar têm sido relatadas naqueles pacientes em que as manobras básicas de RCP foram instituídas em menos de 4 minutos e as manobras avançadas foram iniciadas nos primeiros 8 minutos desde o início da PCR (EINSENBURG, BERGNER & HALLSTROM, 1979).

Desde a aplicação clínica inicialmente descrita em 1960 por KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER, a RCP a tórax fechado (RCP-

TF) tem sido larga e mundialmente utilizada no manuseio de pacientes com PCR. Trata-se de um método simples e de fácil execução, pois o próprio autor do método afirmou em seu trabalho original: "*Agora, qualquer um, em qualquer lugar, pode iniciar as manobras de ressuscitação. Tudo de que se necessita são as duas mãos*" (KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER, 1960). Isto despertou grande interesse em todo o mundo, uma vez que, até então, a RCP só era realizada a tórax aberto, e, portanto, impraticável fora do ambiente hospitalar. Ademais, a taxa de sucessos descrita nesta publicação inicial (70% de sobrevivência) era extremamente alentadora (KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER, 1960). Desta forma, a simplicidade do método, associada a uma possibilidade de altas taxas de ressuscitação com sucesso, fez com que se iniciasse, principalmente nos Estados Unidos, um grande projeto de difusão e ensino desta nova técnica de RCP, especialmente a médicos e paramédicos, estendendo-se a seguir à comunidade laica, como escolas e fábricas. É indubitável, ainda hoje, a importância do ensino comunitário das manobras básicas de RCP, pois como afirma LANE (1993a) na introdução de seu livro "REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA CEREBRAL": "*Já que mais 50% das mortes súbitas por parada cardíaca ocorrem antes da hospitalização, conclui-se que a comunidade em geral deve ser reconhecida como sendo uma Unidade Coronariana avançada*".

Em 1963, a AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA), estabeleceu uma comissão que norteia as normas de RCP (STANDARDS AND GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1986). Esta comissão tem realizado conferências periódicas (1966, 1973, 1979, 1985 e 1992), patrocinadas pela AHA e pela "NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL",

nas quais se estabelecem e padronizam as manobras correntes de ressuscitação cardiopulmonar (TIMERMAN & FEHER, 1988).

Recentemente, em novembro de 1992, realizou-se na cidade de Brighton, Inglaterra, o 1º CONGRESSO EUROPEU DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR, patrocinado pelo “EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL”, com a finalidade de normatizarem-se as técnicas básicas e avançadas de ressuscitação entre os países componentes do referido conselho (GUIDELINES FOR BASIC AND ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992).

No Brasil, ocupa lugar de destaque o Prof. Dr. JOHN COOK LANE, que, ainda no início da década de 60, foi um dos primeiros autores a preocupar-se com o ensino e a divulgação da nova técnica de ressuscitação, então recentemente descrita, iniciando palestras sobre o assunto a nível local, estadual e nacional^(*). Ainda na década de 60, com base em sua experiência pessoal e em dados de estudos clínico-experimentais, o referido autor publicou, em língua portuguesa, os primeiros trabalhos sobre a técnica de ressuscitação a tórax fechado (LANE, 1963a; LANE, 1963b; LANE et al., 1966).

Em 1979, TIMERMAN E FEHER, baseados em suas experiências pessoais de ensino teórico e prático sobre o assunto, publicaram o primeiro MANUAL DE RESSUSCITAÇÃO, sistematizando técnicas e procedimentos. Em 1981, LANE também publicou um livro sobre a ressuscitação cardiopulmonar, abordando o assunto de maneira mais extensiva.

(*) LANE, J.C.: Comunicação pessoal, 1992.

Em 1986, foi criada pela SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, a COMISSÃO NACIONAL DE REANIMAÇÃO. No ano seguinte, sob os auspícios desta recém-criada comissão, foi editado um manual de ressuscitação cardiopulmonar, cujo objetivo era oferecer à classe médica uma apresentação das técnicas de ressuscitação, servindo de guia (LANE, 1987). Esta mesma comissão foi responsável pela organização periódica dos "ENCONTROS NACIONAIS DE REANIMAÇÃO". O último "ENCONTRO NACIONAL DE REANIMAÇÃO", o 4º na seqüência, foi realizado no Instituto "DANTE PAZZANESE" de Cardiologia, em março de 1993, em São Paulo (SP). Nesta ocasião, foi realizado o lançamento do livro "REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA CEREBRAL", atualizando o assunto em nosso meio (LANE & ALBARRAN-SOTELO, 1993).

Mais recentemente, em agosto de 1995, foi promovido pela SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, na cidade de São Roque (SP), o 1º CONSENSO NACIONAL DE REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR, reunindo especialistas no assunto, provenientes de diversos estados brasileiros, com a finalidade de atualizarem-se e normatizarem-se as técnicas de ressuscitação básica, avançada e prolongada a nível nacional.

DESORDENS BÁSICAS DO RÍTMO CARDÍACO NA PCR

Na PCR, quatro padrões básicos de alterações do ritmo cardíaco são habitualmente observados: taquicardia ventricular sem pulso, fibrilação ventricular, assistolia e dissociação eletromecânica (atualmente também denominada "atividade

elétrica sem pulso”) (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; LANE, 1993b).

A taquicardia ventricular sem pulso geralmente degenera-se em fibrilação ventricular e a conduta nestes casos é a mesma indicada para o manuseio da fibrilação ventricular (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 sangüíneo cerebral (GUYTON, 1984). Este é um distúrbio do qual o coração humano raramente se recupera espontaneamente e é fatal, se não for prontamente revertido (KOUWENHOVEN et al., 1957).

Na assistolia, não há estímulo elétrico cardíaco espontâneo, podendo ocorrer na vigência de cardiopatias graves (isquêmica, chagásica); subseqüente a bloqueios atrioventriculares de alto grau; intoxicação por drogas e distúrbios hidroeletrólíticos, entre outros. Freqüentemente, ela representa o estágio final evolutivo da PCR fibrilatória e da dissociação eletromecânica (HANASHIRO & WILSON, 1986).

A dissociação eletromecânica (DEM), também denominada “atividade elétrica sem pulso” (GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992), caracteriza-se pela presença de estímulos elétricos regulares no ECG, porém sem a respectiva resposta mecânica do miocárdio. Freqüentemente, o ritmo é idioventricular e de baixa freqüência. A DEM pode ocorrer em conseqüência a distúrbios cardíacos e extracardíacos, sendo

considerada uma das mais graves formas de PCR e está associada, em geral, a um mau prognóstico (HANASHIRO & WILSON, 1986; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992). Entre as causas extracardíacas de DEM, a hipoxemia severa resultante, por exemplo, de complicações respiratórias nos atos anestésico-cirúrgicos, nas intoxicações exógenas, nos politraumatizados ou na assistência ventilatória mecânica inadequada, talvez seja, isoladamente, o principal fator desencadeante deste tipo de PCR.

Dentre estes quatro padrões básicos de alterações do ritmo cardíaco observados na PCR, seguramente a fibrilação ventricular é o mais freqüente, estando presente em mais de 50% dos pacientes com morte súbita (LANE, 1993b). A rápida desfibrilação elétrica é, sem dúvida alguma, o maior determinante da sobrevivência na parada cardíaca por fibrilação ventricular (EINSENBURG et al., 1980; STULTZ et al., 1984).

FISIOLOGIA DO FLUXO SANGÜÍNEO ANTERÓGRADO DURANTE A RCP-TF: ALGUMAS CONSIDERAÇÕES

Muito embora já passadas mais de 3 décadas desde a introdução na prática clínica da RCP-TF, é digno de nota que os mecanismos geradores do fluxo sangüíneo anterógrado nesta condição ainda permaneçam obscuros (SCHLEIEN et al., 1989a; von PLANTA & TRILLO, 1994). Aparentemente, há duas razões básicas para isto. Primeiramente, a possibilidade de se estudar pacientes em parada cardíaca e obter mensurações acuradas do débito cardíaco ou perfusões orgânicas regionais,

como a miocárdica e cerebral, é incontestavelmente muito limitada. Em segundo lugar, a extrapolação de dados obtidos de experimentação em modelos animais tradicionalmente utilizados, para a situação humana, encontra-se comprometida pelas diferenças marcantes existentes tanto da configuração da parede torácica quanto da anatomia interna (BARSAN & LEVY, 1981).

KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER (1960) postularam em seu trabalho original que, durante as manobras de RCP-TF, a circulação do sangue ocorreria por compressão direta do coração entre o esterno e a coluna vertebral, sendo operantes os mecanismos valvulares cardíacos. Assim, as compressões torácicas promoveriam o fluxo sistólico para a artéria pulmonar e aorta, e a descompressão, diminuindo a pressão intratorácica, permitiria o enchimento das câmaras cardíacas. As manobras seriam supostamente de alta eficiência, dispensando inclusive a necessidade de desfibrilação imediata (KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER, 1960). Contudo, ainda no início da década de 60, WEALE & ROTHWELL-JACKSON (1962) realizando estudos hemodinâmicos em cães, e MACKENZIE et al. (1964), em humanos, demonstraram que as manobras de RCP-TF geravam picos de pressão sistólica muito semelhantes dos lados venoso e arterial da circulação e, também, que o débito cardíaco, em humanos, gerado por estas manobras, era muito baixo (menor mesmo que no período de choque profundo que antecedeu a PCR). Com base nestes achados, os autores questionaram o suposto mecanismo de fluxo por compressão cardíaca direta, levantando dúvidas acerca da propalada eficácia das manobras de RCP-TF em manter uma circulação sangüínea adequada e suficiente para a manutenção da viabilidade de órgãos vitais.

Contudo, tais observações e questionamentos permaneceram virtualmente esquecidos por mais de uma década, aceitando-se largamente o postulado de KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER (1960) sobre o mecanismo de fluxo sanguíneo anterógrado na RCP-TF, apesar da inexistência de dados científicos que o fundamentassem.

Em 1976, CRILEY et al., em laboratório de cateterismo cardíaco, demonstraram, após observações casuais, que esforços repetitivos de tosse, isoladamente, sem compressão torácica externa associada, podiam gerar picos de pressão arterial (aórtica) próximos do normal e fluxo sanguíneo cerebral suficiente para manter o estado de consciência em pacientes com FV durante o exame. Desta forma, considerando-se a impossibilidade de compressão do coração entre o esterno e a coluna vertebral pelo mecanismo da tosse, esta observação veio contestar a hipótese da "bomba cardíaca" como mecanismo isolado gerador de fluxo sanguíneo anterógrado durante as manobras de RCP-TF. Diversos trabalhos posteriores vieram corroborar esta observação (RUDIHOFF, FREUND & WEISFELDT, 1977; NIEMANN et al., 1979; NIEMANN et al., 1980; RUDIHOFF, et al., 1980; CRILEY et al., 1981; ROSBOROUGH et al., 1981; WEISFELDT, CHANDRA & TSITLIK, 1981), dando origem à teoria da "bomba torácica", na tentativa de explicar a geração do fluxo sanguíneo anterógrado durante as compressões torácicas externas.

De acordo com a teoria da "bomba torácica", a circulação de sangue durante a RCP-TF seria promovida mais pelo aumento generalizado da pressão intratorácica do que pela compressão cardíaca direta (WEISFELDT et al., 1984) e o fluxo sanguíneo anterógrado, especialmente o cerebral, seria favorecido basicamente por 3 fatores: 1^o) a presença de válvulas funcionais no sistema venoso jugular, impedindo o fluxo retrógrado da veia cava superior para a região supratóricica; 2^o) a resistência ao colapso dos vasos arteriais na saída do tórax durante as manobras de

compressão seria maior que a dos vasos venosos, possibilitando, desta forma, um gradiente pressórico carótido-jugular e 3^o) considerando-se que a capacitância arterial é menor que a venosa, níveis pressóricos mais elevados seriam gerados no sistema arterial para um mesmo volume de sangue (NIEMANN et al, 1981; FISHER et al., 1982; YIN et al., 1982; SANDERS, MEISLIN & EWY, 1984).

Contudo, inúmeras controvérsias ainda persistem neste campo (von PLANTA & TRILLÒ, 1994), e mesmo trabalhos mais recentes realizados em animais e humanos ainda não foram suficientes para aclarar este tópico (BOCZAR et al., 1995; RUBERTSSON et al., 1995). De qualquer forma, algum grau de fluxo sanguíneo anterógrado seguramente ocorre durante a RCP-TF; caso contrário, não teríamos sobreviventes.

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

a) O fluxo sanguíneo miocárdico durante a RCP-TF:

Embora ainda não haja consenso quanto ao exato mecanismo de geração do fluxo sanguíneo anterógrado durante a RCP-TF (MAIER et al., 1984; SANDERS, MEISLIN & EWY, 1984), encontra-se bem documentado que todas as pressões intravasculares dentro do tórax são semelhantes durante as compressões torácicas externas, sendo, portanto, virtualmente nula a possibilidade de fluxo sanguíneo coronariano nesta condição (CHANDRA et al., 1981; DITCHEY, WINKLER & RHODES, 1982). O nível de fluxo sanguíneo miocárdico necessário para suprir as demandas metabólicas do coração e manter a viabilidade tissular é de

aproximadamente 75 ml/min/100g durante o ritmo sinusal normal, 25 ml/min/100g durante a fibrilação ventricular e de 10 ml/min/100g durante a assistole e a dissociação eletromecânica (BROWN & WERMAN, 1990). O fluxo sanguíneo para o miocárdio está na dependência da pressão diferencial através do leito vascular coronariano, dividida pela resistência vascular. O fluxo coronariano anterógrado durante as manobras de RCP-TF ocorre principalmente durante a fase de relaxamento (descompressão) e é determinado pelo gradiente de pressão através do miocárdio, isto é, a diferença entre a pressão diastólica na raiz da aorta e a pressão diastólica no átrio direito (LINDNER & AHNEFELD, 1991). Desta forma, vários autores (SANDERS et al., 1984; NIEMANN et al., 1985; RAESSLER et al., 1988; DESHMUKH et al., 1989; PARADIS et al., 1990) têm demonstrado, tanto em estudos experimentais quanto em humanos, que uma pressão de perfusão coronariana >15 ou 20 mmHg, durante as manobras de RCP, é necessária para o retorno da circulação espontânea. Ademais, muitos pacientes submetidos à RCP têm doença obstrutiva coronariana, necessitando provavelmente níveis bem mais elevados de pressão de perfusão coronariana para terem uma chance razoável de retorno da circulação espontânea. Esta assertiva tem sido defendida por KERN et al. (1990), que têm estimado que uma pressão de perfusão coronariana de 40 a 80 mmHg pode ser necessária para uma adequada perfusão miocárdica na presença de doença arterial coronariana. Obviamente, apenas as manobras básicas de RCP-TF são insuficientes para atingir tal objetivo (RUBERTSSON et al., 1995).

b) O uso de drogas vasopressoras adrenérgicas

Uma vez que as pressões intravasculares dentro do tórax, tanto na compressão quanto na descompressão, são muito semelhantes durante as manobras de RCP-TF, sendo virtualmente nula a possibilidade de fluxo coronariano nesta

situação (CHANDRA et al., 1981; DITCHEY, WINKLER & RHODES, 1982), a única maneira efetiva de se promover fluxo sangüíneo miocárdico durante as compressões torácicas externas seria pelo aumento do tônus arterial periférico, elevando-se a pressão na raiz da aorta e criando-se um diferencial pressórico Ao-AD, conforme já claramente documentado, no início deste século, por CRILE & DOLLEY (1906).

Logo após a publicação original de KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER (1960), ainda na década de 60, praticamente retomando as antigas publicações de CRILE & DOLLEY, estudos pioneiros de REDDING & PEARSON trouxeram importantes subsídios ao suporte farmacológico coadjuvante, demonstrando, inequivocamente, a grande utilidade do uso de drogas simpatomiméticas vasopressoras na restauração dos batimentos cardíacos espontâneos durante as manobras clássicas de RCP-TF (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963; PEARSON & REDDING, 1963a; PEARSON & REDDING, 1963b; PEARSON & REDDING, 1965; REDDING & PEARSON, 1968), utilidade esta confirmada por inúmeros trabalhos posteriores (JUDE, NEUMASTER & KFOURY, 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; MICHAEL et al., 1984; BRILLMAN et al., 1985).

Os agentes alfa-adrenérgicos, ao induzirem vasoconstrição periférica seletiva, aumentam a pressão de perfusão coronariana (PPCor) e, conseqüentemente, aumentam a chance de restauração da circulação espontânea (RCE) durante a RCP-TF (PEARSON & REDDING, 1965; YAKAITIS, OTTO & BLITT, 1979; OTTO, YAKAITIS & BLITT, 1981; MICHAEL, et al., 1984). Assim, com esta finalidade, diversas drogas simpatomiméticas com potentes atividades alfa-

adrenérgicas como a Epinefrina, Fenilefrina, Metoxamina, etc têm sido estudadas nas últimas 3 décadas (JUDE, NEUMASTER & KFOURY, 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), permanecendo a Epinefrina como a droga padrão para uso nesta condição clínica (STANDARDS AND GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1986; GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992; BLESKE & BILLI, 1994).

A Norepinefrina, uma catecolamina com potentes efeitos alfa-adrenérgicos (WEINER, 1985), teoricamente, poderia ser superior à Epinefrina na RCP, uma vez que os efeitos beta-adrenérgicos desta última poderiam ser deletérios (LIVESAY et al., 1978). Contudo, raramente havia sido utilizada com este propósito nas décadas passadas (ROTHWELL-JACKSON, 1968; SMETANA et al., 1981), tendo sido seu uso experimental e clínico na RCP retomado recentemente, porém com resultados ainda controversos (LINDNER et al., 1989; ROBINSON et al., 1989; HOEKSTRA et al., 1990; LINDNER et al., 1990; LINDNER et al., 1991b; CALLAHAN et al., 1992; BLESKE & BILLI, 1994).

c) A perspectiva do potencial benefício do uso de vasopressores não-adrenérgicos na RCP.

Considerando-se que o aumento da PPCor é de vital importância para a restauração da circulação espontânea durante as manobras de RCP-TF (CRILE & DOLLEY, 1906; CHANDRA et al, 1981; DITCHEY, WINKLER & RHODES, 1982), teoricamente, qualquer droga vasopressora, mesmo não-adrenérgica, poderia ser útil nesta condição. Contudo, até onde era do nosso conhecimento por dados da literatura, nenhum fármaco vasopressor não-adrenérgico havia sido antes testado como droga coadjuvante, mesmo em trabalhos experimentais, durante as manobras de ressuscitação. Em 1986, nós iniciamos, junto ao Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da UNICAMP, estudos em cães, com a finalidade de testar a eficácia da Angiotensina II, peptídeo vasoativo com potente atividade vasoconstrictora arterial (BRÁUN-MENENDEZ et al., 1940; PAGE & HELMER, 1940; DOUGLAS, 1985), em aumentar a PPCor e, conseqüentemente, a RCE, na RCP-TF. Os resultados obtidos foram extremamente animadores, tanto no que se refere à sua eficácia em aumentar a PPCor de forma bastante significativa, como em restaurar a circulação espontânea, seja na dissociação eletromecânica (ARAÚJO et al., 1990; ARAÚJO, 1993) ou na fibrilação ventricular (ARAÚJO, ARAÚJO & TERZI, 1991; ARAÚJO, 1992b). Estes trabalhos foram parcialmente divulgados no Brasil e no exterior (ARAÚJO et al., 1990; ARAÚJO, ARAÚJO & TERZI, 1991) e, recentemente, apresentados como dissertações de Mestrado junto à FCM-UNICAMP (ARAÚJO, 1992b; ARAÚJO, 1993).

Recentemente, com base em nossos dados preliminares originais apresentados em congressos internacionais (ARAÚJO et al, 1990; ARAÚJO, ARAÚJO & TERZI, 1991) e parcialmente publicados (ARAÚJO et al., 1990),

LINDNER et al. (1993a), na Alemanha, comprovaram também a eficácia da Angiotensina II, utilizando um modelo suíno de PCR-RCP a tórax aberto. Nos animais estudados por estes autores, a AII foi utilizada na dose de 0.05 mg/Kg, tendo sido altamente eficaz em aumentar a PPCor e o fluxo sanguíneo miocárdico. Também LITTLE et al., em trabalhos independentes realizados nos Estados Unidos, demonstraram a eficácia da AII, em doses variando de 0.05 a 0.1 mg/Kg de peso, em aumentar a PPCor e o fluxo sanguíneo miocárdico, num modelo suíno de PCR fibrilatória prolongada e RCP-TF (LITTLE, HOBSON & BROWN, 1993; LITTLE & BROWN, 1993).

Dentro desta mesma linha de pesquisa, com relação a outros vasopressores não-adrenérgicos, recentemente LINDNER et al. estudaram os efeitos da Vasopressina em modelos suínos de PCR fibrilatória com RCP a tórax aberto e a torax fechado, comparando-a com a EPI. Os autores observaram que a Vasopressina melhorou o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais e, na dose 0.8 U/Kg de peso, foi tão ou mais eficaz que a EPI (nas doses de 0.045 mg/Kg de peso na RCP a tórax aberto e 0.2 mg/Kg na RCP-TF), nos animais estudados (LINDNER et al., 1993b; LINDNER et al., 1995a).

Assim, considerando-se que a elevação da PPCor é de vital importância para a RCE durante a RCP-TF, e que a melhor maneira de se induzir este aumento necessário e suficiente de pressão é pelo uso de potentes substâncias vasoconstritoras arteriais, um dos principais objetivos do presente trabalho foi a de investigar, comparativamente, os efeitos da EPI (droga alfa-adrenérgica padrão), da NOR (droga alfa-adrenérgica alternativa) e, especialmente, da AII (droga vasopressora não-adrenérgica), na PPCor e na RCE durante as manobras de RCP-TF, num modelo canino de PCR prolongada em fibrilação ventricular.

OBJETIVOS

1. Estudar comparativamente os efeitos hemodinâmicos e a eficácia da Epinefrina (droga alfa-adrenérgica-padrão), Norepinefrina (droga alfa-adrenérgica alternativa) e, especialmente, da Angiotensina II (droga vasopressora não-adrenérgica), na ressuscitação cardiopulmonar a tórax fechado (RCP-TF) em cães submetidos à PCR por fibrilação ventricular, comparando-as com um grupo-controle (Salina/Placebo).

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

MATERIAL E MÉTODOS

A fase experimental do presente trabalho foi realizada junto ao Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, entre setembro de 1989 e julho de 1991.

A) POPULAÇÃO

Após uma avaliação preliminar realizada em quatro animais para a verificação da exequibilidade do método, 40 cães mestiços, de ambos os sexos, aparentando boa saúde e pesando de 5 a 20 Kg (média: 12.0 ± 3.7 Kg) compuseram o grupo-objeto deste trabalho.

B) PREPARAÇÃO ANIMAL

Os animais foram pré-anestesiados com Inoval (2ml) e a seguir anestesiados com tiopental sódico (20 mg/Kg). Doses adicionais de tiopental foram utilizadas conforme as necessidades clínicas, durante o transcorrer do experimento. Mantidos em posição supina e presos a uma mesa cirúrgica em forma de "V", os animais foram intubados, utilizando-se um tubo orotraqueal com balonete, e conectados a um ventilador mecânico^(*), observando-se os seguintes parâmetros ventilatórios: Fração Inspirada de Oxigênio (FiO_2) = 21% (ar ambiente); Volume Corrente (VC) = 20 ml/Kg; Frequência Respiratória (FR) = 15 ciclos/min e relação entre os tempos Inspiratório/Expiratório (I/E) = 1/2. Agulha metálicas foram posicionadas na região subcutânea das quatro patas, para a obtenção do sinal eletrocardiográfico.

(*) HARVARD-PUMP, ANIMAL VENTILATOR, BOSTON, MASS., USA

Após a anti-sepsia local com solução de álcool iodado, a artéria femural direita e as veias jugulares externas direita e esquerda foram expostas por dissecação cirúrgica. Um catéter de polietileno rígido, 5F, foi posicionado em aorta torácica descendente (Ao) por dissecação da artéria femural D. Outro catéter de características semelhantes foi posicionado em átrio direito (AD), por dissecação da veia jugular externa D. Por esta mesma via, um catéter plástico, 14G, foi posicionado em veia cava superior (VCS) para a injeção de drogas. Um catéter-eletródo de marcapasso, bipolar, 4F, foi posicionado em câmara ventricular direita (VD) sob controle eletrocardiográfico, com a finalidade de induzir-se eletricamente a fibrilação ventricular (FV). Um acesso venoso periférico, por agulha metálica hipodérmica, foi mantido para a infusão de líquidos e anestésico durante o transcorrer do experimento. Todos os catéteres posicionados em circulação central foram preenchidos com solução salina 0.9% estéril e heparinizada (2 U/ml) e tiveram suas locações finais orientadas por curvas pressóricas características.

Durante os procedimentos cirúrgicos, os animais receberam infusão intravenosa contínua de solução salina 0.9% estéril (5-10 ml/Kg), com a finalidade de manutenção do estado inicial de hidratação.

Após o término dos procedimentos cirúrgicos, um tempo médio de 10 minutos foi observado para a estabilização da preparação animal. Ao final deste período, precedendo a indução da PCR, iniciou-se o registro contínuo, em papel calibrado, dos seguintes parâmetros: Eletrocardiograma (ECG, derivação DII); Pressão Aórtica (PAo); Pressão de Átrio Direito (PAD) e Tempo (t), que foi mantido até o final do experimento^(*). A temperatura retal (T) do animal foi anotada e uma

(*) MINGOGRAF-804, SIEMENS-ELEMA, SWEDEN.

amostra de sangue arterial, para análise gasométrica^(*) e do hematócrito, foi colhida também ao final deste período de estabilização (tempo-controle).

C) O EXPERIMENTO

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

Indução da PCR: A PCR fibrilatória foi induzida passando-se uma corrente elétrica alternada, de curta duração, baixa voltagem e alta amperagem (4 V, 60 Hz, 500 mA) através do eletrodo de marcapasso posicionando em VD, sendo o animal imediatamente desconectado do ventilador mecânico.

O tempo total de PCR: Após o início da FV, os animais foram deixados por 10 minutos adicionais em PCR, sempre desconectados do ventilador mecânico.

As manobras básicas de RCP: Após 10 minutos totais de PCR fibrilatória, os animais foram reconectados ao ventilador mecânico, obedecendo-se aos mesmos parâmetros ventilatórios utilizados no período-controle. Iniciaram-se então as manobras manuais de RCP-TF, que consistiram de uma ventilação por pressão positiva alternada com 5 compressões torácicas esternais rítmicas (1 VPPI/ 5 CTE), com força necessária e suficiente para induzir um pico de pressão aórtica entre 60 e 100 mmHg. Estes procedimentos iniciais de RCP foram idênticos para todos os animais e realizados sempre pela mesma pessoa. Após 2 minutos do início das manobras básicas de RCP, os animais foram aleatoriamente divididos em 4 grupos-estudo (A, B, C, e D).

(*) IL-803, INSTRUMENTATION LABORATORIES, LEXINGTON, MASS., USA.

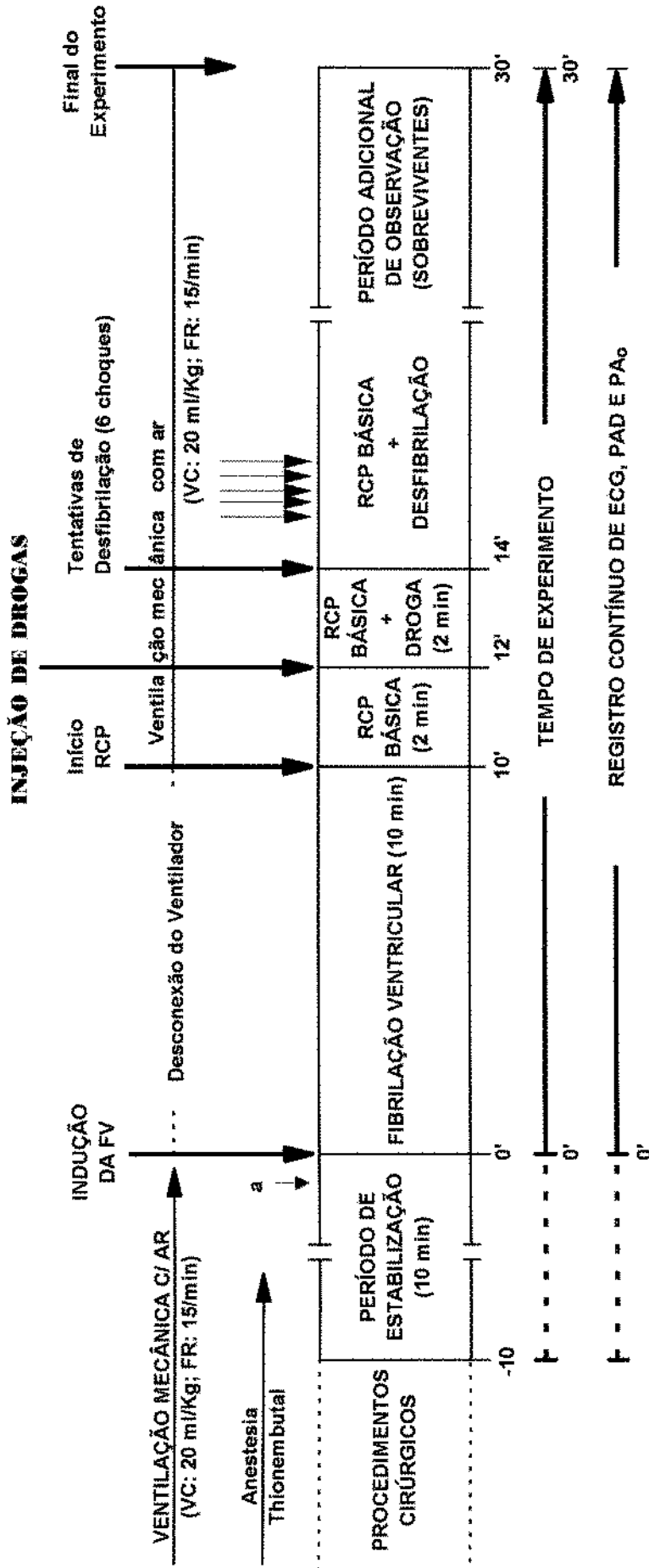


FIGURA 1 - PROTOCOLO

Os grupos-estudo

Os animais distribuídos aleatoriamente em 4 grupos iguais, receberam por via intravenosa central, em "bolus", ao final do 2^o min. de RCP:

Grupo A: Salina (SAL), 10 ml;

Grupo B: Angiotensina II (AII)^(*), 0.1 mg/Kg;

Grupo C: Epinefrina (EPI)^(**), 0.2 mg/Kg;

Grupo D: Norepinefrina (NOR)^(***), 0.2 mg/Kg.

Todas as drogas utilizadas foram diluídas em 10 ml de solução salina 0.9%, estéril, logo antes da injeção IV.

A desfibrilação

Com as manobras básicas de RCP sempre mantidas, 2 minutos após a injeção das drogas (final do 4^o min de RCP) foram iniciadas as tentativas de desfibrilação elétrica transtorácica com choques sucessivos aplicados em intervalos de 15 segundos. As tentativas de desfibrilação foram mantidas até o aparecimento de um ritmo eletrocardiográfico viável ou até que 6 choques houvessem sido aplicados. Os dois primeiros choques foram de 5 J/Kg e os quatro últimos de 10 J/Kg, quando necessários. Nos casos de FV recorrente, após desfibrilação inicial efetiva (RCE+), novos choques desfibrilatórios seqüenciais foram aplicados, porém não foram administradas drogas adicionais.

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

^(**) Epinefrina: disponível comercialmente, 1 mg/ml.

^(***) Norepinefrina: obtida junto à Farmácia Central do Hospital das Clínicas FMUSP - São Paulo, Brasil, 1 mg/ml

Monitorização dos parâmetros cardiocirculatórios

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

Com o animal mantido em posição supina, a linha "zero" de referência para a leitura dos valores pressóricos foi estabelecida como sendo aquela correspondente à entrada da veia jugular externa no tórax. Este nível correspondeu, aproximadamente, à linha axilar média dos cães.

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 PPCor foi definida como sendo a diferença entre a PAo diastólica e a PAD média ($PPCor = PAod - PADm$).

Durante as manobras de RCP, os picos sistólicos de pressões intravasculares (PAos e PADs) foram obtidos pela média de leitura das 10 compressões precedentes ao tempo referido; as pressões diastólicas (PAod e PADd) foram obtidas pela leitura da linha basal (fase de relaxamento) durante estas mesmas 10 compressões. 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.

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 maior que 60 mmHg, por um tempo igual ou maior que 2 minutos.

Sacrifício dos animais sobreviventes

Os animais que apresentaram RCE foram observados por um período adicional de 20 minutos, findos os quais, sempre sob plano anestésico adequado, foram sacrificados, utilizando-se uma infusão intravenosa rápida de uma solução concentrada de Cloreto de Potássio (KC1 19.1%).

Confirmação das posições dos catéteres

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

Análise estatística

Para análise das diversas variáveis estudadas, utilizaram-se os testes não-paramétricos de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e o teste exato de Fisher, sendo o nível de significância adotado de 5% ($p < 0.05$) (CHATFIELD, 1988).

RESULTADOS

As características basais dos animais são mostradas na tabela I. No período-controle, os 4 grupos de animais foram comparáveis em relação ao peso, temperatura retal, hematócrito, frequência cardíaca, pressões intravasculares (Ao sistólica e diastólica; AD média e PPCor) e gases sanguíneos arteriais (pH, PO₂ e PCO₂), não havendo diferenças estatisticamente significativas entre eles (Kruskal-Wallis). Os valores da PAo (sistólica e diastólica) e da PPCor, mensurados no período-controle, encontram-se representados graficamente na figura 2.

Após a indução da fibrilação ventricular, a PAo média caiu rapidamente, acompanhada de aumento da PAD média, sendo que, ao final de 10 minutos de FV, estas pressões encontravam-se equilibradas e próximas de 7 mmHg (tabela II e figura 3). Neste momento, a PPCor era virtualmente nula. Também, neste tempo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os 4 grupos (Kruskal-Wallis).

Na tabela III e figura 4 encontram-se representados os valores das pressões intravasculares (Ao sistólica e diastólica; AD sistólica e diastólica e PPCor) mensurados ao final do 2º min após o início das manobras de RCP-TF, logo antes da injeção das drogas. As manobras manuais de RCP-TF (1 VPPI/ 5 CTE) foram eficazes para se obter picos de PAo "sistólicos" maiores que 60 mmHg (75.25 ± 13.39 mmHg, Média \pm DP). Curiosamente, como já havíamos observado em experimento anterior (ARAÚJO, 1993), os picos de PAD "sistólicos" (115.25 ± 31.30 mmHg, Média \pm DP) foram, em geral, maiores que os picos "sistólicos" aórticos concomitantes. Este fenômeno foi especialmente observado naqueles animais de menor peso, com um diâmetro ântero-posterior torácico menor e com caixa torácica mais complacente. Ainda, durante os 2 primeiros minutos de RCP-TF, como pode ser observado na tabela III e figura 4, apenas as manobras básicas de

ressuscitação não foram suficientes para aumentar de forma satisfatória a pressão "diastólica" aórtica (14.75 ± 5.92 mmHg, Média \pm DP) e, conseqüentemente, a PPCor (PAod - PADd) permaneceu muito baixa (8.05 ± 6.35 mmHg, Média \pm DP). Também, neste período, como pode ser observado na mesma tabela, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 4 grupos de animais (Kruskal-Wallis).

Na tabela IV e figura 5, encontram-se representados os valores das pressões intravasculares (Ao sistólica e diastólica; AD sistólica e diastólica e PPCor) mensurados ao final do 4^o min das manobras de RCP-TF (cerca de 2 minutos após a injeção das drogas), logo antes do início das tentativas de desfibrilação. Nota-se que houve um aumento da PAo "sistólica", PAo "diastólica" e PPCor no grupo B (AII) e no grupo D (NOR), quando comparados aos grupos A (SAL) e C (EPI), aumentos estes estatisticamente significativos ($p = 0.0007$; $p = 0.0004$ e $p = 0.0003$, respectivamente, Mann-Whitney U-test). Ressalta-se que as pressões intravasculares venosas (PAD "sistólica" e "diastólica") não diferiram significativamente entre os 4 grupos, muito embora os valores da PAD "diastólica" tenham mostrado uma tendência a serem maiores nos animais do grupo B (AII) que nos demais grupos. Na figura 6, encontram-se representados graficamente os valores da PPCor nos tempos controle, 2 minutos de RCP-TF e 4 minutos de RCP-TF (2 min pós-droga) dos 4 grupos de animais.

A restauração da circulação espontânea (RCE) foi obtida em 1/10 animais no grupo A (SAL); 8/10 animais no grupo B (AII); 1/10 animais no grupo C (EPI) e 7/10 animais no grupo D (NOR). Estes resultados encontram-se representados na tabela V. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas comparando-se os grupos B (AII) e D (NOR) com os grupos A (SAL) e C (EPI) ($p = 0.0004$ e $p = 0.002$, respectivamente, teste exato de Fisher). Neste

experimento, a AII e a NOR foram comparáveis em eficácia, mas a EPI, mesmo em altas doses (0.2 mg/Kg), não se mostrou superior ao placebo (SAL) em aumentar a PPCor ou em restaurar a circulação espontânea dos animais estudados.

Ao final do experimento, 7 animais nos grupos B (AII) e D (NOR) estavam vivos, contra apenas 1 nos grupos A (SAL) e C (EPI), diferenças estas estatisticamente significativas ($p = 0.002$, teste exato de Fisher) (tabela VI).

Dois traçados representativos obtidos durante os experimentos nos grupos B (AII) e D (NOR) podem ser vistos nas figuras 7 e 8. Observa-se claramente o efeito pressor das drogas aumentando a PAo diastólica, com mínimo efeito na PAD diastólica, com conseqüente elevação da PPCor, precedendo a RCE.

TABELA I - Características basais (CONTROLE) dos animais, antes da indução da PCR.

Características Basais	GRUPO										P-value
	A (SAL)		B (AII)		C (EPI)		D (NOR)		Total		
	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	
Peso (Kg)	12.30	3.53	11.50	3.69	12.56	4.82	11.49	3.24	11.96	3.75	0.8047
T (°C)	37.08	0.74	37.21	0.90	37.59	0.70	37.28	0.56	37.29	0.73	0.4664
Htc (%)	37.60	3.81	37.70	3.47	38.40	3.95	36.30	4.03	37.50	3.75	0.6432
FC (bpm)	145.50	33.04	137.50	54.53	158.40	41.67	144.00	37.77	146.35	41.56	0.7371
Ao Sistólica (mmHg)	158.20	28.10	153.40	25.86	159.00	27.51	148.00	19.50	154.65	24.87	0.7558
Ao Diastólica (mmHg)	114.40	21.90	110.60	14.91	118.40	19.43	109.20	20.14	113.15	18.86	0.4631
AD Média (mmHg)	0.90	1.20	0.70	1.06	0.90	2.08	0.40	1.17	0.72	1.40	0.8195
PP Coronariana (mmHg)	113.50	21.27	109.80	13.99	117.50	18.90	108.80	19.75	112.40	18.28	0.5481
pH	7.50	0.04	7.47	0.05	7.46	0.06	7.45	0.09	7.47	0.06	0.2848
PO2 (mmHg)	96.43	5.07	98.86	9.75	91.68	8.39	97.12	10.84	96.02	8.86	0.3161
PCO2 (mmHg)	32.69	2.74	33.68	4.07	33.14	4.84	32.74	6.10	33.06	4.44	0.9656

TABELA II - Parâmetros hemodinâmicos ao final dos 10min de FV, logo antes do início das manobras de RCP.

Médias das Pressões (mmHg)	GRUPO										P-value
	A (SAL)		B (AII)		C (EPI)		D (NOR)		Total		
	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	
Ao Média	7.60	2.46	6.80	1.69	8.00	2.49	7.00	1.05	7.35	1.99	0.6217
AD Média	7.60	2.46	6.80	1.69	8.00	2.49	7.00	1.05	7.35	1.99	0.6217

TABELA III - Parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 2^o min da manobras básicas de RCP, logo antes da administração das drogas.

Médias das Pressões (mmHg)	GRUPO										P-value
	A (SAL)		B (AII)		C (EPI)		D (NOR)		Total		
	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	
Ao Sistólica	74.00	12.65	74.00	17.13	72.00	10.33	81.00	12.87	75.25	13.39	0.4453
Ao Diastólica	15.20	9.20	13.40	2.99	15.20	5.59	15.20	4.92	14.75	5.92	0.7148
AD Sistólica	104.00	30.98	123.00	36.22	113.00	36.53	121.00	19.69	115.25	31.30	0.3121
AD Diastólica	7.60	3.37	7.00	1.70	7.20	3.16	5.00	1.70	6.70	2.70	0.1306
PP Coronariana	7.60	9.83	6.40	2.95	8.00	6.25	10.20	4.66	8.05	6.35	0.1705

TABELA IV - Parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 4^o min das manobras de RCP, 2 min após a administração das drogas.

Médias das Pressões (mmHg)	GRUPO										P-value
	A (SAL)		B (AII)		C (EPI)		D (NOR)		Total		
	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	X	S(X)	
Ao Sistólica	77.00	15.67	107.00	22.14	76.00	12.65	100.00	16.33	90.00	21.48	0.0007
Ao Diastólica	19.20	13.83	47.60	14.51	22.00	7.60	34.00	14.02	30.70	16.75	0.0004
AD Sistólica	108.00	29.36	129.00	39.85	114.00	35.65	123.00	20.58	118.50	31.99	0.2706
AD Diastólica	8.00	3.40	11.40	6.87	8.00	3.77	7.00	1.70	8.60	4.51	0.2124
PP Coronariana	11.20	14.18	36.20	9.95	14.00	7.60	27.00	13.24	22.10	15.08	0.0003

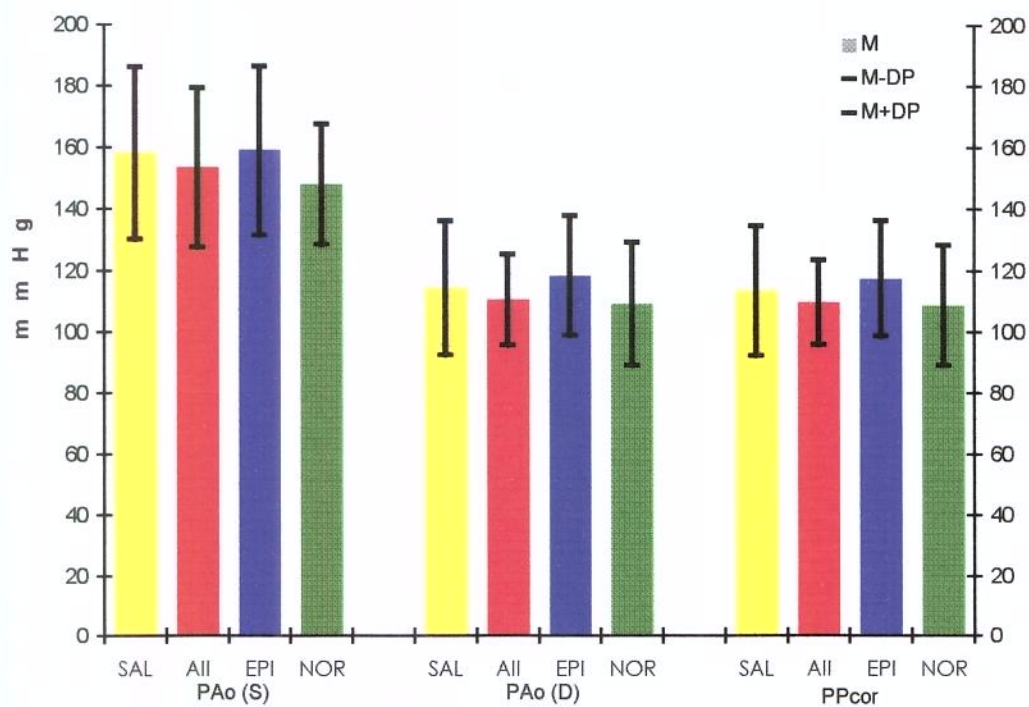


FIGURA 2 - Parâmetros hemodinâmicos (PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor) no período controle.

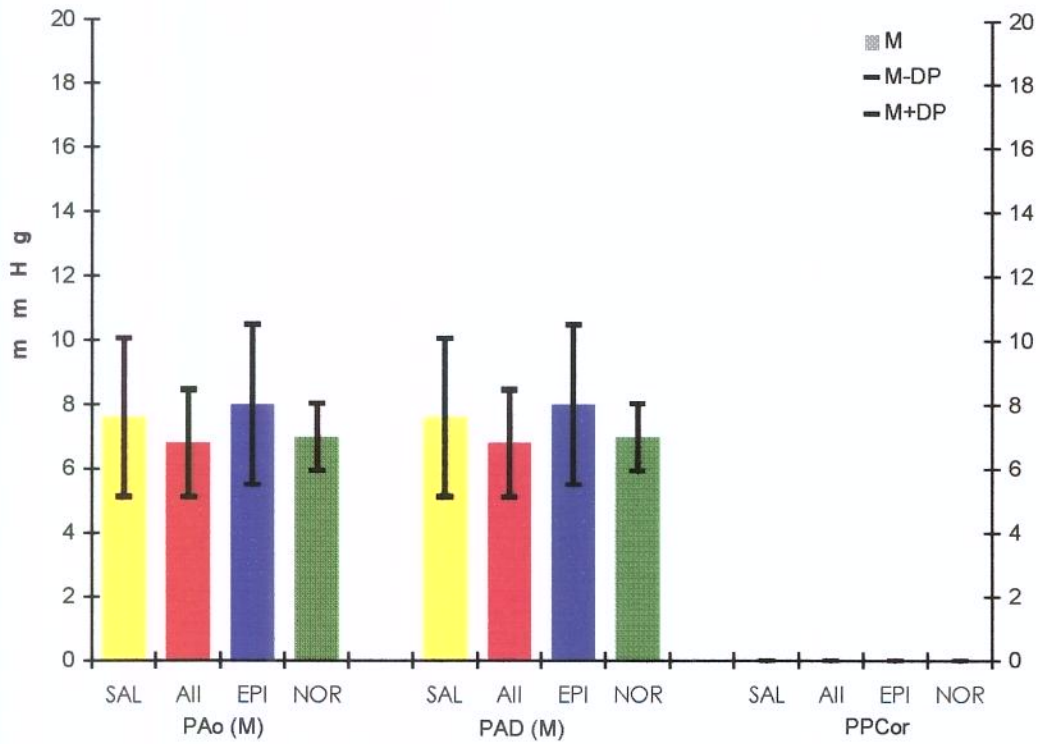


FIGURA 3 - Parâmetros hemodinâmicos (PAo média, PAD média e PPCor) ao final dos 10 min de FV.

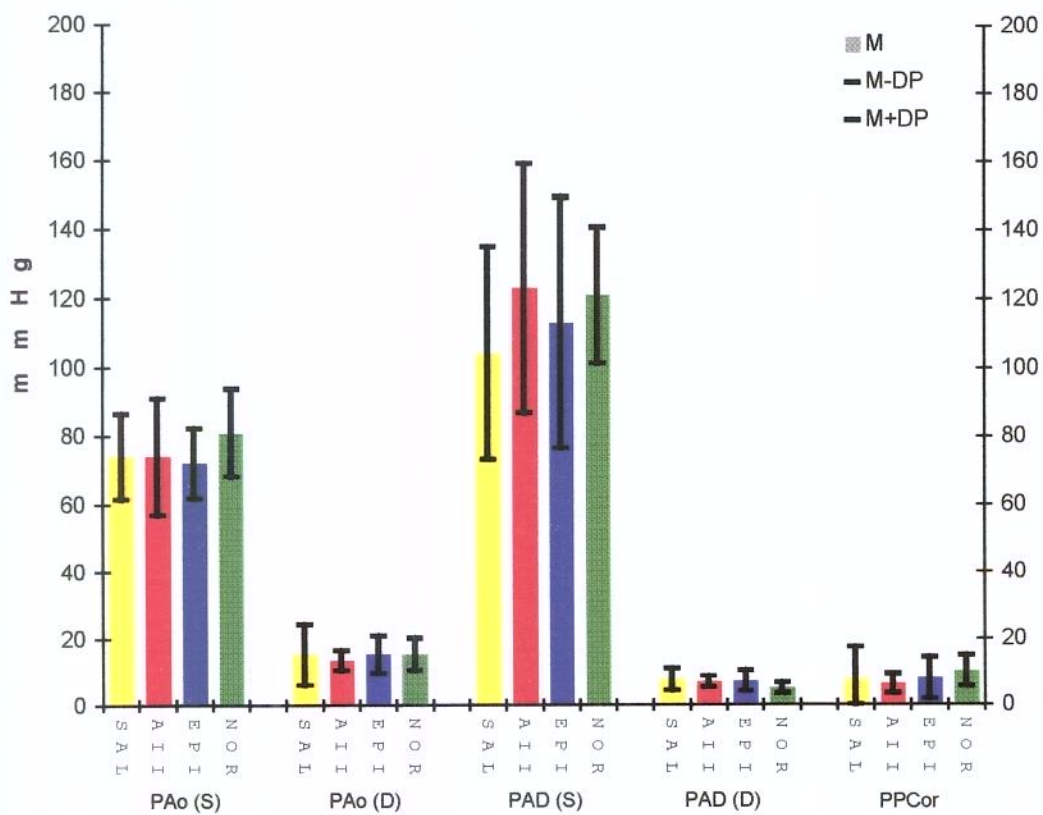


FIGURA 4 - Parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 20º minuto das manobras básicas de RCP, logo antes da administração das drogas.

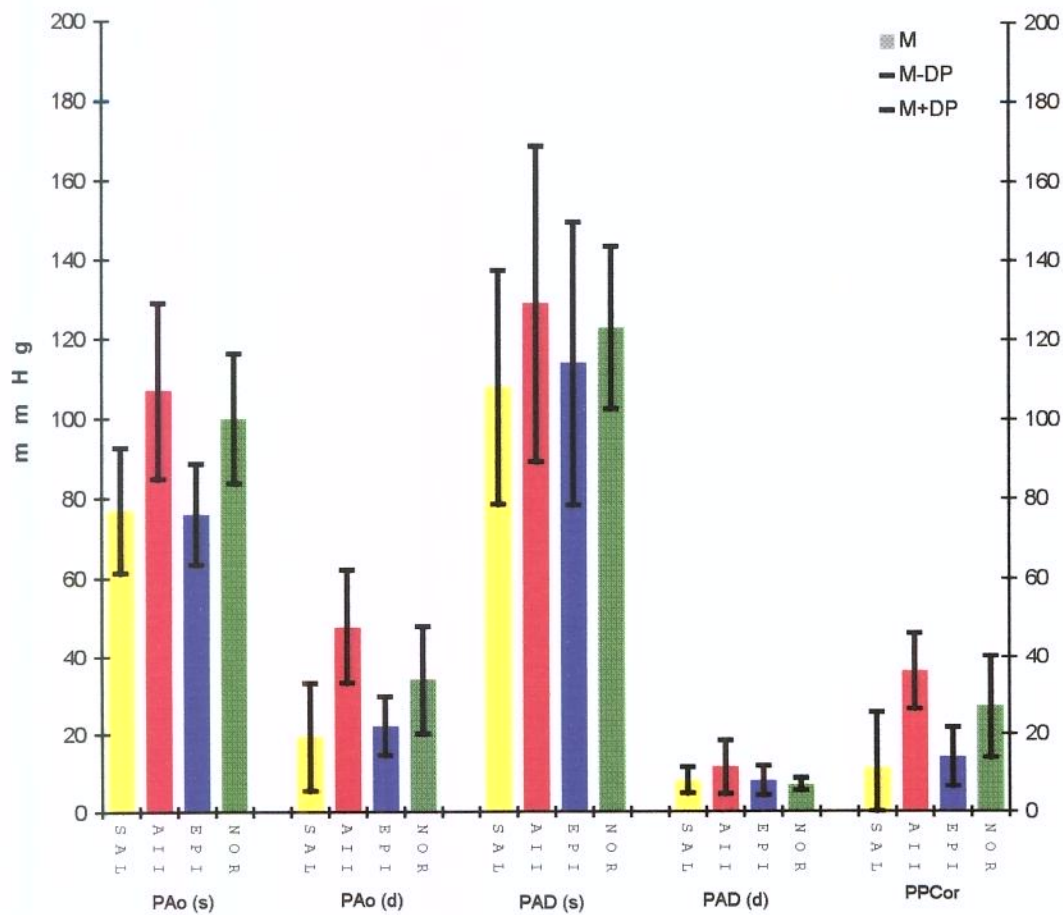


FIGURA 5 - Parâmetros hemodinâmicos (PAo sistólica, PAo diastólica, PAD sistólica, PAD diastólica e PPCor) obtidos ao final do 4^o min de RCP, 2 min após a administração das drogas.

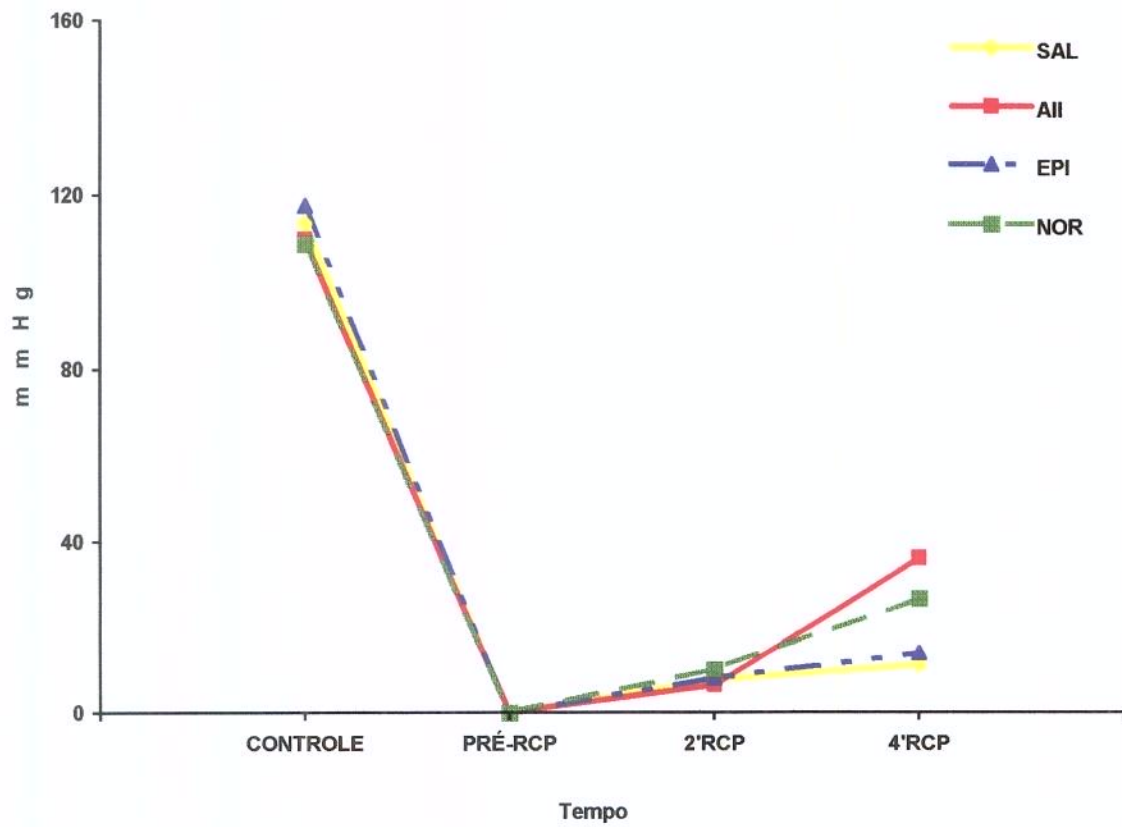


FIGURA 6 - Evolução da PPCor nas diversas etapas do experimento.

TABELA V - Restauração da circulação espontânea (RCE) nos diversos grupos de animais, segundo as drogas utilizadas.

RCE	GRUPO				TOTAL
	A(SAL)	B(AII)	C(EPI)	D(NOR)	
+	1	8	1	7	17
-	9	2	9	3	23
TOTAL	10	10	10	10	40

P - value (Teste Exato de Fisher) = 0.000432

TABELA VI - Animais sobreviventes ao final do experimento, segundo as drogas utilizadas na RCP.

Sobrevivência	GRUPO				TOTAL
	A(SAL)	B(AII)	C(EPI)	D(NOR)	
+	1	7	1	7	16
-	9	3	9	3	24
TOTAL	10	10	10	10	40

P - value (Teste Exato de Fisher) = 0.002

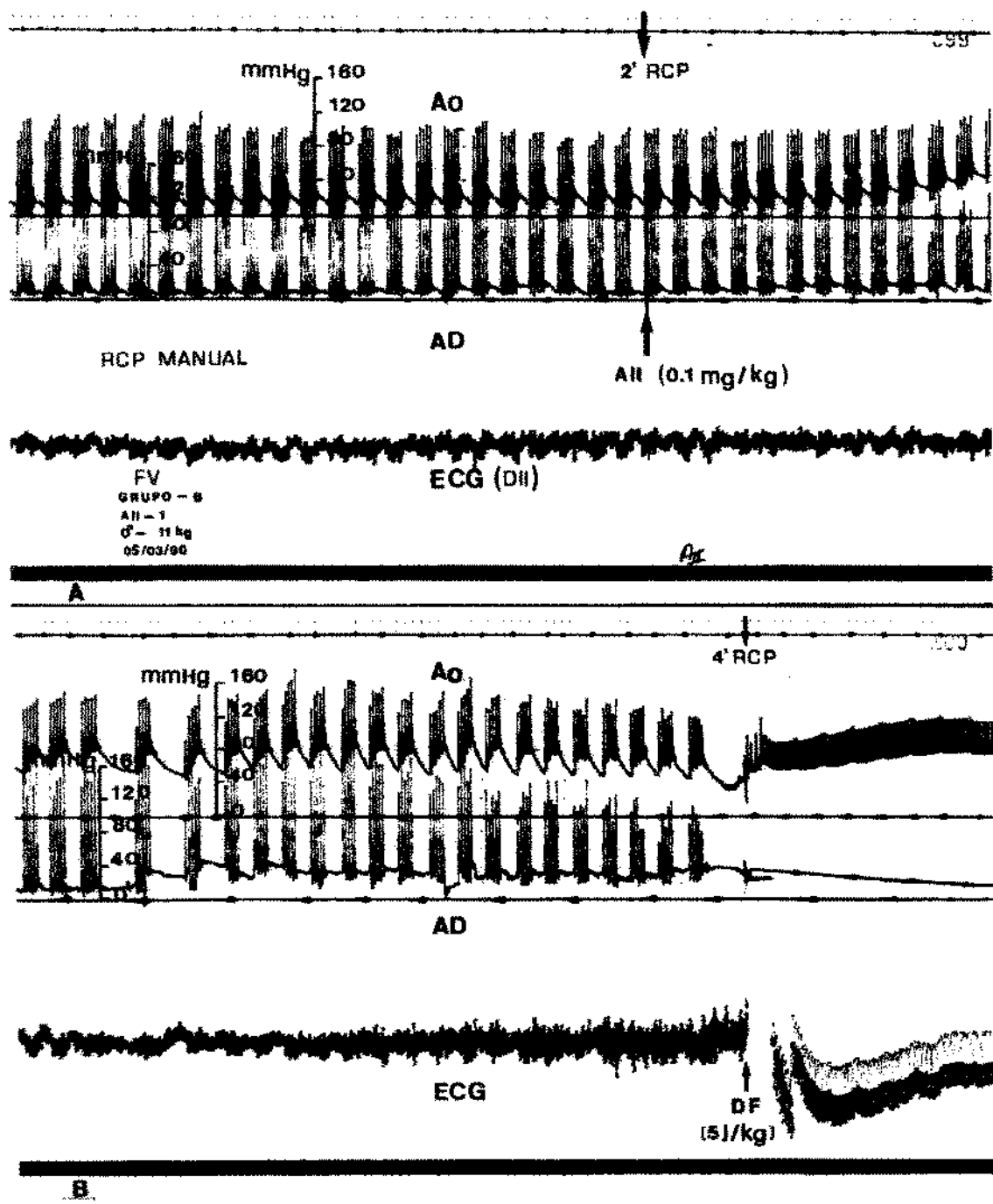


FIGURA 7 - Traçado fisiológico de um animal do grupo B (All). Nota-se claramente o aumento da PAo diastólica após a administração da All, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE.

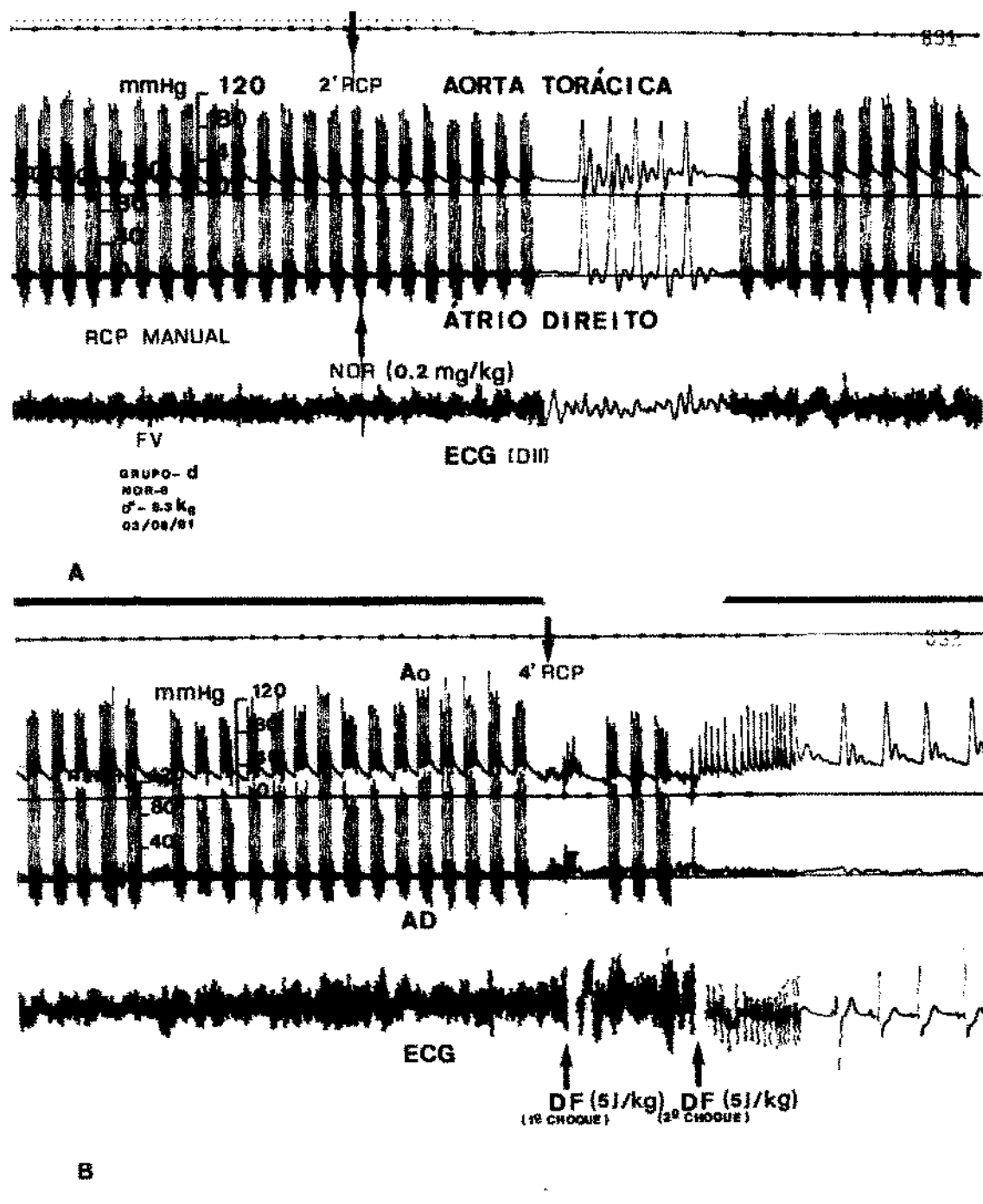


FIGURA 8 - Traçado fisiológico de um animal do grupo D (NOR). Nota-se claramente o aumento da PAo diastólica após a administração da NOR, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE.

DISCUSSÃO

Muito embora ainda haja controvérsias quanto ao(s) mecanismo(s) de fluxo sanguíneo anterógrado durante as manobras de ressuscitação a tórax fechado, tanto em animais quanto em humanos (CHANDRA, 1993; von PLANTA & TRILLÓ, 1994), estudos da perfusão de órgãos vitais usando microesferas indicam que, na RCP-TF, o fluxo cerebral é dependente do gradiente entre a artéria carótida e a pressão intracraniana durante a sístole (compressão torácica), estando o fluxo miocárdico na dependência do gradiente pressórico entre a raiz da aorta e o átrio direito durante a diástole (descompressão torácica) (KOEHLER et al., 1983; LUCE et al., 1983). Durante as manobras convencionais de RCP-TF sem o uso de vasopressores, os fluxos sanguíneos cerebral e miocárdico encontram-se em níveis menores que 5-15% do estado basal (pré-PCR) (DITCHEY, WINKLER & RHODES, 1982; KOEHLER et al., 1983), portanto, insuficientes para manterem a demanda metabólica destes órgãos, mesmo por poucos minutos. O benefício primário da terapêutica adrenérgica durante a ressuscitação cardiopulmonar está relacionado à estimulação de alfa-receptores, que atinge o seu pico de ação em 2-3 minutos, retornando ao estado basal em cerca de 5 minutos após uma injeção intravenosa, em "bolus", de Epinefrina (YAKAITIS, OTTO & BLITT, 1979). A terapêutica alfa-adrenérgica melhora a sobrevida em modelos animais de PCR-RCP, primariamente aumentando a vasoconstrição arteriolar, 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).

Durante as manobras clássicas de RCP-TF, a pressão de perfusão coronariana (PPCor) é um dos melhores parâmetros hemodinâmicos para estimar a chance de restauração da circulação espontânea (RCE), tanto em modelos animais (NIEMANN, 1984; SANDERS et al., 1984; SANDERS et al., 1985; NIEMANN et

al., 1985; KERN et al., 1988; WOLFE et al., 1988) quanto em humanos (PARADIS et al., 1990).

Os primeiros autores a reconhecerem a importância do aumento da PPCor para o sucesso das manobras de RCP, demonstrando ainda que a ação da Epinefrina era inicialmente vascular e não-cardíaca, foram CRILE & DOLLEY, em 1906. Os referidos autores escreveram em sua histórica publicação: *"O problema básico, então, na ressuscitação, pareceu-nos ser o de manter, por meio de alguma infusão, uma pressão coronariana de trinta a quarenta milímetros de mercúrio. Foi impossível aumentar a pressão coronariana até estes níveis, no animal intacto, por meio da massagem cardíaca apenas..."* e *"...Pareceu-nos razoável supor que a maneira mais direta e efetiva de produzir uma pressão coronariana de trinta a quarenta milímetros de mercúrio era pela introdução de uma solução de adrenalina no sistema arterial em direção ao coração. Desta forma, no momento em que a adrenalina era introduzida, ela causava uma potente contração das paredes arteriais, elevando a pressão arterial que se comunicaria diretamente com a artéria coronária..."*. Estas conclusões foram obtidas a partir da análise dos resultados de uma série de experimentos realizados em cães, em que a PCR foi induzida por asfixia ou anestésicos (éter ou clorofórmio) e a RCP foi realizada pelas técnicas a tórax aberto ou fechado, utilizando-se também diversos tipos de infusões intravasculares (solução fisiológica e Epinefrina).

Muito embora tais observações tenham sido de extrema importância, constituindo-se ainda hoje a base da moderna ressuscitação cardiopulmonar, nas décadas subseqüentes nunca foi enfatizada a importância do mecanismo vascular (aumento do tônus arterial periférico) como o principal determinante do sucesso da RCP, focando-se a atenção e o centro das discussões no mecanismo cardíaco, ou seja, a estimulação cardíaca direta, seja pela percussão torácica, estimulação com

agulhas metálicas, massagem cardíaca direta ou indireta, e o uso de drogas cardioestimulantes. Talvez uma das publicações que mais tenham influenciado a prática da RCP entre as décadas de 30 e 60, com enfoque no mecanismo cardíaco inicial de ressuscitação, tenha sido o trabalho de HYMAN (1930), financiado pela Fundação Witkin, nos Estados Unidos, com a criação de um comitê especial para a investigação dos procedimentos de terapias intracardíacas. Uma correlação de resultados obtidos em laboratório, clínica e hospital nos 4 anos compreendidos entre janeiro de 1926 e janeiro de 1930, constituíram as fontes das quais originou-se tal publicação. HYMAN basicamente concluiu que o sucesso do procedimento de injeção intracardíaca para a ressuscitação do coração parado era, aparentemente, devido mais ao efeito da punção feita na parede miocárdica do que à substância química injetada, e que as aurículas eram mais responsivas à estimulação mecânica que os ventrículos. Desta forma, a punção intra-auricular era um procedimento que qualquer membro da profissão médica deveria estar apto a realizar quando necessário, sugerindo que a punctura intra-cardíaca fosse na aurícula direita e não no ventrículo, como era então praticado (HYMAN, 1930).

Possivelmente, com base neste trabalho, a importância da Epinefrina na RCP nunca recebeu a devida atenção, sendo seus efeitos benéficos sempre encarados como "cardíacos diretos", mais que vasculares periféricos, como pode ser apreciado ainda em publicações posteriores (WYGGIN, SAUNDERS & SMALL, 1949; KAY, 1952). Assim, praticamente 60 anos podem ser considerados "perdidos" no que se refere ao enfoque vascular da RCE durante as manobras de RCP, quando tomamos por base o trabalho de CRILE & DOLLEY (1906).

No início da década de 60, após a publicação original de KOUWENHOVEN, JUDE & KNICKERBOCKER (1960) e com a RCP-TF já em largo uso clínico, REDDING & PEARSON, praticamente retomando os trabalhos

originais de CRILE & DOLLEY, em uma série de experimentos realizados em cães, demonstraram novamente, e de forma inequívoca, a importância do aumento do tônus arterial periférico para o sucesso da RCP, tanto na dissociação eletromecânica quanto na fibrilação ventricular (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963; PEARSON & REDDING, 1963a; PEARSON & REDDING, 1963b; PEARSON & REDDING, 1965; REDDING & PEARSON, 1968).

Desde então, inúmeros agentes com propriedades alfa-adrenérgicas têm sido estudados para uso na terapêutica coadjuvante da RCP, com a finalidade de determinar-se qual seria a droga mais efetiva, bem como qual a dose mais adequada, porém inúmeras controvérsias ainda persistem (BROWN & WERMAN, 1990; PARADIS & KOSCOVE, 1990; HERBERT et al., 1991; LINDNER, 1991; LINDNER & AHNEFELD, 1991; BLESKE & BILLI, 1994). De todos os agentes simpatomiméticos, a Epinefrina é, sem sombra de dúvidas, a droga mais estudada e atualmente ainda padronizada para uso na RCP (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992; LINDNER & KOSTER, 1992; ORNATO, 1993; ALBARRAN-SOTELO, 1993; BLESKE & BILLI, 1994). Contudo, a dose de Epinefrina recomendada até recentemente pela normatização ACLS-AHA (STANDARDS AND GUIDELINES FOR CARDIOPUMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1986), de 0.5 a 1.0 mg (0.007 a 0.014 mg/Kg para um adulto de 70 Kg) IV, a cada 5 minutos, para uso na RCP, encontrava-se muito aquém da provável dose média efetiva para obtenção da RCE, quando se toma, como sustentação científica para seu uso, trabalhos experimentais que lhe deram suporte na década de 60 (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963; PEARSON & REDDING, 1963a;

PEARSON & REDDING, 1963b; PEARSON & REDDING, 1965; REDDING & PEARSON, 1968). Assim, REDDING & PEARSON em seus estudos originais, utilizando cães com peso variando de 5 a 15 Kg, empregaram a Epinefrina na dose fixa de 1 mg, o que correspondeu à aproximadamente 0.07 a 0.2 mg/Kg (REDDING & PEARSON, 1963; REDDING & PEARSON, 1968). Apesar deste fato e de que outros trabalhos subseqüentes aos de REDDING & PEARSON também confirmassem que a dose efetiva de Epinefrina parecia situar-se entre 0.1 e 0.2 mg/Kg (KOSNIK et al., 1985; BROWN et al., 1987a), apenas bem recentemente doses mais elevadas de Epinefrina têm sido propostas para uso durante a RCP por alguns autores, com resultados preliminares encorajadores (KOSCOVE & PARADIS, 1988; GONZALES et al., 1989; GOETTING & PARADIS, 1989; PARADIS et al., 1990; GOETTING & PARADIS, 1991; LINDNER, AHNEFELD & PRENGEL, 1991; PARADIS et al., 1991b). Curiosamente, já na década de 20, alguns autores haviam utilizado com sucesso e proposto tais doses maciças para uso em humanos, por injeção intracardiaca (CRILE, 1922; CHAMPLIN, 1923).

No presente estudo, utilizamos a Epinefrina na dose de 0.2 mg/Kg, tomando por base a dose considerada maximamente efetiva em trabalhos experimentais recentes (KOSNIK et al., 1985; BROWN et al., 1987a) e pelo fato de que, por ocasião do planejamento do presente trabalho (1989), já se discutia amplamente o uso de altas doses de Epinefrina na RCP, mesmo em humanos (KOSCOVE & PARADIS, 1988; GOETTING & PARADIS, 1989). Curiosamente, no presente trabalho, a dose de 0.2 mg/Kg de Epinefrina foi tão pouco efetiva quanto o placebo em restaurar a circulação espontânea dos animais (RCE+ em apenas 1/10 cães em cada grupo). Nós utilizamos ampolas de Epinefrina disponíveis comercialmente, coletadas ao acaso no arsenal de drogas para uso durante a RCP, na UTI-HC/UNICAMP. Em trabalho anterior, num modelo canino de PCR por asfixia

(dissociação eletromecânica), utilizando 0.1 mg/Kg de EPI durante as manobras de RCP-TF, nós também não fomos capazes de demonstrar sua superioridade em relação ao placebo (RCE+ em 5/12 vs 3/12 animais, respectivamente, $p = \text{NS}$) (ARAÚJO, 1993). Uma possível explicação para tal baixa eficácia pode estar no fato de os animais terem sido pré-anestesiados com Inoval. Um dos seus componentes, o droperidol, tem efeitos alfa-bloqueadores (MARSHALL & WOLLMAN, 1985), o que dificultaria a ação da EPI em induzir o grau de vasoconstricção necessária ao aumento da PPCor. Outra possível explicação é a depressão dos receptores alfa-adrenérgicos que se acredita ocorrer nos estados hipóxicos graves e prolongados (BROWN & WERMAN, 1990). Neste experimento, o tempo total de FV até a injeção das drogas foi de 12 minutos, o que seguramente teria levado os animais a um estado de hipóxia tissular profunda.

Recentemente, estudos conduzidos nos Estados Unidos, Canadá e França, comparando doses-padrão (em média 0.014 mg/Kg) com altas doses (em média, 0.2 mg/Kg) de Epinefrina durante a RCP-TF em humanos, falharam em demonstrar a superioridade da segunda dosagem em relação à primeira, quando os resultados finais se basearam tanto nas taxas de RCE, como nas de alta hospitalar (STIELL et al., 1992; BROWN et al., 1992; CHOUX et al., 1995; ABRAMSON et al., 1995). Os resultados finais podem ser considerados, na verdade, bastante decepcionantes com ambas as dosagens, pois as taxas de alta hospitalar foram, em geral, inferiores a 10% (STIELL et al., 1992; BROWN et al., 1992). Uma possível explicação para estes maus resultados talvez resida no fato de que o tempo de PCR até a injeção da droga tenha sido muito longo (em média, 15 a 20 minutos), quando comparado aos trabalhos experimentais que lhes deram embasamento (em média, inferior a 10 min). De qualquer forma, outros trabalhos, agora com um tempo de latência menor entre a PCR e a injeção das drogas, serão necessários para o

aclaramento da questão da eficácia maior ou não de altas doses de EPI comparadas à dose-padrão, na RCP. Sem uma resposta clara para esta controvérsia, a recomendação atual da dose de EPI para uso durante as manobras de ressuscitação, em adultos, permanece sendo de 1 mg IV a cada 3-5 minutos (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992; LINDNER & KOSTER, 1992; ORNATO, 1993; ALBARRAN-SOTELO, 1993; BLESKE & BILLI, 1994), estando reservado o uso de alta doses (até 0.1 mg/Kg ou mais), de acordo com o julgamento clínico do médico-assistente, para aqueles casos que não tenham respondido à terapia -padrão (ORNATO et al., 1993).

Como muitos estudos experimentais haviam demonstrado que os efeitos alfa e não os beta-adrenérgicos tinham importância primária na ressuscitação tanto da parada cardíaca asfíxica (YAKAITIS, OTTO & BLITT, 1979; OTTO YAKAITIS & BLITT, 1981) quanto da PCR por fibrilação ventricular (HOLMES et al., 1980), e que os efeitos beta-adrenérgicos poderiam ainda ser potencialmente deletérios na RCP (LIVESAY et al., 1978; YAKAITIS, OTTO & BLITT, 1979; OTTO & YAKAITIS, 1984; OTTO, 1986), especialmente na condição de fibrilação ventricular (LIVESAY et al., 1978; MICHAEL et al., 1984), diversos agentes alfa-adrenérgicos puros, como a Fenilefrina e a Metoxamina, têm sido testados durante as manobras de ressuscitação, tanto em animais quanto em humanos, porém com resultados conflitantes (JOYCE, BARSAN & DOAN, 1983; REDDING, HAYNES & THOMAS, 1983; BRILLMAN et al., 1985; SILFVAST et al., 1985; BRILLMAN et al., 1987; BROWN et al., 1987b; BROWN et al., 1987c; BROWN et al., 1987d; BROWN et al., 1988; TURNER et al., 1988; OLSON et al., 1989; SCHLEIEN et al., 1989b; BLESKE et al., 1989; MIDEI et al., 1990;

ROBERTS et al., 1990). Assim, PEARSON & REDDING demonstraram que a Metoxamina e a Fenilefrina, drogas quase exclusivamente alfa-1 estimulantes, pareciam ser tão ou mais efetivas que a EPI, em certos modelos de PCR-RCP (REDDING & PEARSON, 1968; REDDING, HAYNES & THOMAS, 1983). Os mesmos autores relataram inclusive vários pacientes, nos quais o uso da Metoxamina resultou no retorno da circulação espontânea após múltiplas e mal sucedidas tentativas com EPI (REDDING & PEARSON, 1968).

Em estudo prospectivo recente, TURNER et al. (1988), comparando o uso de 10 mg de Metoxamina com 1 mg de EPI na ressuscitação de seres humanos em dissociação eletromecânica (DEM), não conseguiram demonstrar diferenças significativas entre os efeitos das drogas estudadas. Possivelmente, tais resultados sejam devido ao pequeno número de pacientes que compuseram o protocolo, bem como às baixas doses utilizadas. Em outro estudo randomizado, comparando a EPI (0.5 mg) com a Metoxamina (5 mg) na RCP da fibrilação ventricular pré-hospitalar, OLSON et al. (1989) encontraram, por outro lado, uma taxa maior de ressuscitação com a EPI do que com a Metoxamina. Também, neste trabalho, as doses das drogas utilizadas foram baixas quando comparadas àquelas usadas em trabalhos experimentais. Uma preocupação adicional com relação ao uso da Metoxamina na RCP centra-se na sua meia-vida relativamente longa quando comparada às de outras drogas alfa-adrenérgicas, o que poderia induzir hipoperfusão orgânica no período pós-ressuscitação (RALSTON, 1984; CALLAHAN, 1985).

Em relação ao uso da Fenilefrina, HOLMES et al. (1980) demonstraram um aumento do fluxo sangüíneo cerebral com o uso da EPI, porém não com o uso da primeira. Contudo, aqui também, as doses utilizadas de ambas as drogas foram muito baixas (cerca de 0.05 mg/Kg), em outros estudos, não conseguiram, também demonstrar superioridade da Fenilefrina em relação à EPI,

tanto no que se refere aos resultados iniciais (RCE), quanto à sobrevivência e à recuperação neurológica (BRILLMAN et al., 1985; BRILLMAN et al., 1987).

BROWN et al. (1987b) demonstraram, em modelo suíno, que o fluxo sanguíneo regional cerebral foi maior com a EPI (0.2 mg/Kg) do que com a Fenilefrina (1 mg/Kg). Em outro estudo posterior, o mesmo autor demonstrou que a taxa de extração miocárdica de oxigênio foi melhor com a EPI (0.2 mg/Kg) do que com a Fenilefrina (1 mg/Kg). Neste mesmo estudo, 80% dos animais tratados com EPI puderam ser eficazmente desfibrilados, enquanto nenhum dos animais tratados com Fenilefrina pôde ser ressuscitado (BROWN et al., 1988).

Num dos poucos estudos realizados em humanos, SILFVAST et al. (1985), comparando o uso da Fenilefrina (1 mg) com o da EPI (0.5 mg), na RCP pré-hospitalar, não conseguiram demonstrar resultados finais diferentes entre as duas drogas. Novamente, aqui, as doses utilizadas de ambas as drogas também foram provavelmente inapropriadas.

Em resumo, devido a uma série de fatores complicantes, como o pequeno número de animais ou seres humanos estudados, diferentes metodologias dos estudos e, possivelmente, às pequenas e seguramente insuficientes doses utilizadas, não há, até o presente momento, nenhuma evidência concreta de que as drogas puramente alfa-adrenérgicas sejam superiores à EPI na RCP (BLESKE & BILLI, 1994). Contudo, o contrário também não pode ser afirmado categoricamente, havendo necessidade de provas científicas mais cabais, constituindo-se ainda um campo aberto a estudos mais elaborados.

Experimentos utilizando alfa e beta-bloqueadores, previamente ao uso de adrenérgicos na ressuscitação de animais em PCR, indicaram que a estimulação alfa-adrenérgica é responsável pela maioria dos efeitos benéficos obtidos com o uso

destes agentes (YAKAITIS, OTTO & BLITT, 1979). Agentes que apresentem potentes efeitos alfa-2 pós-sinápticos periféricos (como, por ex^o, a EPI e a NOR), teoricamente, deveriam ser as mais efetivas dessa classe de drogas, uma vez que os receptores alfa-2-adrenérgicos pós-sinápticos encontram-se localizados extrajuncionalmente, na íntima dos vasos sangüíneos (LANGER et al., 1980; LANGER & SHEPPERSON, 1982), tornando-os acessíveis às catecolaminas circulantes, mesmo em condições de extremo baixo fluxo sangüíneo, como visto durante a RCP. Esta hipótese contudo, não tem sido confirmada. De fato, uma droga alfa-2 agonista pura (UK-14304-18) foi recentemente testada experimentalmente, tendo falhado em melhorar o fluxo sangüíneo miocárdico e cerebral durante as manobras de ressuscitação (BROWN et al., 1989; BROWN & WERMAN, 1990).

A Norepinefrina, uma catecolamina com efeitos alfa-1 e alfa-2 semelhantes, porém com efeitos beta-2-adrenérgicos menos potentes quando comparada à Epinefrina (WEINER, 1985), poderia ser, pelo menos teoricamente, superior à segunda como vasoconstrictor na RCP. Contudo, nas décadas passadas, a Norepinefrina raramente foi utilizada com este propósito (ROTHWELL-JACKSON, 1968; SMETANA et al., 1981).

Mais recentemente, a NOR vem sendo novamente estudada como droga vasopressora coadjuvante na RCP. ROBINSON et al. (1989), num modelo suíno de fibrilação ventricular com 10 minutos totais de PCR não-assistida, demonstraram uma taxa de extração miocárdica de oxigênio significativamente melhor com a NOR nas doses de 0.12 a 0.16 mg/Kg, quando comparada com a EPI na dose de 0.2 mg/Kg. Demonstraram ainda uma tendência, nos animais que receberam 0.16 mg/Kg de NOR, de um melhor fluxo sangüíneo miocárdico e, conseqüentemente, de desfibrilação bem sucedida. As pressões de perfusão coronariana, no entanto, não foram significativamente diferentes. LINDNER &

AHNEFELD (1989), comparando a EPI (0.045 mg/Kg) com a NOR (0.045 mg/Kg) no tratamento da PCR asfíxica e fibrilatória em modelo suíno, demonstraram que a primeira era mais efetiva que a segunda na PCR asfíxica e a segunda, melhor que a primeira na PCR fibrilatória, quando levado em consideração o tempo necessário para a ressuscitação. O mesmo autor, em trabalho subsequente (LINDNER et al., 1990), utilizando um modelo suíno de PCR fibrilatória, comparou os efeitos da EPI (0.045 mg/Kg) e da NOR (0.045 mg/Kg) na oferta e no consumo miocárdicos de oxigênio durante a RCP a tórax aberto. Demonstrou que a NOR, ao contrário da EPI, melhorou o balanço entre a oferta e o consumo de O₂ miocárdicos, facilitando a restauração da circulação espontânea. HOEKSTRA et al. (1990), utilizando um modelo suíno de PCR fibrilatória com 10 minutos de duração, compararam os efeitos de altas doses de EPI (0.2 mg/Kg) e NOR (0.2 mg/Kg) nos fluxos sanguíneos cerebral e miocárdico durante a RCP-TF. Após a administração das drogas, os fluxos sanguíneos cerebral e miocárdico, a oferta e o consumo miocárdicos de oxigênio aumentaram, enquanto a taxa de extração de O₂ diminuiu em ambos os grupos. Após a infusão das drogas, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os 2 grupos quanto ao fluxo sanguíneo cerebral, quanto à taxa de extração de O₂ ou quanto às pressões intravasculares. Quando comparado ao que recebeu EPI, o grupo que recebeu NOR demonstrou um aumento significativo do fluxo sanguíneo miocárdico, assim como da oferta e consumo de O₂ miocárdicos. Contudo, curiosamente, apesar disto, houve uma tendência a uma menor taxa de ressuscitação no grupo que recebeu NOR (57.1% vs 85.7%), porém não estatisticamente significante. ARAÚJO (1993), em trabalho experimental recente, num modelo canino de PCR asfíxica, utilizando NOR (0.1 mg/Kg), e comparando-a com a EPI (0.1 mg/Kg) e Salina (Placebo), não conseguiram demonstrar superioridade estatisticamente significante da primeira em relação às demais, no que se referiu aos valores da PPCor pós-drogas (17.3 ± 8.0 vs 17.7 ± 10.5 e $15.2 \pm$

13.4 mmHg, nos grupos da NOR, EPI e SAL, respectivamente, $p = NS$). Por outro lado, quanto às taxas de restauração da circulação espontânea, embora sem significância estatística, a NOR mostrou uma tendência a ser ligeiramente mais eficaz (em 7/12 vs 5/12 e 3/12 animais, nos grupos da NOR, EPI e SAL, respectivamente, houve retorno da circulação espontânea, $p = NS$).

No presente trabalho, a NOR, na dose de 0.2 mg/Kg, mostrou-se superior à EPI (0.2 mg/Kg) e ao Placebo (SAL), tanto no que se referiu aos valores finais da PPCor pós-drogas (27.0 ± 13.24 vs 14.0 ± 7.60 e 11.20 ± 14.18 mmHg, respectivamente, $p < 0.05$), quanto às taxas de sucesso de desfibrilação efetiva (em 7/10 vs 1/10 e 1/10 animais, nos grupos da NOR, EPI e SAL, respectivamente, houve retorno da circulação espontânea, $p = 0.002$).

Com base em seus trabalhos experimentais, recentemente LINDNER et al. (1991b) compararam a eficácia da NOR (1 mg) com a da EPI (1 mg) na RCP da fibrilação ventricular pré-hospitalar. Cinquenta pacientes com FV foram randomizados para receber EPI ou NOR, quando 3 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 EPI e NOR, utilizando-se novamente choques de corrente direta. Houve também uma tendência a maiores taxas de alta hospitalar no grupo tratado com NOR (32%), em comparação com o grupo da EPI (16%). Na fase pós-ressuscitação imediata, as arritmias ventriculares, a terapêutica com lidocaína e a reincidência de PCR não foram significativamente diferentes nos dois grupos, embora tenha se observado uma tendência maior à incidência de arritmias no grupo que recebeu NOR. Os autores concluíram, com base nos dados deste estudo, que o uso da NOR no tratamento da FV poderia ser superior ao da EPI, porém a dose ótima e o intervalo de tempo para administrações repetidas estariam por ser determinados.

Recentemente, CALLAHAN et al. (1992), em trabalho randomizado totalizando 816 pacientes, estudaram comparativamente os efeitos de altas doses de NOR (11 mg) com EPI em doses-padrão (1 mg) e EPI em altas doses (15 mg), em RCP-TF pré-hospitalar, não conseguindo demonstrar superioridade da primeira droga 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, neste estudo, também o tempo médio entre o início da PCR e a primeira dose das drogas foi relativamente longo (16-17 minutos), o que talvez seja uma das razões de suas baixas eficácias.

Em resumo, muito embora neste nosso modelo canino de PCR fibrilatória, a NOR tenha se mostrado superior à EPI em elevar a PPCor e em restaurar a circulação espontânea, os trabalhos existentes na literatura ainda são escassos e contraditórios e, novamente, como já foi discutido para as demais drogas adrenérgicas vasopressoras, falta uma padronização de modelos e metodologias de estudos, especialmente com relação ao tempo adequado para uso durante a RCP, bem como em relação às doses a serem utilizadas (BLESKE & BILLI, 1994). A NOR seguramente merece estudos adicionais, não só do ponto de vista experimental, como também do ponto de vista clínico, na tentativa de se esclarecer definitivamente qual o seu real valor na farmacoterapia da PCR.

A parada cardíaca e a ressuscitação cardiopulmonar são os estados clínicos de máximo estresse biológico conhecidos, estando associados aos mais elevados níveis plasmáticos documentados tanto de EPI quanto de NOR (WORTSMAN et al., 1984; WORTSMAN et al., 1987; FOLEY et al., 1987; HUYGHENS et al., 1991; LINDNER et al., 1991a; PRENGEL et al., 1992). Em condições basais, os níveis plasmáticos de EPI no ser humano normal são de aproximadamente 0.3 ng/ml (WORTSMAN et al., 1984). Na parada cardíaca, estes

níveis plasmáticos elevam-se cerca de 10 a 100 vezes, mesmo antes da administração de EPI exógena (LAING et al., 1983; LITTLE et al., 1985; PRENGEL et al., 1992). Tais elevados níveis de catecolaminas durante a PCR-RCP são necessários para causar vasoconstrição periférica e redistribuir o fluxo sanguíneo para o miocárdio e o cérebro (LINDNER et al., 1992b). Desta forma, considerando-se que o sistema simpático encontra-se maximamente ativado e que, apesar disto, o tônus vascular periférico diminui progressivamente após a PCR (nenhum fluxo) e também durante as manobras de RCP-TF (baixo fluxo); que as manobras básicas de RCP, isoladamente, são insuficientes para a ressuscitação efetiva, como demonstrado por inúmeros trabalhos desde o início deste século; que a EPI durante a RCP pode ter efeitos adversos importantes, especialmente sobre o ritmo cardíaco, no período pós-ressuscitação; que o mecanismo básico de RCE durante as manobras de RCP é inicialmente vascular em essência (aumento do tônus arterial periférico); que, durante os estados de hipóxia grave, acredita-se existir uma "depressão" dos receptores alfa-1 (WATANABE et al., 1983; BROWN & WERMAN, 1990); e que, sendo a Angiotensina II um dos mais potentes agentes vasoconstrictores não-adrenérgicos conhecidos (DOUGLAS, 1985), nós supusemos que ela poderia ser efetiva em aumentar a PPCor e, conseqüentemente, a chance de RCE durante as manobras de RCP-TF na fibrilação ventricular, e este foi um dos principais propósitos da presente investigação.

Estudos prévios em nosso laboratório (ARAÚJO et al., 1990; ARAÚJO, ARAÚJO & TERZI, 1991; ARAÚJO, 1992b; ARAÚJO, 1993) demonstraram que a Angiotensina II foi altamente eficaz para a RCE durante as manobras de RCP-TF, num modelo canino de dissociação eletromecânica induzida por asfixia e, também, num modelo canino de PCR induzida por fibrilação ventricular. No primeiro estudo, a parada cardíaca asfíxica foi induzida em 48 cães

mestiços e, após 5 minutos de completa parada circulatória, as manobras básicas de RCP-TF (1 ventilação/ 5 compressões torácicas; FR: 15 ciclos/min) foram iniciadas. Ao final do 2º min de RCP básica, os animais foram divididos em 4 grupos iguais e receberam, em "bolus", via IV central: Salina, 10 ml (grupo A); EPI, 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 animais no grupo A (SAL/Placebo); 5/12 no grupo B (EPI); 7/12 no grupo C (NOR) e 11/12 no grupo D (AII). Diferença estatisticamente significativa foi observada entre o grupo 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 RCP. 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 et al., 1990; ARAÚJO, 1993). No segundo estudo (ARAÚJO, ARAÚJO & TERZI, 1991; ARAÚJO, 1992b), a parada cardíaca foi induzida por fibrilação ventricular em 18 cães mestiços e, após 10 minutos de FV, as manobras básicas de RCP-TF (1 ventilação/5 compressões torácicas) foram iniciadas. Ao final do 2º minuto de RCP básica, os animais foram divididos em dois grupos iguais e receberam, em "bolus", via IV central: Salina, 10 ml (grupo A) e Angiotensina II, 0.1 mg/Kg (grupo B). A desfibrilação elétrica foi iniciada dois minutos após a administração das drogas. A PPCor, mensurada antes (2º minuto de RCP) e dois minutos após a infusão das drogas (4º minuto de RCP), elevou-se de 8.0 ± 10.3 para 12.0 ± 14.8 mmHg no grupo A ($p = \text{NS}$) e de 6.2 ± 3.1 para 37.5 ± 9.5 mmHg no grupo B ($p < 0.001$), sendo que a RCE foi obtida em 8 animais no grupo B contra apenas 1 animal no grupo A ($p < 0.01$). Também, neste modelo de PCR fibrilatória, a Angiotensina II aumentou significativamente a PPCor e taxas de RCE durante as manobras de RCP-TF.

A Angiotensina II, um potente vasoconstrictor endógeno não-adrenérgico, foi descrita inicialmente sob o nome de HIPERTENSINA por BRÁUN-MENENDEZ et al. na Argentina, em 1940 e, no mesmo ano, por PAGE & HELMER nos Estados Unidos, sob o nome de ANGIOTONINA. Ela foi sintetizada em 1957, simultaneamente, por SCHWIZER et al. na Suíça, e por BUMPUS et al. nos Estados Unidos e, a partir desta data, tornou-se disponível comercialmente para uso experimental e clínico.

Os efeitos da AII sobre o sistema cardiovascular foram extensamente investigados no animal intacto, em preparação coração-pulmão e no ser humano normal no final dos anos 50 e durante os anos 60 (MAXWELL, et al., 1959; McQUEEN & MORRISON, 1961; FINNERTY et al., 1961; YU et al., 1961; ROSE et al., 1962; DE BONO et al., 1963; BINNION & HATCHER, 1963; FOWLER & HOLMES, 1964; KOCH-WESER, 1964; BERRY, AUSTEN & CLARK, 1964; BROD et al., 1969). A intensa atividade pressórica da AII sobre o sistema circulatório envolve uma constelação de efeitos, entre os quais incluem-se a estimulação da musculatura lisa vascular e cardíaca, facilitação da transmissão simpática na periferia e a estimulação simpática central. Ademais, respostas reflexas, especialmente aqueles envolvendo barorreceptores, podem obscurecer ou mascarar os efeitos primários da AII, de tal forma que as respostas no indivíduo intacto podem ser muito complexas (DOUGLAS, 1985). Apresentamos abaixo, de forma resumida, os principais efeitos da AII sobre o sistema cardiovascular.

1. VASOS SANGÜÍNEOS: a vasoconstrição induzida pela AII envolve arteríolas pré-capilares e, em significativa, porém menor extensão, as vênulas pré-capilares. O peptídeo tem uma ação direta na musculatura lisa vascular e, também, estimula a sua contração, indiretamente, através do sistema nervoso simpático. Quando infundida intravenosamente, a AII induz um aumento na pressão

arterial sistêmica e um aumento marcante na resistência periférica total. O efeito vasoconstrictor da AII é máximo nos vasos da pele, regiões esplâncnica e renal, de forma que o fluxo sanguíneo para estas regiões diminui intensamente. A AII comumente causa um moderado aumento na pressão arterial pulmonar que é devido menos, talvez, à sua fraca ação vasoconstrictora pulmonar do que a um aumento na pressão das veias pulmonares determinado pelo aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. O aumento da pressão venosa central, quando ocorre, é muito discreto. O efeito nos vasos da musculatura esquelética é fraco, observando-se até mesmo um aumento do fluxo sanguíneo para estas regiões com baixas doses de AII (DE BONO et al., 1963; DOUGLAS, 1985).

2. CIRCULAÇÃO CEREBRAL: os efeitos vasoconstrictores da AII nos vasos sanguíneos cerebrais são menos proeminentes, havendo até mesmo um aumento do fluxo sanguíneo para o cérebro, especialmente após doses pequenas, uma vez que tais fracos efeitos vasoconstrictores são suplantados pela elevação da pressão arterial sistêmica. Contudo, com altas doses, o fluxo cerebral tende a cair (DOUGLAS, 1985).

3. CIRCULAÇÃO CORONARIANA: em cães intactos, quando a AII foi usada IV em "bolus" (40 mcg), alguns autores observaram um certo grau de diminuição inicial da "performance" cardíaca, seguido de um efeito inotrópico positivo 10 a 20 segundos após (um padrão de resposta bifásico). Esta piora inicial da função cardíaca foi interpretada, pelo menos em parte, como consequência de algum grau de vasoespasmo coronariano (FOWLER & HOLMES, 1964; KOCH-WESER, 1964). Contudo, a elevação da pressão arterial sistêmica, aumentando a PPCor, pareceu ser responsável pela pronta restauração do fluxo sanguíneo miocárdico (FOWLER & HOLMES, 1964).

4. CORAÇÃO: A AII atua diretamente na membrana muscular atrial e ventricular, prolongando a fase de "plateau" do potencial de ação; aumenta o influxo de Cálcio e a força de contração cardíaca. Este efeito é contraposto pelos agentes bloqueadores de Cálcio (DOUGLAS, 1985). Em seres humanos, contudo, a AII parece exercer efeitos inotrópicos positivos diretos apenas a nível atrial, mas não a nível da musculatura ventricular (HOLUBARSCH et al., 1993). A Angiotensina II, aparentemente, não apresenta efeitos diretos na frequência cardíaca. Contudo, pelo aumento da PA sistêmica e descarga dos barorreceptores, a AII pode iniciar atividade vagal reflexa suficiente para diminuir a frequência cardíaca e aumentar a pressão diastólica final do VE (DOUGLAS, 1985). O aumento da pressão venosa central é geralmente modesto, uma vez que a AII apresenta um fraco efeito constrictor nas grandes veias e reduz a capacitância venosa em grau muito menor do que, por exemplo, a NOR. Como resultado destes vários fatores, o débito cardíaco geralmente diminui. Apesar disto, o trabalho cardíaco freqüentemente aumenta, como resultado da pressão arterial sistêmica elevada e aumento da contratilidade, com um aumento no consumo miocárdico de O_2 , de tal forma que pode haver uma insuficiência coronariana relativa (MAXWELL et al., 1959; FINNERTY et al., 1961; DE BONO et al., 1963; FOWLER & HOLMES, 1964; KOCH-WESER, 1964; BERRY, AUSTEN & CLARK, 1964; DOUGLAS, 1985).

Desde 1958, quando a AII tornou-se comercialmente disponível, diversos estudos apareceram na literatura relatando o seu uso no tratamento do choque e dos estados hipotensivos (QUERCI, AMASIO & VISCA, 1958; BERGMAN, 1960; DEL GRECO & JOHNSON, 1961; DERRICK, ANDERSON & ROLAND, 1962; WEDEEN & ZUCKER, 1963; NASSIF, NOLAN & CORCORAN, 1963; SMULYAN, CUDDY & EICH, 1964; UDHOJI & WEIL, 1964; COHN & LURIA, 1965). Infelizmente, a maioria absoluta destes estudos

pioneiros foram realizados com um pequeno número de pacientes, geralmente de forma não controlada, e os resultados finais acerca do real papel da AII no tratamento do choque nunca puderam ser conclusivos. Apesar do fato de que alguns destes antigos relatos tivessem mostrado que a AII era eficaz em aumentar a pressão arterial sistêmica, mesmo quando a NOR e o Metaraminol já não o fossem (DEL GRECO & JOHNSON, 1961; DERRICK, ANDERSON & ROLAND, 1962; NASSIF, NOLAN & CORCORAN, 1963), a racionalidade para o seu uso, fundamentada em novos conhecimentos e conceitos acerca da fisiopatologia dos diferentes estados de choque, foi seriamente questionada (UDHOJI & WEIL, 1964; COHN & LURIA, 1965). Desta forma, há cerca de 30 anos, a AII foi virtualmente proscrita como agente terapêutico no tratamento dos estados hipotensivos e do choque.

No animal intacto e no homem, quando infundido intravenosamente, o octapeptídeo AII é, peso por peso, 6 a 8 vezes mais potente e, molécula por molécula, 40 a 50 vezes mais potente que a NOR em aumentar a PA sistêmica (McQUEEN & MORRISON, 1961; YU et al., 1961; DE BONO et al., 1963; BROD et al. 1969). Assim, ela é, indubitavelmente, uma das mais potentes drogas vasoconstrictoras conhecidas (DOUGLAS, 1985).

Nos estados de choque, contudo, a dose efetiva e adequada de AII nunca foi claramente estabelecida, variando num amplo espectro, e nenhuma correlação foi notada entre as doses de AII e as de NOR necessárias para produzir um efeito equípressor. A relação de doses de AII para aquelas de NOR requeridas para o tratamento dos estados de choque variou, em alguns estudos, de 1/16 a 4.5/1 (BERGMAN, 1960; UDHOJI & WEIL, 1964; COHN & LURIA, 1965).

No presente estudo, nós selecionamos uma dose de EPI de 0.2 mg/Kg de peso a ser usada IV, em "bolus", baseados em trabalhos experimentais recentes que parecem indicar que esta seja a dose maximamente efetiva para uso na RCP (KOSNIK et al., 1985; BROWN et al., 1987a) e pelo fato de que, por ocasião do planejamento do presente trabalho (1989), já se discutia amplamente o uso de altas doses de EPI na ressuscitação, mesmo em humanos (KOSCOVE & PARADIS, 1988; GOETTING & PARADIS, 1989). A dose de NOR, de 0.2 mg/Kg de peso, foi selecionada com base em sua equipotência de efeitos pressores quando comparada à EPI (WEINER, 1985). A dose de AII, de 0.1 mg/Kg, foi escolhida semiempiricamente, com base em antigos relatos comparando-a com a NOR no tratamento dos estados de choque (UDHOJI & WEIL, 1964; COHN & LURIA, 1965) e, com base na relação de dose AII/EPI que nós utilizamos em nosso experimento prévio de RCP na asfixia (ARAÚJO et al., 1990; ARAÚJO, 1993) e na dose utilizada na RCP da PCR fibrilatória (ARAÚJO, ARAÚJO & TERZI, 1991; ARAÚJO, 1992b). De fato, usando tal dose, a AII mostrou-se altamente efetiva em aumentar a PPCor e em restabelecer a circulação espontânea neste modelo de RCP em PCR fibrilatória prolongada, sendo superior ao Placebo (SAL) e à EPI (0.2 mg/Kg) e comparável à NOR (0.2 mg/Kg) (fig. 5 e 6 e tabela IV, V e VI). Observou-se também que a AII (0.1 mg/Kg) mostrou uma tendência a elevar a PPCor de modo mais significativo que a NOR (0.2 mg/Kg) (ver fig. 5 e 6 e tabela IV). Contudo, com relação a este aspecto, uma certa cautela é necessária na interpretação dos resultados, pois, até o presente momento, não há consenso quanto às doses ideais de EPI e NOR a serem utilizadas nos diferentes modelos experimentais de RCP (e mesmo em humanos) e, portanto, as doses utilizadas no presente experimento podem não ser efetivamente comparáveis à dose de AII selecionada para o estudo.

Recentemente, começaram a surgir na literatura alguns estudos sobre o papel de AII na RCP, com resultados que vêm corroborando nossas observações iniciais. Assim, LITTLE, HOBSON & BROWN (1993) compararam os efeitos de diferentes doses de AII (25, 50, 75 e 100 mcg/Kg de peso) injetadas IV aos 13 minutos de FV, na PAo diastólica e na PPCor, num modelo suíno de PCR. Os autores observaram que a AII, nas doses de 50, 75 e 100 mcg/Kg, aumentou significativamente a PAo diastólica e, nas doses de 50 e 75 mcg/Kg, aumentou significativamente a pressão de perfusão coronariana. Apesar do número pequeno de animais utilizados (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 100 mcg/Kg de peso. Portanto, a dose utilizada em nosso experimento (100 mcg/Kg), muito embora selecionada semiempiricamente, situa-se dentro deste provável limite de doses maximamente efetivas de AII na ressuscitação.

Também recentemente, LINDNER et al. (1993a) estudaram os efeitos da AII no fluxo sanguíneo miocárdico e no estado ácido-básico durante a RCP num modelo suíno de PCR-RCP 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 RCP 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 SD) 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 1 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 RCP 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 a administração de AII tornou a RCP mais efetiva.

LITTLE & BROWN (1993), em outra publicação, investigaram o efeito da AII no fluxo sanguíneo 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 gases sanguíneos do seio venoso coronariano e da aorta foram obtidos durante o ritmo sinusal normal (RSN). A fibrilação ventricular (FV) foi induzida e a RCP mecânica foi iniciada após 10 minutos de FV. O FSB e amostras para gases sanguíneos foram obtidas durante a RCP. A AII, 50 mcg/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 ± 40.1 ml/min/100g durante o RSN, caindo para 15.1 ± 19.9 com as manobras de RCP isoladas, e subindo para 66.9 ± 69.8 após a administração de AII ($p < 0.04$). O fluxo sanguíneo miocárdico após a RCE aumentou para 212.6 ± 58.0 ml/min/100g. Os autores concluíram que a AII, na dose de 50 mcg/Kg, aumenta significativamente o fluxo sanguíneo miocárdico neste modelo suíno de parada cardíaca.

Em outro trabalho recente, também LINDNER et al. (1995b), utilizando o mesmo modelo suíno de PCR-RCP descrito anteriormente (LINDNER et al. 1993a), estudaram os efeitos da AII, 0.05 mg/Kg de peso, na PPCor e nas concentrações de catecolaminas plasmáticas durante e após a RCP, observando um aumento maior e mais significativo da EPI 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 RCP, a AII aumenta a PPCor não apenas por vasoconstrição arteriolar direta, mas também provavelmente pela indução de uma liberação maciça de catecolaminas da medular adrenal e das terminações nervosas simpáticas (LINDNER et al., 1995b).

Recentemente, PARADIS, ROSE & GARG (1993), baseando-se nos seguintes fatos: 1) de que o uso de agonistas adrenérgicos, isoladamente, não tem melhorado os resultados da ressuscitação de pacientes em PCR (BECKER et al., 1991); 2) de que começaram a surgir, na literatura, estudos sobre os efeitos de agentes vasoativos não-adrenérgicos na RCP (LITTLE, HOBSON & BROWN, 1993) e 3) de que havia sido demonstrado por seu grupo que os níveis plasmáticos do Peptídeo Natriurético Atrial, um peptídeo endógeno com propriedades vasodilatadoras, estão aumentados num subgrupo de pacientes com parada cardíaca, o que diminui a resposta pressora à Epinefrina exógena (PARADIS et al., 1991a), passaram a admitir a potencial importância de substâncias vasoativas não-adrenérgicas na terapêutica da PCR. Assim, com a finalidade de melhor avaliar as dosagens efetivas de peptídeos vasoativos não-adrenérgicos administrados exogenamente, e melhor entender a fisiopatologia destes agentes durante a isquemia global e a reperfusão da RCP, eles mensuraram os níveis plasmáticos, endógenos, de Vasopressina (AVP), Angiotensina II (AII) e de Peptídeo Natriurético Atrial (PNA) num modelo canino de PCR fibrilatória com 10 minutos de duração, tendo sido

observado um aumento significativo destes peptídeos em amostras sanguíneas colhidas no 3º minuto de RCP, quando comparado ao período controle (circulação espontânea). Com base nestes achados, PARADIS, ROSE & GARG (1993) concluíram que os níveis plasmáticos de peptídeos endógenos vasoativos podem modular as pressões de perfusão orgânica e a resposta aos vasopressores exógenos, bem como a evolução final dos esforços de ressuscitação, sugerindo que terapêuticas futuras fossem implementadas no sentido de aumentar ou bloquear os efeitos destes peptídeos, com a finalidade de otimizar-se a pressão de perfusão, que é um dos principais determinantes do sucesso da RCP.

Ainda na linha dos vasopressores não-adrenérgicos e seu potencial terapêutico no manuseio da parada cardíaca, recentemente LINDNER et al. (1993b) relataram os resultados do primeiro trabalho existente na literatura, utilizando-se a Vasopressina como droga vasoconstrictora na RCP. Baseados na hipótese de que a Vasopressina (hormônio antidiurético) deve aumentar a resistência vascular periférica durante a fibrilação ventricular, por haverem observado, previamente, que as concentrações de Vasopressina endógena circulante eram muito altas em pacientes com parada cardíaca submetidos à RCP, e que estas concentrações estavam significativamente mais elevadas nos pacientes ressuscitados do que naqueles não ressuscitados (LINDNER et al., 1992a), os efeitos deste potente vasopressor foram estudados num modelo suíno de FV. Neste trabalho, a terapia com Vasopressina foi comparada com a EPI, alocando-se, aleatoriamente, 14 animais para receber ou EPI, 0.045 mg/Kg (n = 7) ou Vasopressina, 0.8 U/Kg (n = 7) após 4 min de FV e 3 min de RCP a tórax aberto. Durante a RCP, o fluxo sanguíneo miocárdico antes, 90 seg e 5 min após a administração da droga foi de 57 ± 11 , 84 ± 11 e 59 ± 9 ml/min/100g (média \pm DP) no grupo da EPI e 61 ± 5 , 148 ± 26 e 122 ± 22 ml/min/100g no grupo da Vasopressina ($p < 0.05$ 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 EPI, quando comparados ao grupo que recebeu Vasopressina. Todos os animais de ambos os grupos foram ressuscitados e estavam vivos ao final de 2 horas de observação. Os autores concluíram que a Vasopressina melhora significativamente a perfusão de órgãos vitais durante a FV e a RCP. A Vasopressina parece ser no mínimo tão efetiva quanto à EPI neste modelo suíno de FV (LINDNER et al., 1993b).

Em outro trabalho subsequente, LINDNER et al. (1995a) compararam os efeitos da Epinefrina com os da Vasopressina no fluxo sanguíneo de órgãos vitais, durante a RCP-TF, num modelo suíno de PCR fibrilatória. Neste estudo, 28 animais foram submetidos à PCR fibrilatória de 4 minutos de duração e a 3 minutos de RCP-TF básica, ao final dos quais, divididos aleatoriamente em 4 grupos iguais, receberam por via IV central: Epinefrina, 0.2 mg/Kg; Vasopressina, 0.2 U/Kg (dose baixa); Vasopressina, 0.4 U/Kg (dose média) e Vasopressina, 0.8 U/Kg (dose alta). Durante a RCP, o fluxo sanguíneo miocárdico para o ventrículo esquerdo, determinado pela técnica de microesferas radioativas, antes e, aos 90 segundos e 5 minutos após a administração das drogas, foi: 17 ± 2 , 43 ± 5 e 22 ± 3 ml/min/100g (média \pm EP) no grupo da Epinefrina; 18 ± 2 , 50 ± 6 e 29 ± 3 ml/min/100g no grupo da Vasopressina em dose baixa; 17 ± 3 , 52 ± 8 e 52 ± 6 ml/min/100g no grupo da Vasopressina em dose média; e 18 ± 2 , 95 ± 9 e 57 ± 6 ml/min/100g no grupo da Vasopressina em dose alta ($p < 0.001$ aos 90 segundos e aos 5 minutos entre a Epinefrina e a Vasopressina em dose alta, e $p < 0.01$ aos 5 minutos entre a Epinefrina e a Vasopressina em dose média). Nos mesmos tempos, as pressões diastólicas de perfusão coronariana (PPCor) calculadas foram: 15 ± 2 , 24 ± 2 e $19 \pm$

2 mmHg no grupo da Epinefrina; 13 ± 1 , 25 ± 2 e 20 ± 1 mmHg no grupo da Vasopressina em dose baixa; 13 ± 2 , 25 ± 2 e 21 ± 2 mmHg no grupo da Vasopressina em dose média; e 13 ± 2 , 35 ± 3 e 24 ± 2 mmHg no grupo da Vasopressina em dose alta ($p < 0.05$ aos 90 segundos entre a Epinefrina e a Vasopressina em dose alta). Também foi observado um fluxo sanguíneo cerebral total significativamente maior após a Vasopressina em dose alta, quando comparada à Epinefrina, nos tempos referidos acima. Cinco animais no grupo da Epinefrina, 5 no grupo da Vasopressina em dose baixa, 7 no grupo da Vasopressina em dose média e 6 no grupo da Vasopressina em dose alta foram ressuscitados com sucesso e sobreviveram ao período de observação de uma hora. Os autores concluíram que a administração de Vasopressina eleva a pressão de perfusão coronariana e o fluxo sanguíneo miocárdico de maneira mais significativa que a Epinefrina, durante a RCP-TF, neste modelo suíno de PCR fibrilatória (LINDNER et al., 1995a).

Em suma, a presente investigação, como a anterior (ARAÚJO et al., 1990; ARAÚJO, 1993), pode ser considerada preliminar e, evidentemente, apresenta também importantes limitações, como por exemplo:

- 1^o) os animais utilizados foram cães mestiços (cães de rua), sendo impossível para nós saber a idade exata e as condições prévias de saúde dos mesmos;
- 2^o) por dificuldades técnico-administrativas na obtenção dos animais, tivemos que utilizar os animais existentes e disponíveis no canil, levando a uma ampla variação de peso e tamanho dos mesmos, ou até mesmo certo grau de incerteza quanto aos seus reais estados de saúde;
- 3^o) o estudo foi aberto e, portanto, sujeito a viés;

- 4^o) durante a ressuscitação, 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);
- 5^o) por razões de ordem técnica, também não foi possível uma perfeita randomização dos animais (sorteio, alternância de grupos, números aleatórios etc), detalhe este, porém, que talvez tenha sido compensado pelo fato de que a escolha dos animais tenha sido feita por pessoa não vinculada diretamente ao experimento e, portanto, de maneira aleatória.

Contudo, ainda que tendo em vista todas estas ponderações, como já foi discutido anteriormente, os trabalhos experimentais que vêm surgindo recentemente na literatura (LINDNER et al., 1993a; LINDNER et al., 1993b; LITTLE, HOBSON & BROWN, 1993; LITTLE & BROWN, 1993; LINDNER et al., 1995b) parecem corroborar as nossas observações iniciais. Com base no estado atual de conhecimento sobre os mecanismos de fluxo sanguíneo anterógrado durante as manobras de compressão torácica externa (CHANDRA et al., 1993; von PLANTA & TRILLÒ, 1994), parece realmente bastante claro que apenas o adequado e precoce uso de potentes vasopressores arteriais seletivos poderiam melhorar a pobre eficácia hemodinâmica da RCP-TF, tal como corretamente observado e afirmado por CRILE & DOLLEY há 90 anos. Também, tendo em vista os maus resultados obtidos recentemente em grandes estudos multicêntricos com o uso

da EPI, mesmo em altas doses, na RCP em humanos (STIELL et al., 1992; BROWN et al., 1992; CHOUX et al., 1995; ABRAMSON et al., 1995) e ponderando os resultados preliminares bastante animadores obtidos com o uso de vasopressores não-adrenérgicos em trabalhos experimentais recentes (ARAÚJO et al., 1990; ARAÚJO, ARAÚJO & TERZI, 1991; ARAÚJO, 1992b; ARAÚJO, 1993; LINDNER et al., 1993a; LINDNER et al., 1993b; LITTLE, HOBSON & BROWN, 1993; LITTLE & BROWN, 1993; LINDNER et al., 1995a; LINDNER et al., 1995b), acima de tudo, nós acreditamos que, atualmente, existe uma imperiosa necessidade de se buscar um vasopressor alternativo à EPI para uso na ressuscitação.

Em conclusão, a eficácia da AII, na dose de 0.1 mg/Kg, em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, no presente modelo canino de RCP-TF na fibrilação ventricular, substancia, definitivamente, a importância do aumento do tônus arterial periférico para uma ressuscitação bem sucedida. Adicionalmente, confirma os bons resultados obtidos em trabalho pioneiro realizado anteriormente em nosso laboratório, quando foi demonstrada a alta eficácia da AII na ressuscitação da parada cardíaca em dissociação eletromecânica (ARAÚJO et al., 1990; ARAÚJO, 1993), trabalho este que abriu um novo e vasto campo de pesquisa em RCP: o papel dos vasopressores ("vasomoduladores") endógenos não-adrenérgicos. Também, como observado no presente experimento, a maior eficácia da NOR, na dose de 0.2 mg/Kg, quando comparada à EPI (que é atualmente a droga alfa-adrenérgica padrão), coloca em evidência a necessidade de maiores estudos clínicos em relação à primeira droga (NOR) na ressuscitação da PCR em fibrilação ventricular.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados deste estudo experimental de ressuscitação cardiopulmonar a tórax-fechado, em cães submetidos à PCR por fibrilação ventricular, concluímos:

1. a A II (0.1 mg/Kg) e NOR (0.2 mg/Kg) mostraram-se altamente eficazes em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, quando comparadas ao placebo;
2. a EPI (0.2 mg/Kg), atualmente a droga vasopressora padronizada para uso na RCP, não se mostrou superior ao placebo, tanto no que se referiu ao aumento da PPCor quanto às taxas de RCE;
3. a alta eficácia da AII (0.1 mg/Kg), uma droga vasopressora não-adrenérgica, em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, substancia definitivamente a importância do aumento do tônus arterial periférico para uma ressuscitação bem sucedida;
4. estes resultados indicam que drogas como a Norepinefrina (vasopressor adrenérgico) e a Angiotensina II (vasopressor não-adrenérgico) podem ser potencialmente valiosas no arsenal terapêutico da PCR, colocando em evidência a necessidade de maiores estudos como alternativas ao uso da Epinefrina nesta condição.

ABSTRACT

The augmentation of peripheral vascular tone, by using alpha-adrenergic drugs, is vital for elevation of coronary perfusion pressure (CorPP) and for restoration of spontaneous circulation (ROSC) during cardiopulmonary resuscitation (CPR). We studied, comparatively to a placebo group, the efficacy of Epinephrine (the standard alpha-adrenergic drug), Norepinephrine (an alternative alpha-adrenergic drug) and Angiotensin-II (a non-adrenergic vasopressor drug) for increasing CorPP and ROSC rates, in a canine model of closed-chest CPR (CC-CPR) from ventricular fibrillation (VF).

Forty mongrel dogs, both sexes, weighing 12.0 ± 3.7 Kg, preanaesthetized with inoval (2 ml) and anaesthetized with thiopental (20 mg/Kg), were orotracheally intubated and ventilated with air (TV: 20 ml/Kg; RR: 15/min). Thoracic aortic pressure (AoP), right atrial pressure (RAP) and the electrocardiogram (EKG) were continuously recorded. VF was induced by passing a low voltage electrical current (4 V, 60 Hz, 500 mA) through a pacing wire transvenously positioned into the right ventricle cavity. Manual closed-chest CPR (1 ventilation/ 5 chest compressions) was initiated 10 min after the beginning of the VF. The animals were then divided into four equal groups and they received by a central IV line, in bolus, at the end of the second minute of basic CC-CPR: Saline, 10 ml (group A); Angiotensin II, 0.1 mg/Kg (group B); Epinephrine, 0.2 mg/Kg (group C) and Norepinephrine, 0.2 mg/Kg (group D). Defibrillation attempts were initiated 2 minutes after drugs' injections by delivering sequential DC shocks at 15 seconds intervals, until a viable electrocardiographic rhythm had been obtained or a maximum of 6 DC shocks had been delivered. CorPP values measured at the control period in groups A, B, C and D were, respectively: 113.5 ± 21.3 ; 109.8 ± 14.0 ; 117.5 ± 19.9 and 108.8 ± 19.7 mmHg ($p = \text{NS}$). At the end of the 10th minute of VF, CorPP was virtually zero in all four animal groups. At the end of the 2nd minute of basic CC-CPR, the measured

values of CorPP in the same groups were, respectively: 7.6 ± 9.8 ; 6.4 ± 2.9 ; 8.0 ± 6.2 and 10.2 ± 4.7 mmHg ($p = \text{NS}$). At the end of the 4th minute of CC-CPR (2 min after drugs' administration), the measured values of CorPP in groups A, B, C and D were, respectively: 11.2 ± 14.2 ; 36.2 ± 9.9 ; 14.0 ± 7.6 and 27.0 ± 13.2 mmHg ($p = 0.0003$, group B and D in relation to groups A and C). ROSC was obtained in 1/10 (10%) animals in group A; 8/10 (80%) in group B; 1/10 (10%) in group C and 7/10 (70%) animals in group D. Statistically significant differences were observed by comparing groups B and D to A and C ($p = 0.0004$ and 0.002 , respectively).

Angiotensin II (0.1 mg/Kg) and Norepinephrine (0.2 mg/Kg) were highly effective for increasing CorPP and for ROSC, whereas EPI (0.2 mg/Kg) was not superior to placebo, in this canine model of CPR from VF.

These data indicate the need of further investigations about the role of alternative vasopressor drugs to EPI for using during CPR, especially non-adrenergic ones, like Angiotensin II.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, N.S.; SAFAR, P.; SUTTON-TYRELL, K.; et al. A randomized clinical trial of escalating doses of high dose epinephrine during resuscitation (abstract). CRIT. CARE MED., 23:A-178, 1995.

ALBARRAN-SOTELO, R. Farmacologia. In: LANE, J.C. & ALBARRAN-SOTELO, R. REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA CEREBRAL. MEDSI, Rio de Janeiro, pp.247-258, 1993.

ARAÚJO, I.E.M. EFEITOS DA ANGIOTENSINA II NA PARADA CARDÍACA INDUZIDA POR FIBRILAÇÃO VENTRICULAR: ESTUDO EXPERIMENTAL. Dissertação de Mestrado, FCM/UNICAMP, 1992b.

ARAÚJO, S. EFICÁCIA DA EPINEFRINA, NOREPINEFRINA E ANGIOTENSINA II NA RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR: ESTUDO EXPERIMENTAL NA DISSOCIAÇÃO ELETROMECCÂNICA. Dissertação de Mestrado, FCM-UNICAMP, 1993.

ARAÚJO, S. Ressuscitação cardiopulmonar. In: TERZI, R & ARAÚJO, S. TÉCNICAS BÁSICAS EM UTI, 2a. ed., Manole, São Paulo, pp.307-348, 1992a.

ARAÚJO, S.; ARAÚJO, I.E.M. & TERZI, R.G.G. Effects of Angiotensin II (AII), a non-adrenergic vasopressor drug, on coronary perfusion pressure (CPP) and resuscitation in fibrillatory arrest (FA). ANNALS OF THE 11TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE, p.52, Brussels, Belgium, March, 19 - 22, 1991.

- ARAÚJO, S.; GÓMEZ, 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. & TAKESHITA, H. (eds): INTENSIVE AND CRITICAL CARE MEDICINE, Elsevier, Ireland, p.997, 1990.
- BARSAN, W.C. & LEVY, R.C. Experimental design for study of CPR in dogs. ANN. EMERG. MED., 10:135-137, 1981.
- BECKER, L.B.; OSTRANDER, M.P.; BARRET, J.; et al. Outcome of CPR in a large metropolitan area - where are the survivors? ANN. EMERG. MED., 20:355-361, 1991.
- BERGMAN, V.H. Klinische erfahrungen mit dem neuen vasopressor hypertensin. WIEN. MED. WSCHR., 110:148-150, 1960.
- BERRY, W.B.; AUSTEN, W.G. & CLARK, W.D. Studies on the relative cardiac and peripheral actions of angiotensin. ANN. SURG., 159:520-528, 1964.
- BÍBLIA SAGRADA, 2 REIS 3: 32-35.
- BINNION, P.F. & HATCHER, J.D. Cardiovascular effects of infusion of epinephrine and angiotensin singly and in combination. CIRCULATION RES., 12:393-398, 1963.
- BLESKE, B.E. & BILLI, J.E. Comparison of adrenergic agonists for the treatment of ventricular fibrillation and pulseless electrical activity. RESUSCITATION, 28:239-251, 1994.
- 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.

- BOCZAR, M.E.; HOWARD, M.A.; RIVERS, E.P.; et al. 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.; et al. The substance causing renal hypertension. *J. PHYSIOL.*, 98:283-293, 1940.
- BRILLMAN, J.A.; 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.
- 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.
- BROD, J.; HEJL, Z.; HORNYCH, A.; et al. Comparison of hemodynamic effects of equipressor doses of intravenous angiotensin and noradrenaline in man. *CLIN. SCI.*, 36:161-172, 1969.
- BROWN, C.G. & WERMAN, H.A. Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. *RESUSCITATION*, 19:1-16, 1990.
- 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, 1987c.
- BROWN, C.G.; JENKINS, J.; WERMAN, H.A.; et al. The effect of UK-14304-18 (an alpha-2 adrenergic agonist) on myocardial blood flow during CPR. *RESUSCITATION*, 17:243-250, 1989.

- BROWN, C.G.; KATZ, S.E.; WERMAN, W.A.; et al. The effect of epinephrine versus methoxamine on regional myocardial blood flow and defibrillation rates following a prolonged cardiorespiratory arrest in a swine model. *AM. J. EMERG. MED.*, 5: 362-369, 1987d.
- BROWN, C.G.; MARTIN, D.R.; PEPE, P.E.; et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N. ENGL. J. MED.*, 327:1051-1055, 1992.
- 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.
- 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, 1987b.
- BROWN, C.G.; WERMAN, W.A.; DAVIS, E.A.; et al. The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. *CIRCULATION*, 75:491-497, 1987a.
- BUMPUS, F.M.; SCHWARZ, H. & PAGE, I.H. Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin. *SCIENCE*, 125:886-887, 1957.
- CALLAHAN, M.; MADSEN, C.D.; BARTON, C.W.; et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard dose epinephrine in pre-hospital cardiac arrest. *JAMA*, 268:2667-2672, 1992.
- CALLAHAN, M.L. Advances in the management of cardiac arrest. *WEST. J. MED.*, 145:670-675, 1985.

- CHAMPLIN, P.B. Resuscitation by intracardiac injection of epinephrine chlorid. JAMA, 81:202-203, 1923.
- CHANDRA, N.C. Mechanisms of blood flow during CPR. ANN. EMERG. MED. 22(pt.2):281-288, 1993.
- CHANDRA, N.C.; WEISFELDT, M.L.; TSITLIK, J.; et al. Augmentation of carotid flow during cardiopulmonary resuscitation by ventilation at high airway pressure simultaneous with chest compression. AM. J. CARDIOL., 48:1053-1063, 1981.
- CHATFIELD, C. PROBLEM SOLVING: A STATICIAN'S GUIDE. Chapman & Hall, New York, 1988.
- CHOUX, C.; GUEUEGNIAUD, P.Y.; BARBIEUX, A.; et al. Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. RESUSCITATION, 29:3-9, 1995.
- 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.
- CRILE, D.W. Resuscitation, intracardiac injections. S.G.O., 35:772-775, 1922.
- 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.; BLAUFUS, A.H.; KISSEL, G.L.; et al. Cough-induced cardiac compression. JAMA, 236:1246-1250, 1976.

- CRILEY, J.M.; NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; et al. The heart is a conduit in CPR. *CRIT. CARE MED.*, 9:373-374, 1981.
- DE BONO, E.; LEE, G.J.; MOTTRAM, F.R.; et al. The action of angiotensin in man. *CLIN. SCI.*, 25:123-157, 1963.
- DEL GRECO, F. & JOHNSON, D.C. Clinical experience with angiotensin II in the treatment of shock. *JAMA*, 178:994-999, 1961.
- DERRICK, J.R.; ANDERSON, J.R. & ROLAND, B.J. Adjunctive use of a biologic pressor agent, angiotensin, in management of shock. *CIRCULATION*, 25:263-270, 1962.
- DESHMUKH, H.G.; WEIL, M.H.; GUDIPATI, C.V.; et al. 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.
- DOUGLAS, W.W. Polypeptides: Angiotensin, Plasma Kinins and others. In: GOODMAN & GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 7th ed., MacMillan Publishing Co, New York, pp.639-659, 1985.
- EINSENBERG, M.S.; COPASS, M.K.; HALLSTROM, A.P.; et al. Treatment of out-of-hospital cardiac arrests with rapid defibrillation by emergency medical technicians. *N.ENGL.J.MED.*, 302:1379-1383, 1980.

- EISENBERG, M.S.; BERGNER, L. & HALLSTROM, A.P. Cardiac resuscitation in the community: importance of rapid provision and implications for program planning. JAMA, 241:1905-1907, 1979.
- FINNERTY, F.A. Jr.; MASSARO, G.C.; CHUPKOVICH, V.; et al. Evaluation of the pressor, cardiac and renal hemodynamic properties of angiotensin-II in man. CIRCULATION RES., 9:256-263, 1961.
- FISHER, J.; VAGHAIWALLA, F.; TSITLIK, J.; et al. Determinants and clinical significance of jugular venous valve competence. CIRCULATION, 65:188-196, 1982.
- FOLEY, P.J.; TACKER, W.A.; WORTSMAN, J.; et al. Plasma catecholamine and serum cortisol responses to experimental cardiac arrest in dogs. AM. J. PHYSIOL., 253:283-289, 1987.
- FOWLER, N.O. & HOLMES, J.C. Coronary and myocardial actions of angiotensin. CIRCULATION RES., 14:191-201, 1964.
- GOETTING, M.G. & PARADIS, N.A. High-dose epinephrine improves outcome from pediatric cardiac arrest. ANN. EMERG. MED., 20:22-26, 1991.
- GOETTING, M.G. & PARADIS, N.A. High-dose epinephrine in refractory pediatric cardiac arrest. CRIT. CARE. MED., 17:1258-1262, 1989.
- GONZALES, E.R.; ORNATO, J.P.; GARNET, A.R.; et al. Dose dependent vasopressor response to epinephrine during CPR in human beings. ANN. EMERG. MED., 18:920-926, 1989.

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 BASIC AND ADVANCED LIFE SUPPORT - A statement by the basic and advanced life support working party of the European Resuscitation Council, 1992. RESUSCITATION, 24: 103-121, 1992.

GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND EMERGENCY CARDIAC CARE (ECC). JAMA, 286:2172-2250, 1992.

GUYTON, A.C. TRATADO DE FISILOGIA MÉDICA. 2a.ed., Interamericana, Rio de Janeiro, pp.171-176, 1984.

HANASHIRO, P.K. & WILSON, J.R. Cardiopulmonary resuscitation - a current perspective. MED.CLIN.N.AM., 70:729-747, 1986.

HERBERT, P.; WEITZMAN, B.N.; STIELL, I.G.; et al. Epinephrine in cardiopulmonary resuscitation. J. EMERG. MED., 9:487-495, 1991.

HOEKSTRA, J.W.; VAN LIGTEN, P.; NEUMAR, R.; et al. Effect of high-dose norepinephrine versus epinephrine on cerebral and myocardial blood flow during CPR. RESUSCITATION, 19:227-240, 1990.

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.

HOLUBARSCH, C.; HASENFUSS, G.; SCHMIDT-SCHWEDA, S. et al. Angiotensin I and II exert inotropic effects in atrial but not in ventricular human myocardium. CIRCULATION, 88:1228-1237, 1993.

- HUYGHENS, L.P.; CALLE, P.A.; MOERMAN, E.J.; et al. 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.
- 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. & KFOURY, E. Vasopressor cardiotoxic drug in cardiac resuscitation. *ACTA ANESTH. SCAND.*, 29:147-163, 1968.
- KAY, J.H. The treatment of cardiac arrest - an experimental study. *S.G.O.*, 93: 682-690, 1952.
- KERN, K.B.; EWY, G.A.; VOORHEES, W.D.; et al. Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24-hours survival during prolonged cardiac arrest in dogs. *RESUSCITATION*, 16:241-250, 1988.
- KERN, K.B.; LANCASTER, L.; GOLDMAN, S.; et al. 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.
- KOCH-WESER, J. Myocardial actions of angiotensin. *CIRCULATION RES.*, 14:337-344, 1964.
- KOEHLER, R.C.; CHANDRA, N.; GUERCI, A.D.; et al. Augmentation of cerebral perfusion by simultaneous chest compression and lung inflation with abdominal binding following cardiac arrest in dogs. *CIRCULATION*, 67:266-275, 1983.

- KOSCOVE, E.C. & PARADIS, N.A. Successful resuscitation from cardiac arrest using high-dose epinephrine therapy. JAMA, 259:3031-3034, 1988.
- KOSNIK, J.W.; JACKSON, R.E.; KEATS, S.; et al. Dose-related response of centrally administered epinephrine on the change in aortic diastolic pressure during closed-chest massage in dogs. ANN. EMERG. MED., 14:204-208, 1985.
- KOUWENHOVEN, W.B.; JUDE, R. & KNICKERBOCKER, G.G. Closed-chest cardiac massage. JAMA, 173: 1064-1067, 1960.
- KOUWENHOVEN, W.B.; MILNOR, W.R.; KNICKERBOCKER, G.G.; et al. Closed-chest defibrillation of the heart. SURGERY, 42:550-561, 1957.
- LAING, R.; KRUMAR, P.S.; FRAYN, K.N.; et al. Cardiac arrest and plasma catecholamines (letter). J.R. SOC. MED., 76:1080-1081, 1983.
- LANE, J.C. & ALBARRAN-SOTELO, R. REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA CEREBRAL. MEDSI, Rio de Janeiro, 1993.
- LANE, J.C. Introdução. In: LANE, J.C. & ALBARRAN-SOTELO, R. REANIMAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA CEREBRAL, MEDSI, Rio de Janeiro, pp.1-2, 1993a.
- 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, pp.15-41, 1993b.
- LANE, J.C. REANIMAÇÃO. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1981.

- 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.; 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.
- LANGER, S.Z.; MASSINGHAN, M; SHEPPERSON, N.; et al. Presence of post-synaptic alpha-2 adrenoceptors of predominantly extrasynaptic locations in the vascular smooth muscle of the dog hind limb. CLIN. SCI., 59:225S-228S, 1980.
- LANGER, S.Z.; SHEPPERSON, N.B. Postjunctional alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors and the role of neuronal uptake. J. CARDIOVASC. PHARMACOL., 4:S8-S13, 1982.
- 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. & KOSTER, R. Vasopressor drugs during CPR. A Statement for the Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council, 1992. RESUSCITATION, 24:147-153, 1992.

- LINDNER, K.H. Vasopressor therapy in cardiopulmonary resuscitation. In: VINCENT, J.L. (ed): UPDATE IN INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE, vol. 14, Springer-Verlag, Berlin, pp.18-24, 1991.
- LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; et al. Angiotensin II augments reflex activity of the sympathetic nervous system during cardiopulmonary resuscitation in pigs. CIRCULATION, 92:1020-1025, 1995b.
- 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.
- LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; GRUNERT, A.; et al. Epinephrine versus norepinephrine in pre-hospital ventricular fibrillation. AM. J. CARDIOL., 67:427-428, 1991b.
- LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; SCHUERMANN, W.; et al. Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on myocardial oxygen delivery and consumption. CHEST, 97:1458-1462, 1990.
- LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; BOWDLER, I.M.; et al. Influence of epinephrine on systemic, myocardial and cerebral acid-base status during cardiopulmonary resuscitation. ANESTHESIOLOGY, 74:333-339, 1991a.
- LINDNER, K.H.; BRINKMANN, A.; PFENNINGER, E.G.; et al. 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, 1993b.

- LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *CIRCULATION*, 91:215-221, 1995a.
- LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; et al. Effect of angiotensin II on myocardial blood flow and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *ANESTH & ANALG.*, 76:485-492, 1993a.
- LINDNER, K.H.; STROHMENGER, H.V.; ENSINGER, H.; et al. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *ANESTHESIOLOGY*, 77:662-668, 1992a.
- LINDNER, K.H.; STROHMENGER, H.V.; PRENGEL, A.W.; et al. Hemodynamic and metabolic effects of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. *CRIT. CARE MED.*, 20:1020-1026, 1992b.
- 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.
- LITTLE, R.A.; FRAYN, K.N.; RANDALL, P.E.; et al. Plasma catecholamines in patients with acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Q. J. MED.*, 54:133-140, 1985.
- LIVESAY, J.J.; FOLLETE, D.M.; FEY, K.H.; et al. Optimizing myocardial supply/demand balance with alpha-adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. *J. THORAC. CARDIOVASC. SURG.*, 76:244-251, 1978.

- LUCE, J.M.; ROSS, B.K.; O'QUIN, R.J.; et al. Regional blood flow during cardiopulmonary resuscitation in dogs using simultaneous and nonsimultaneous compression and ventilation. *CIRCULATION*, 67:258-265, 1983.
- MACKENZIE, G.; TAYLOR, S.; McDONALD, A.; et al. Hemodynamic effects of external cardiac compression. *LANCET*, 1:1342-1345, 1964.
- MAIER, G.W.; TYSON, G.S.; OLSEN, C.O.; et al. The physiology of external cardiac massage: high-impulse cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*, 70: 86-101, 1984.
- MARSHALL, B.E. & WOLLMAN, H. General anesthetics. In: GOODMAN & GILMAN'S - THE PHAMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 7th edition, MacMillan Publishing Co, New York, pp.276-301, 1985.
- MAXWELL, G.M.; CASTILLO, C.A.; CRUMPTON, C.W.; et al. The effect of the synthetic angiotonin upon the heart of the intact dog. *J. LAB. CLIN. INVEST.*, 54:876-880, 1959.
- McQUEEN, E.G. & MORRISON, R.B.I. The effects of synthetic angiotensin and noradrenaline on blood pressure and renal function. *BR. HEART J.*, 23:1-6, 1961.
- MERCIER, J.C.; BOMPARD, Y. & BEAUFILS, F. Ressuscitation cardiopulmonaire: données récentes. *ARCH.FR.PEDIATR.*, 40:343-352, 1983.
- 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.

MIDEI, M.G.; SUGIURA, S.; MAUGHAN, W.L.; et al. Preservation of ventricular function by treatment of ventricular fibrillation with phenylephrine. *J. AM. COLL. CARDIOL.*, 16:489-494, 1990.

NASSIF, A.C.; NOLAN, T.R. & CORCORAN, A.C. Angiotensin-II in the treatment of hypotensive states. *JAMA*, 183:751-754, 1963.

NIEMANN, J.T. Differences in cerebral and myocardial perfusion during closed-chest resuscitation. *ANN. EMERG. MED.*, 13:849-853, 1984.

NIEMANN, J.T.; CRILEY, J.M.; ROSBOROUGH, J.P.; et al. Predictive indices of successful cardiac resuscitation after prolonged arrest and experimental cardiopulmonary resuscitation. *ANN. EMERG. MED.*, 14:521-528, 1985.

NIEMANN, J.T.; GARNER, D.; ROSBOROUGH, J.P.; et al. The mechanism of blood flow in closed-chest cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*, 59-60 (suppl.II): II-74, 1979.

NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; HAUSKNECHT, M.; et al. Cough-CPR: documentation of systemic perfusion in man and in experimental model: a "window" to the mechanism of blood flow in external CPR. *CRIT. CARE MED.*, 8:141-146, 1980.

NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; HAUSKNECHT, M.; et al. Pressure synchronized cineangiography during experimental cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*, 64:985-991, 1981.

OLSON, D.W.; THAKUR, R.; STUEVEN, H.A.; et al. Randomized study of epinephrine versus methoxamine in pre-hospital ventricular fibrillation. *ANN. EMERG. MED.*, 18:250-253, 1989.

- ORNATO, J.P. Use of adrenergic agonists during CPR in adults. ANN. EMERG. MED., 22 (pt. 2): 411-416, 1993.
- OTTO, C.W. & YAKAITIS, R.W. The role of epinephrine in CPR: a reappraisal. ANN. EMERG. MED., 13:840-843, 1984.
- 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.
- 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.; et al. Comparison of dopamine, dobutamine and epinephrine in CPR. CRIT. CARE MED., 9:366, 1981.
- PAGE, I.H. & HELMER, O.M. Crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from reaction between renin and renin-activator. J.EXP.MED., 71:29-42, 1940.
- PARADIS, N.A. & KOSCOVE, E.M. Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. ANN. EMERG. MED., 19:1288-1301, 1990.
- PARADIS, N.A.; MALARKEY, W.B.; MARTIN, G.B.; et al. Atrial Natriuretic Factor blunts the pressor response after a high dose epinephrine during CPR in humans (abstract). CIRCULATION, 84:II-10, 1991a.
- 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.

- 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, 1991b.
- 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.
- 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.; et al. Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. *CRIT. CARE MED.* 20:609-614, 1992.
- QUERCI, M.; AMASIO, C. & VISCA, A. Sul trattamento dell'ipotensione nella pratica chirurgica: primi studi clinici coll'ipertensina sintetica. *MINERVA ANEST.*, 24:505-509, 1958.
- RAESSLER, K.L.; KERN, K.B.; SANDERS, A.B.; et al. Aortic and right atrial systolic pressures during cardiopulmonary resuscitation: a potential indicator of the mechanism of blood flow. *AM. HEART. J.*, 115:1021-1029, 1988.

- RALSTON, S.H. Alpha agonist drug usage during cardiopulmonary resuscitation. ANN. EMERG. MED., 13:786-789, 1984.
- 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, 20:255-260, 1968.
- REDDING, J.S.; HAYNES, R.H. & THOMAS, J.D. Drug therapy in resuscitation from electromechanical dissociation. CRIT. CARE MED., 11:681-684, 1983.
- ROBERTS, D.; LANDOLFO, K.; DOBSON, K.; et al. The effects of methoxamine and epinephrine on survival and regional distribution of cardiac output in dogs with prolonged ventricular fibrillation. CHEST, 98:999-1005, 1990.
- 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.
- ROSBOROUGH, J.P.; HAUSCKNECHT, M.; NEMANN, J.T.; et al. Cough supported circulation. CRIT. CARE MED., 9:371-372, 1981.
- ROSE, C.; KOT, P.A.; COHN, J.N.; et al. Comparison of effects of angiotensin and norepinephrine on pulmonary circulation, systemic arteries and veins, and systemic vascular capacity in the dog. CIRCULATION, 25:247-253, 1962.

- ROSENTHAL, R.E. Cardiopulmonary resuscitation: historical 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.; ZEMGULIS, V.; et al. Systemic perfusion pressure and blood flow before and after administration of epinephrine during experimental cardiopulmonary resuscitation. *CRIT. CARE. MED.*, 23:1984-1996, 1995.
- RUDIHOFF, M.T.; FREUND, P. & WEISFELDT, M.L. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation (abstract). *CIRCULATION*, 56 (Suppl.III): 97, 1977.
- RUDIHOFF, M.T.; MAUGHAN, W.L.; EFFRON, M.; et al. Mechanism of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *CIRCULATION*, 61:345-352, 1980.
- SAFAR, P. Fisiologia da morte e da ressuscitação. In: LANE, J.C. REANIMAÇÃO. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp.6-36, 1981.
- SAFAR, P. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *ANN. EMERG. MED.*, 22 (part 2): 324-349, 1993.
- SANDERS, A.B.; EWY, G.A.; TAFT, T.V.; et al. Prognostic and therapeutic importance of the aortic diastolic pressure in resuscitation from cardiac arrest. *CRIT. CARE MED.*, 12:871-873, 1984.
- SANDERS, A.B.; MEISLIN, H.W. & EWY, G.A. The physiology of cardiopulmonary resuscitation - an update. *JAMA*, 252:3283-3286, 1984.

- SANDERS, A.B.; OGLE, M.; EWY, G.A.; et al. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. *AM. J. EMERG. MED.*, 3:11-14, 1985.
- SCHLEIEN, C.L.; BERKOWITZ, I.D.; TRAYSTMAN, R.; et al. Controversial issues in cardiopulmonary resuscitation. *ANESTHESIOLOGY*, 71:133-149, 1989a.
- SCHLEIEN, C.L.; KOEHLER, R.G.; GERVAIS, H.; et al. Organ blood flow and somatosensory evoked potentials during and after cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and phenylephrine. *CIRCULATION*, 79:1332-1342, 1989b.
- SCHWYSER, R.; ISELIN, B.; KAPPELLER, H.; et al. Synthese von hypertensinpeptiden. Über die partielle Hydrolyse von hypertensin-Asp-B-amiden zu den entsprechenden dicarbonsäuren. Hypertensin-II analoge. *CHIMIA*, 11:335-336, 1957.
- SILFVAST, T.; SAARNIVAARA, L.; KINNUNEM, A.; et al. Comparison of adrenaline and phenylephrine in out-of-hospital CPR. *ACTA ANESTH. SCAND.*, 29:610-613, 1985.
- SMETANA, J.; RACENBERG, E.; JUNA, S.; et al. Resuscitation of the heart: experimental studies and clinical experience. *REV. CZECH. MED.*, 7:65-86, 1981.
- SMULYAN, H.; CUDDY, R.P. & EICH, R.H. Hemodynamic effects of pressor agents in septic and myocardial infarction shock. *JAMA*, 190:188-194, 1964.
- STANDARDS AND GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND EMERGENCY CARDIAC CARE (ECC). *JAMA*, 255: 2905-2984, 1986.

- STIELL, I.G.; HEBERT, P.C.; WEITZMAN, B.N., et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N. ENGL. J. MED.*, 327:1045-1050, 1992.
- STULTZ, K.R.; BROWN, D.D.; SCHUG, V.L.; et al. Prehospital defibrillation performed by emergency medical technicians in rural communities. *N.ENGL.J.MED.*, 310:219-223, 1984.
- TIMERMAN, A. & FEHER, J. *MANUAL DE RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR*. Sarvier, São Paulo, 1979.
- TIMERMAN, A. & FEHER, J. *RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR*. 2a.ed., Sarvier, São paulo, 1988.
- TURNER, L.M.; PARSONS, M.; LUETKEMEYER, R.; et al. A comparison of epinephrine and methoxamine for resuscitation from electromechanical dissociation in human beings. *ANN. EMERG. MED.*, 17:443-449, 1988.
- 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.
- von PLANTA, M. & TRILLÒ, G. Closed-chest compression: a review of mechanisms and alternatives. *RESUSCITATION*, 27:107-115, 1994.
- WATANABE, Y; LAI, R.; YOSHIDA, H.; et al. Increase in (3H)-clonidine binding sites induced by adenosine receptor agonists in vas deferens in vitro. *EUR. J. PHARMACOL.*, 86:265-269, 1983.
- WEALE, F.E. & ROTHWELL-JACKSON, R.L. The efficiency of cardiac massage. *LANCET*, 1:990-992, 1962.

- WEDEEN, R. & ZUCKER, G. Angiotensin II in the treatment of shock. AM. J. CARDIOL., 11:82-86, 1963.
- WEINER, N. Norepinephrine, Epinephrine and the sympathomimetic amines. In: GOODMAN & GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 7th ed., MacMillan Publishing Co, New York, pp.145-180, 1985.
- WEISFELDT, M.L.; CHANDRA, N. & TSITLIK, J. Increased intrathoracic pressure - not direct heart compression - causes the rise in intrathoracic vascular pressures during CPR in dogs and pigs. CRIT.CARE MED., 9:377-378, 1981.
- WEISFELDT, M.L.; CHANDRA, N.; FISHER, J.; et al. Mechanisms of perfusion in CPR. In: SHOEMAKER, WC. (ed): TEXTBOOK OF CRITICAL CARE. W.B. Saunders Co, Philadelphia, pp.31-39, 1984.
- 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. Jr.; et al. Physiologic determinants of coronary blood flow during external cardiac massage. J. THORAC. CARDIOVASC. SURG., 95:523-532, 1988.
- WORTSMAN, J.; FOLEY, P.J.; TACKER, W.A.; et al. Cerebrospinal fluid changes in experimental cardiac arrest (maximal stress). AM. J. PHYSIOL., 252:756-761, 1987.
- WORTSMAN, J.; FRANK, S.; CRYER, P.E.; et al. Adrenomedullary response to maximal stress in humans. AM. J. MED., 77:779-784, 1984.

- YAKAITIS, R.W.; OTTO, C.W. & BLITT, CD. 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.; et al. Role of carotid artery resistance to collapse during high intrathoracic pressure CPR. AM. J. PHYSIOL., 243: H259, 1982.
- 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.