

IZILDA ESMENIA MUGLIA ARAUJO

**REGULAÇÃO AUTONÔMICA CENTRAL NA
PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA: ESTUDO
EXPERIMENTAL**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Neurologia/Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do
título de Doutor em Neurociências.

Orientador:

PROF. DR. JAYME ANTUNES MACIEL Jr.

Faculdade de Ciências Médicas,

Universidade Estadual de Campinas

Campinas

1997



9700219

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	T/WIDAMP
V.	Ex.
TOMBO DC	32192
PROC.	395/93
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	28/01/98
N.º CPD	

CM-00105133-2

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

Ar15r **Araújo, Izilda Esmeria Muglia**
Regulação autonômica central na parada cardiorrespiratória : estudo experimental / Izilda Esmeria Muglia Araújo . Campinas, SP : [s.n.], 1997.

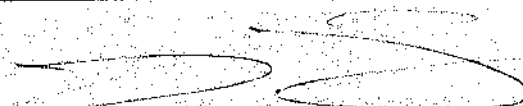
Orientador : Jayme Antunes Maciel Jr.
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Traumatismo. 2. Ressuscitação cardiopulmonar. 3. Sistema nervoso autônomo. 4. Noradrenalina. I. Jayme Antunes Maciel Jr. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

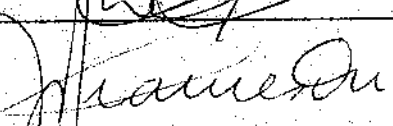
Banca examinadora da Tese de Doutorado

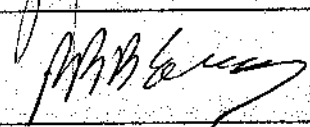
ORIENTAÇÃO: Prof. Dr. Jayme Antunes Maciel Jr.

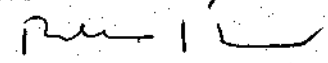
Membros:

1. 

2. 

3. 

4. 

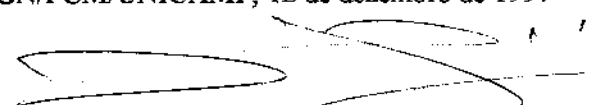
5. 

Curso de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas

DATA:

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Neurociências pela Enfermeira IZILDA ESMÊNIA MUGLIA DE ARAÚJO.

CPGN/FCM/UNICAMP, 12 de dezembro de 1997


JAYME ANTUNES MACIEL JÚNIOR
Orientador (mat. 05542-5)

**Aos meus pais, Francisco e Adair, que muito fizeram para
a educação dos filhos ...**

**Ao Sebastião, meu esposo, que além de suportar minhas
irritações e impaciência, esteve presente em todas as
etapas deste trabalho, ora revisando... ora corrigindo.
Seu auxílio foi essencial. Seu espírito científico e sua
compreensão serviram de sustentação para que as
dificuldades encontradas fossem superadas. Sem o seu
apoio, as dificuldades teriam sido muito maiores ...**

**Aos meus filhos: Guilherme Henrique, Daniel Frederico e
Juliana Flávia minhas desculpas pelo tempo que lhes foi
roubado...pelas irritações e faltas que cometi...**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o Dr. Jayme Antunes Maciel Jr., pela acolhida, pelo respeito, pela confiança ... enfim, pela orientação nesta trajetória.

Ao Dr. Venâncio Pereira Dantas Filho, médico neurocirurgião, pela amizade, pelo apoio, incentivo, pela colaboração e participação direta nos procedimentos cirúrgicos do experimento. Obrigada pela colaboração!

Aos amigos biólogos: Ana Cristina de Moraes, William Adalberto Silva e Rosana Celestina Morandin, pela amizade, apoio incondicional e por viabilizar o desenvolvimento da pesquisa . Aos funcionários: Miguel Luis Cândido e Valdemir Benedito Costa, pela colaboração e respeito. À Sônia Cano Montebelo Rachel, veterinária, pela contribuição no fornecimento dos cães, todos do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, que com o humor sempre em alta amenizaram os momentos de tensão na realização deste trabalho. Obrigada, pela acolhida e apoio recebido!

Aos estatísticos da Comissão de Pesquisa da FCM/UNICAMP: Hélio José de Abreu e Eliani Guelli, que orientaram o início da análise dos dados; à Lusane Leão Baia, que executou toda a análise estatística dos resultados; à Cleide Aparecida Moreira Silva, que elaborou todos os gráficos e à Maria Aparecida Moreira Mendes, secretária desta comissão, pela amabilidade com que sempre me recebeu.

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

Às amigas Rachel Noronha, Fernanda Aparecida Cintra, Maria José D'Elboux Diogo, Maria Filomena Ceolim, Helena Maria Bajay e Rátia Maria Rosa, pelo constante estímulo, apoio, carinho e ajuda nos momentos difíceis.

Aos funcionários do Departamento de Enfermagem da FCM/UNICAMP, pela ajuda e atenção.

À Ana Adélia Monteiro Fagundes, secretária do Curso de Pós-graduação em Neurologia e Neurociências, e Solange Adriana Bonin Pereira, secretária do Departamento de Neurologia da FCM/UNICAMP, pela paciente colaboração e convivência nestes anos.

Ao Carlos Alberto Fideles de Araujo, que novamente me acompanhou nesta trajetória, pela atenção, carinho, disponibilidade e responsabilidade com que executou a digitação e apresentação deste trabalho.

Aos meus irmãos: Maria Clara, Valdir Antônio, Valdair Francisco, pela valiosa colaboração e apoio e, ao Valmir Aparecido pela realização da árdua tarefa da revisão gramatical do texto.

A todos aqueles, que de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho...

Minha gratidão!!!

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Considerações gerais sobre o sistema nervoso autônomo	2
1.1.1. Organização geral do SNA	3
1.1.2. Controle do sistema nervoso autônomo	6
1.1.3. Inervação autonômica do coração e modulação do reflexo cardiocirculatório	8
1.2. Trauma agudo da medula espinhal	12
1.3. Alterações hemodinâmicas após secção da medula espinhal cervical	14
1.4. Parada cardiorrespiratória (PCR) e ressuscitação cardiorrespiratória (RCR)	19
1.4.1. A importância do aumento do tônus arterial periférico	23
1.4.2. O uso de vasopressores na RCR-TF	25
2. OBJETIVOS	38
3. MATERIAIS E MÉTODOS	40
3.1. População	41
3.2. Preparação animal	41
3.3. Estudo dos efeitos hemodinâmicos da NOR e All no animal intacto anestesiado (fase I do experimento)	45
3.4. Descrição da técnica cirúrgica da lesão medular cervical alta	45
3.5. Estudo dos efeitos hemodinâmicos da NOR e All no animal anestesiado com lesão medular cervical alta (fase II do experimento)	46
3.6. Parada cardiorrespiratória e ressuscitação do animal com lesão medular cervical alta (fase III do experimento)	47
3.7. Análise estatística	49
4. RESULTADOS	50
4.1. Período controle inicial (C1)	51
4.2. Respostas às drogas no animal normal (DAN) (fase I do experimento)	52
4.3. Alterações hemodinâmicas induzidas pela lesão medular (PL)	63
4.4. Respostas às drogas no animal lesado (DPL) (fase II do experimento)	66
4.5. A indução da parada cardiorrespiratória (PCR) (fase III do experimento)	84
4.6. Ressuscitação cardiorrespiratória (RCR) (fase III do experimento)	86
5. DISCUSSÃO	94
5.1. Alterações hemodinâmicas induzidas pela administração endovenosa de noradrenalina e angiotensina II no animal intacto anestesiado (DAN) (fase I do experimento)	95
5.2. Alterações hemodinâmicas observadas na fase hiperaguda da lesão medular cervical alta	99
5.3. Alterações hemodinâmicas induzidas pela administração endovenosa de noradrenalina e angiotensina II na fase hiperaguda da lesão medular (DPL) (fase II do experimento)	104
5.4. Ressuscitação cardiorrespiratória (fase III do experimento)	110
6. CONCLUSÕES	131
7. SUMMARY	134
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características basais (Média $\pm$ DP) no período controle (C1).....	51
TABELA 2 - Distribuição das médias ($\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos observados antes (C1) e nos 10 primeiros minutos após a administração das drogas, nos animais normais (DAN).	53
TABELA 3 - Variações percentuais (média $\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos quando comparados aos valores do período-controle (C1), nos primeiros 10 minutos após administração das drogas nos animais normais (DAN).	60
TABELA 4 - Valores dos parâmetros hemodinâmicos observados após a lesão medular (média $\pm$ DP) nos grupos A e B.	63
TABELA 5 - Distribuição das médias ($\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos observados antes (C3) e após a administração das drogas nos animais lesados (DPL).	68
TABELA 6 - Variações percentuais (média $\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos, quando comparados aos valores do período controle (C3), nos primeiros 10 minutos após administração das drogas nos animais lesados (DPL) de ambos os grupos.....	81
TABELA 7 - Parâmetros hemodinâmicos observados ao final dos 10 min de FV, imediatamente antes do início das manobras de RCR.....	84
TABELA 8 - Parâmetros hemodinâmicos observados ao final do 2º min das manobras de RCR, antes da administração das drogas (média $\pm$ DP).	87
TABELA 9 - Parâmetros hemodinâmicos observados ao final do 4º min das manobras de RCR (dois minutos após a administração das drogas).....	88
TABELA 10 - Evolução da PPCor nas diversas etapas do experimento.....	89
TABELA 11 - Distribuição, em números absolutos, da restauração da circulação espontânea (RCE) em ambos os grupos	90
TABELA 12 - Distribuição, em números absolutos, dos animais sobreviventes ao final do experimento, segundo as drogas utilizadas na RCR.....	90

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Protocolo do experimento.....	44
Figura 2 - Evolução da FC nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR no animal normal (DAN)	54
Figura 3 - Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais normais(DAN).....	54
Figura 4 - Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais normais (DAN).....	55
Figura 5 - Evolução da PPCor nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais normais (DAN)	55
Figura 6 - Evolução da FC nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais normais (DAN) (p=NS).....	57
Figura 7 - Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais normais (DAN).	57
Figura 8 - Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais normais (DAN).	58
Figura 9 - Evolução da PPCor nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes após a administração da All nos animais normais (DAN).	58
Figura 10 - Variações percentuais da FC em relação ao controle (C1), após a administração de NOR e All nos animais normais (DAN).....	61
Figura 11 - Variações percentuais da PA (sistólica) em relação ao controle (C1), após a administração de NOR e All nos animais normais (DAN).....	61
Figura 12 - Variações percentuais da PA (diastólica) em relação ao controle (C1), após a administração da NOR e All nos animais normais (DAN).....	62
Figura 13 - Variações percentuais da PPCor em relação ao controle (C1), após a administração da NOR e All nos animais normais (DAN).....	62
Figura 14 - Evolução da FC nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão) e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.....	64
Figura 15 - Evolução da PA(sistólica) nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão)e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.....	65
Figura. 16 - Evolução da PA(diastólica) nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão) e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.....	65
Figura 17 - Evolução da PPCor nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão) e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.	66

Figura 18 - Evolução da FC nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL).	69
Figura 19 - Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL).	69
Figura 20 - Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL).	70
Figura 21 - Evolução da PPCor nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL).	70
Figura 22 - Variações percentuais da FC em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	72
Figura 23 - Variações percentuais da PA (sistólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	72
Figura 24 - Variações percentuais da PA (diastólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	73
Figura 25 - Variações percentuais da PPCor em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	73
Figura 26 - Evolução da FC nos tempos: controle C3 (pós-lesão) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais lesados (DPL).	75
Figura 27 - Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle C3 (pós - lesão) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais lesados (DPL).	75
Figura 28 - Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle C3 (pós-lesão) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais lesados (DPL).	76
Figura 29 - Evolução da PPCor nos tempos: controle C3 (pós-lesão) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais lesados (DPL).	76
Figura 30 - Variações percentuais da FC em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	78
Figura 31 - Variações percentuais da PA (sistólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	78
Figura 32 - Variações percentuais da PA (diastólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	79
Figura 33 - Variações percentuais da PPCor em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).	79
Figura 34 - Variações percentuais da FC em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e All nos animais lesados (DPL).	82
Figura 35 - Variações percentuais da PA(sistólica) em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e All nos animais lesados (DPL).	82

Figura 36 - Variações percentuais da PA (diastólica) em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e All nos animais lesados (DPL).	83
Figura 37 - Variações percentuais da PPCor em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e All nos animais lesados (DPL).	83
Figura 38 - Traçado fisiológico de um animal do grupo B (All) ilustrando a reversão espontânea da fibrilação ventricular e refibrilação após o início das manobras básicas de RCR.	85
Figura 39 - Parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 2º minuto das manobras básicas de RCR, logo antes da administração das drogas.	87
Figura 40 - Parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 4º minuto das manobras básicas de RCR (dois minutos após a administração das drogas).	88
Figura 41 - Evolução da PPCor nos tempos: controle C4 (antes da PCR), após 10 minutos de FV e nos minutos 2 e 4 da RCR.	89
Figura 42 - Traçado fisiológico do grupo A (NOR). Nota-se claramente o aumento da PAo diastólica após a administração da NOR, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE.	92
Figura 43 - Traçado fisiológico do grupo B (All). Nota-se claramente o aumento da PAo diastólica após a administração da All, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE.	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADR		adrenalina
AII		angiotensina II
AVP		arginina vasopressina
CTE		compressão torácica externa
DAN		droga no animal normal
DPL		droga no animal lesado
ECG		eletrocardiograma
FV		fibrilação ventricular
NOR		noradrenalina
PAD		pressão de átrio direito
PAM		pressão arterial sistêmica média
PAo		pressão aórtica
PCR		parada cardiorrespiratória
PL		período pós-lesão medular
PPCor		pressão de perfusão coronariana
RCE		restauração da circulação espontânea
RCR		ressuscitação cardiorrespiratória
RCR-TA		ressuscitação cardiorrespiratória a tórax aberto
RCR-TF		ressuscitação cardiorrespiratória a tórax fechado
SN		sistema nervoso
SNA		sistema nervoso autônomo
SNC		sistema nervoso central

RESUMO

O trauma raquimedular, atualmente, é de incidência relativamente elevada, e a parada cardiorrespiratória (PCR) é sempre uma possibilidade, especialmente na fase aguda, devido fundamentalmente aos graves distúrbios autonômicos e à hipoxemia decorrente de complicações respiratórias, que freqüentemente acompanham a lesão medular alta. O aumento do tônus arterial periférico com drogas alfa-adrenérgicas tem sido demonstrado como de vital importância para a elevação da pressão de perfusão coronariana (PPCor) e a restauração da circulação espontânea (RCE), durante as manobras de ressuscitação cardiorrespiratória (RCR). O presente estudo avaliou os efeitos cardiocirculatórios da noradrenalina (NOR - vasopressor adrenérgico) e da angiotensina II (AII - vasopressor não-adrenérgico) em cães anestesiados intactos, e após a desconexão aguda do sistema nervoso simpático; também investigou os efeitos das mesmas drogas, em doses altas, sobre a PPCor e a RCE, durante a RCR da fibrilação ventricular induzida eletricamente. Vinte cães mestiços, de ambos os sexos, anestesiados, foram intubados via orotraqueal e ventilados artificialmente. A pressão aórtica (PAo), a pressão de átrio direito (PAD) e o eletrocardiograma (ECG) foram registrados continuamente. Os animais foram divididos em dois grupos iguais (grupo A-NOR e B-AII), cujos dados foram analisados em três fases. A fase I registrou as alterações hemodinâmicas das drogas no animal sem lesão; a fase II, nos animais com lesão e a fase III, nos animais em PCR. Os resultados evidenciaram que o padrão básico de resposta hemodinâmica observado no grupo A foi de elevação pressórica arterial sistêmica nas fases I e II, com efeitos pressóricos arteriais iniciais, nos animais lesados, mais intensos que nos animais intactos, especialmente na PAo diastólica e PPCor, sendo que a duração foi mais efêmera, desaparecendo a partir do segundo minuto após sua administração. Não foram observados, nos animais lesados, os efeitos bradicardizantes da NOR, presentes nos animais intactos. No grupo B, o padrão básico de resposta hemodinâmica observado foi de elevação pressórica arterial sistêmica nas fases I e II, com efeitos pressóricos arteriais iniciais proporcionalmente mais intensos nos animais lesados que nos animais intactos, especialmente na PAo diastólica e PPCor. Esses efeitos foram

mais acentuados e mais duradouros, quando comparados ao grupo A, em ambas as situações. Nos animais lesados (fase II), a FC não apresentou alterações significativas. Na fase III (RCR), a NOR e a AII em altas doses foram significativamente efetivas em aumentar a PPCor e a RCE nos animais com lesão medular alta. Concluiu-se que os efeitos pressóricos arteriais da NOR e AII foram mais intensos nos animais lesados, em relação aos animais intactos, sendo que o efeito bradicardizante da NOR não foi observado após a lesão medular alta. Os efeitos pressóricos da AII foram aparentemente mais intensos e duradouros que os da NOR, especialmente nos animais lesados. A desconexão completa do sistema nervoso autônomo simpático, após a lesão, não deprimiu a resposta vascular inicial à administração de altas doses de NOR e AII, sendo que foi observado aumento significativo da PPCor e altas taxas de RCE, durante a RCR da fibrilação ventricular.

1. Introdução

As alterações hemodinâmicas agudas após transecção da medula cervical representam um complexo problema no manejo dos pacientes, devido ao desequilíbrio no sistema nervoso simpático e parassimpático, componentes autonômicos moduladores dos mecanismos reflexos da função miocárdica e da resistência vascular periférica. Ainda não estão claros muitos aspectos relacionados às alterações cardiovasculares que acompanham a lesão medular cervical aguda.

Uma situação mais complexa, ainda, é a ocorrência de parada cardiorrespiratória (PCR) em pacientes vítimas de transecção aguda de medula cervical, nos quais a atividade simpática compensatória está prejudicada pela lesão. O manuseio da PCR nesta condição clínica não se encontra estabelecido, sendo raros os dados de literatura acerca do assunto (FRANKEL, MATHIAS, SPALDING, 1975; DRO *et al.* 1982; PIEPMEIER, LEHMANN, LANE, 1985; COLACHIS & CLINCHOT, 1997).

1.1. Considerações gerais sobre o sistema nervoso autônomo.

Sistema nervoso autônomo (SNA) é a denominação dada ao componente eferente do sistema nervoso visceral ou sistema nervoso da vida vegetativa. É aquele que se relaciona com a inervação e o controle das estruturas viscerais. O componente eferente leva os impulsos originados em centros nervosos específicos até às vísceras, terminando em glândulas, músculos lisos ou músculo cardíaco (BERNE & LEVY, 1990; MACHADO, 1993; GUYTON & HALL, 1996).

Uma das características mais distintas do sistema nervoso autônomo é a rapidez e a intensidade com que pode alterar o funcionamento das vísceras. No espaço de 3 (três) a 5 (cinco) segundos, ele pode aumentar a frequência cardíaca até o dobro do normal, e a pressão arterial pode ser elevada até o dobro dentro de 10 a 15 segundos, como também pode ser reduzida a níveis suficientemente baixos para causar desmaios num espaço de tempo de 4 (quatro) a 5 (cinco) segundos (GUYTON & HALL, 1996).

Este sistema é ativado predominantemente por centros localizados na medula espinhal, no tronco cerebral e no hipotálamo (MACHADO, 1993; GUYTON & HALL, 1996).

1.1.1. Organização geral do SNA

O SNA tem dois neurônios unindo o sistema nervoso central (SNC) ao órgão efetuator. Um deles tem o corpo dentro do SNC (medula ou tronco encefálico); o outro tem seu corpo localizado no sistema nervoso periférico. Corpos de neurônios situados fora do SNC tendem a se agrupar, formando dilatações denominadas gânglios. Estes neurônios do SNA, cujos corpos estão situados fora do SNC (em gânglios), são chamados neurônios pós-ganglionares, e aqueles que têm seus corpos dentro do SNC (medula e tronco encefálico) são denominados neurônios pré-ganglionares (MACHADO, 1993).

Os neurônios pré e pós-ganglionares são os elementos fundamentais da organização da parte periférica do SNA. No tronco encefálico, eles se agrupam e formam os núcleos de origem de alguns nervos cranianos. Na medula, eles aparecem do 1º ao 12º

segmentos torácicos (T1-T12), nos dois primeiros segmentos lombares (L1 e L2) e nos segmentos S2, S3 e S4 da medula sacral. O axônio do neurônio pré-ganglionar forma a chamada fibra pré-ganglionar e o axônio do neurônio pós-ganglionar constitui a fibra pós-ganglionar. As fibras pós-ganglionares terminam nas vísceras, em contato com as glândulas, músculos liso ou cardíaco (MACHADO, 1993; SERRATRICE, BILLÉ TURC, SERRATRICE, 1995).

O SNA divide-se em simpático e parassimpático. No sistema nervoso simpático, os neurônios pré-ganglionares localizam-se na medula torácica e lombar (SN simpático tóraco-lombar), enquanto o SN parassimpático é crânio-sacral, isto é, os neurônios pré-ganglionares localizam-se no tronco encefálico e na medula sacral (S2, S3, S4).

Os neurônios pós-ganglionares do SN simpático estão localizados longe das vísceras e próximos da coluna vertebral, formando os gânglios para-vertebrais e pré-vertebrais.

No sistema nervoso parassimpático, os neurônios pós-ganglionares estão localizados próximo ou dentro das vísceras. Deste modo, o tamanho das fibras nos dois sistemas são diferentes. No SN simpático, a fibra pré-ganglionar é curta e a pós-ganglionar é longa e, no SN parassimpático, é o inverso: a fibra pré-ganglionar é longa e a pós-ganglionar é curta (MACHADO, 1993).

As fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas secretam substâncias transmissoras sinápticas. As que secretam acetilcolina são chamadas colinérgicas e as que

secretam noradrenalina são denominadas adrenérgicas. Todos os neurônios pré-ganglionares (SN simpático e parassimpático) são colinérgicos. Desta forma, quando a acetilcolina ou substâncias colinomiméticas são aplicadas em gânglios, excitarão os neurônios pós-ganglionares de ambos. Também todos os neurônios pós-ganglionares do SN parassimpático são colinérgicos. Já a maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos é adrenérgica (GUYTON & HALL, 1996; MACHADO, 1993).

A acetilcolina é sintetizada nas terminações nervosas das fibras nervosas colinérgicas, ocorrendo em sua maior parte no axoplasma, por fora das vesículas, sendo em seguida transportada para o interior destas vesículas, onde fica armazenada até ser liberada.

A acetilcolina secretada pela terminação nervosa permanece no tecido por apenas alguns segundos, sendo degradada em ion acetato e em colina pela enzima acetilcolinesterase.

A síntese da noradrenalina (NOR) inicia-se no axoplasma do terminal das fibras nervosas adrenérgicas, sendo então completada no interior das vesículas. A noradrenalina secretada diretamente em um tecido permanece ativa por apenas alguns segundos, demonstrando ser bastante rápida sua recepção e difusão. A estimulação dos nervos simpáticos ativa a medula supra-renal, fazendo-a liberar, no sangue circulante, grandes quantidades de adrenalina e noradrenalina. Esses hormônios são levados, pelo sangue, a todos os tecidos do organismo. A noradrenalina e a adrenalina circulantes, secretadas pela medula supra-renal, exercem os mesmos efeitos que são produzidos pela estimulação simpática direta nos diversos órgãos (GUYTON & HALL, 1996).

A acetilcolina ativa dois tipos de receptores os chamados receptores muscarínicos, que são encontrados em todas as células efetoras estimuladas pelos neurônios pós-ganglionares do SN parassimpático e, também, as estimuladas pelos neurônios pós-ganglionares colinérgicos do SN simpático, os chamados receptores nicotínicos, que são encontrados nas sinapses entre os neurônios pré e pós-ganglionares de ambos os sistemas (simpático e parassimpático) e nas membranas das fibras musculares esqueléticas, ao nível da junção neuromuscular (GUYTON & HALL, 1996).

Existem dois tipos principais de receptores adrenérgicos: os receptores alfa (subtipos α_1 , α_2) e beta (subtipos β_1 , β_2). A noradrenalina ativa, principalmente, os receptores α , com efeito excitador moderado sobre os receptores β . Já a adrenalina estimula, com intensidade aproximadamente igual, os dois tipos de receptores (GUYTON & HALL, 1996).

1.1. 2. Controle do sistema nervoso autônomo

Os dois centros supra-segmentares mais importantes para o controle do SNA são o hipotálamo e o sistema límbico. Ambos têm amplas projeções para a formação reticular, a qual, por sua vez, liga-se aos neurônios pré-ganglionares do SNA, sendo este o principal mecanismo de controle da formação reticular sobre este sistema (MACHADO, 1993; SERRATRICE *et al.*, 1995).

Na formação reticular do bulbo, localizam-se o centro respiratório, o centro vasomotor e o centro do vômito. A lesão desta estrutura torna-se particularmente perigosa devido à presença destes centros controladores da respiração, do ritmo cardíaco e da pressão arterial (MACHADO, 1993).

O hipotálamo controla o SNA, agindo direta e indiretamente sobre os neurônios pré-ganglionares dos sistemas simpático e parassimpático. As conexões diretas se fazem através de fibras que, de vários núcleos do hipotálamo, terminam, seja nos núcleos da coluna eferente visceral geral do tronco encefálico, seja na coluna lateral da medula (fibras hipotálamo-espinhais). Já as conexões indiretas se fazem através da formação reticular (MACHADO, 1993; GUYTON & HALL, 1996).

A estimulação elétrica em determinadas áreas do hipotálamo dão respostas típicas dos sistemas parassimpático e/ou simpático.

O hipotálamo anterior controla principalmente o sistema parassimpático, enquanto o posterior controla principalmente o sistema simpático (MACHADO, 1993).

As conexões eferentes do sistema límbico são importantes, pois, através delas, este sistema participa dos mecanismos efetadores que desencadeiam o componente periférico e expressivo dos processos emocionais e, ao mesmo tempo, controlam a atividade do SNA. Essas funções são exercidas fundamentalmente através das conexões que o sistema límbico mantém com o hipotálamo e com a formação reticular do mesencéfalo e, como estes têm conexões diretas com os neurônios pré-ganglionares do

SNA, permitem ao sistema límbico participar do controle do sistema nervoso autônomo, o que é especialmente importante na expressão das emoções (MACHADO, 1993).

1.1.3. Inervação autonômica do coração e modulação do reflexo cardiocirculatório.

A regulação nervosa da circulação é feita em grande parte pelo SNA. Esta se realiza pela redistribuição do fluxo sanguíneo para as diversas áreas do organismo, pelo aumento da atividade da bomba cardíaca e, também, pela provisão de um controle muito rápido da pressão arterial. O SN simpático é mais importante para a regulação da circulação, enquanto o SN parassimpático é importante para regulação da frequência cardíaca (GUYTON & HALL, 1996).

Os vasos sanguíneos, exceto os capilares, são inervados pelo simpático. A inervação das pequenas artérias e arteríolas possibilita que a estimulação simpática aumente a resistência e altere a intensidade do fluxo sanguíneo para os tecidos. São estas estruturas que oferecem resistência à circulação sanguínea; pequenas alterações do calibre destes vasos acarretam grandes modificações na resistência periférica (SCIVOLETTO, 1994).

A inervação característica dos grandes vasos, particularmente as veias, possibilita, através da estimulação simpática, mudanças nos seus volumes e, conseqüentemente, no volume do sistema circulatório periférico, podendo translocar

sangue para o coração e contribuir de maneira satisfatória para a regulação da função cardiovascular.

As veias são contraídas pelo simpático, mas esta contração nunca atinge a magnitude da constrição arterial, pois a camada muscular existente em suas paredes é fina, enquanto que nas pequenas artérias e arteríolas a camada de músculo liso é bem desenvolvida e rica em filamentos nervosos simpáticos (SCIVOLETTO, 1994).

O controle nervoso simpático da circulação se realiza através das fibras nervosas vasomotoras que saem da medula espinhal pelos nervos espinais torácicos e os dois primeiros lombares (tóraco-lombar). Atravessam a cadeia simpática e, por intermédio dos nervos simpáticos específicos, que inervam principalmente a vasculatura das vísceras internas e o coração, e, também, pelos nervos espinais que inervam principalmente áreas periféricas, vão promover esta regulação. O centro vasomotor, localizado no bulbo, possui áreas importantes, embora ainda não muito bem esclarecidas, identificadas através de experimentos como áreas vasoconstritora, vasodilatadora e sensorial; é este centro que transmite os impulsos descendentes pela medula espinhal. A área vasoconstritora transmite sinais contínuos às fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas, causando descargas lentas e contínuas dessas fibras, chamadas de **tônus vasoconstritor simpático**. Através destes impulsos, mantém-se um estado parcial de contração nos vasos sanguíneos denominado **tônus vasomotor** (GUYTON & HALL, 1996).

A ausência do tônus vasoconstritor acarreta vasodilatação e, portanto, redução da resistência periférica, com redução da pressão arterial diastólica (SCIVOLETTO, 1994).

A distribuição das fibras vasoconstritoras pelos segmentos da circulação é maior nos rins, tubo digestivo, baço e pele e, em menor grau, para a musculatura esquelética e cérebro.

O coração recebe dupla inervação, isto é, simpática e parassimpática. Embora o coração tenha automatismo, sendo capaz de gerar seu próprio estímulo, o sistema nervoso autônomo é muito importante para modular sua atividade, e também adaptá-lo às modificações circunstanciais (SCIVOLETTO, 1994).

A inervação autônoma do coração é especialmente abundante na região do nó sinoatrial, uma vez que sua função se exerce fundamentalmente sobre o ritmo cardíaco, sendo o simpático, cardioacelerador, e o parassimpático, cardioinibidor. As fibras simpáticas são difusamente distribuídas pelo miocárdio e liberam noradrenalina. No miocárdio, os receptores adrenérgicos existentes são do tipo beta1 que, quando estimulados, causam aumento da frequência e da contração cardíaca. O sistema simpático interfere nas propriedades cardíacas pelo mecanismo de fluxo de íons cálcio e potássio. O estímulo simpático aumenta a velocidade de condução do impulso e diminui o período refratário efetivo (MACHADO, 1993).

As fibras parassimpáticas estão distribuídas nos nódulos sinoatrial e átrio-ventricular e em todo o átrio, sendo em menor quantidade nas fibras de Hiss e Purkinje (SCIVOLETTO, 1994).

O receptor colinérgico (muscarínico), quando estimulado, causa uma diminuição da frequência cardíaca com um aumento do período diastólico. O período sistólico se reduz, pois existe uma diminuição na duração do potencial de ação. Em ambos os casos, as situações são decorrentes do aumento da permeabilidade ao potássio induzida pela acetilcolina (SCIVOLETTO, 1994).

No nódulo átrio-ventricular, a estimulação vagal atua inibindo a transmissão, podendo até mesmo levar ao bloqueio cardíaco, constituindo um dos riscos das manobras vagais (pressão no seio carotídeo, compressão do globo ocular, etc). Se o débito cardíaco é o produto da frequência cardíaca e do volume sistólico, e sabendo que o volume sistólico depende do enchimento cardíaco e da contração, é fácil prever qual a alteração do débito cardíaco sob o efeito de um estímulo vagal ou simpático (SCIVOLETTO, 1994).

O estímulo simpático leva a um aumento da contratilidade cardíaca; assim, durante o estímulo simpático, haverá aumento da frequência sem prejudicar o enchimento e, como consequência, o débito cardíaco estará aumentado. Mas, se a frequência ultrapassar determinados limites, que para o homem está ao redor de 150 batimentos por minuto, o tempo de enchimento se reduzirá, havendo, portanto, menor volume sanguíneo nos compartimentos, com consequente redução do débito cardíaco. Na vigência do tônus vagal discretamente aumentado, ocorrerá diminuição da frequência cardíaca, porém maior

enchimento das câmaras, mantendo o débito cardíaco. Nos casos onde a atividade vagal é mais intensa, a frequência se reduzirá a ponto de diminuir o débito cardíaco, havendo, nesta fase, diminuição da pressão arterial. Em suma, pode se obter bradicardia sem alteração da pressão arterial com estímulo vagal de baixa intensidade; mas, com estímulos de maior intensidade, haverá hipotensão (SCIVOLETTO, 1994).

1.2. Trauma agudo da medula espinhal

O trauma é responsável por cerca de 98% das lesões medulares agudas (SARAIVA *et al.*, 1995). Acidentes automobilísticos, mergulhos em águas rasas, traumas durante a prática de esportes (hóquei, deslizamento em tobogã, hipismo), ferimentos por armas branca e de fogo e quedas acidentais são as causas mais frequentes (SARAIVA *et al.*, 1995; MARROTTA, 1986; CAMPOS DA PAZ *et al.*, 1992; ALBIN, 1984). A vida do indivíduo é modificada de forma dramática, passando de independente para dependente, e as consequências sócio-econômicas são desastrosas tanto para o indivíduo como para a família e sociedade, pois as estimativas dos custos destes acidentes são muito elevadas (ALBIN, 1984; ALBIN, 1987).

Os segmentos da medula mais frequentemente atingidos são os cervicais baixos (C6-C7) e tóraco-lombares (T11-L2). Tais segmentos são mais suscetíveis devido à

grande faixa de mobilidade da coluna vertebral nessas áreas (¹STENE, 1990; ²SOMMER; BAUER; ERRICO, 1991). A lesão medular produz liberação de grande quantidade de catecolaminas, devido à descarga simpática maciça. Por um período curto, entre 3(três) a 4 (quatro) minutos, ocorre uma grave hipertensão arterial atingindo níveis sistólicos de 200 a 300mmHg, seguido de hipotensão arterial, bradicardia e diminuição da resistência vascular periférica, em consequência à denervação simpática, levando à vasoplegia (WOOLMAN, 1965; PIEPMEIR *et al.*, 1985; STÁVALE *et al.*, 1996).

Segundo STÁVALE *et al.*(1996), o termo choque medular ou espinhal foi introduzido por MARSHALL HALL em 1841 e refere-se à supressão transitória das funções nervosas abaixo do nível da secção medular espinhal e, portanto, refere-se às funções neurológicas e não especificamente à função vasomotora. Os músculos inervados pela parte do segmento medular situado abaixo do nível da lesão apresentam completa paralisia ou flacidez e, também, a supressão dos reflexos.

Na lesão medular completa, a paralisia total e a perda de sensação são resultantes da interrupção das fibras ascendentes e descendentes abaixo do nível da lesão. A lesão cervical alta, compreendida entre o tronco cerebral até C1, provoca a quadriplegia associada à paralisia de pares cranianos baixos e músculos acessórios da respiração. Na lesão de C2-C3 ocorre a plegia respiratória funcional, mantendo-se intactos os músculos faciais, do pescoço, esternocleidomastóideos e acessórios da respiração; desta forma, o

¹ STENE, J.K., 1990; ²SOMMER, R.M.; BAUER, R.D.; ERRICO, T.J. apud SARAIVA, R.A.; PIVA JUNIOR, L. PAZ JUNIOR, A.C.; PACHECO, M.A.R. – As bases fisiopatológicas para a anestesia no paciente com lesão medular. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, 45:387-398, 1995.

indivíduo com lesão a este nível perde o controle do diafragma e necessita de suporte ventilatório. A lesão entre C4 e C8 provoca quadriplegia; a lesão entre T1 e S1 provoca paraplegia e a lesão entre S2 e S5 provoca disfunção da bexiga, intestino e da função sexual (SARAIVA *et al.*, 1995; STÁVALE *et al.*, 1996).

Portanto, quando mais alta a lesão, maior a chance de alterações graves e imprevisíveis, principalmente na fase aguda.

1.3. Alterações hemodinâmicas após secção da medula espinhal cervical.

As injúrias severas agudas da medula cervical são regularmente acompanhadas por arritmias e anormalidades hemodinâmicas que não são encontradas em trauma da medula tóraco-lombar. Estas anormalidades são limitadas aos primeiros catorze dias após a injúria, período no qual distúrbios que ameaçam a vida devem ser prevenidos (LEHMANN *et al.*, 1987).

Alguns trabalhos têm revelado uma correlação direta entre a gravidade da lesão medular e a incidência e severidade de problemas cardiovasculares (TIBBS *et al.*, 1978; PIEPMEIER *et al.*, 1985; LEHMANN *et al.*, 1987; LEVI, WOLF, BELZBERG, 1993).

As lesões traumáticas da medula espinhal causam profundas mudanças na pressão arterial, frequência cardíaca e também no ritmo cardíaco. Uma resposta pressórica sistêmica e uma ampliação da pressão de pulso ocorre dentro de poucos segundos após o

trauma e persiste por alguns minutos. Estas respostas têm sido observadas tanto em humanos (DRO *et al.*, 1982; PIEPMEIER *et al.*, 1985; LEHMANN *et al.*, 1987), quando monitorados logo após o trauma, como também em estudos experimentais realizados em animais (ALEXANDER & KERR, 1964; GREENHOOT & MAUCK, 1972; EIDELBERG, 1973; TIBBS *et al.*, 1978; RAWE & PEROT, 1979; YOUNG *et al.*, 1980).

Segundo YOUNG *et al.* (1980), esta resposta inicial é o resultado de uma ativação aguda do sistema nervoso simpático e da medula adrenal. Quando a resposta pressória regride, é então seguida dentro de minutos por hipotensão, bradicardia e alterações do ritmo cardíaco (VALLBONA *et al.*, 1965; SILVER, 1971; GREENHOOT & MAUCK, 1972; TIBBS *et al.*, 1978; RAWE & PEROT, 1979; YOUNG *et al.*, 1980). Esta resposta secundária é causada por uma interrupção das fibras supra-espinhais descendentes que ativam os neurônios pré-ganglionares simpáticos, resultando na perda da atividade simpática (MANNARD & POLOSA, 1973; LOEWY & NEIL, 1981). Durante este período de inatividade simpática, uma descarga parassimpática reflexa produz instabilidade cardiovascular e bradicardia (SILVER, 1971; GREENHOOT & MAUCK, 1972; TIBBS *et al.*, 1978; YOUNG, *et al.* 1980). Para EIDELBERG (1973) e TIBBS *et al.*, (1978), as irregularidades no ritmo cardíaco seriam causadas por uma sobrecarga aguda do ventrículo esquerdo.

Muitos aspectos das consequências cardiovasculares da lesão medular cervical aguda ainda permanecem sem esclarecimentos.

No final da década de 70, TIBBS *et al.*(1978), TIBBS *et al.* (1979a) e TIBBS *et al.* (1979b) publicaram três estudos experimentais (em cães anestesiados) de transecção da medula espinal cervical. No primeiro estudo, encarregou-se de fornecer uma detalhada caracterização das mudanças cardiovasculares agudas após a transecção da medula cervical. Foram realizadas mensurações seriadas da função miocárdica e da resistência vascular, que revelaram duas fases distintas das alterações hemodinâmicas em resposta à secção medular alta; no segundo estudo, avaliaram-se os efeitos da laminectomia cervical e da transecção da medula sobre os níveis plasmáticos de NOR circulante, utilizando-se técnica de ensaio radioenzimático; no terceiro estudo, tentou-se determinar se as mudanças hemodinâmicas e a perda da função adrenérgica após a transecção da medula cervical afetava a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral regional ou total.

As respostas obtidas destes estudos citados acima foram que: 1) dois tipos sequenciais e distintos de alterações hemodinâmicas ocorreram após a secção aguda da medula cervical. Inicialmente, a secção da medula provocou um aumento de 45% na pressão arterial média, um aumento de 34% na resistência vascular sistêmica, e um aumento de 92% na dp/dt do ventrículo E, revelando uma resposta simpática generalizada ao trauma. Concomitantemente, houve aparecimento de bradicardia e arritmias que sugeriram relativa hiper-reatividade parassimpática . Esta breve resposta hipertensiva foi seguida por uma outra fase, mais prolongada, em que ocorreu uma queda na pressão arterial (PA) de 71% dos níveis obtidos no controle, uma diminuição de 16% na resistência vascular sistêmica e uma diminuição de 58,5% na dp/dt do ventrículo E, mudanças estas compatíveis com a denervação simpática e falência do mecanismo regulador mediado por

ambos os receptores, alfa e beta-adrenérgicos, do miocárdio e vasculares periféricos; 2) as médias dos níveis plasmáticos de NOR foram similares em ambos os grupos após a laminectomia e antes da lesão da medula. No grupo-controle (o que fez apenas laminectomia ao nível de C6), os níveis de NOR aumentaram gradualmente durante duas horas após os procedimentos. No grupo experimental (com transecção da medula), ainda que a NOR tenha se elevado imediatamente após a transecção para 267% do valor basal, logo caiu para 25% do nível plasmático do grupo-controle em 30 minutos, 29% em 60 minutos, e 15% em 120 minutos. A transecção da medula espinal cervical, portanto, resulta em uma brusca mas efêmera elevação nas concentrações de NOR. Estas mudanças nos níveis plasmáticos de NOR podem explicar, pelo menos em parte, as alterações hemodinâmicas e a necrose hemorrágica central aguda que ocorre após o trauma de medula espinal alta; 3) os valores basais da pressão arterial média (PAM) foram similares nos dois grupos [grupo-controle: somente laminectomia cervical ao nível C6, (n=4); grupo experimental: laminectomia cervical seguida de transecção da medula cervical ao nível C6 (n=6)] mas a PAM caiu em todos os animais do grupo experimental após a lesão. Após 120 minutos da transecção da medula espinal, três dos seis cães tinham uma PAM > 60 torr, e em três a PAM foi < 50 torr. O fluxo sanguíneo cerebral regional na substância cinzenta cortical, substância branca e medula não mudou significativamente após a secção da medula nos cães com PAM > 60 torr. O fluxo sanguíneo cerebral caiu significativamente 120 minutos após a lesão em todos os cães com PAM < 50 torr. Após 30 e 120 minutos da secção medular cervical, o fluxo sanguíneo cerebelar caiu significativamente em todos os animais do grupo experimental. Os autores acreditam que estes achados indicam que,

apesar da hipotensão e da denervação simpática, o fluxo sanguíneo cerebral na substância cinzenta cortical, substância branca e medula é mantido em níveis normais após a lesão, pela auto-regulação, desde que a PAM exceda 60 torr, e que o fluxo sanguíneo cerebelar, diminuído no grupo experimental, sugere redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral após a lesão medular cervical, com relativa preservação do fluxo para as substâncias branca, cinzenta e medula.

No estudo em humanos, realizado por LEHMANN *et al.* (1987), 71 pacientes acometidos de injúrias agudas da medula foram divididos em três grupos, sendo: grupo 1 (n=31) - pacientes com injúria cervical e perda completa da função motora (grupo de injúria cervical severa); grupo 2 (n=17) - pacientes com injúria cervical e função motora parcial (grupo de injúria cervical moderada); e o grupo 3 (n=23) - pacientes com todos os tipos de lesão tóraco-lombar (grupo de injúria tóraco-lombar). Os resultados demonstraram que a lesão aguda da medula cervical é freqüentemente acompanhada por alterações cardiovasculares não encontradas na lesão da medula tóraco-lombar. As bradiarritmias foram as complicações mais prevalentes e estiveram presentes em todos os pacientes do grupo de injúria cervical severa. Foram encontrados também distúrbios cardiovasculares no grupo com injúria cervical moderada, mas com menos freqüência e severidade. De grande importância clínica foram os cinco casos de parada cardíaca que ocorreram no grupo de injúria cervical severa. Em três dos cinco casos, os esforços de ressuscitação não tiveram sucesso; severa bradiarritmia, acentuada hipotensão, taquiarritmias supraventricular e ventricular e bloqueio A-V freqüentemente precederam a PCR, sugerindo que estes sinais de perigo característicos poderiam potencialmente

identificar aqueles de mais alto risco para a ocorrência posterior de parada cardíaca. Permanece ainda para serem determinadas intervenções precoces e apropriadas que possam proteger contra estas situações catastróficas.

1.4. Parada cardiorrespiratória (PCR) e ressuscitação cardiorrespiratória (RCR)

A PCR e RCR são os estados clínicos de máximo estresse biológico conhecidos, estando associados aos mais elevados níveis plasmáticos documentados tanto de adrenalina (ADR) quanto de NOR (WORTSMAN, FRANK , CRYER, 1984; WORTSMAN *et al.*, 1987; FOLEY *et al.*, 1987; HUYGHENS *et al.*, 1991; LINDNER *et al.* 1991a; PRENGEL *et al.*, 1992; LINDNER *et al.*, 1995a). Em condições basais, os níveis plasmáticos de ADR e NOR no ser humano normal são de aproximadamente 0,034ng/ml e 0,228ng/ml respectivamente (WORTSMAN *et al.*, 1984). Na PCR, estes níveis plasmáticos elevam-se cerca de 10 a 100 vezes, mesmo antes da administração de ADR exógena (LAING *et al.*, 1983; WORTSMAN, 1984; LITTLE *et al.*, 1985; PRENGEL *et al.*, 1992).

Segundo ARAUJO (1992), a PCR pode ser definida como a situação súbita e inesperada de deficiência absoluta de oxigenação tissular, seja por ineficácia circulatória ou por cessação da função respiratória.

As desordens básicas do ritmo cardíaco observados na PCR são quatro: taquicardia ventricular sem pulso, fibrilação ventricular, assistolia e atividade elétrica sem pulso (denominação atual da dissociação eletromecânica) (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992).

A PCR é diagnosticada, segundo SAFAR (1981), quando pelo menos quatro condições coexistem: inconsciência, apnéia ou esboço de respiração, ausência de pulso nas grandes artérias (carótida e femorais) e aparência moribunda.

A fibrilação ventricular (FV) é a contração caótica e desordenada da musculatura ventricular, produzida por estímulos de muitos focos ventriculares ectópicos (GUYTON & HALL, 1996). Este é um distúrbio do qual o coração humano poucas vezes se recupera espontaneamente e, é fatal, se não revertido prontamente (KOUWENHOVEN *et al.*, 1957).

A RCR tem como finalidade promover a circulação de sangue oxigenado pelo organismo, principalmente pelo coração e cérebro, até que as funções cardíaca e ventilatória espontâneas sejam restabelecidas (MERCIER, BOMPARD, BEAUFILS, 1983).

A chave do sucesso de uma RCR eficiente fundamenta-se na rapidez com que o diagnóstico é feito e as manobras básicas (compressão torácica externa e ventilação artificial) e avançadas (manobras básicas, suporte farmacológico e terapêuticas especiais)

de ressuscitação são instituídas. Desta forma, as maiores taxas de alta hospitalar têm sido relatadas naqueles pacientes em que as manobras básicas de RCR foram instituídas em menos de 4 (quatro) minutos e as manobras avançadas foram iniciadas dentro dos 8 (oito) minutos iniciais da PCR (EISENBERG, BERGNER, HALLSTROM, 1979).

Desde a sua introdução na prática clínica por KOUWENHOVEN *et al.* em 1960, a RCR a tórax fechado (RCR-TF) passou a ser usada em todo o mundo como suporte básico de vida no atendimento da PCR. Contudo, apesar de estar em uso há quase 40 anos, ainda permanecem obscuros os mecanismos geradores do fluxo sanguíneo anterógrado nesta técnica de ressuscitação (SCHLEIEN *et al.*, 1989; von PLANTA & TRILLÓ, 1994).

KOUWENHOVEN *et al.* (1960) postularam em seu trabalho original que durante as manobras de RCR-TF a circulação do sangue ocorreria por compressão direta do coração entre o esterno e a coluna vertebral, sendo operantes os mecanismos valvulares cardíacos, “bomba cardíaca”. Deste modo, as compressões torácicas promoveriam o fluxo sistólico para a artéria pulmonar e aorta, e a descompressão, diminuindo a pressão intratorácica, tornaria possível o enchimento das câmaras cardíacas.

Contudo, ainda na década de 60, WEALE & ROTHWELL-JACKSON (1962), realizando estudos hemodinâmicos em cães, e MacKENZIE *et al.*, (1964), em humanos, demonstraram que as manobras de RCR-TF geravam picos de pressão sistólica muito semelhantes em ambos os lados (venoso e arterial) da circulação e, também, que o débito cardíaco, em humanos, gerado por estas manobras, era muito baixo. Diante destas

descobertas, os autores levantaram a questão sobre o mecanismo de fluxo por compressão cardíaca direta, originando dúvidas acerca da eficácia das manobras de RCR-TF em manter uma circulação sanguínea adequada e suficiente para a manutenção da viabilidade de órgãos vitais.

Porém, estes questionamentos permaneceram esquecidos por mais de uma década, continuando aceito o postulado de KOUWENHOVEN *et al.* (1960) sobre o mecanismo de fluxo sanguíneo anterógrado na RCR-TF, apesar da inexistência de fundamentação científica para os mesmos.

Após observações casuais, em laboratório de cateterismo cardíaco, CRILEY, BLAUFUS, KISSEL (1976) demonstraram que esforços repetitivos de tosse, sem compressão torácica externa associada, podiam gerar picos de pressão arterial aórtico próximos do normal e fluxo sanguíneo cerebral suficiente para manter o estado de consciência em pacientes com FV durante o exame. Desta forma, diante da impossibilidade de ocorrer 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 RCR-TF. Trabalhos posteriores vieram confirmar esta observação (RUDIKOFF, FREUND, WEISFELDT, 1977; NIEMANN *et al.*, 1979; NIEMANN *et al.*, 1980; RUDIKOFF *et al.*, 1980; CRILEY *et al.*, 1981; ROSBOROUGH *et al.*, 1981; WEISFELDT, CHANDRA, TSITLIK, 1981), dando origem à teoria da “bomba torácica”, com o intuito de esclarecer a geração do fluxo sanguíneo anterógrado durante as compressões torácicas externas.

Pela teoria da “bomba torácica”, a circulação de sangue durante a RCR-TF seria obtida 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 três fatores: 1) presença de válvulas funcionais no sistema venoso jugular, impedindo o fluxo sanguíneo retrógrado da veia cava superior para a região supratorácica; 2) 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) 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 acerca do assunto ainda permanecem (von PLANTA & TRILLÓ, 1994), sendo que recentes trabalhos realizados tanto em animais quanto em humanos ainda não foram suficientes para elucidar esta questão (BOCZAR *et al.*, 1995; RUBERTSSON *et al.*, 1995a; RUBERTSSON, GRENVIK, WIKLUND, 1995b). O fato é que, seguramente, durante a RCR-TF, algum grau de fluxo anterógrado ocorre, pois, caso contrário, não conseguiríamos obter sobreviventes com este procedimento.

1.4.1. A importância do aumento do tônus arterial periférico

Nos trabalhos de CHANDRA *et al.*, (1981) e DITCHEY *et al.*, (1982), está relatado que, durante as compressões torácicas externas, as pressões intravasculares dentro

do tórax são semelhantes, sendo, portanto, praticamente nula a possibilidade de fluxo sanguíneo coronariano nesta condição. O fluxo coronariano anterógrado durante as manobras de RCR-TF ocorre principalmente durante a fase de relaxamento (descompressão) (DITCHEY, WINKLER, RHODES, 1982; WOLFE *et al.*, 1988; BELLAMY, De GUSMAN, PEDERSEN, 1984) e é gerado 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 (pressão de perfusão coronariana - PPCor) (LINDNER & AHNEFELD, 1991). Estudos experimentais e estudos em humanos têm demonstrado que uma pressão de perfusão coronariana maior que 15 ou 20 mmHg é necessária para se obter o retorno da circulação espontânea (RCE) durante as manobras de RCR-TF (SANDERS, EWY, TAFT, 1984; NIEMANN *et al.*, 1985; RAESSLER *et al.*, 1988; DESHMUKH *et al.*, 1989; PARADIS *et al.*, 1990).

KERN *et al.* (1990) sugerem, por estimativa, que seja necessária uma PPCor de 40 a 80 mmHg para uma adequada perfusão miocárdica, nos casos de pacientes com doença arterial coronariana, para que tenham chance de RCE.

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

As manobras básicas de RCR-TF, isoladamente, não são suficientes para gerar os valores de PPCor necessários para a RCE (RUBERTSSON *et al.*, 1995a).

1.4.2. O uso de vasopressores na RCR-TF

Conforme documentado no início deste século por CRILE & DOLLEY (1906), a única maneira efetiva de se promover fluxo sanguíneo miocárdio durante as manobras de RCR seria pelo aumento do tônus arterial periférico, elevando-se a pressão na raiz da aorta e criando-se um diferencial pressórico Ao-AD, que foi obtido pela administração de adrenalina.

Na década de 60, praticamente retomando as publicações de CRILE & DOLLEY (1906), REDDING & PEARSON trouxeram importantes subsídios ao suporte farmacológico na RCR-TF, demonstrando a grande utilidade do uso de agentes vasopressores simpatomiméticos na restauração dos batimentos cardíacos espontâneos durante as manobras de ressuscitação (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963; PEARSON & REDDING, 1963a; PEARSON & REDDING, 1963b; PEARSON & REDDING, 1965; REDDING & PEARSON, 1968), confirmada por trabalhos posteriores (JUDE *et al.*, 1968; ROTHWELL-JACKSON, 1968; YAKAITIS, *et al.*, 1979; HOLMES *et al.*, 1980; OTTO; YAKAITIS; BLITT, 1981; OTTO *et al.*, 1981; JOYCE, BARSAN, DOAN, 1983; REDDING *et al.*, 1983; MICHAEL *et al.*, 1984; BRILLMAN *et al.*, 1985).

Ao induzirem vasoconstrição periférica seletiva, os agentes alfa-adrenérgicos aumentam a PPCor e, conseqüentemente, aumentam a chance de restauração

da circulação espontânea durante a RCR-TF (PEARSON & REDDING, 1965; YAKAITIS *et al.*, 1979; OTTO, YAKAITIS, BLITT, 1981; MICHAEL, *et al.*, 1984).

Assim, diversas drogas simpatomiméticas com potentes atividades alfa-adrenérgicas como a adrenalina, fenilefrina, metoxamina etc têm sido estudadas nas últimas três décadas nas situações de RCR-TF (JUDE *et al.*, 1968; ROTHWELL-JACKSON, 1968; YAKAITIS, 1979; HOLMES *et al.*, 1980; OTTO; YAKAITIS; BLITT, 1981; OTTO *et al.*, 1981; JOYCE *et al.*, 1983; REDDING *et al.*, 1983; BRILLMAN *et al.*, 1985; SILFVAST *et al.*, 1985), permanecendo a adrenalina como a droga padronizada para uso nesta situação clínica (STANDARDS AND GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992).

A adrenalina é um potente estimulante de receptores α e β adrenérgicos e seus efeitos nos órgãos-alvo são complexos. Particularmente, são proeminentes suas ações no coração e nos músculos lisos vasculares, dentre outros. A ADR é um potente vasopressor; se uma dose farmacológica é dada rapidamente por via endovenosa, ela desencadeia um efeito característico na pressão arterial (PA), aumentando-a rapidamente até um pico que é proporcional à dose. O aumento desencadeado é maior na PA sistólica que na PA diastólica e, desta forma, aumenta a pressão de pulso. À medida que seu efeito desaparece, a pressão arterial média tende a cair abaixo dos valores normais, antes de retornar aos valores basais (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996).

A ADR aumenta a PA por três mecanismos: 1) uma estimulação miocárdica direta, com aumento da força de contração cardíaca (ação inotrópica positiva); 2) um aumento na frequência cardíaca (FC) (ação cronotrópica positiva); e 3) vasoconstrição em muitos leitos vasculares, especialmente nos vasos de resistência pré-capilares da pele, mucosa e rins, juntamente com uma marcante vasoconstrição. A FC, acelerada inicialmente, pode ser acentuadamente reduzida, conforme aumenta a pressão arterial, pela descarga vagal compensatória. Doses pequenas de adrenalina ($0,1\mu\text{g/kg}$) podem induzir uma queda na PA. O efeito depressor de pequenas doses e a resposta bifásica a doses altas são devido à grande sensibilidade dos receptores β_2 (vasodilatadores) à adrenalina, quando comparados aos receptores α (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996).

A ação vascular primordial da adrenalina é exercida nas pequenas arteríolas e esfíncteres pré-capilares, embora as veias e grandes artérias também respondam à droga. Os vários leitos vasculares reagem diferentemente, o que resulta numa redistribuição substancial do fluxo sanguíneo.

A injeção de adrenalina reduz acentuadamente o fluxo sanguíneo cutâneo, pela constrição de vasos pré-capilares e pequenas vênulas. A vasoconstrição cutânea é responsável pela marcante diminuição no fluxo sanguíneo das mãos e pés. O fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos encontra-se aumentado, utilizando-se doses terapêuticas em humanos. Isto é devido, em parte, a uma poderosa ação vasodilatadora mediada por receptores β_2 , que é apenas parcialmente contrabalançada por uma ação vasoconstrictora nos receptores α que também estão presentes no leito vascular. O efeito

da adrenalina na circulação cerebral está relacionado à pressão arterial sistêmica. Em doses terapêuticas habituais, a droga não apresenta efeitos vasoconstrictores nas arteríolas cerebrais; o fluxo sanguíneo cerebral aumenta e a resistência vascular cerebral não se modifica. É vantajoso, fisiologicamente, que a circulação cerebral não se contraia com o estresse. De fato, os mecanismos auto-reguladores tendem a limitar o aumento no fluxo cerebral ocasionado pelo aumento da PA (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996).

O fluxo coronariano é aumentado pela adrenalina ou pela estimulação simpática cardíaca. O aumento do fluxo ocorre mesmo com doses que não aumentam a PA e resulta de dois fatores. O primeiro é o aumento relativo da duração da diástole em frequências cardíacas mais altas. O segundo fator é o efeito metabólico dilatador que resulta do aumento da força de contração e do consumo de oxigênio miocárdico, devido ao efeito direto da adrenalina nos miócitos cardíacos. Evidentemente, doses maiores de adrenalina, elevando a pressão aórtica, aumentam ainda mais o fluxo coronariano (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996).

Uma outra catecolamina com efeitos alfa-adrenérgicos potentes, a noradrenalina (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996), foi pouco estudada em décadas passadas para uso na RCR (ROTHWELL-JACKSON, 1968; LIVESAY *et al.*, 1978; SMETANA *et al.*, 1981). Recentemente, sua utilidade foi novamente colocada à prova em práticas experimentais e clínicas, mas, ainda, os resultados são controversos (LINDNER & AHNEFELD, 1989; ROBINSON *et al.*, 1989; HOEKSTRA *et al.*, 1990; LINDNER *et al.*,

1990; LINDNER *et al.*, 1991b; CALLAHAN *et al.*, 1992; ARAUJO,1993; BLESKE & BILLI, 1994; ARAUJO, 1996).

A noradrenalina é um mediador químico liberado pelas terminações nervosas adrenérgicas pós-ganglionares de mamíferos. Esta difere da adrenalina apenas pela ausência de substituição metil no grupo amino. A NOR representa 10 a 20% do conteúdo normal de catecolaminas da medula adrenal .

As ações farmacológicas da NOR e ADR têm sido extensivamente comparadas "in vivo" e "in vitro". Ambas são agonistas diretos nas células efetoras e suas ações diferem principalmente quanto à proporção dos seus efeitos na estimulação de receptores α e β_2 . Elas são aproximadamente equipotentes em estimular os receptores β_1 . A NOR é um potente agonista nos receptores α e tem ações relativamente pequenas nos receptores β_2 ; contudo, ela é um pouco menos potente que a ADR nos receptores α de muitos órgãos (HOFFMAN & LEFKOWITZ,1996).

Os efeitos cardiovasculares de uma infusão endovenosa de 10 μ g de NOR por minuto, em seres humanos, desencadeiam um aumento da pressão arterial sistólica, diastólica e pressão de pulso. O débito cardíaco não se modifica, ou apresenta tendência à queda, com aumento da resistência periférica total. A atividade reflexa vagal compensatória diminui a frequência cardíaca, sobrepujando uma ação cardioaceleradora direta, e o volume sistólico aumenta.

A resistência vascular periférica aumenta em muitos leitos vasculares, com redução do fluxo sanguíneo para os rins, fígado e o músculo esquelético. Uma

vasoconstrição acentuada contribui para o aumento da resistência periférica total. A taxa de filtração glomerular é mantida, a menos que a queda no fluxo sanguíneo renal seja muito acentuada.

A NOR contrai os vasos mesentéricos e reduz o fluxo sanguíneo esplâncnico e hepático. O fluxo coronariano aumenta substancialmente, provavelmente devido tanto à vasodilatação coronariana indireta, quanto à elevação da pressão arterial. Ao contrário da adrenalina, pequenas doses de NOR não causam vasodilatação ou queda na pressão arterial, uma vez que os vasos sanguíneos da musculatura esquelética contraem-se ao invés de dilatarem (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996).

A perspectiva do potencial benefício do uso de vasopressores não-adrenérgicos na RCR-TF teve seu início em 1986, junto ao Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da FCM/UNICAMP, com estudos em cães, tendo a finalidade de verificar a eficácia de um vasopressor não-adrenérgico, a angiotensina-II, peptídeo vasoativo com potentes atividades vasoconstritoras arteriais (BRAUN-MENENDEZ *et al.*, 1940; PAGE & HELMER, 1940; JACKSON & GARRISON, 1996), em aumentar a PPCor e, consequentemente, a RCE, na RCR-TF.

Os resultados obtidos foram bastante animadores, tanto no que se refere à sua eficácia em aumentar a PPCor de forma bastante significativa, como em restaurar a circulação espontânea, tanto na RCR-TF da PCR por dissociação eletromecânica (ARAUJO *et al.*, 1990; ARAUJO, 1993) como na PCR por fibrilação ventricular (ARAUJO, ARAUJO, TERZI, 1991a; ARAUJO, 1992b). Tendo sido parcialmente

divulgados no Brasil (ARAUJO, ARAUJO; TERZI, 1991a; ARAUJO, 1992b; ARAUJO, 1993; ARAUJO, 1996) e no exterior (ARAUJO, *et al.*, 1987, ARAUJO *et al.*, 1989, ARAUJO *et al.*, 1990; ARAUJO *et al.*, 1991b; ARAUJO *et al.*, 1992), estes trabalhos despertaram interesse de outros pesquisadores. LINDNER *et al.* (1993a), na Alemanha, comprovaram também a eficácia da angiotensina II, utilizando um modelo suíno de RCR - a tórax aberto. Também, LITTLE *et al.* (1993) e LITTLE & BROWN (1993), em trabalhos realizados nos Estados Unidos, demonstraram a eficácia da AII, em estudo comparativo de diferentes doses deste vasopressor, sobre as pressões diastólica aórtica e pressão de perfusão coronariana e o efeito sobre o fluxo sanguíneo miocárdico, em modelo suíno de PCR fibrilatória prolongada e RCR-TF.

Uma substância pressora, contida em extratos salinos de rim crú, foi descoberta por TIEGERSTEDT e BERGMAN em 1898, à qual denominaram renina. GOLDBLATT e colaboradores em 1934, demonstraram que era possível produzir hipertensão persistente, em cães, pela constrição das artérias renais. Decorridos alguns anos, vários investigadores detectaram uma atividade pressora no sangue venoso renal, após constrição arterial do rim, e atribuíram este efeito à renina (JACKSON & GARRISON, 1996).

No ano de 1940, BRAUN-MENENDEZ e colaboradores, na Argentina, e PAGE & HELMER, nos Estados Unidos, relataram, independentemente, que a renina era uma enzima que agia num substrato proteico plasmático, catalisando a formação de um agente vasopressor, um peptídeo que foi denominado HIPERTENSINA pelo primeiro

grupo e ANGIOTONINA pelo segundo. Estes dois termos persistiram por quase 20 anos, até que se propôs um nome simplificado, num acordo (BRAUN-MENENDEZ & PAGE, 1958), em que denominaram de ANGIOTENSINA o agente pressor e de ANGIOTENSINOGENO o substrato plasmático. Na circulação, a renina transforma o angiotensinogênio de origem hepática em angiotensina I, decapeptídeo de ação limitada, que em seguida sofre uma clivagem enzimática promovida pela enzima conversora da angiotensina, transformando-se em angiotensina II, um octapeptídeo, na circulação pulmonar (JACKSON & GARRISON, 1996).

Estudos farmacológicos intensivos conduzidos pelo grupo de Cleveland (BUMPUS, SCHWARZ, PAGE, 1957; Mc CUBBIN *et al.*, 1957; PAGE *et al.*, 1957) e por grupos suíços (MEIER *et al.*, 1957; RITTEL *et al.*, 1957) possibilitaram a síntese da angiotensina II em 1957, simultaneamente por SCHWIZER *et al.* e BUMPUS *et al.*, e a constatação da igualdade de atividade biológica entre a forma sintética e a angiotensina natural do plasma. A forma sintética da angiotensina II como produto comercial (HYPERTENSIN)^R surgiu no final da década de 50, tornando possíveis estudos experimentais e clínicos mais extensos nos anos subsequentes (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 pressora da AII sobre o sistema circulatório abrange uma variedade de efeitos, dentre os quais estão presentes a estimulação da musculatura lisa

vascular e cardíaca, facilitação da transmissão simpática na periferia e a estimulação simpática central.

De forma sucinta, apresentamos a seguir os principais efeitos da AII sobre o sistema cardiovascular.

1. Vasos sanguíneos. A AII age por via direta e indireta sobre os vasos sanguíneos, aumentando a resistência vascular periférica. A vasoconstrição direta é resultante da constrição das arteríolas pré-capilares e, em menor extensão, das vênulas pós-capilares, por ativação dos receptores AT1 localizados nas células do músculo liso vascular. Ao longo da circulação, a AII tem efeitos diferentes sobre o tônus dos leitos vasculares. A vasoconstrição direta é mais forte nos rins e um pouco menor no leito vascular esplâncnico; o fluxo sanguíneo nestas regiões cai rapidamente quando a AII é infundida. O aumento da pressão venosa central, quando ocorre, é muito discreto. Pode ocorrer diminuição do fluxo sanguíneo coronário e cerebral com altas concentrações de AII circulante (DE BONO *et al.*, 1963).

Por via indireta, a AII contribui para o aumento da resistência periférica total por quatro diferentes mecanismos: 1) facilitando a neurotransmissão periférica pelo aumento da liberação de noradrenalina e por inibição da sua recaptação nos terminais nervosos simpáticos; 2) aumentando a sensibilidade de resposta vascular à NOR 3) aumentando a descarga simpática central e 4) estimulando a liberação de catecolaminas da medula adrenal (JACKSON & GARRISON, 1996).

2. Efeitos no SNC: pequenas doses de AII infundidas nas artérias vertebrais causam um aumento da pressão arterial. Este efeito é mediado através de um aumento na descarga simpática, decorrente da ação do peptídeo nos núcleos circumventriculares que não estão protegidos pela barreira hemato-encefálica (área postrema, órgão subfornice e "organum vasculosum" da lâmina terminal). Também a angiotensina II circulante atenua as reduções na descarga simpática mediadas por barorreceptores, contribuindo assim para o aumento da pressão arterial. O SNC é afetado tanto pela AII circulante, quanto pela AII formada dentro do cérebro (SAAVEDRA, 1992; BUNEMANN *et al.*, 1993). O cérebro contém todos os componentes do sistema renina-angiotensina. Ademais, estudos de imunorreatividade sugerem que, em vários locais do SNC, a AII parece atuar como neurotransmissor ou neuromodulador. Somado aos seus efeitos em aumentar o tônus simpático, a AII causa também um efeito dipsogênico mediado centralmente (FITZSIMONS, 1980) e aumenta a liberação de vasopressina pela neurohipófise (GANONG, 1984).

A AII estimula a liberação de catecolaminas pela medula adrenal, despolarizando as células cromafins (JACKSON & GARRISON, 1996).

Outro vasopressor não-adrenérgico, a vasopressina (AVP), também tem sido estudada em modelo suíno de PCR fibrilatória com RCR a tórax aberto (RCR-TA) (LINDNER *et al.*, 1993b) e a tórax fechado (LINDNER *et al.*, 1995b), comparando-a com a adrenalina. Os autores observaram que a vasopressina melhorou o fluxo sanguíneo para

os órgãos vitais e, na dose 0,8U/kg de peso, foi tão ou mais eficaz que a adrenalina (nas doses de 0,045mg/kg de peso na RCR-TA e 0,2mg/kg na RCR-TF), nos animais estudados.

Seguiram-se a estes, outros estudos (STROHMENGER *et al.*, 1996a; STROHMENGER *et al.*, 1996b) para avaliar os efeitos da adrenalina e de doses graduadas de vasopressina sobre a frequência média da FV e o sucesso da desfibrilação, em modelo suíno de RCR. Os autores concluíram que a vasopressina aumentou a frequência média da FV mais que a adrenalina e melhorou a chance de sucesso da desfibrilação, sugerindo que intervenções como um tratamento com um vasopressor que aumente a frequência média da FV, melhorariam a chance de sucesso da desfibrilação.

Recentemente, vários trabalhos (ARAUJO, 1992b; ARAUJO, 1993; LINDNER *et al.*, 1993a; LITTLE & BROWN, 1993; LITTLE *et al.*, 1993; LINDNER *et al.*, 1993b; LINDNER *et al.*, 1995b; STROHMENGER *et al.*, 1996a; STROHMENGER *et al.*, 1996b; ARAUJO, 1996; LINDNER *et al.*, 1996) têm investigado a eficácia de drogas não-adrenérgicas em comparação com as adrenérgicas na RCR, sempre considerando que a elevação da PPCor é de vital importância para a RCE durante a RCR. Num estudo comparativo sobre os efeitos da adrenalina (droga alfa-adrenérgica padrão para uso na RCR), da NOR (droga alfa-adrenérgica alternativa) e da AII (droga vasopressora não-adrenérgica), em modelo canino de RCR da FV prolongada, a AII (100µg/kg) e a NOR (200µg/kg) mostraram-se significativamente eficazes em aumentar a PPCor e as taxas de RCE, enquanto a adrenalina (200µg/kg) não se mostrou superior ao placebo (ARAUJO, 1996).

Em trabalhos preliminares bem recentes realizados em humanos, LINDNER *et al.* demonstraram a eficácia da vasopressina (40U) em restabelecer a circulação espontânea durante os esforços de RCR (LINDNER *et al.*, 1996; LINDNER *et al.*, 1997). Muito embora as casuísticas destes trabalhos sejam pequenas, os resultados foram bastante animadores, sendo sugerido pelos autores a realização de um estudo multicêntrico comparativo entre a AVP e a ADR na RCR.

Embora haja inúmeros e extensos trabalhos experimentais estudando as drogas vasopressoras na RCR, a literatura é escassa ou omissa acerca da sua utilização em situações especiais de parada cardíaca, como nos casos de pacientes com lesão neurológicas graves, a exemplo do traumatismo raquimedular alto (DRO *et al.*, 1982; PIEPMEIER *et al.*, 1985; LEHMANN *et al.*, 1987; MENEZES, 1993; COLACHIS III & CLINCHOT, 1997; SPECIAL RESUSCITATION SITUATIONS, 1997; UTIYAMA & BIROLINI, 1997). Mesmo a nível experimental, até onde é do nosso conhecimento, não há estudos de RCR nesta situação específica.

O trauma raquimedular é de incidência relativamente elevada no mundo moderno, e a parada cardíaca é sempre uma possibilidade nesta condição, especialmente na fase aguda, devido fundamentalmente aos graves distúrbios autonômicos e à hipoxemia decorrente de complicações respiratórias, que freqüentemente acompanham a lesão medular alta. Desta forma, o presente estudo experimental teve como objetivos: 1) avaliar os efeitos hemodinâmicos de duas drogas vasopressoras, a NOR (vasopressor adrenérgico) e a AII (vasopressor não-adrenérgico), administradas em cães intactos anestesiados e após a

desconexão do sistema nervoso simpático por lesão medular alta e, 2) avaliar os seus efeitos, em doses altas, na PPCor e na RCE, a curto prazo, durante a RCR-TF da FV prolongada (10min), induzida eletricamente, nos animais com lesão medular alta.

2. Objetivos

- Avaliar os efeitos hemodinâmicos das drogas vasopressoras (NOR e AlI), administradas em cães intactos anestesiados e após a desconexão cirúrgica do sistema nervoso simpático por lesão medular alta;
- Avaliar os efeitos destas drogas, em doses altas, na PPCor e na restauração da circulação espontânea, a curto prazo, durante a RCR da fibrilação ventricular prolongada, nos animais (cães) com lesão medular alta.

3. Materiais e Métodos

O presente estudo foi desenvolvido junto ao Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, no período de agosto de 1995 a janeiro de 1996.

3.1. População

Para testar a viabilidade do protocolo experimental, foi realizado um estudo-piloto, utilizando-se quatro animais.

A população final foi constituída por 20 cães mestiços de ambos os sexos, com peso variando de 5 a 15 kg.

Os animais foram distribuídos em dois grupos de dez animais cada, sendo: Grupo A - noradrenalina e Grupo B - angiotensina II.

A inclusão do primeiro cão selecionado, em um dos grupos, foi aleatória, determinada por sorteio. Os demais foram incluídos alternadamente em cada grupo, à medida em que foram sendo realizados os experimentos.

3.2. Preparação Animal

Os animais foram pesados e, em seguida, foram conduzidos à sala cirúrgica. Uma veia periférica foi puncionada em pata dianteira, para infusão de solução salina

fisiológica (5 a 10 ml/kg/h). Por esta via, induziu-se a anestesia com Inoval (2 ml) e tiopental sódico (5-10 mg/kg). Durante o transcorrer do experimento, pequenas doses adicionais de tiopental sódico foram administradas, conforme as necessidades apresentadas.

Os animais foram mantidos em posição supina, presos a uma mesa cirúrgica em forma de “V”, submetidos à intubação orotraqueal com uma cânula Rush dotada de “cuff” e mantidos em ventilação mecânica (Harvard-Pump Animal Ventilator), obedecendo aos seguintes parâmetros ventilatórios: volume corrente, 20 ml/kg; frequência respiratória, 15 movimentos/min; fração inspirada de oxigênio de 0,21 (ar ambiente). Agulhas metálicas foram posicionadas em regiões subcutâneas das quatro patas para obtenção do sinal eletrocardiográfico (ECG).

Após raspagem dos pêlos das regiões cervicais anterior e posterior, torácica anterior e femorais, e anti-sepsia com solução de álcool iodado, as veias jugulares externas direita e esquerda e a artéria femoral direita foram expostas e isoladas por dissecação cirúrgica. Pela veia jugular direita, um catéter plástico rígido de duplo lúmen, preenchido com solução salina fisiológica heparinizada (2U/ml), foi posicionado na veia cava superior, para mensuração da pressão venosa central (PAD) e infusão das drogas.

Para a indução da fibrilação ventricular, com corrente elétrica de baixa voltagem, um eletrodo de marcapasso bipolar (4F) foi introduzido pela veia jugular esquerda e posicionado na cavidade ventricular direita, sob orientação eletrocardiográfica. Pela artéria femoral direita, um catéter de polietileno rígido (5F), preenchido com solução

salina fisiológica heparinizada, foi posicionado na aorta torácica descendente para a mensuração da pressão aórtica (PAo).

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

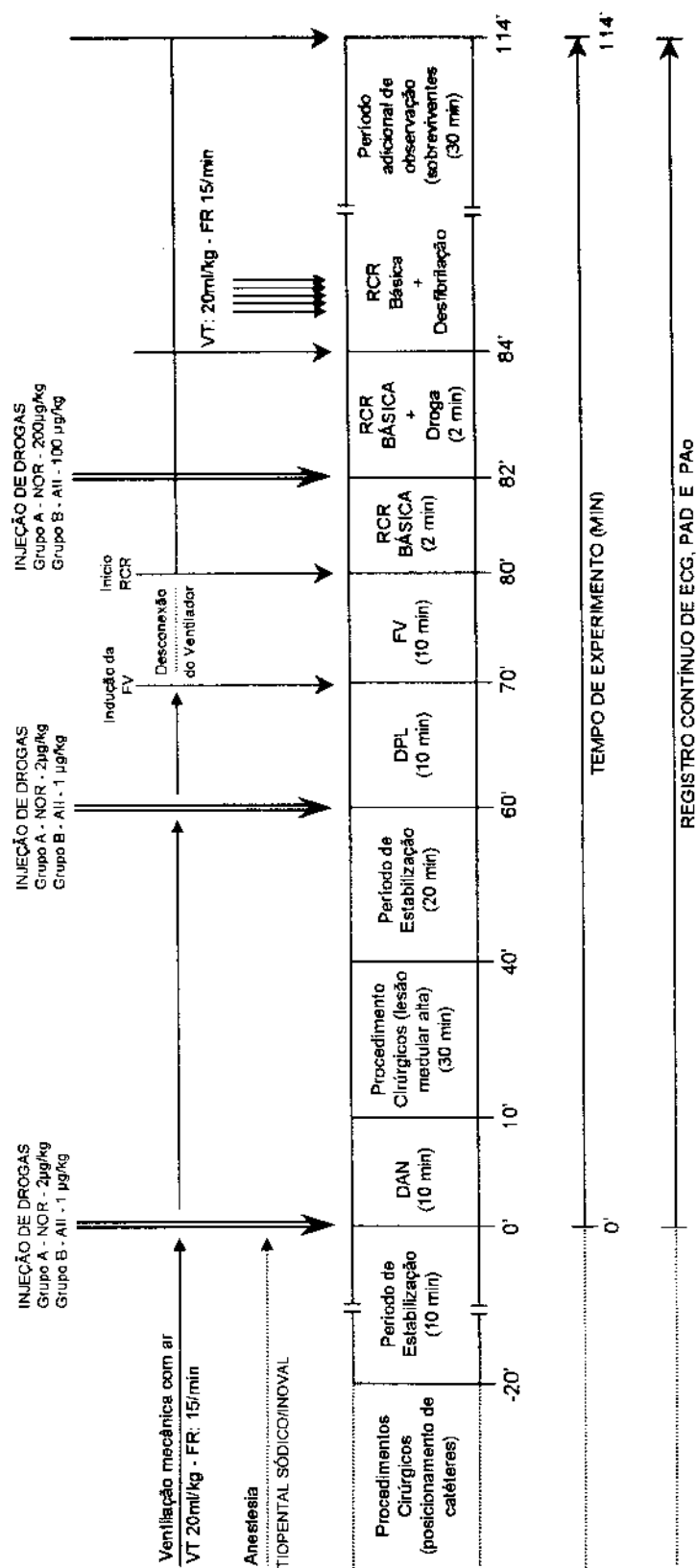


Figura 1 - Protocolo do Experimento

3.3. Estudo dos efeitos hemodinâmicos da NOR e AII no animal intacto anestesiado (fase I do experimento).

Após o término dos procedimentos cirúrgicos, com os animais em plano anestésico, aguardou-se um período de estabilização de 10 minutos (período-controle). Registro contínuo em papel calibrado das pressões aórtica e atrial direita e ECG (DII) foi mantido desde o início do experimento (Mingograf 804 - Siemens - Elema - Sweden). Findo este tempo, os animais, divididos aleatoriamente em dois grupos, receberam por infusão venosa central em “bolus”: Grupo A: noradrenalina, 2 µg/kg (diluída em 10 ml de solução salina fisiológica); Grupo B: angiotensina II, 1 µg/kg (diluída em 10 ml de solução salina fisiológica). Foram documentados os efeitos hemodinâmicos das drogas, minuto a minuto, durante os primeiros 10 min após as suas administrações.

Em seguida, iniciou-se a preparação do animal para os procedimentos cirúrgicos e a realização da lesão medular cervical alta, ao nível da transição bulbo-medular (região suboccipital).

3.4. Descrição da técnica cirúrgica da lesão medular cervical alta

O animal foi colocado em decúbito lateral, com flexão anterior máxima do pescoço. Após anti-sepsia com álcool iodado, foram colocados os campos cirúrgicos na

região cervical posterior, já devidamente tosada no início da preparação. Realizou-se uma incisão, à bisturi frio, linear mediana, da iminência occipital externa até o processo espinhoso de C₄, com a colocação do afastador autostático.

A musculatura posterior do pescoço foi divulsionada, orientando-se pela rafe mediana, até a visualização da escama occipital e arcos posteriores das duas primeiras vértebras cervicais. Retração lateral da musculatura com afastador autostático. Identificação da dura-mater e abertura transversal da mesma à bisturi frio. Identificação da porção superior da medula cervical a esse nível. Tripsia dessa estrutura nervosa com pinça Kelly longa, sob orientação visual direta, por mais ou menos 30 segundos. Hemostasia com tampão definitivo de gazes. Aproximação da musculatura com pontos separados. Sutura do couro com pontos separados.

3.5. Estudo dos efeitos hemodinâmicos da NOR e AII no animal anestesiado com lesão medular cervical alta (fase II do experimento).

Após o término dos procedimentos acima, colocou-se novamente o animal na posição supina. Aguardou-se um período de estabilização de 20 minutos, aumentando-se a reposição volêmica para cerca de 50 ml/kg/h com solução salina fisiológica. Decorrido este tempo, os animais, já divididos aleatoriamente em dois grupos iguais, receberam por infusão venosa central em “bolus”: Grupo A: noradrenalina, 2 µg/kg (diluída em 10 ml de

solução salina fisiológica) e, Grupo B: angiotensina II, 1 µg/kg (diluída em 10 ml de solução salina fisiológica).

Os efeitos hemodinâmicos das drogas foram registrados continuamente, minuto a minuto, durante os primeiros 10 minutos após suas administrações.

3.6. Parada cardiorrespiratória e ressuscitação do animal com lesão medular cervical alta (fase III do experimento).

Ao término da fase anterior do experimento, a fibrilação ventricular foi induzida, passando-se uma corrente alternada de curta duração (60Hz, 6V, 500mA) pelo eletrodo bipolar do marcapasso posicionado no ventrículo direito (VD). Os animais foram retirados da ventilação mecânica e permaneceram em fibrilação ventricular não-assistida por 10 minutos. Transcorrido este período, os animais foram recolocados em ventilação mecânica, mantendo-se os mesmos parâmetros do período-controle, e iniciaram-se as manobras básicas de ressuscitação cardiorrespiratória à tórax fechado (RCR-TF). Estas foram padronizadas em uma ventilação por pressão positiva, alternada com 5 (cinco) compressões torácicas externas, manuais (1 VPPI/ 5 CTE). A força das compressões torácicas foi aquela necessária e suficiente para gerar um pico de pressão sistólica aórtica entre 50 e 100 mmHg.

Dois minutos após o início dos procedimentos básicos de RCR, os animais receberam por infusão venosa central em “bolus”: Grupo A: noradrenalina, 200 µg/kg

(diluída em 10 ml de solução salina fisiológica) e, Grupo B: angiotensina II, 100 µg/kg (diluída em 10 ml de solução salina fisiológica). As manobras básicas de RCR foram mantidas e, no quarto minuto (correspondendo ao segundo minuto após as drogas), foram iniciadas as tentativas de desfibrilação elétrica transtorácica com choques sucessivos, em intervalos de 15 segundos. As tentativas de desfibrilação foram mantidas até o aparecimento de um ritmo eletrocardiográfico viável ou até que seis choques tivessem sido aplicados. Os dois primeiros choques foram de 5 Joules/kg e, os quatro últimos, quando necessários, de 10 Joules /kg.

Os animais foram considerados como não-reanimados (N-R) quando permaneceram em fibrilação ventricular após o 6º choque, ou quando houve o aparecimento de um ritmo eletrocardiográfico viável, porém sem flutuações significativas da pressão aórtica (atividade elétrica sem pulso - AESP).

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

Foram considerados efetivamente ressuscitados (R) aqueles animais que permaneceram vivos com pressão sistólica aórtica não-assistida maior que 60 mmHg até o final do experimento (30 min após o início da RCR).

Nos casos de fibrilação ventricular recorrente, após desfibrilação inicial efetiva, novos choques desfibrilatórios sequenciais foram aplicados juntamente com as manobras de RCR, porém não foram administradas drogas adicionais.

Ao término do experimento, todos os animais sobreviventes foram sacrificados e necropsiados, assim como os não sobreviventes, para a verificação das posições dos catéteres.

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

3.7. Análise Estatística

Para análise das variáveis, utilizaram-se os testes não paramétricos de Wilcoxon, o teste exato de Fisher e o teste T pareado e não pareado, sendo o nível de significância adotado de 5% ($p < 0,05$).

4. Resultados

4.1. Período controle inicial (C1)

Na tabela 1, são mostradas as características basais dos animais no período controle (C1). Os dois grupos foram comparáveis em relação as variáveis sexo (teste exato de Fisher, $p = NS$), peso, frequência cardíaca, pressões intravasculares [Ao sistólica, diastólica e média; atrial direita (AD) média e PPCor], não havendo diferenças estatisticamente significativas entre elas (teste t de Student).

TABELA 1 - Características basais ($M \pm DP$) no período controle (C1)

VARIÁVES	GRUPOS				P-VALUE
	A (NOR)		B (A II)		
	X	S (X)	X	S (X)	
PESO (kg)	10,25	(02,99)	10,47	(02,50)	0,8605
FC (bpm)	134,50	(49,47)	111,90	(30,12)	0,2331
PAo (S) mmHg	121,80	(21,84)	135,80	(23,73)	0,1867
PAo (D) mmHg	92,00	(20,31)	101,00	(23,46)	0,3712
PAo (M) mmHg	106,60	(20,05)	118,80	(22,57)	0,2175
PAD (M) mmHg	0,10	(0,60)	0,42	(1,08)	0,4248
PPCor mmHg	92,10	(20,43)	101,42	(23,26)	0,3537

4.2. Respostas às drogas no animal normal - DAN (fase I do experimento).

Na tabela 2, são mostrados os valores absolutos (média $\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos obtidos no controle inicial (C1) e nos tempos 1, 2, 3, 4, 6, 8, e 10 minutos após a administração das drogas nos animais intactos de ambos os grupos.

No grupo A (NOR), o padrão básico de resposta hemodinâmica observado foi de elevação de pressão arterial sistêmica, acompanhada de diminuição da frequência cardíaca, efeitos estes significativamente importantes até o 3º minuto, tendendo à normalização a partir deste tempo. Houve também um ligeiro aumento da PAD média, acompanhando o comportamento observado na pressão arterial sistêmica (tabela 2).

Para uma melhor apreciação das alterações hemodinâmicas induzidas pela injeção de NOR no animal intacto, os efeitos individualizados na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor são mostrados nas figuras 2, 3, 4 e 5 respectivamente. Os valores considerados estatisticamente significantes, quando comparados ao período controle (C1) dentro do mesmo grupo, encontram-se assinalados nos gráficos.

TABELA 2 - Distribuição das médias e DP dos parâmetros hemodinâmicos observados antes (C1) e nos 10 primeiros minutos após a administração das drogas, nos animais normais (DAN).

TEMPOS	CONTROLE C1		DAN 1'		DAN 2'		DAN 3'		DAN 4'		DAN 6'		DAN 8'		DAN 10'		
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
PARÂMETROS	FC (bpm)		134,50 (49,47)	111,90 (30,12)	92,90 (44,80)	108,90 (18,97)	101,10 (47,72)	111,80 (15,49)	111,90 (54,11)	122,80 (21,99)	122,10 (57,73)	123,00 (22,00)	124,90 (48,91)	127,90 (25,21)	127,30 (46,89)	132,60 (24,23)	133,20 (13,80)
	PAo (S) mmHg		121,80 (21,84)	135,80 (23,73)	175,20 (22,98)	223,20 (52,45)	156,00 (24,16)	215,20 (47,09)	148,00 (24,62)	179,60 (50,22)	137,60 (21,70)	172,00 (35,96)	133,60 (21,86)	153,80 (20,92)	130,00 (20,26)	146,20 (18,24)	140,80 (20,33)
	PAo (D) MmHg		92,00 (20,31)	101,00 (23,46)	116,40 (15,37)	151,80 (35,89)	107,60 (17,93)	146,60 (24,11)	103,80 (21,25)	133,20 (22,01)	97,60 (20,67)	124,00 (18,57)	97,20 (19,62)	113,80 (17,97)	94,40 (19,43)	110,60 (17,96)	105,70 (21,83)
	PAo (M) mmHg		106,60 (20,05)	118,80 (22,57)	140,20 (17,37)	177,80 (33,05)	129,20 (20,55)	172,00 (30,75)	121,20 (21,83)	154,20 (28,51)	116,80 (20,09)	144,60 (24,24)	114,20 (19,96)	131,00 (19,21)	100,20 (19,89)	115,20 (24,20)	124,40 (20,25)
	PAD (M) MmHg		-0,10 (0,60)	-0,42 (1,08)	2,20 (1,86)	1,40 (0,88)	1,40 (1,45)	1,72 (1,65)	0,80 (1,24)	0,90 (1,39)	0,20 (0,87)	0,48 (1,24)	0,08 (0,72)	0,02 (0,97)	-0,12 (0,71)	0,04 (0,94)	-0,08 (0,95)
PPCor mmHg		92,10 (20,43)	101,42 (23,26)	114,20 (16,44)	150,40 (25,21)	106,20 (18,65)	144,88 (23,30)	103,00 (21,63)	132,30 (21,21)	97,40 (21,17)	123,52 (17,72)	97,12 (19,83)	113,78 (17,66)	94,52 (19,74)	110,56 (17,96)	105,78 (21,61)	

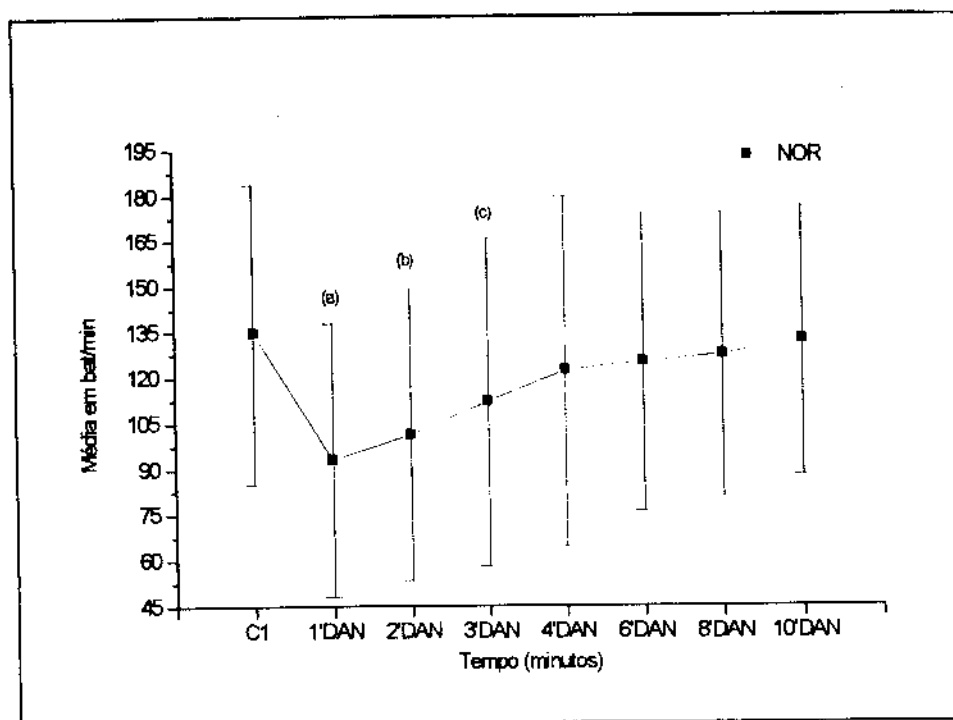


Figura 2 - Evolução da FC nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR no animal normais (DAN). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

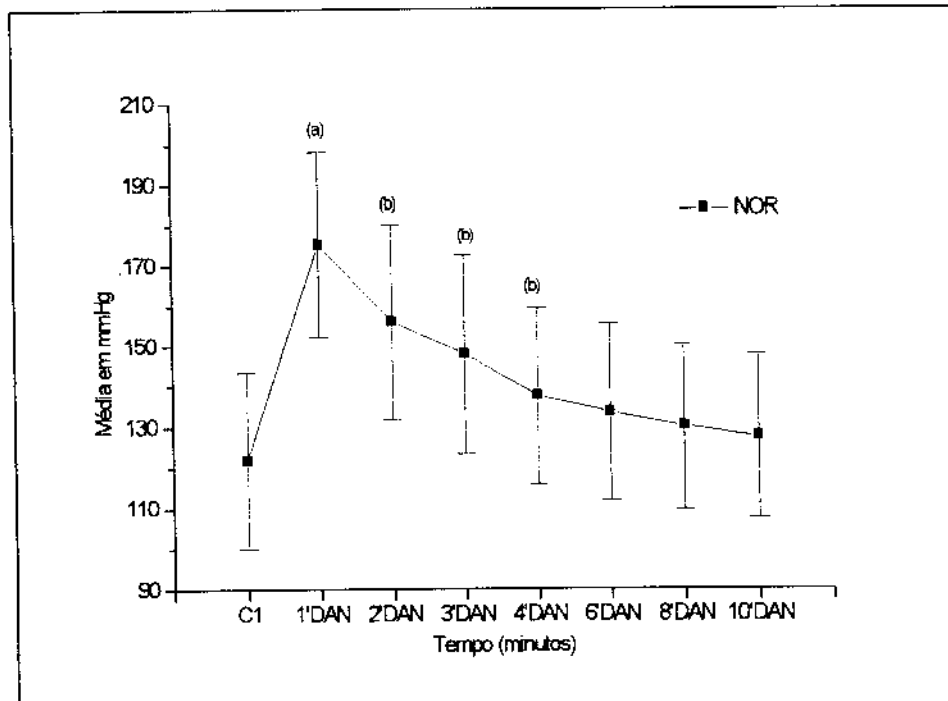


Figura 3 - Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais normais (DAN). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$.

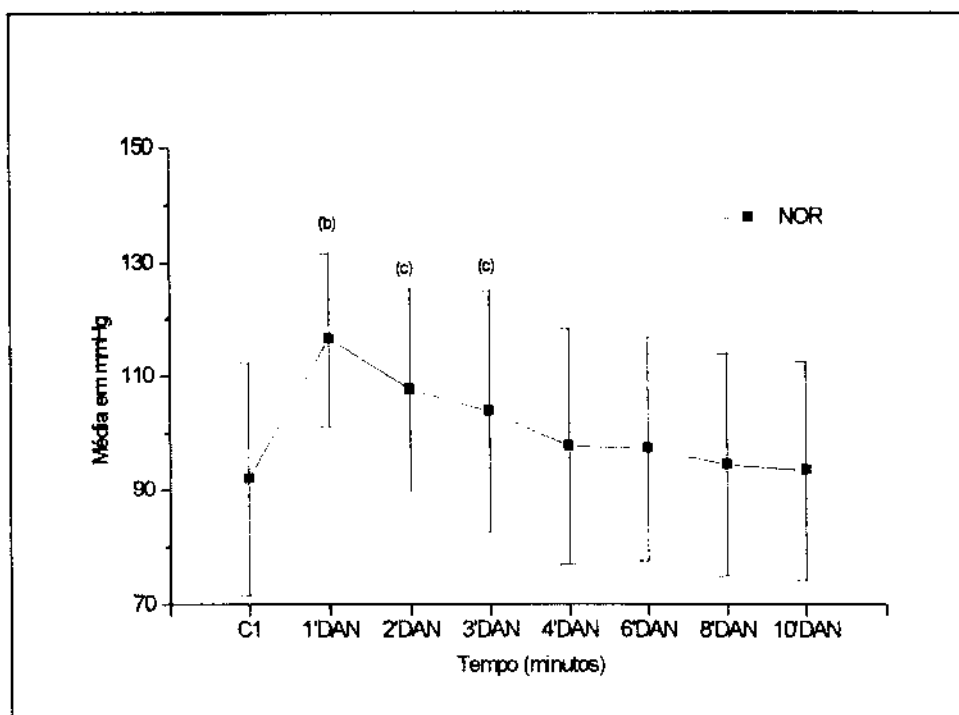


Figura 4 - Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais normais (DAN). (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

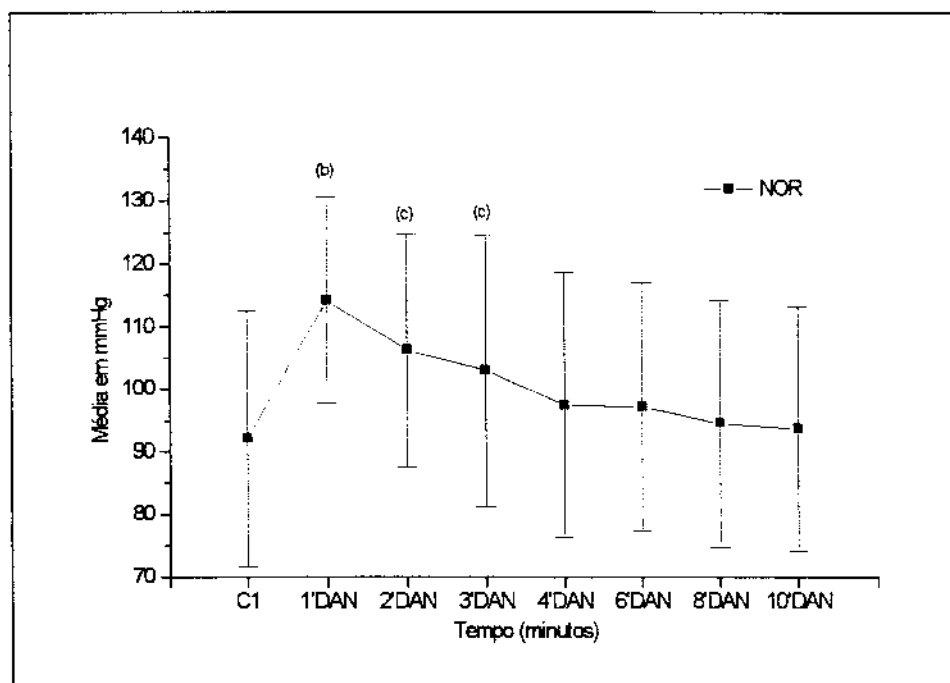


Figura 5 – Evolução da PPCor nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais normais (DAN). (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

No grupo B (AII), o padrão básico de resposta hemodinâmica observado foi também de elevação pressória arterial sistêmica, porém sem efeitos bradicardizantes significativos, observando-se, ao contrário da NOR, uma ligeira tendência a aumento da FC (porém sem valores estatisticamente significantes em relação ao correspondente controle). Os efeitos pressóricos arteriais da AII, na dose utilizada, mostraram-se mais intensos e ligeiramente mais duradouros que os da NOR, com tendência à normalização a partir do 4º minuto. O comportamento da PAD média seguiu o padrão de resposta pressórica arterial sistêmica, também neste grupo (tabela 2).

Para uma melhor apreciação das alterações hemodinâmicas induzidas pela injeção de AII no animal intacto, os efeitos individualizados na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor são mostrados nas figuras 6, 7, 8, e 9, respectivamente. Os valores considerados estatisticamente diferentes, quando comparados ao período-controle (C1) dentro do mesmo grupo, encontram-se assinalados nos gráficos.

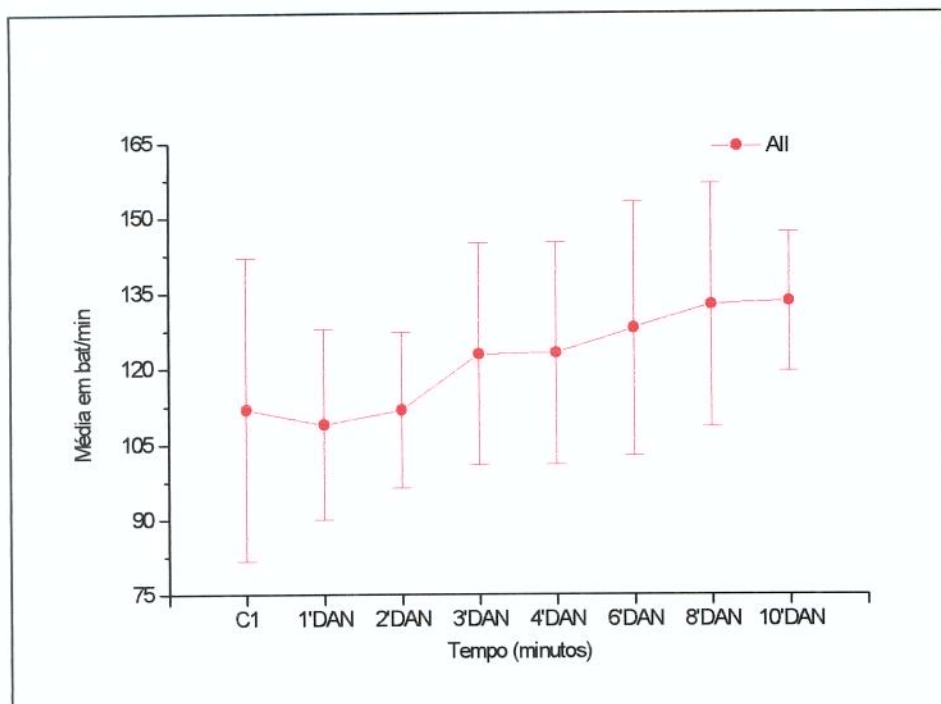


Figura 6 – Evolução da FC nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais normais (DAN). (p=NS).

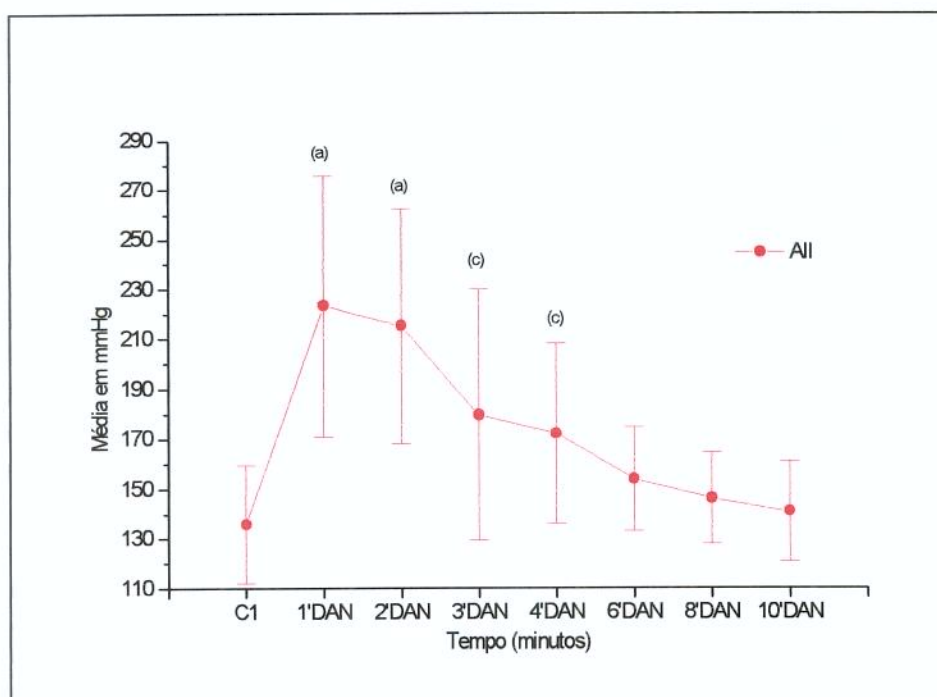


Figura 7 – Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais normais (DAN). (a)= $p < 0,001$; (c)= $p < 0,05$.

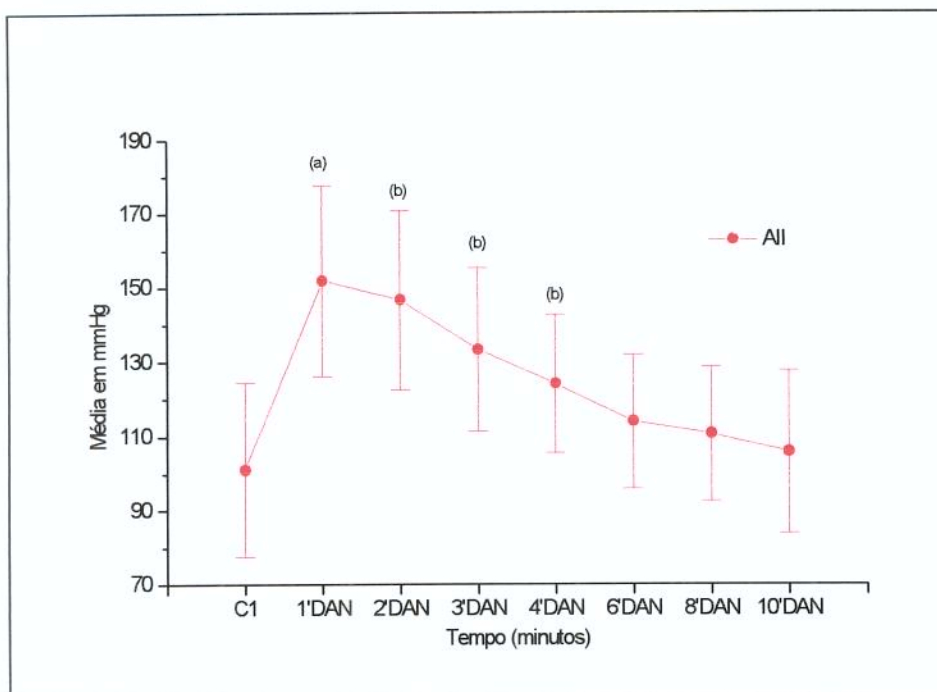


Figura 8 - Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais normais (DAN). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$.

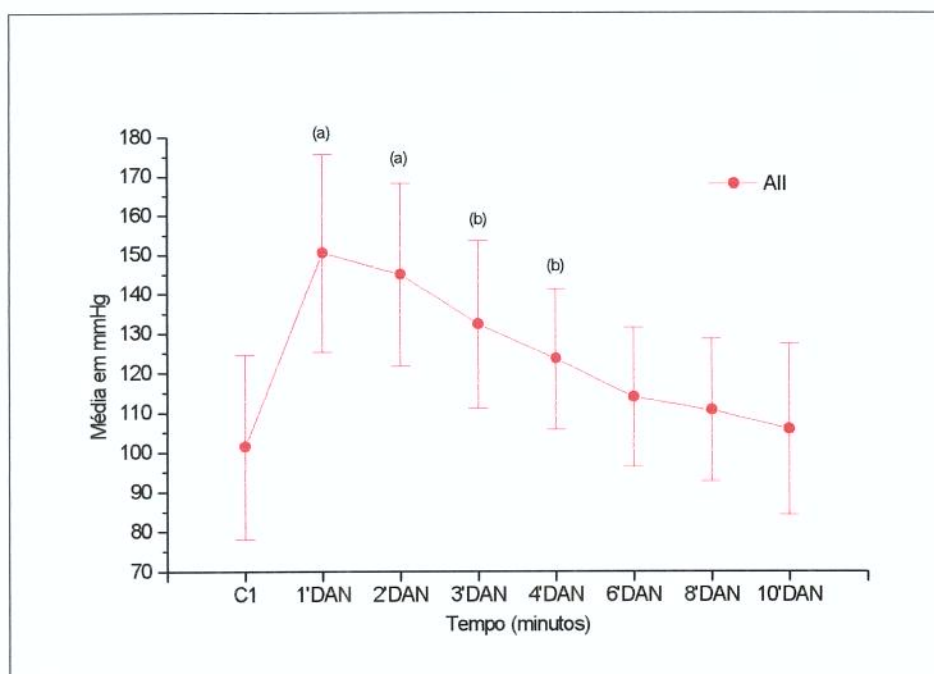


Figura 9 – Evolução da PPCor nos tempos: controle inicial (C1) e nos minutos subsequentes após a administração da All nos animais normais (DAN). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$.

Na tabela 3, são mostradas as variações percentuais (média $\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos, em relação aos valores do período controle (C1), e nos minutos subsequentes à administração das drogas nos animais intactos de ambos os grupos. Quando comparados entre si, observamos que a NOR apresenta efeitos bradicardizantes significativos em relação à AII até o 3º minuto após a sua administração. Em relação aos efeitos na PAo sistólica, a AII induziu um aumento inicial mais significativo que a NOR, efeitos estes evidentes nos primeiros dois minutos após a sua administração. Com relação à PAo diastólica e à PPCor, o aumento induzido nas mesmas pela AII foi também mais significativo e mais duradouro que o da NOR, estando presente ainda no 4º minuto após a sua injeção.

Para uma melhor apreciação das alterações hemodinâmicas, em termos de variações percentuais em relação ao período-controle (C1), induzidas pela NOR e AII no animal intacto (DAN), os efeitos individualizados na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor são mostrados nas figuras 10, 11, 12 e 13. Os valores considerados estatisticamente diferentes, comparando-se os grupos (NOR vs AII), encontram-se assinalados nos gráficos.

TABELA 3 - Variações percentuais [Média $\pm$ (DP)] dos parâmetros hemodinâmicos quando comparados aos valores do período-controle (C1), nos primeiros 10 minutos após administração das drogas nos animais normais (DAN).

TEMPOS	1'		2'		3'		4'		6'		8'		10'	
	GRUPOS													
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
$\Delta \%FC$	-31,12 (16,84)	3,91 (33,35)	-26,37 (12,40)	8,47 (39,41)	-19,44 (14,10)	18,18 (39,96)	-12,13 (14,01)	19,26 (35,56)	-7,49 (11,12)	19,25 (29,02)	-4,67 (10,38)	23,68 (28,70)	1,61 (24,23)	27,26 (38,39)
$\Delta \%PAo(S)$	46,10 (22,51)	65,00 (30,13)	30,00 (20,85)	60,00 (29,91)	23,04 (20,56)	33,60 (35,71)	13,80 (12,60)	28,71 (27,43)	10,27 (10,47)	15,00 (16,08)	7,32 (9,43)	9,00 (11,23)	5,35 (9,50)	4,50 (9,17)
$\Delta \%PAo (D)$	31,90 (33,90)	53,79 (22,11)	19,90 (21,23)	47,90 (20,64)	14,23 (17,63)	35,81 (24,51)	5,70 (9,60)	26,40 (21,01)	6,20 (11,00)	15,29 (15,49)	3,13 (9,60)	11,55 (11,56)	2,10 (9,60)	5,42 (11,13)
$\Delta \%PAo (M)$	34,40 (23,10)	50,74 (18,49)	22,70 (19,90)	45,99 (17,30)	14,70 (16,30)	31,56 (21,47)	10,00 (9,70)	23,54 (18,71)	7,61 (9,54)	11,61 (12,41)	3,70 (7,50)	7,40 (9,69)	3,43 (7,93)	5,33 (8,89)
$\Delta \%PPcor$	29,00 (32,60)	52,97 (22,98)	17,98 (19,90)	46,35 (21,47)	13,02 (17,00)	34,61 (24,26)	6,05 (10,70)	25,41 (20,72)	5,92 (10,88)	14,68 (15,28)	3,14 (9,58)	10,88 (11,19)	2,19 (9,840)	5,06 (10,87)

PARÂMETROS

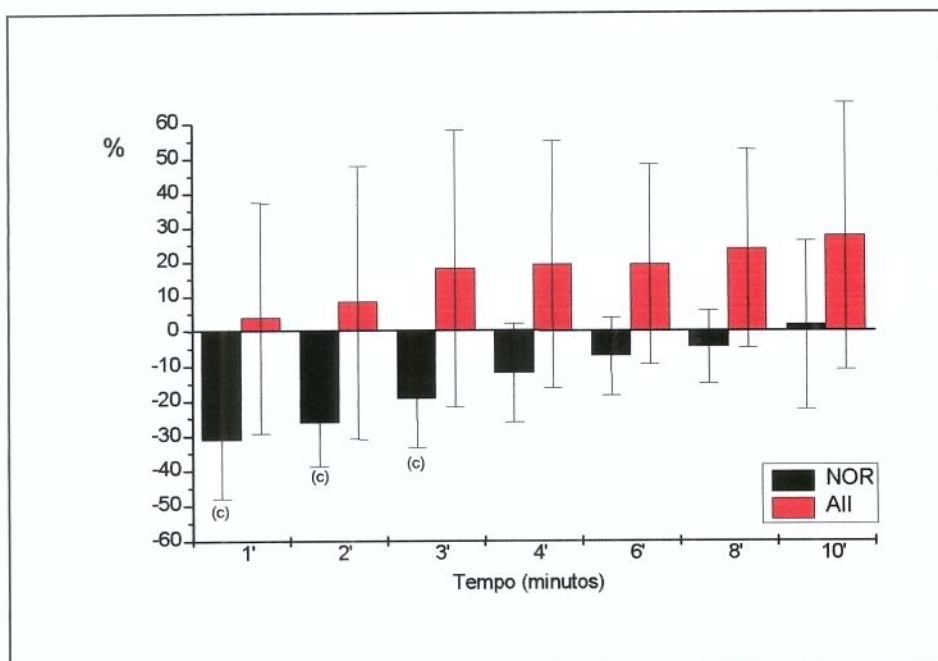


Figura 10 – Variações percentuais da FC em relação ao controle (C1), após a administração de NOR e All nos animais normais (DAN). (c)= $p < 0,05$.

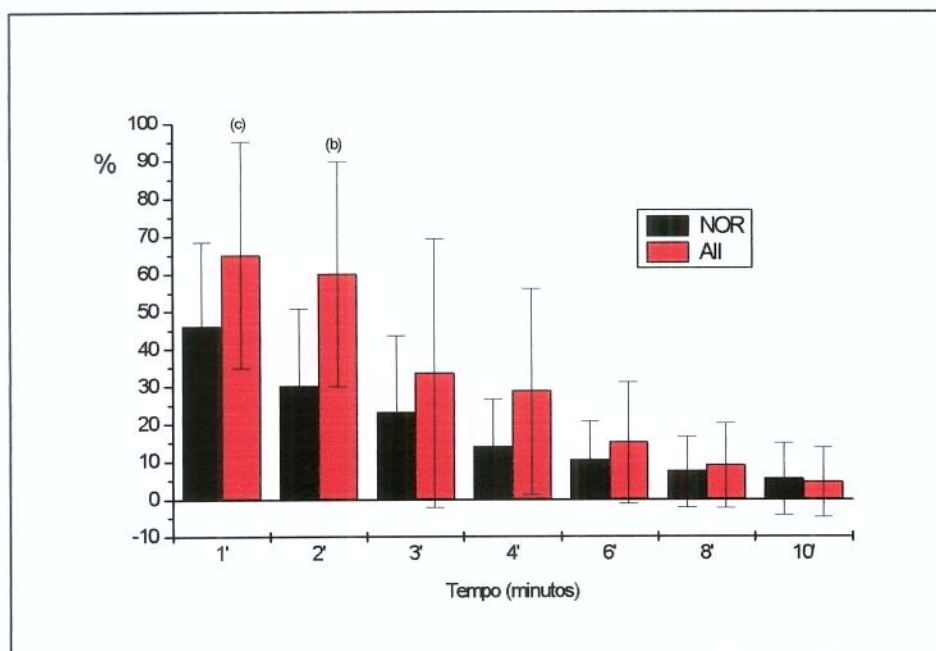


Figura 11 – Variações percentuais da PA (sistólica) em relação ao controle (C1), após administração de NOR e All nos animais normais (DAN). (b)= $p < 0,01$; (c)= $p < 0,05$.

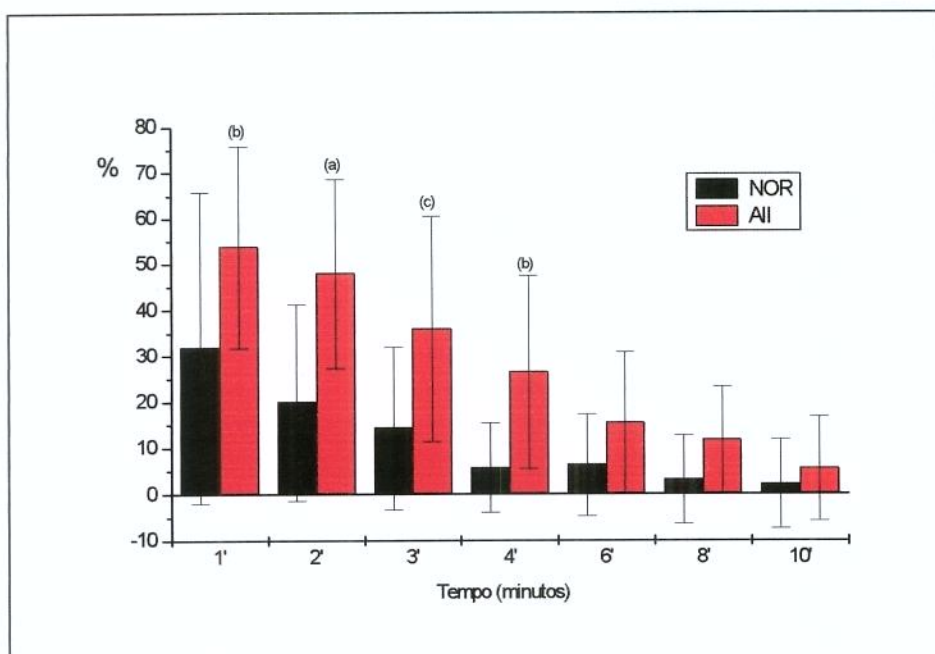


Figura 12 – Variações percentuais da PA (diastólica) em relação ao controle (C1), após a administração da NOR e AI nos animais normais (DAN). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

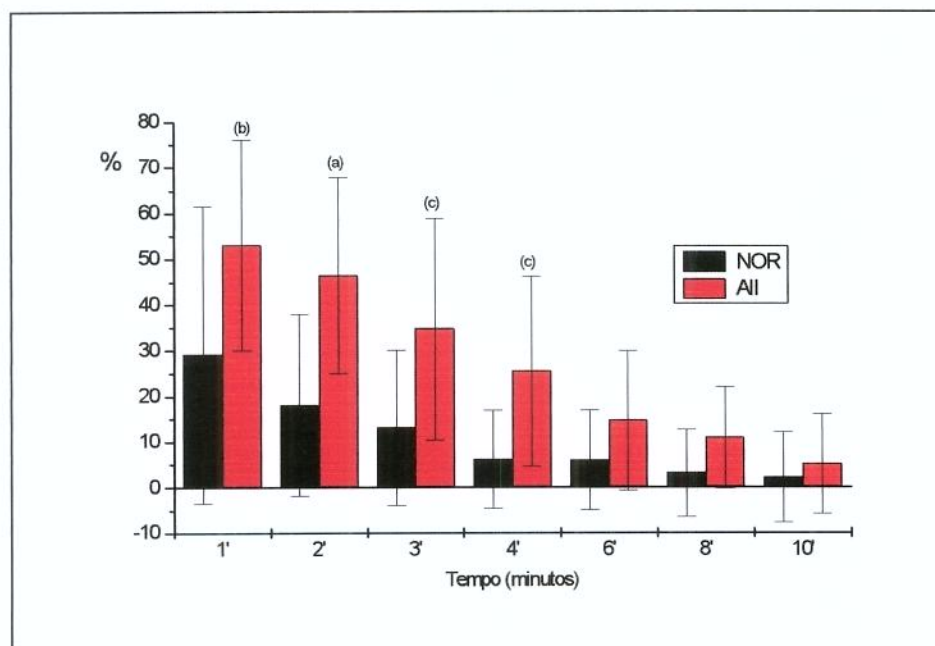


Figura 13 – Variações percentuais da PPCor em relação ao controle (C1), após a administração da NOR e AI nos animais normais (DAN). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

4.3. Alterações hemodinâmicas induzidas pela lesão medular (PL)

Na tabela 4, são mostrados os valores da FC, PAo (sistólica, diastólica e média), PAD média e PPCor observados nos períodos controle pré-lesão (C2) e nos minutos subseqüentes, após a efetivação da lesão medular em ambos os grupos.

Tabela 4 – Valores dos parâmetros hemodinâmicos observados após a lesão medular [média $\pm$ (DP)] nos grupos A e B.

TEMPOS		CONTROLE C2		PL 1'		PL 5'		PL 15'	
GRUPOS		A	B	A	B	A	B	A	B
PARÂMETROS	FC (bpm)	126,60 (38,28)	122,90 (25,39)	111,10 (31,12)	103,90 (46,48)	112,40 (23,84)	97,30 (30,80)	108,30 (25,82)	104,40 (16,89)
	PAo(S) (mmHg)	124,00 (16,57)	131,20 (20,53)	213,60 (49,76)	199,60 (41,27)	191,40 (33,18)	191,60 (57,49)	105,20 (30,23)	116,00 (31,48)
	PAo (D) (mmHg)	91,00 (18,38)	101,40 (23,24)	119,80 (27,25)	135,20 (31,54)	119,40 (23,49)	116,80 (37,97)	59,00 (22,09)	71,00 (25,05)
	PAo (M) (mmHg)	106,70 (16,73)	115,20 (24,20)	155,60 (28,07)	158,20 (35,80)	150,20 (28,88)	144,40 (43,56)	77,40 (26,70)	89,60 (29,46)
	PAD (M) (mmHg)	-0,18 (1,18)	-0,98 (0,78)	2,56 (2,06)	2,88 (3,19)	1,42 (2,30)	2,32 (3,15)	0,44 (1,23)	0,10 (1,22)
	PPcor (mmHg)	91,18 (17,97)	102,38 (23,10)	117,24 (27,69)	132,32 (32,37)	117,98 (24,09)	114,48 (37,39)	58,56 (22,14)	70,90 (24,85)

O padrão básico de comportamento hemodinâmico induzido pela lesão medular alta foi de elevação súbita e intensa da pressão arterial sistêmica, com efeitos mais pronunciados na PAo sistólica que na diastólica (aumento na pressão de pulso), acompanhado de queda da FC, semelhante ao observado após a administração de NOR no animal normal. No 15º minuto após a lesão medular (PL15'), já pôde ser evidenciada uma

importante diminuição da pressão arterial sistêmica em relação ao período controle pré-lesão (C2), especialmente da PAo diastólica e, conseqüentemente, da PPCor. A FC manteve-se, também, ligeiramente inferior ao período controle (tabela 4). Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas de comportamento hemodinâmico, quando os dois grupos foram comparados entre si, após a indução da lesão medular. Os efeitos hemodinâmicos observados na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor, após a lesão medular em ambos os grupos, podem ser apreciados em representações gráficas nas figuras 14, 15, 16 e 17, respectivamente.

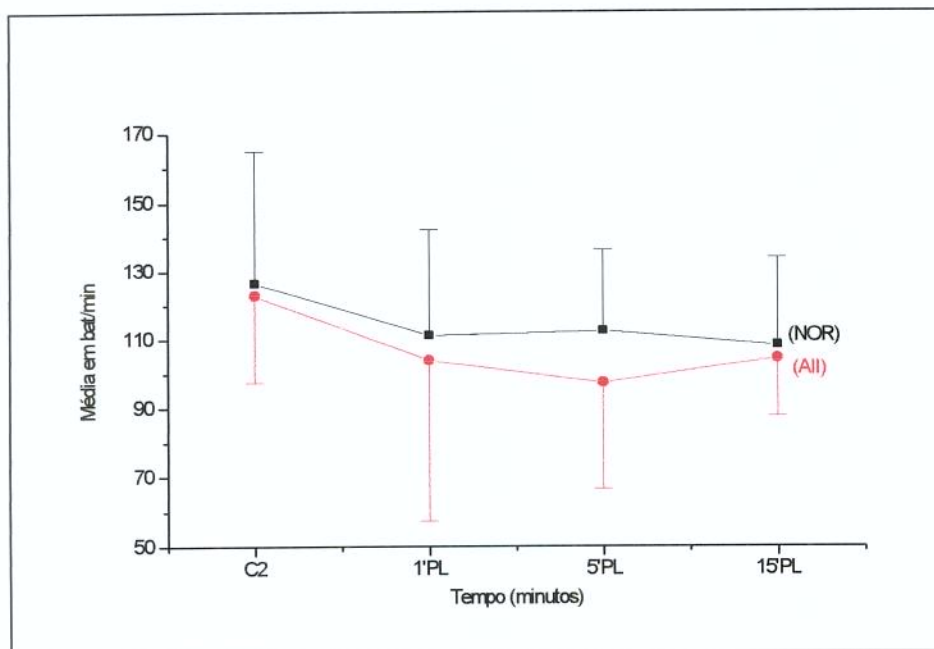


Figura 14 - Evolução da FC nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão) e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.

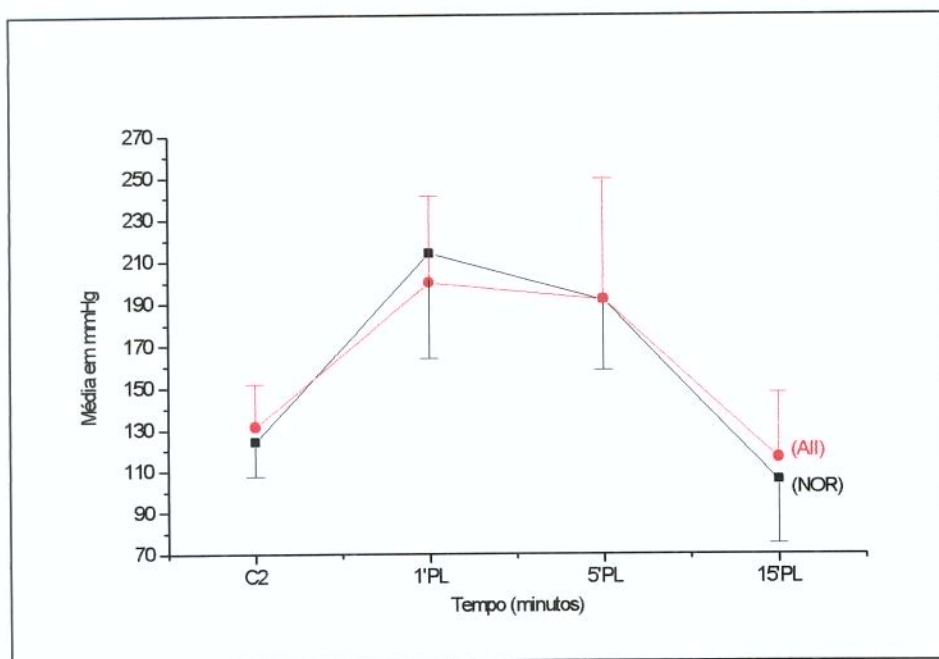


Figura 15 - Evolução da PA(sistólica) nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão)e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.

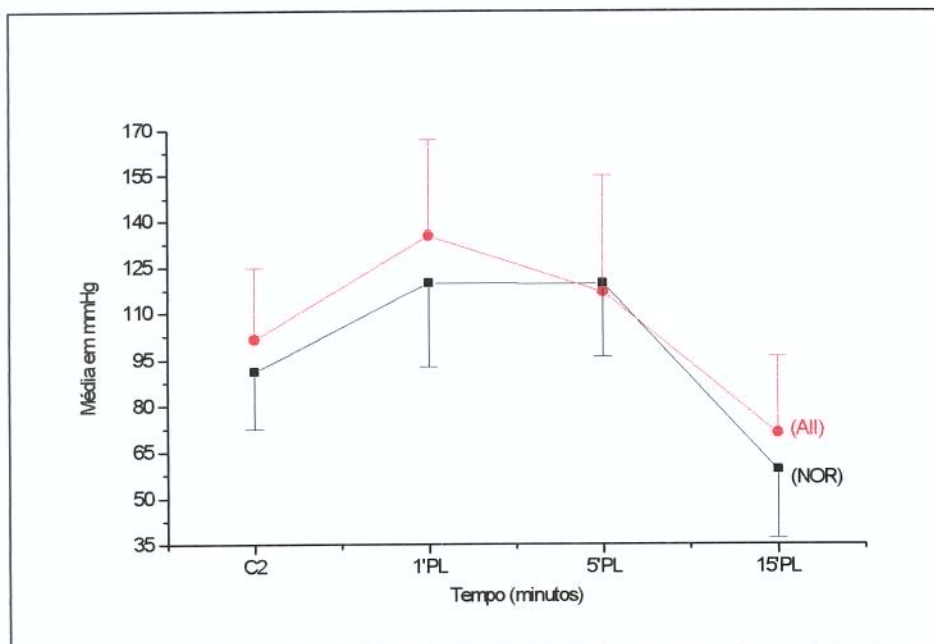


Figura. 16 - Evolução da PA(diastólica) nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão) e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.

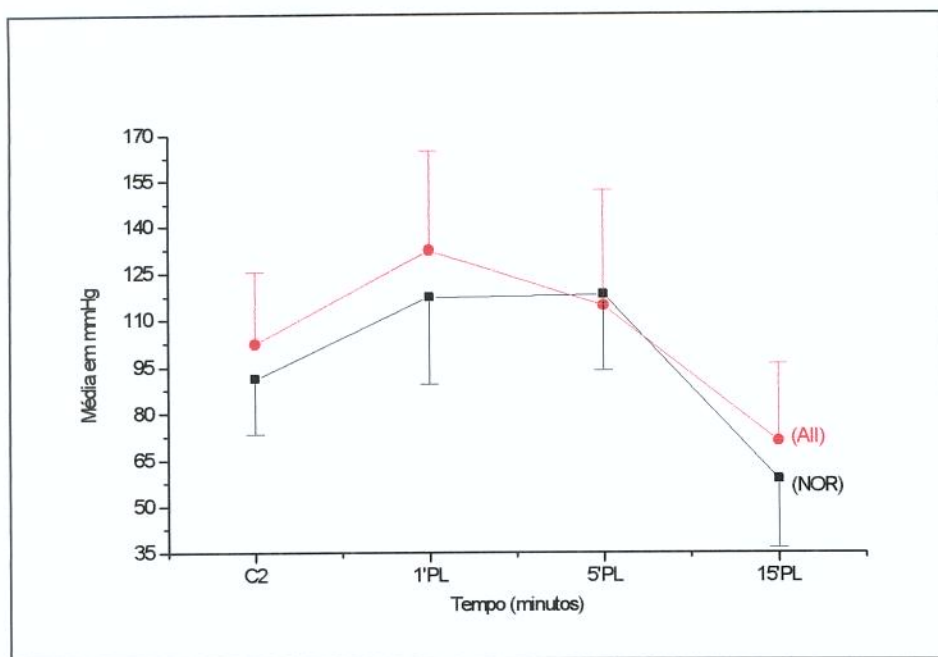


Figura 17 - Evolução da PPCor nos tempos: controle C2 (imediatamente antes da lesão) e, nos minutos 1, 5 e 15 após a lesão medular alta (PL) nos dois grupos.

4.4. Respostas às drogas no animal lesado (DPL) (fase II do experimento).

Na tabela 5, são mostrados os valores absolutos (média $\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos obtidos nos períodos: controle pós-lesão (C3) e nos 10 minutos subsequentes, após a administração das drogas nos animais com lesão medular alta de ambos os grupos.

No grupo A (NOR), o padrão básico de resposta hemodinâmica observado foi de elevação pressórica arterial sistêmica, porém, diferentemente do ocorrido no animal intacto, nos animais lesados o efeito bradicardizante da NOR não foi evidenciado. Os efeitos pressóricos arteriais iniciais da NOR no animal lesado foram proporcionalmente

mais intensos que no animal intacto, especialmente na PAo diastólica e PPCor, porém de duração mais efêmera, desaparecendo já a partir do 2º minuto após sua administração. Houve também um ligeiro aumento da PAD média, acompanhando o comportamento induzido na pressão arterial sistêmica (tabela 5).

Para uma melhor apreciação das alterações hemodinâmicas induzidas pela injeção de NOR no animal lesado, os efeitos individualizados na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor são mostrados nas figuras 18, 19, 20 e 21, respectivamente. Os valores considerados estatisticamente diferentes, quando comparados ao período-controle (C3) dentro do mesmo grupo, encontram-se assinalados nos gráficos.

TABELA 5 - Distribuição das médias ($\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos observados antes (C3) e após a administração das drogas nos animais lesados (DPL).

TEMPOS	GRUPOS	CONTROLE C3		DPL 1'		DPL 2'		DPL 3'		DPL 4'		DPL 6'		DPL 8'		DPL 10'	
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
PARÂMETROS	FC (bpm)	103,00 (27,14)	111,00 (36,49)	101,00 (27,08)	104,50 (41,18)	105,10 (22,47)	109,60 (36,60)	105,00 (26,27)	109,50 (27,41)	102,70 (29,36)	110,40 (28,42)	102,40 (27,89)	111,60 (29,74)	102,80 (24,43)	110,70 (33,64)	104,00 (25,09)	109,70 (31,44)
	PAo (S) (mmHg)	96,00 (28,50)	101,60 (28,28)	154,40 (35,87)	191,80 (27,10)	126,60 (29,78)	177,60 (24,36)	105,60 (25,79)	157,00 (22,96)	96,20 (23,97)	142,80 (19,84)	88,40 (23,73)	123,40 (17,58)	83,80 (25,51)	110,80 (21,40)	81,40 (26,11)	103,40 (16,41)
	PAo (D) (mmHg)	54,00 (17,91)	63,00 (23,25)	98,80 (25,37)	137,20 (15,97)	77,00 (24,89)	127,00 (14,85)	61,00 (20,27)	109,00 (14,97)	53,40 (17,36)	93,20 (13,89)	48,60 (15,66)	77,00 (15,55)	48,60 (16,81)	69,40 (19,73)	47,80 (17,65)	64,20 (17,62)
	PAo (M) (mmHg)	71,60 (21,45)	79,00 (26,36)	118,80 (27,32)	158,60 (19,95)	98,40 (25,98)	149,60 (18,68)	80,20 (22,79)	130,60 (17,58)	71,00 (20,89)	113,80 (13,61)	64,80 (18,52)	97,40 (16,86)	62,40 (19,54)	87,40 (19,66)	61,80 (20,79)	83,40 (18,28)
	PAD (M) (mmHg)	0,86 (1,32)	0,22 (1,50)	2,26 (2,22)	2,28 (2,70)	1,28 (1,77)	1,84 (2,15)	1,16 (1,69)	1,20 (1,93)	1,14 (1,36)	0,80 (1,64)	0,84 (1,23)	0,52 (1,61)	0,46 (1,18)	0,48 (1,58)	0,28 (1,15)	0,48 (1,44)
	PPCor (mmHg)	53,14 (18,08)	62,78 (22,73)	96,54 (25,80)	134,92 (15,81)	75,72 (24,61)	125,16 (13,92)	59,84 (20,20)	107,80 (15,04)	52,26 (17,42)	92,40 (14,48)	47,76 (15,51)	76,48 (16,39)	48,14 (16,64)	68,92 (20,59)	47,20 (17,69)	63,70 (18,30)

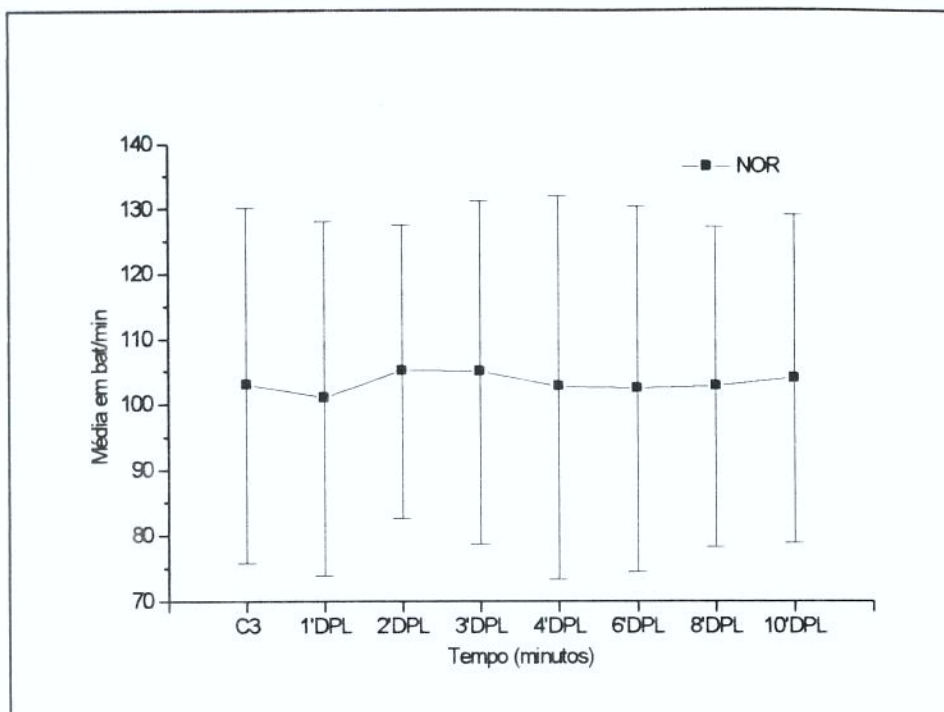


Figura 18 – Evolução da FC nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL). (p=NS)

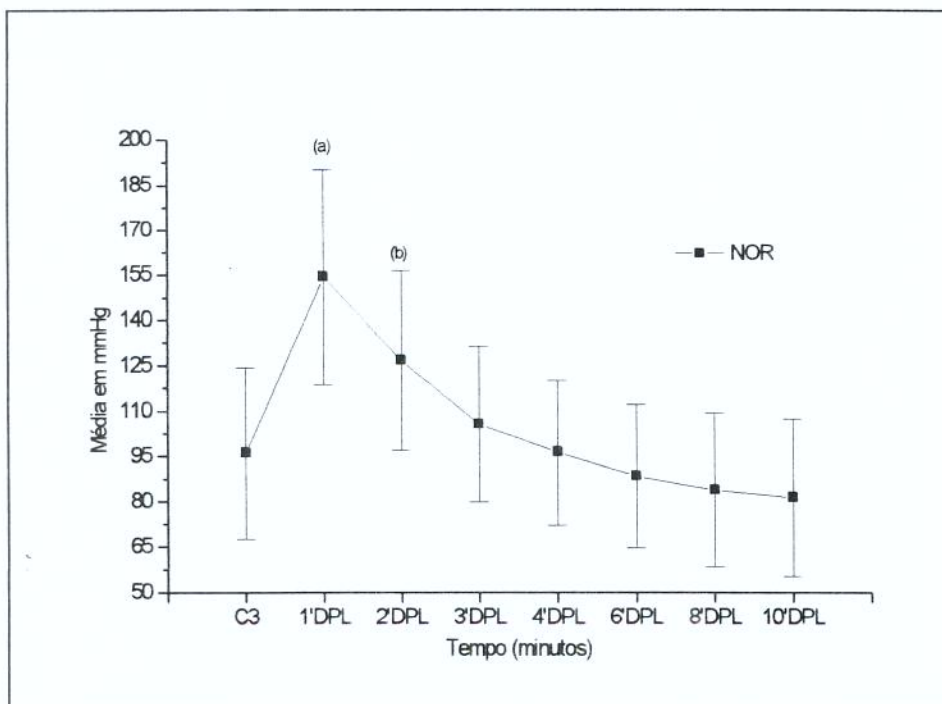


Figura 19 – Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL). (a)= $p < 0,001$; (b)= $p < 0,01$.

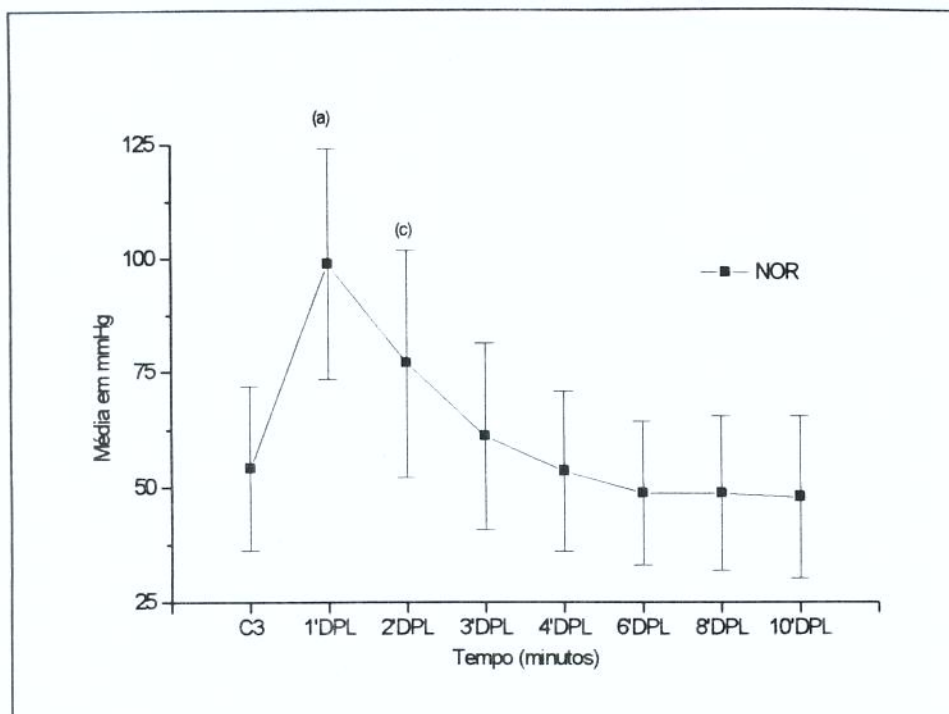


Figura 20 – Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL). (a)= $p<0,001$; (c)= $p<0,05$.

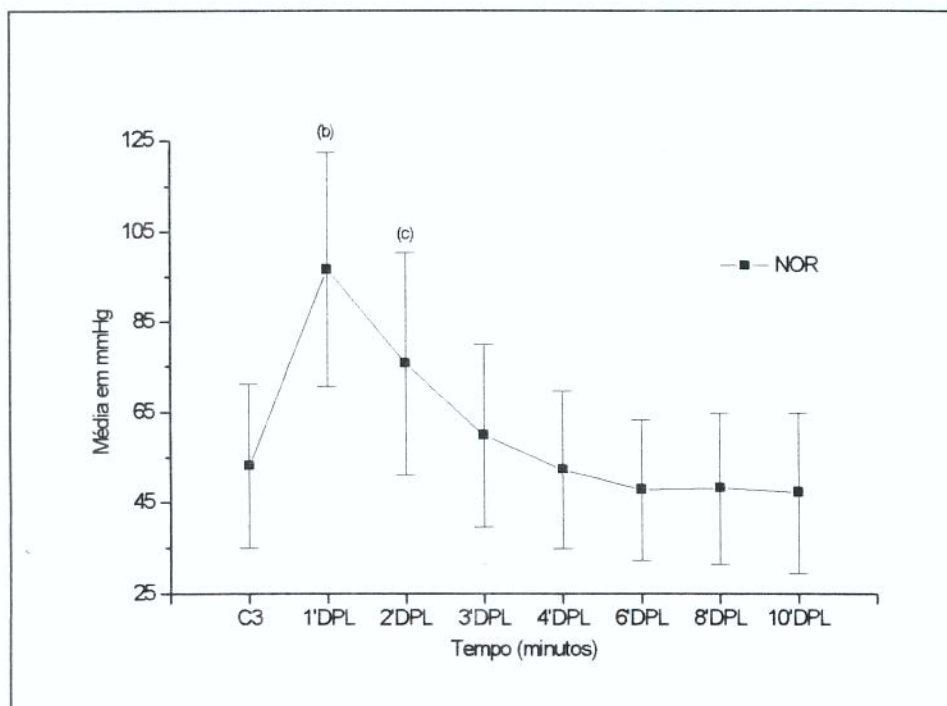


Figura 21 – Evolução da PPCor nos tempos: controle C3 (pós lesão) e nos minutos subsequentes à administração da NOR nos animais lesados (DPL). (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

As figuras 22, 23, 24 e 25, ilustram as alterações percentuais induzidas pela NOR, respectivamente, na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor, nos animais intactos (DAN) e lesados (DPL). Os valores considerados estatisticamente diferentes, comparando-se os efeitos hemodinâmicos induzidos pela NOR nos dois períodos (DAN vs DPL), encontram-se assinalados nos gráficos.

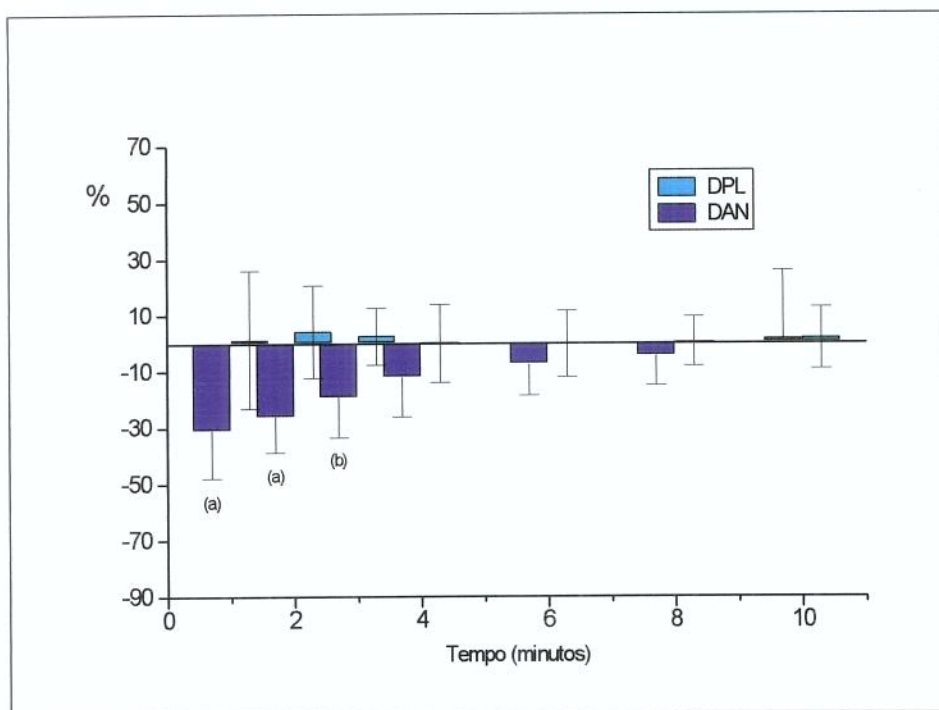


Figura 22 - Variações percentuais da FC em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL) . (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$.

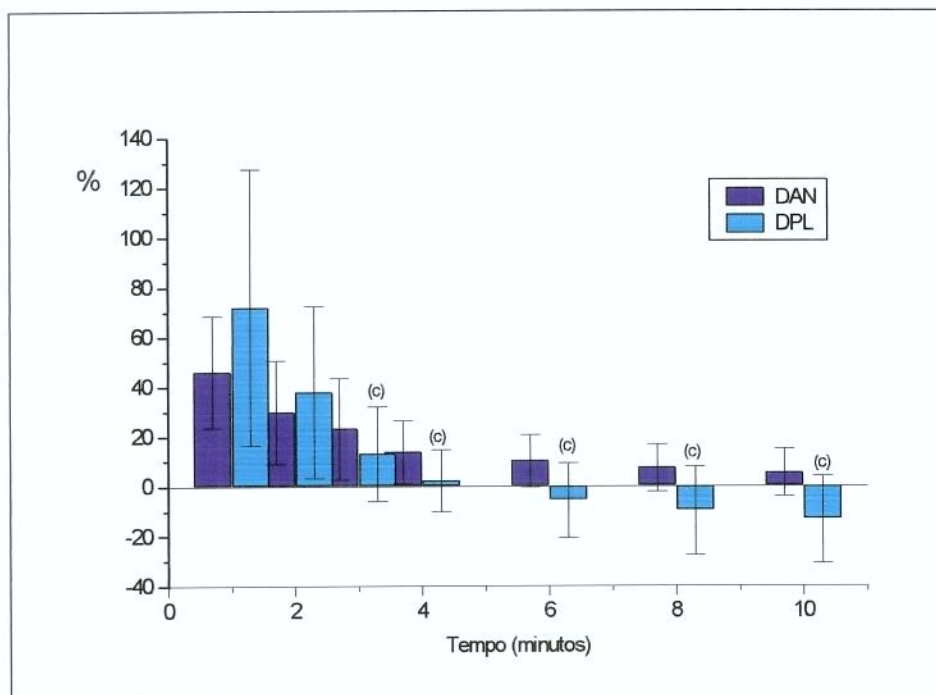


Figura 23 - Variações percentuais da PA (sistólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL) . (c)= $p<0,05$.

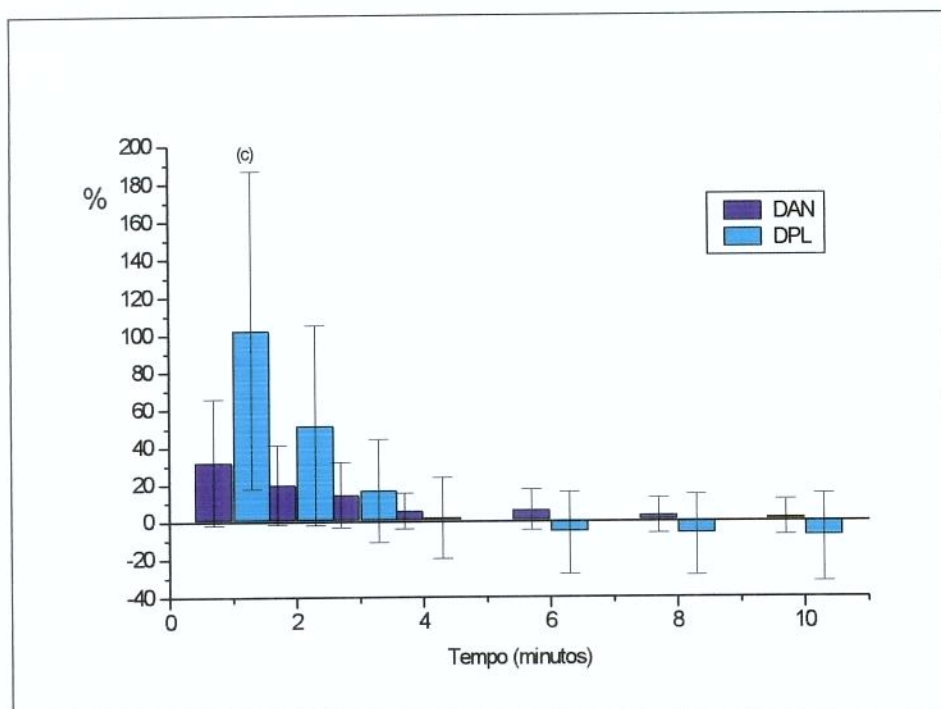


Figura 24 - Variações percentuais da PA (diastólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL) . (c)= $p < 0,05$.

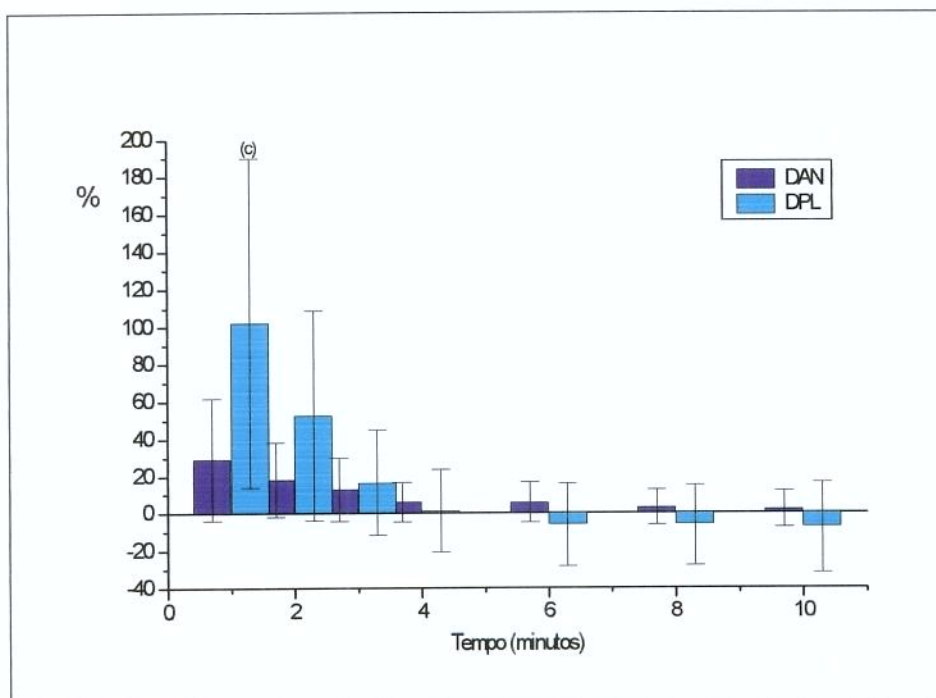


Figura 25 - Variações percentuais da PPCor em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da NOR nos animais normais (DAN) e lesados (DPL) . (c)= $p < 0,05$.

No grupo B (AII), o padrão básico de resposta hemodinâmica observado foi de elevação pressórica arterial sistêmica, sem alterações significativas da FC, não se observando a ligeira tendência taquicardizante evidenciada no animal intacto após a administração da AII. Os efeitos pressóricos arteriais sistêmicos iniciais da AII no animal lesado foram também proporcionalmente mais intensos que no animal intacto, especialmente na PAo diastólica e PPCor, e também mais duradouros quando comparada à NOR. Houve também um ligeiro aumento na PAD média, acompanhando o comportamento induzido na pressão arterial sistêmica (tabela 5).

Para uma melhor apreciação das alterações hemodinâmicas induzidas pela injeção de AII no animal lesado, os efeitos individualizados na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor são mostrados nas figuras 26, 27, 28 e 29, respectivamente. Os valores considerados estatisticamente diferentes quando comparados ao período-controle (C3), dentro do mesmo grupo, encontram-se assinalados nos gráficos.

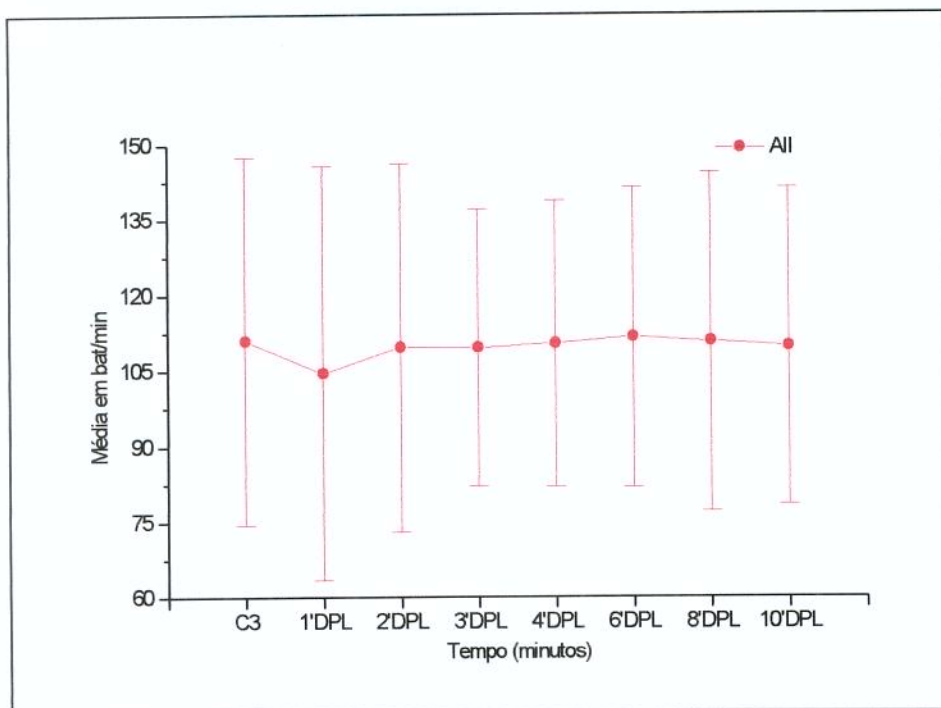


Figura 26 - Evolução da FC nos tempos: controle C3 (pós-lesão) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais lesados (DPL).

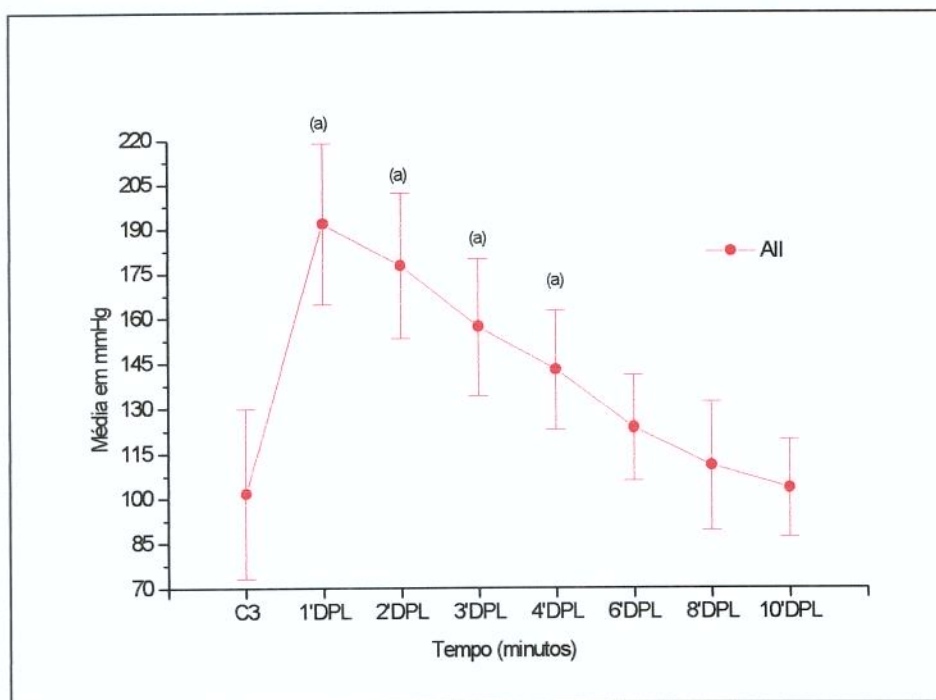


Figura 27 - Evolução da PA (sistólica) nos tempos: controle C3 (pós - lesão) e nos minutos subsequentes à administração da All nos animais lesados (DPL). (a)= $p < 0,001$.

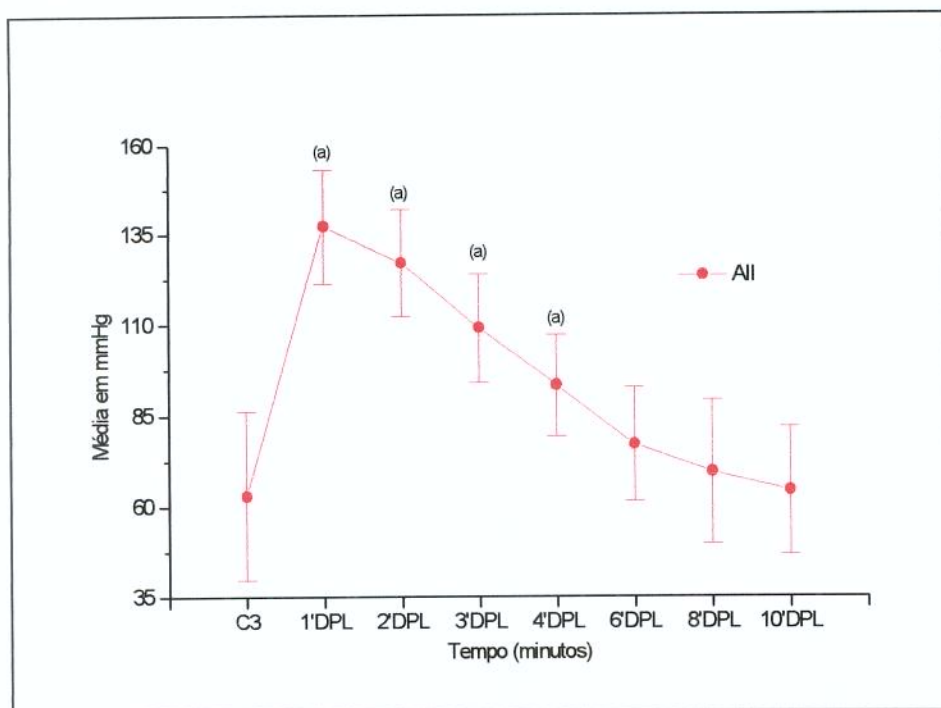


Figura 28 - Evolução da PA (diastólica) nos tempos: controle C3 (pós-lesão) e nos minutos subsequentes à administração da AII nos animais lesados (DPL). (a)= $p<0,001$.

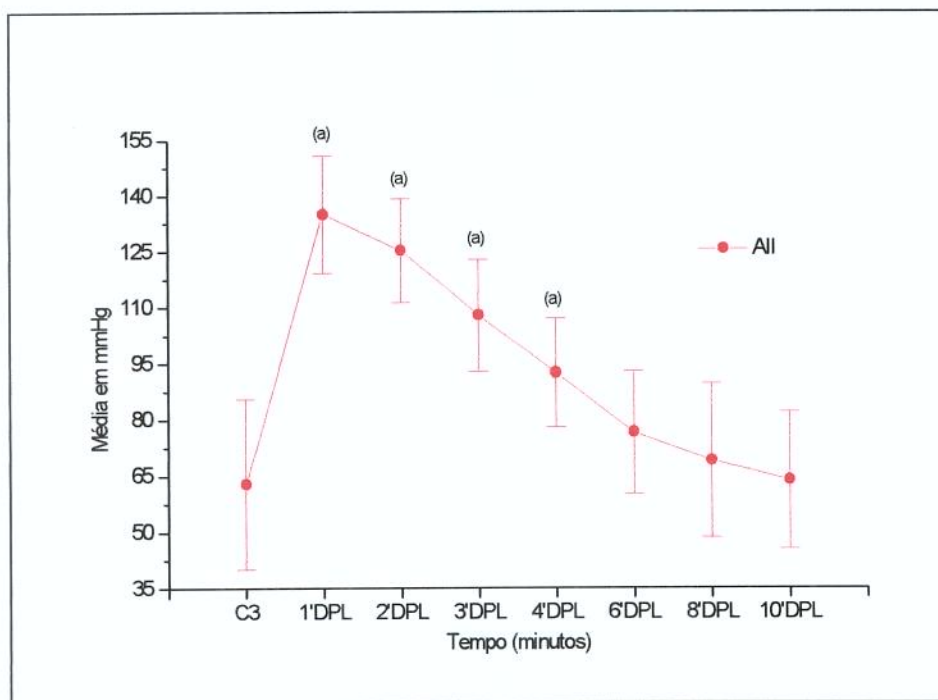


Figura 29 - Evolução da PPCor nos tempos: controle C3 (pós-lesão) e nos minutos subsequentes à administração da AII nos animais lesados (DPL). (a)= $p<0,001$.

As figuras 30, 31, 32 e 33, ilustram as alterações percentuais induzidas pela AII, respectivamente, na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor, nos animais intactos (DAN) e lesados (DPL). Os valores considerados estatisticamente diferentes, quando comparados os efeitos hemodinâmicos induzidos pela droga nos dois períodos (DAN vs DPL), encontram-se assinalados nos gráficos.

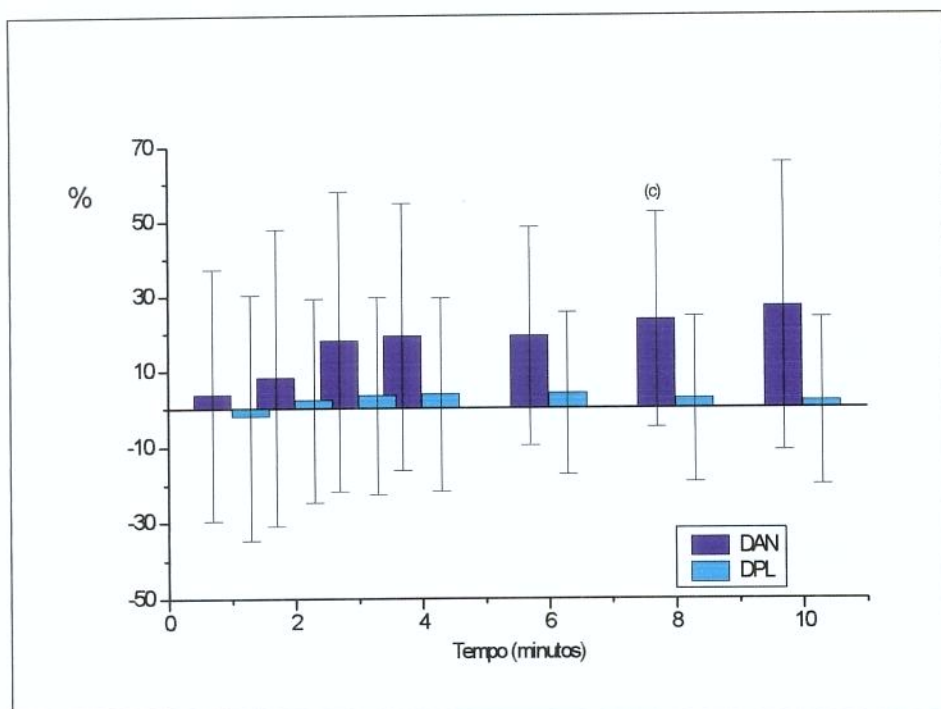


Figura 30 - Variações percentuais da FC em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL). (c)= $p < 0,05$.

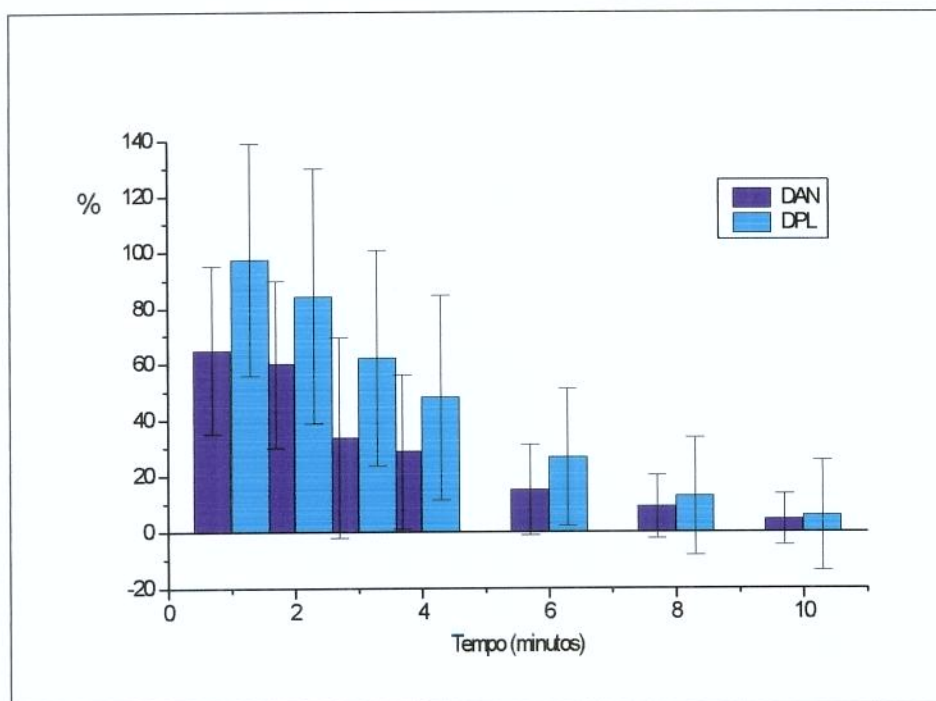


Figura 31 - Variações percentuais da PA (sistólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL).

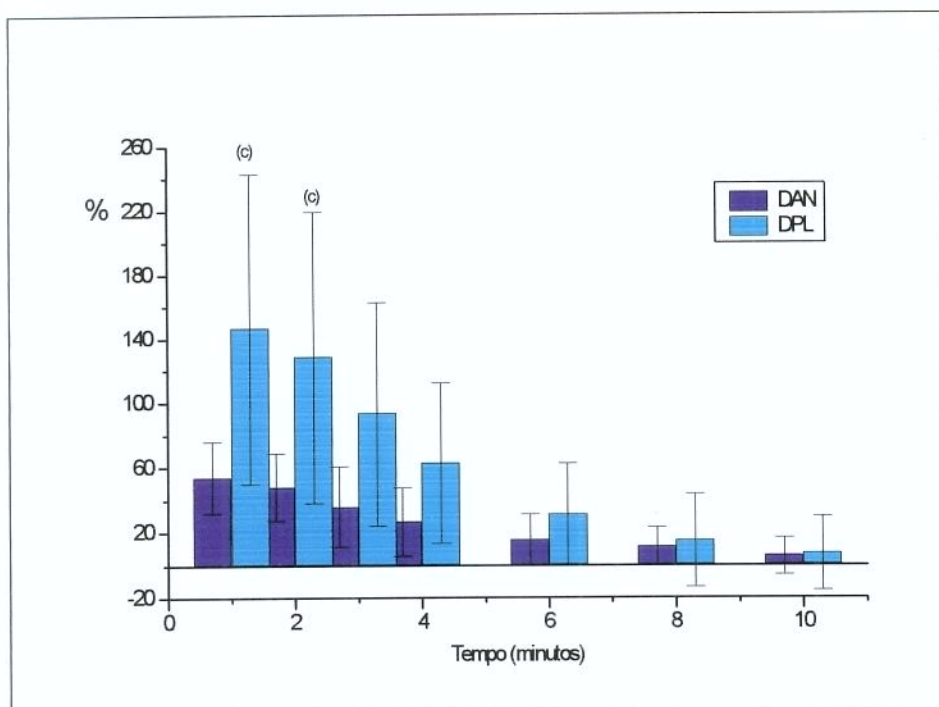


Figura 32 - Variações percentuais da PA (diastólica) em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL). (c)= $p < 0,05$.

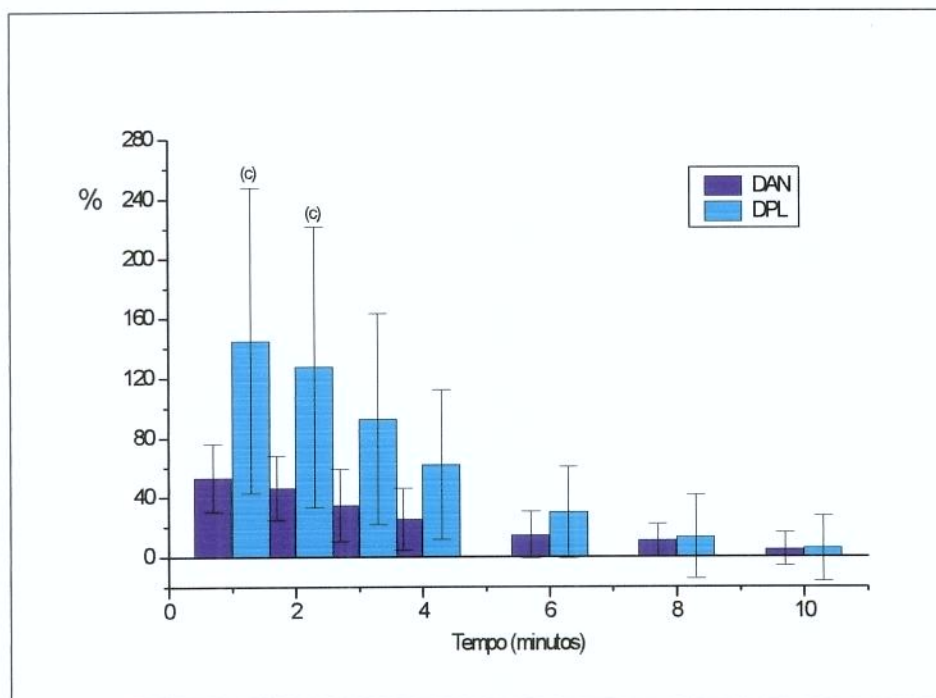


Figura 33 - Variações percentuais da PPCor em relação aos respectivos controles (C1 e C3), após a administração da All nos animais normais (DAN) e lesados (DPL). (c)= $p < 0,05$

Na tabela 6 são mostradas as variações percentuais (média $\pm$ DP) dos parâmetros hemodinâmicos, quando comparados ao período controle (C3), e nos minutos subseqüentes, após a administração das drogas nos animais lesados de ambos os grupos. Quando comparados entre si, observamos que não houve diferenças estatisticamente significativas no comportamento da FC entre os dois grupos. No entanto, em relação aos efeitos na pressão arterial sistêmica, a AII induziu um aumento muito mais intenso e duradouro que a NOR, presentes até o 6º minuto com relação à PAo diastólica e PPCor, e até o 8º minuto com relação à PAo sistólica, após a sua administração.

Para uma melhor apreciação das alterações hemodinâmicas em termos de variações percentuais em relação ao controle C3, induzidas pela NOR e pela AII, no animal lesado (DPL), os efeitos individualizados na FC, PAo sistólica, PAo diastólica e PPCor são mostrados nas figuras 34, 35, 36 e 37, respectivamente. Os valores considerados estatisticamente diferentes, quando comparados os grupos entre si (DPLNOR vs DPLAII), encontram-se assinalados nos gráficos.

TABELA 6 - Variações percentuais [média $\pm$ (DP)] dos parâmetros hemodinâmicos, quando comparados aos valores do período controle (C3), nos primeiros 10 minutos após administração das drogas nos animais lesados (DPL) de ambos os grupos.

Tempos		1'		2'		3'		4'		6'		8'		10'	
Grupos		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
$\Delta\%FC$		1,41 (24,73)	-2,23 (32,57)	4,28 (16,41)	2,29 (26,98)	2,66 (10,16)	3,55 (26,25)	0,03 (13,85)	3,92 (25,65)	-0,18 (11,86)	4,13 (21,44)	0,56 (8,76)	2,56 (21,95)	1,75 (10,90)	2,05 (22,13)
$\Delta\%PAo(S)$		72,00 (55,40)	97,47 (41,51)	38,00 (34,61)	84,20 (45,65)	13,00 (19,00)	62,15 (38,52)	2,35 (12,34)	48,00 (36,61)	-5,70 (14,87)	26,63 (24,31)	-10,00 (17,73)	12,70 (20,92)	-13,53 (17,60)	5,86 (19,56)
$\Delta\%PAo(D)$		102,35 (84,42)	146,55 (96,64)	51,66 (53,56)	128,79 (90,75)	16,66 (27,82)	93,46 (69,22)	2,01 (21,70)	62,75 (49,49)	-6,17 (22,00)	30,95 (31,47)	-7,21 (21,40)	14,72 (28,40)	-8,53 (23,17)	6,89 (22,36)
$\Delta\%PAo(M)$		79,95 (64,55)	118,52 (65,10)	44,87 (43,44)	107,32 (67,21)	15,30 (25,63)	80,19 (57,27)	1,38 (19,00)	56,45 (46,41)	-7,07 (18,34)	31,28 (31,90)	-10,51 (19,14)	16,18 (27,17)	-11,40 (20,65)	11,13 (22,94)
$\Delta\%PPcor$		102,00 (88,21)	145,00 (102,44)	52,34 (56,08)	127,44 (94,24)	16,46 (28,17)	92,43 (70,83)	1,50 (22,10)	61,84 (50,08)	-6,17 (22,24)	29,89 (30,61)	-6,44 (21,68)	13,42 (27,91)	-7,72 (24,26)	5,73 (21,74)

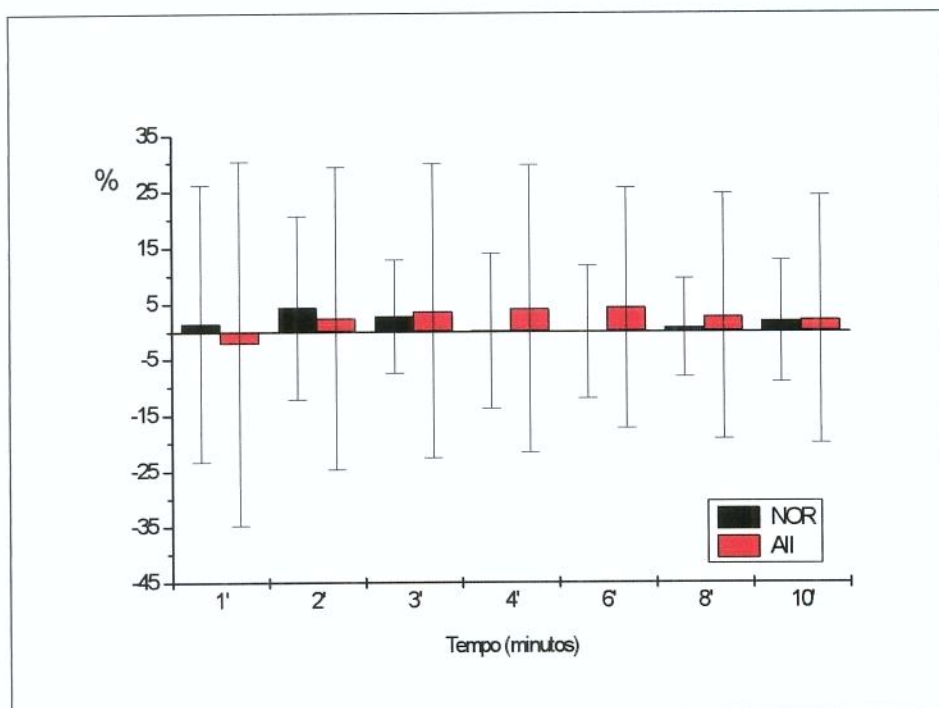


Figura 34 - Variações percentuais da FC em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e AI nos animais lesados (DPL).

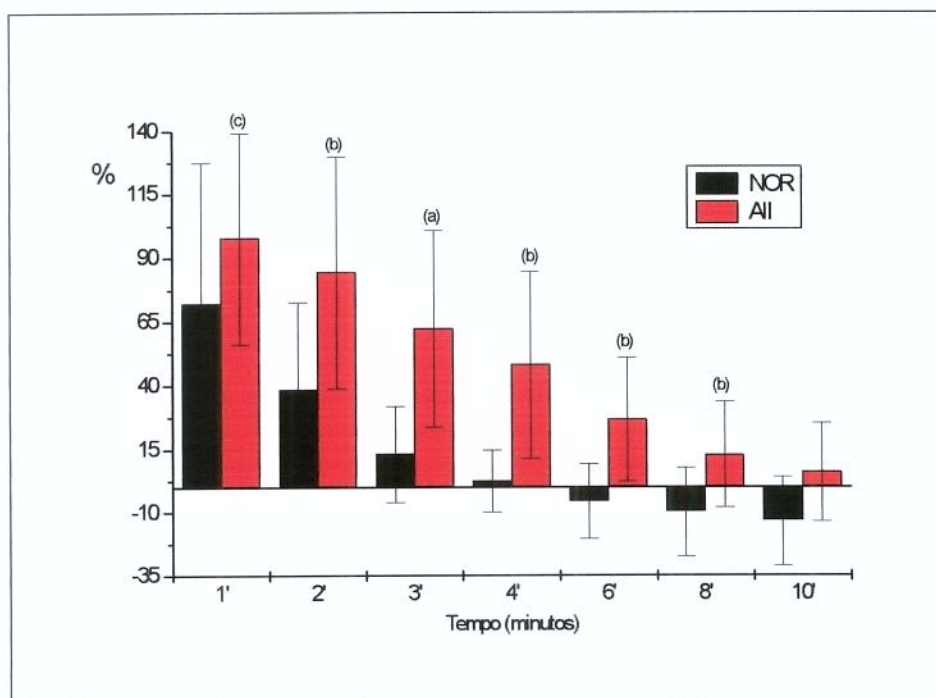


Figura 35 - Variações percentuais da PA(sistólica) em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e AI nos animais lesados (DPL). (a)= $p < 0,001$; (b)= $p < 0,01$; (c)= $p < 0,05$.

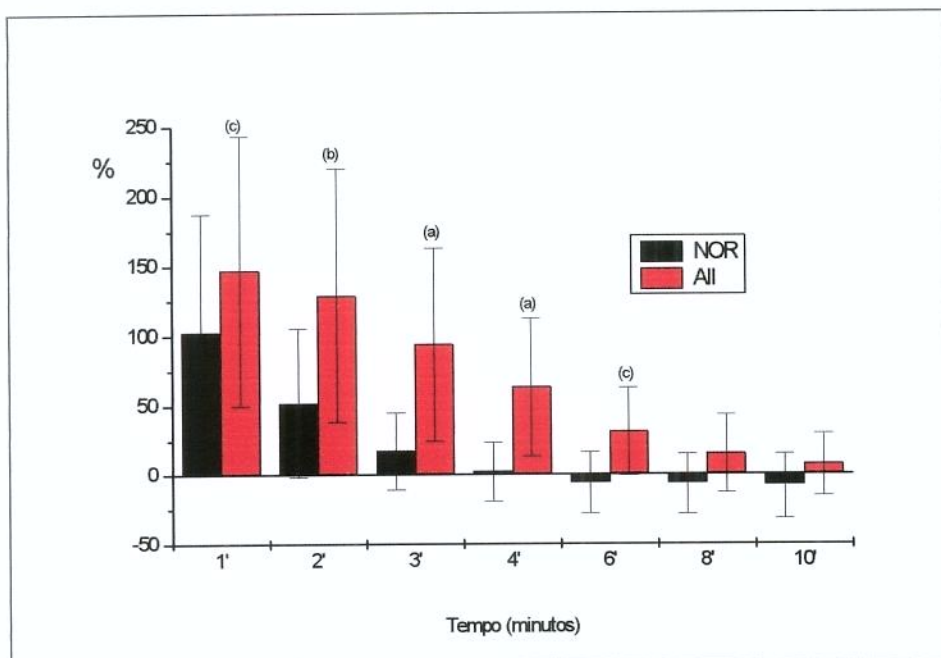


Figura 36 - Variações percentuais da PA (diastólica) em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e All nos animais lesados (DPL). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

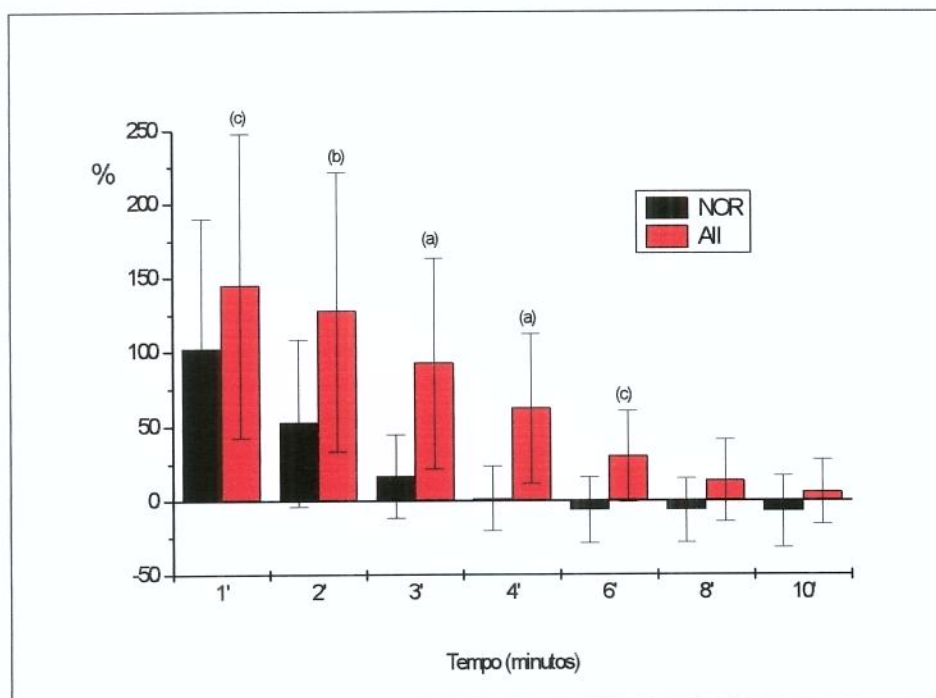


Figura 37 - Variações percentuais da PPCor em relação ao controle (C3), após a administração da NOR e All nos animais lesados (DPL). (a)= $p<0,001$; (b)= $p<0,01$; (c)= $p<0,05$.

4.5. A indução da parada cardiorrespiratória (PCR) (fase III do experimento).

Após a indução da fibrilação ventricular (FV), a PAo média caiu rápida e exponencialmente, acompanhada de um aumento expressivo da PAD média. Ao final do 10º minuto de FV, ambas as pressões já encontravam-se equilibradas, com valores médios em torno de 5-6mmHg (tabela 7), não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A(NOR) e B(AII) (Wilcoxon, $p = 0.3083$).

TABELA 7 - Parâmetros hemodinâmicos observados ao final dos 10 min de FV, imediatamente antes do início das manobras de RCR.

MÉDIAS DAS PRESSÕES (mmHg)	GRUPOS				P -VALUE
	A (NOR)		B (A II)		
	X	S (X)	X	S (X)	
Ao (média)	5,1	1,91	5,6	2,26	0,3083
AD (média)	5,1	1,91	5,6	2,26	0,3083

Neste modelo , quando comparado a outros experimentos realizados em nosso laboratório utilizando-se animais intactos, observamos, curiosamente, uma certa dificuldade na indução elétrica da FV, havendo a ocorrência de desfibrilação ventricular espontânea em inúmeras ocasiões, como pode ser visto no traçado fisiológico obtido de um animal do grupo B (AII) (figura 38). Ao final do 10º minuto de PCR, cinco animais no grupo A e igual número no grupo B encontravam-se na condição de atividade elétrica sem pulso (AESP), e os demais em FV.

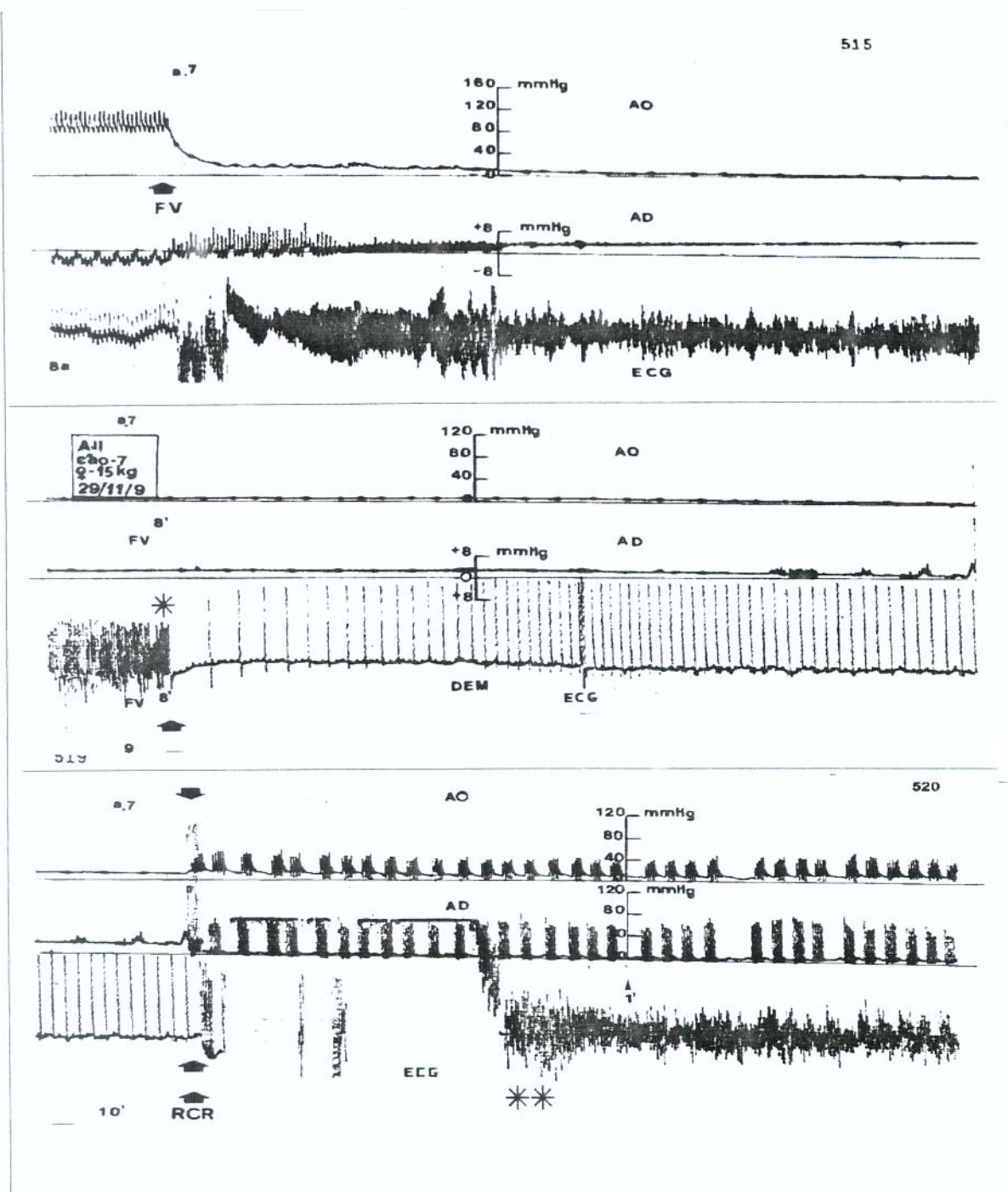


Figura 38 – Traçado fisiológico de um animal do grupo B (AII) ilustrando a reversão espontânea da fibrilação ventricular^(*) e refibrilação após o início das manobras básicas de RCR^(**).

4.6. Ressuscitação cardiopulmonar (RCR) (fase III do experimento).

Os parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 2º minuto das manobras básicas de RCR estão representados na tabela 8 e figura 39. Os picos de pressão “sistólica” aórtica gerados por estas manobras foram de aproximadamente 50mmHg ($51,20 \pm 3,15$ mmHg no grupo A e $53,40 \pm 6,60$ no grupo B, $p = \text{NS}$). Concomitantemente, como já observado em trabalhos anteriores em nosso laboratório (ARAÚJO, 1992; ARAUJO, 1993; ARAUJO, 1996), os picos de pressão “sistólica” atrial direita correspondentes foram em média bem maiores que os aórticos ($94,00 \pm 44,02$ mmHg no grupo A e $98,60 \pm 29,15$ mmHg no grupo B, $p = \text{NS}$). Este fenômeno foi mais evidente nos animais de menor peso, com menor diâmetro ântero-posterior do tórax e maior complacência da caixa torácica.

No entanto, como pode ser observado também na tabela 8, durante as manobras básicas isoladas de RCR, a pressão “diastólica” aórtica (fase descompressiva) permaneceu muito baixa ($11,80 \pm 4,46$ mmHg no grupo A e $13,60 \pm 5,40$ mmHg no grupo B, $p = \text{NS}$), assim como a PPCor ($5,80 \pm 3,04$ mmHg no grupo A e $7,80 \pm 4,16$ mmHg no grupo B, $p = \text{NS}$).

TABELA 8 - Parâmetros hemodinâmicos observados ao final do 2º min das manobras de RCR, antes da administração das drogas (média $\pm$ DP).

MÉDIA DAS PRESSÕES (mmHg)	GRUPOS				P -VALUE
	A (NOR)		B (All)		
	X	S (X)	X	S (X)	
Ao (sistólica)	51,20	3,15	53,40	6,60	0,3593
Ao (diastólica)	11,80	4,46	13,60	5,40	0,4273
AD (sistólica)	94,00	44,02	98,60	29,15	0,7861
AD (diastólica)	6,00	2,82	5,80	2,74	0,8742
PPCor	5,80	3,04	7,80	4,16	0,2431

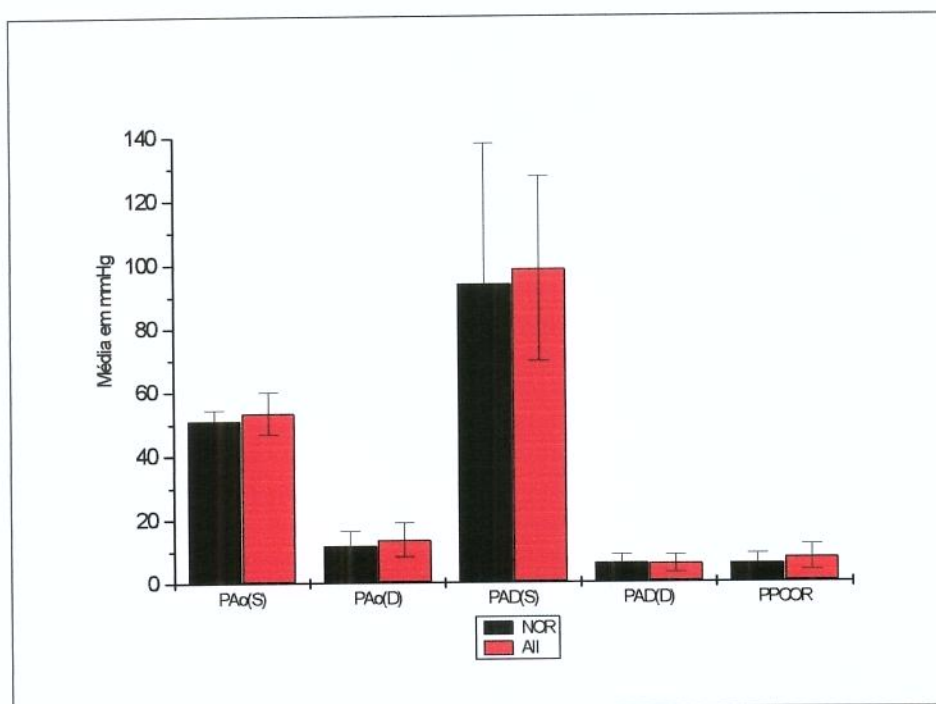


Figura 39 - Parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 2º minuto das manobras básicas de RCR, logo antes da administração das drogas.

Os parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 4º minuto de RCR (2 minutos após a injeção das drogas) estão representados na tabela 9 e figura 40. Houve um

aumento significativo das pressões “sistólica” e “diastólica” aórticas, e conseqüentemente da PPCor, em ambos os grupos, porém mais intensos e estatisticamente significativos no grupo B (AII) quando comparado ao grupo A (NOR) (PAo sistólica de $90,20 \pm 16,34\text{mmHg}$ vs $71,60 \pm 15,45\text{mmHg}$, $p = 0,0175$; PAo diastólica de $46,00 \pm 15,50\text{mmHg}$ vs $29,20 \pm 10,67\text{mmHg}$, $p = 0,0033$ e PPCor de $37,20 \pm 10,11\text{mmHg}$ vs $20,60 \pm 9,24\text{mmHg}$, $p = 0,0012$, respectivamente).

TABELA 9 - Parâmetros hemodinâmicos observados ao final do 4º min das manobras de RCR (dois minutos após a administração das drogas).

MÉDIA DAS PRESSÕES (mmHg)	GRUPOS				P -VALUE
	A (NOR)		B (All)		
	X	S (X)	X	S (X)	
Ao (sistólica)	71,60	15,45	90,20	16,34	0,0175*
Ao (diastólica)	29,20	10,67	46,00	11,50	0,0033*
AD (sistólica)	102,00	49,39	110,00	36,82	0,6862
AD (diastólica)	8,60	3,77	8,80	3,29	0,9010
PPCor	20,60	9,24	37,20	10,11	0,0012*

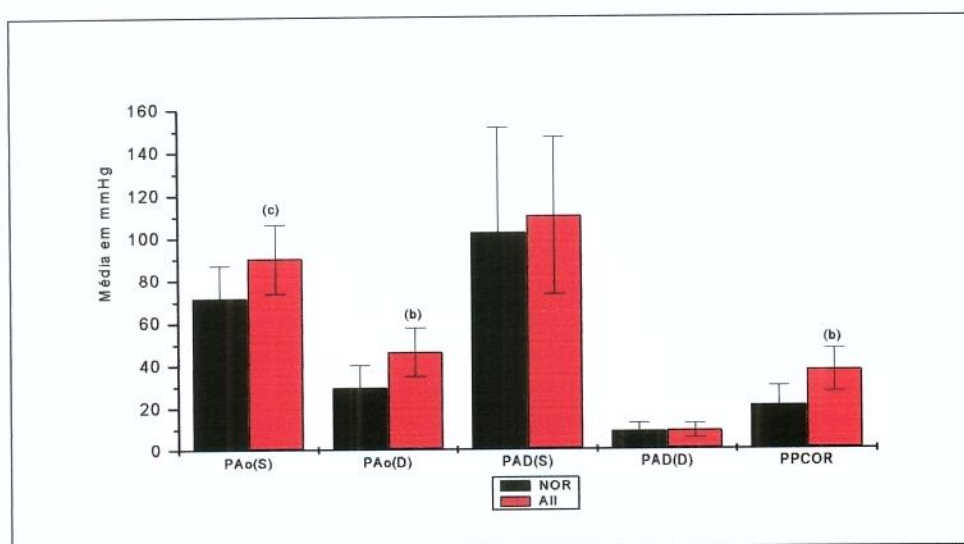


Figura 40 - Parâmetros hemodinâmicos obtidos ao final do 4º minuto das manobras básicas de RCR, (dois minutos após a administração das drogas). (b)= $p < 0,01$; (c)= $p < 0,05$.

Na tabela 10 e figura 41 são mostrados os valores da PPCor nas diversas etapas do experimento, em ambos os grupos.

TABELA 10 - Evolução da PPCor nas diversas etapas do experimento.

PPCor (mmHg)	GRUPOS				P -VALUE
	A (NOR)		B (All)		
	X	S (X)	X	S (X)	
C1	92,10	20,43	101,42	23,26	0,3537
C2	91,18	17,97	102,38	23,10	0,2421
C3	53,14	18,08	62,78	22,73	0,3079
C4	47,20	17,69	63,70	18,30	0,0600
10' FV	00,00	00,00	00,00	00,00	
2' RCR	05,80	03,04	07,80	04,20	0,2431
4' RCR	20,60	09,24	37,20	10,11	0,0012*

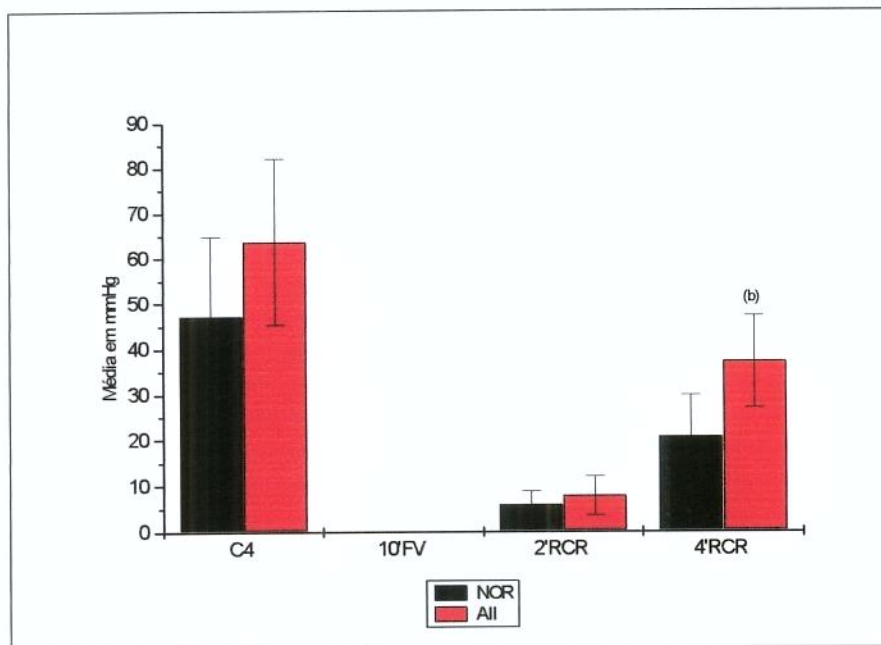


Figura 41 - Evolução da PPCor nos tempos: controle C4 (antes da PCR), após 10 minutos de FV e nos minutos 2 e 4 da RCR. (b)= $p < 0,01$.

A restauração da circulação espontânea (RCE) foi obtida em 7/10 animais no grupo A (NOR) e em 8/10 animais no grupo B (AII), como mostrado na tabela 11. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=1,0$, teste exato de Fisher).

TABELA 11 - Distribuição, em números absolutos, da restauração da circulação espontânea (RCE) em ambos os grupos .

RCE	GRUPOS		TOTAL
	A (NOR)	B (AII)	
+	07	08	15
-	03	02	05
TOTAL	10	10	20

P- VALUE (TESTE EXATO DE FISHER) = 1,000

Ao final do experimento, apenas 3 (três) animais em cada grupo permaneceram vivos, porém extremamente hipotensos (tabela 12).

TABELA 12 – Distribuição, em números absolutos, dos animais sobreviventes ao final do experimento, segundo as drogas utilizadas na RCR.

SOBREVIVENTE	GRUPOS		TOTAL
	A (NOR)	B (AII)	
+	03	03	06
-	07	07	14
TOTAL	10	10	20

P-VALUE (TESTE EXATO DE FISHER) =1,000

Nas figuras 42 e 43, são mostrados traçados fisiológicos típicos obtidos durante a RCR, em animais de ambos os grupos. Nestes traçados, pode-se apreciar claramente o efeito pressor arterial das drogas elevando a PAo “diastólica”, com conseqüente aumento da PPCor precedendo a RCE .

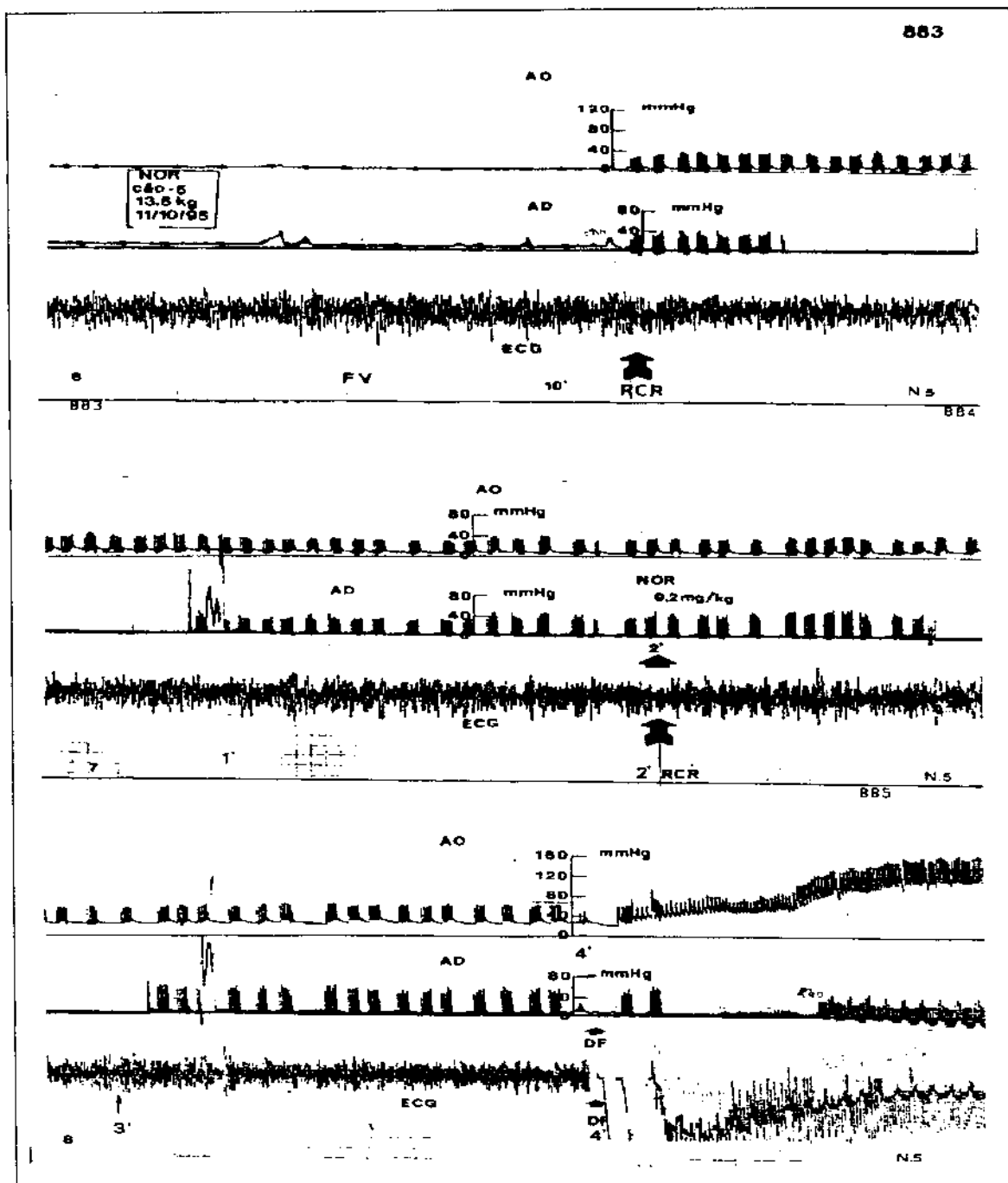


Figura 42 - Traçado fisiológico do grupo A (NOR). Nota-se claramente o aumento da PAo diastólica após a administração da NOR, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE.

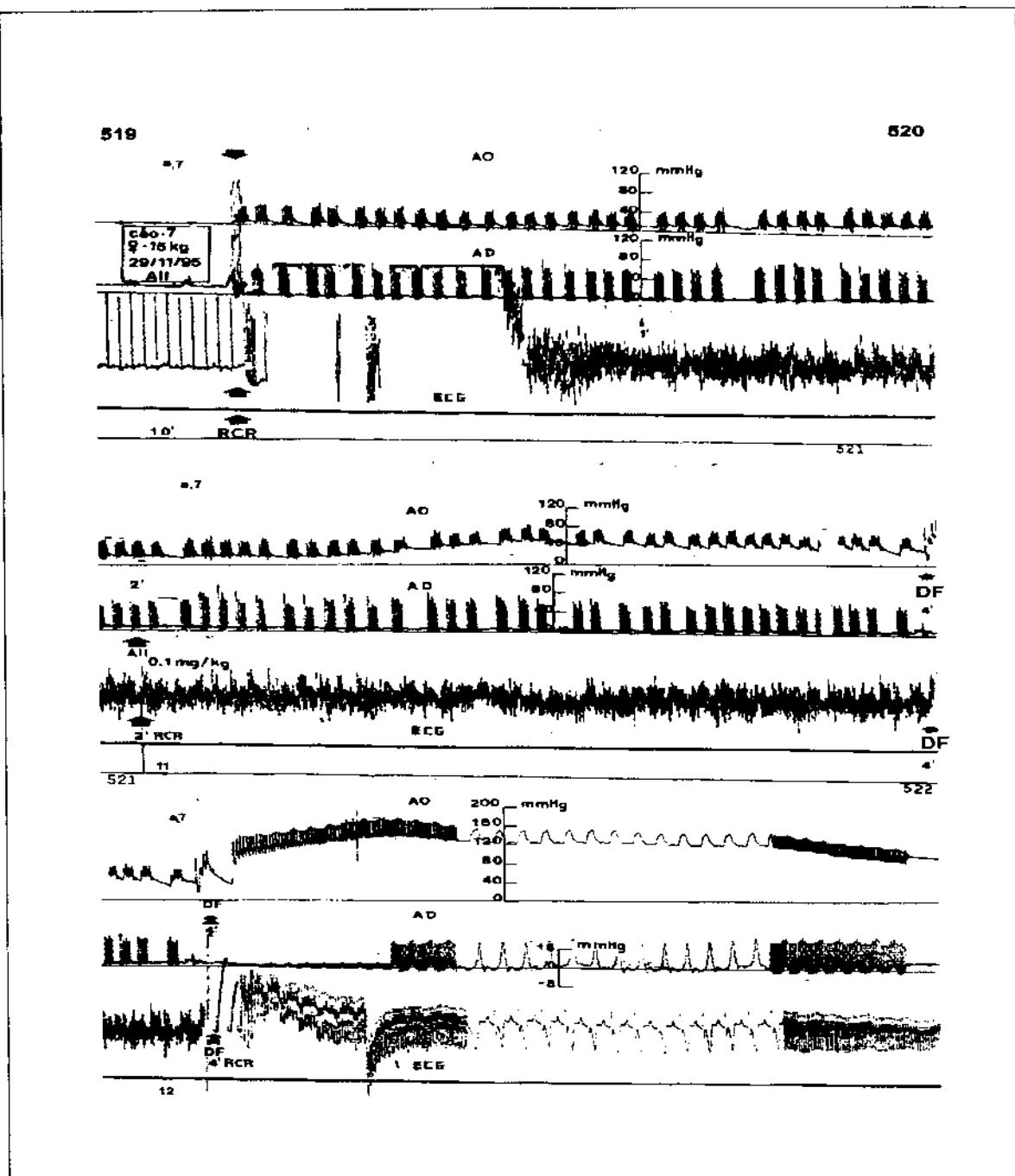


Figura 43 - Traçado fisiológico do grupo B (All). Nota-se claramente o aumento da PAo diastólica após a administração da All, precedendo uma desfibrilação efetiva com RCE.

5. Discussão

5.1. Alterações hemodinâmicas induzidas pela administração endovenosa de noradrenalina e angiotensina II no animal intacto anestesiado (fase I do experimento).

Na primeira fase deste estudo, foram investigados os efeitos dos fármacos vasopressores, noradrenalina e angiotensina II no animal intacto anestesiado.

Considerando-se o fato de que, durante a PCR-RCR, os níveis plasmáticos de catecolaminas aumentam dramaticamente em até cem vezes ou mais em relação ao basal (WORTSMAN, FRANK, CRYER, 1984; LINDNER *et al.*, 1992a) e que durante a RCR, trabalhos realizados em nosso laboratório (ARAUJO, 1992; ARAUJO, 1993; ARAUJO, 1996) e também relatados por outros autores (LINDNER, PRENGEL, PFENNINGER, LINDNER, 1993a; LITTLE, HOBSON, BROWN, 1993; LITTLE & BROWN, 1993; LINDNER, PRENGEL, PFENNINGER, LINDNER, 1995a) evidenciam que as doses ideais de NOR e AII para uso na ressuscitação parecem situar-se, respectivamente, na faixa de 100 a 200µg/kg, para a primeira droga e de 50 a 100µg/kg, para a segunda, nós selecionamos para dose-teste única, durante a circulação espontânea, 2µg/kg de NOR e 1µg/kg de AII (doses, respectivamente, 100 vezes menores que as a serem utilizadas durante a RCR).

Assim, a administração endovenosa, em “bolus”, de NOR (2µg/kg), nos animais intactos, induziu hipertensão arterial sistêmica acompanhada de bradicardia, efeitos

estes evidentes até o 4º minuto subsequente, com retorno aos valores basais após esse tempo (ver Tabela 2 e Fig. 2, 3 e 4). O efeito na pressão arterial sistólica foi proporcionalmente mais intenso que na pressão arterial diastólica. No 10º minuto após a sua administração, tanto os valores pressóricos arteriais quanto a FC já eram comparáveis ao período basal (C1).

A injeção de AII (1µg/kg) endovenosa, em “bolus”, induziu hipertensão arterial sistêmica, porém sem efeitos estatisticamente significantes na FC, muito embora tenha-se observado uma ligeira tendência taquicardizante da droga neste grupo (ver Tabela 2 e Fig. 6, 7 e 8). O efeito na pressão arterial (tanto sistólica quanto diastólica) foi mais intenso e ligeiramente mais duradouro que o observado com a NOR (ver fig. 11 e 12). No entanto, apesar de não se poder considerar a AII mais efetiva que a NOR, uma vez que estas doses certamente não são equipotentes, a diferença dos efeitos de ambas as drogas na FC é bastante clara.

A administração de NOR em animais intactos produz fundamentalmente as seguintes alterações: elevação brusca da pressão arterial (tanto sistólica quanto diastólica) e bradicardia reflexa (JACKSON & GARRISON, 1996).

Com relação a AII, os seguintes efeitos hemodinâmicos são relatados quando da sua administração endovenosa em animais ou seres humanos intactos: aumento da pressão sistólica e diastólica, devido a um aumento na resistência periférica (FINNERTY, 1962); redução do fluxo sanguíneo, principalmente nos leitos renal, esplâncnico, cutâneo e

aumento do fluxo sanguíneo através da musculatura esquelética (BOCK *et al.*, 1958; FINNERTY, 1962; McQUEEN & MORRISON, 1961).

Os efeitos vasoconstrictores da AII são mais potentes que os produzidos por hormônios vasoconstrictores adrenérgicos (SCROOP *et al.*, 1965). Sob condições cardiocirculatórias normais, a AII provoca vasoconstrição arteriolar generalizada pela contração da musculatura lisa mediada por receptores específicos (DOURSOUT *et al.*, 1988; ISHIKAWA & SCHRIER, 1984).

A angiotensina II desempenha um importante papel na interação entre o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina (REID, 1992). Ela facilita a liberação e impede a recaptação da NOR das terminações nervosas e acentua a susceptibilidade vascular à NOR (PEACH *et al.*, 1969; PEACH, 1977; ZIMMERMANN *et al.*, 1987). Além disso, ela estimula a liberação de catecolaminas da medula adrenal, a qual contém uma alta densidade de receptores subtipo angiotensina-1 (receptor AT1), os quais parecem ser responsáveis pela liberação de catecolaminas (TIMMERMANS *et al.*, 1993; TIMMERMANS *et al.*, 1992).

A administração seletiva de angiotensina II na circulação sanguínea da medula adrenal, ou na perfusão da glândula adrenal isolada, induz um aumento na secreção de catecolaminas (ROBINSON, 1967; FELDBERG & LEWIS, 1964).

A concentração plasmática de NOR é um indicador da atividade do sistema nervoso simpático (ESLER, 1982), sendo influenciada não somente pela taxa de liberação de NOR, mas também pela taxa de recaptação nas terminações nervosas simpáticas e do

“clearance” metabólico do plasma (ESLER, *et al.*, 1982). As concentrações de NOR liberadas endogenamente são, costumeiramente, abaixo da concentração limiar de 1,8ng/ml, requerida para causar efeitos hemodinâmicos e metabólicos (SILVERBERG *et al.*, 1978). Contudo, em algumas situações patológicas, como a insuficiência cardíaca congestiva ou lesões traumáticas agudas, a elevação das concentrações plasmáticas de NOR tem se correlacionado diretamente com a severidade do quadro clínico (COHN *et al.*, 1984; DAVIES *et al.*, 1984).

Sob condições cardiocirculatórias normais, a AII exógena, administrada em doses fisiológicas, não leva a um aumento na atividade nervosa simpática ou das concentrações circulantes de catecolaminas (GOLDSMITH & HASKING, 1990; GOLDSMITH & HASKING, 1991). Ao contrário, após tais doses fisiológicas de AII, a atividade nervosa simpática, mediada por uma resposta reflexa, pode mesmo diminuir (COX & BISHOP, 1991). Sem este tampão barorreflexo, entretanto, aproximadamente metade da ação vasoconstritora da AII não é mediada pelos receptores da angiotensina, mas sim pelo sistema nervoso autônomo (FUJII & VATNER, 1985). Os efeitos facilitatórios da AII tornam-se evidentes somente quando as concentrações deste vasopressor são elevadas concomitantemente com o aumento da descarga simpática (REID, 1992).

Em relação aos estudos de equipotências de doses, em animais e seres humanos intactos, a AII é, peso por peso seis a oito vezes mais potente e, molécula por molécula, cerca de 40 a 50 vezes mais potente que a NOR (McQUEEN & MORRISON, 1961; YU *et al.* 1961; DE BONO *et al.* 1963; BROD *et al.* 1969). Contudo, nas situações

de choque, quando nos baseamos em relatos antigos de literatura, a relação de equipotência AII/NOR tem variado de 1/16 a 4,5/1 (BERGMAN, 1960; UDHOJI & WEIL, 1964; COHN & LURIA, 1965).

De qualquer forma, a interpretação comparativa quantitativa dos efeitos hemodinâmicos induzidos pela AII e NOR nos animais intactos, em nosso trabalho, sofre as limitações impostas pela possibilidade da não-equipotência das doses utilizadas, não impedindo, porém, sua análise qualitativa.

5.2. Alterações hemodinâmicas observadas na fase hiperaguda da lesão medular cervical alta

Como pode ser apreciado nas Tabela 4 e nas Fig. 14, 15, 16 e 17, a lesão medular cervical alta induziu uma severa hipertensão arterial sistêmica, associada à queda da frequência cardíaca, nos primeiros minutos, nos animais estudados. Este comportamento hemodinâmico foi muito semelhante ao observado no animal intacto após a administração endovenosa de NOR (Tab. 2 e Fig. 2, 3, 4 e 5). Em seguida, ocorreu o aparecimento de hipotensão arterial com persistência da bradicardia, alterações estas já bastante evidentes, quando comparadas ao período controle pré-lesão, por volta do 15º minuto pós-trauma (Tab. 4 e Fig. 14, 15, 16 e 17).

Estes achados já são bastante clássicos e estão de acordo com a literatura existente sobre o assunto.

De fato, estudos experimentais em gatos (EIDELBERG, 1973; ALEXANDER & KERR, 1964), cães (GREENHOOT, SHIEL, MAUCK, 1972; GREENHOOT & MAUCK, 1972) e macacos (EVANS *et al.*, 1980) têm mostrado que a compressão ou transecção da medula cervical pode produzir hipotensão e uma variedade de arritmias. Estas anormalidades são quase sempre precedidas, de segundos a poucos minutos, de uma descarga simpática maciça imediatamente após a injúria (hiperatividade simpática transitória) (GREENHOOT *et al.*, 1972; EVANS *et al.*, 1980).

A bradicardia e outras anormalidades cardiovasculares também foram observadas no trabalho realizado por LEHMANN *et al.* (1987) em humanos, que estudou a incidência, o tempo de duração e a severidade das anormalidades cardiovasculares que acompanham a lesão aguda da medula, em diversos níveis. Eles observaram que as anormalidades que acompanharam a lesão medular cervical foram transitórias, resolvendo-se espontaneamente entre duas a seis semanas. A completa transecção da medula resulta em várias semanas de “choque espinhal”, caracterizado por paralisia flácida, arreflexia e atonia de intestino e bexiga (MATHIAS & FRANKEL, 1983). Este estágio gradualmente evolui para o estado clínico associado com lesão medular crônica, exemplificado por manifestações do sistema nervoso somático de espasticidade e contrações espasmódicas musculares involuntárias (KURNICK, 1956).

Esta resposta hiperativa tem sido denominada de hiper-reflexia autonômica, na qual hipertensão paroxística severa, sudorese e outras respostas mediadas pelo simpático podem ser causadas por estimulação cutânea ou visceral abaixo do nível da lesão (SHEA *et*

al., 1973). É provável que este processo de desinibição simpática na medula lesada leve à resolução da bradicardia, hipotensão e outras anormalidades cardiovasculares comumente observadas logo após a lesão medular cervical (LEHMANN *et al.* 1987). Assim, este processo pode ser simultaneamente adaptativo ou desadaptativo para o futuro bem estar do paciente. O mecanismo responsável não está completamente elucidado, mas pode envolver um aumento na função ou número de adrenorreceptores, utilização ou metabolismo alterado de neurotransmissores ou a perda de controle reflexo simpático inibitório de centros mais altos (MATHIAS *et al.*, 1976a).

Bradicardia severa e parada sinusal têm sido relatadas em pacientes com lesão cervical aguda sob ventilação mecânica, quando submetidos à aspiração traqueal (FRANKEL *et al.*, 1975; PIEPMEIR *et al.*, 1985). Uma vez que a FC em repouso é controlada quase que exclusivamente pelo sistema nervoso parassimpático (BRAUNWALD, 1974), bradiarritmias severas não deveriam ser esperadas após afastamento isolado do simpático. Entretanto, aumentos transitórios secundários no tônus vagal, que normalmente são neutralizados por influências simpáticas, talvez, neste exemplo, produzam efeitos extremos, como parada sinusal (LEHMANN *et al.*, 1987).

Hipotensão arterial persistente, mesmo após uma adequada reposição de fluidos, responde bem a agentes vasoconstritores arteriolares tais como a fenilefrina e a dopamina (LEHMANN *et al.*, 1987; MATHIAS *et al.*, 1976b; CHRISTENSEN *et al.*, 1975). Isto está de acordo com o mecanismo proposto de vasodilatação patológica induzida pela retirada aguda do simpático. O tratamento de bradiarritmias com injeções de atropina

em “bolus” foi efetivo parcial e transitoriamente. Isto deveria ser esperado se a diminuição da atividade sinusal observada realmente decorresse do tônus simpático insuficiente, ao invés do parassimpático excessivo. Entretanto, devido ao fato de que as bradiarritmias decorrem de um distúrbio neurofarmacológico ao invés de um eletrofisiológico, um método terapêutico mais lógico talvez seja o de reposição farmacológica da atividade simpática suprimida agudamente.

LEHMANN *et al.* (1987) têm usado infusões de isoproterenol com bastante sucesso em vários pacientes, sendo que em um paciente este agente eliminou completamente a pausa sinusal e a parada sinusal, mesmo quando usado em doses extremamente baixas, de 0,07 µg/min. Eles sugeriram que este tratamento fosse usado como profilático para a redução ou eliminação das arritmias ou parada cardíaca, em tais pacientes de risco, merecendo um estudo controlado.

Embora o exato mecanismo básico não seja conhecido, as anormalidades cardíacas subsequentes ao trauma raquimedular alto provavelmente resultam do desequilíbrio autonômico agudo imposto sobre o coração pela lesão da medula cervical. A inervação simpática sai da medula espinal pelas fibras pré-ganglionares, cujos corpos dos neurônios estão localizados na coluna lateral da medula de T1 a L2, através das raízes ventrais, ganhando o tronco do nervo espinal e seu ramo ventral, de onde passam ao tronco simpático pelos ramos comunicantes brancos, e terminam fazendo sinapse com os neurônios pós-ganglionares (MACHADO, 1993).

O controle parassimpático, entretanto, é exercido através do nervo vago, o qual origina-se da medula oblonga. Portanto, a lesão da medula cervical pode romper completamente as influências simpáticas cardíacas dos centros mais altos, enquanto o controle parassimpático permanece intacto. Evidências deste proposto mecanismo é originário de alguns trabalhos (LEHMANN *et al.*, 1987) e incluem: 1) a frequente associação de bradiarritmias com lesões cervicais, mas não com lesão torácica ou lombar; 2) baixos níveis basais e de estresse de catecolaminas plasmáticas (MATHIAS *et al.*, 1976a); 3) a elevação subnormal da frequência cardíaca com altas doses de atropina; 4) a falta de resposta da frequência cardíaca ao propranolol, após o bloqueio parassimpático; 5) a prevenção de bradiarritmias com doses baixas de agentes simpatomiméticos, e 6) capacidade do tônus vagal liberado em mimetizar muitos dos resultados observados, incluindo bradicardia, parada sinusal, bloqueio A-V e fibrilação atrial. A hipotensão arterial que acompanha a lesão medular cervical aguda (MEINECKE *et al.*, 1971; MATHIAS *et al.*, 1979) pode ser similarmente explicada pela eliminação do tônus arterial simpático. Ela é acompanhada de uma diminuição na resistência vascular sistêmica e um aumento no débito cardíaco, implicando em vasodilatação como o distúrbio primário (MEYER *et al.*, 1971). A bradicardia absoluta ou relativa, vista em estudo com pacientes, é certamente um importante fator de contribuição para a hipotensão observada (LEHMANN *et al.*, 1987).

LEVI *et al.* (1993) propõem um protocolo de atendimento ao lesado medular agudo que inclui a monitorização invasiva (com linha arterial e catéter de Swan-Ganz) e suporte com fluidos e dopamina e/ou dobutamina, tituladas para manter o perfil hemodinâmico, com adequado débito cardíaco, garantindo a oferta e o consumo de

oxigênio e uma pressão arterial média maior que 90mmHg. Eles acreditam que este protocolo oferece dois benefícios: 1) mantendo a pressão sanguínea média, há diminuição na morbidade destes pacientes por impedir a isquemia e seus efeitos adversos secundários; 2) a monitorização cardiocirculatória e as intervenções terapêuticas agressivas ajudam a estabilizar o quadro hemodinâmico, tornando possível a realização precoce de cirurgias nos casos selecionados.

5.3. Alterações hemodinâmicas induzidas pela administração endovenosa de noradrenalina e angiotensina II na fase hiperaguda da lesão medular (fase II do experimento).

Muito embora existam estudos acerca dos efeitos das drogas vasoativas em animais cronicamente denervados(COWLEY, MONOS, GUYTON, 1974; COWLEY, SWITZER, GUINN, 1980), em seres humanos com distúrbios autonômicos adquiridos (MÖHRING *et al.*, 1980; MACIEL, 1984) e até mesmo em situações de morte encefálica (YOSHIOKA *et al.*, 1986; IWAI *et al.*, 1989; KINOSHITA *et al.*, 1990), a literatura é relativamente escassa acerca do assunto, quando se considera a fase hiperaguda da lesão medular.

Em nosso estudo, a administração endovenosa de NOR e AII nos animais lesados, nas mesmas doses utilizadas nos animais intactos anestesiados, evidenciou um padrão de comportamento hemodinâmico diferente do observado inicialmente. Assim, ambas as drogas induziram uma elevação pressórica proporcionalmente mais intensa nos

animais lesados, quando comparados aos normais. No entanto, embora mais intensa, a resposta pressórica à NOR foi mais fugaz nos animais lesados que nos normais, havendo inclusive uma tendência à queda dos níveis pressóricos abaixo dos valores basais respectivos após o 6º minuto de sua administração (ver Tab. 5 e fig. 19, 20, 23 e 24). Com relação aos efeitos sobre a FC, nos animais lesados não se observou a bradicardia característica que acompanhou a elevação pressórica induzida pela NOR nos animais intactos (ver Tab. 5 e Fig. 18 e 22). Em relação à AII, a resposta pressórica nos animais lesados foi também proporcionalmente mais intensa que nos animais normais (ver Tab. 5 e Fig. 27, 28, 31 e 32). Observou-se também um efeito hipertensivo com tendência mais duradoura que o obtido com a injeção de NOR, não havendo queda pressórica abaixo dos valores basais respectivos, até o 10º minuto após sua administração. Com relação aos efeitos sobre a FC, nos animais lesados não se observou a tendência taquicardizante induzida pela AII nos animais intactos (Fig. 26 e 30).

Aqui também, a análise comparativa, quantitativa, dos efeitos hemodinâmicos induzidos pela NOR e AII nos animais lesados sofre as mesmas limitações já referidas no caso dos animais intactos, pela possibilidade da não-equipotência das doses utilizadas (muito embora não se conheça a equipotência das doses de NOR/AII no choque circulatório decorrente da lesão medular alta aguda). No entanto, como na situação anterior, a análise qualitativa não é impedida.

Na revisão da literatura sobre o assunto, apenas um trabalho na década de 60 (LEMBECK & DAUM, 1967) demonstra os efeitos de vasopressores adrenérgicos

(adrenalina e noradrenalina) e não-adrenérgicos (angiotensina-II e vasopressina) em hamsters anestesiados e despinalizados agudamente. Neste estudo, os autores relatam que a ADR, NOR, AII e vasopressina (AVP) levaram a um aumento da pressão arterial maior e mais duradouro nos animais despinalizados do que nos anestesiados; que as doses das drogas para aumentar a pressão sanguínea em 50mmHg variaram nos animais anestesiados (A) e despinalizados (D): adrenalina - 0,64µg (D) e 1,11µg (A); noradrenalina - 0,41µg (D) e 2,35µg (A); angiotensina II - 0,034µg (D) e 0,128µg (A). A vasopressina mostrou taquifilaxia logo após as primeiras injeções. Ao longo dos experimentos, as seguintes mudanças na sensibilidade às drogas foram observadas: para a adrenalina, um aumento na resposta (D) e sem mudanças no (A); para a noradrenalina, uma diminuição (D e A), e para a angiotensina II, um aumento na resposta (D) e diminuição no (A).

Já comentamos anteriormente que as mudanças hemodinâmicas associadas com a transecção da medula espinhal consistem de uma fase imediata mas transitória de hipertensão, profunda bradicardia e arritmia, seguida por uma fase de hipotensão e bradicardia.

Órgãos com inervação simpática liberam NOR na corrente sanguínea durante a estimulação dos ramos nervosos simpáticos e esta pode ser responsável pelo aumento dos níveis plasmáticos de NOR (YAMAGUCHI *et al.*, 1975). Os níveis de NOR no plasma são uma sensível indicação da atividade nervosa simpática (LAKE *et al.*, 1976). Durante o choque circulatório, os níveis de catecolaminas circulantes encontram-se elevados (GLAVIANO, BASS, NYKIEL, 1960; SPINK *et al.*, 1966), porém, pacientes

com transecção crônica da medula cervical não apresentam o aumento normal, esperado, de catecolaminas, em resposta ao estresse (MATHIAS *et al.*, 1975). O trauma agudo pode estimular uma resposta nervosa simpática, enquanto a transecção aguda da medula pode bloquear a resposta simpática. A transecção aguda da medula resulta em uma resposta nervosa simpática que é uma somatória destas forças (TIBBS *et al.*, 1979). No estudo da transecção da medula cervical em cães (TIBBS *et al.*, 1979), a lesão causou uma imediato mas efêmero aumento de NOR no plasma circulante, seguido por uma marcante depressão da atividade neuronal simpática em comparação com os animais controles, laminectomizados, sem transecção da medula. Mudanças nos níveis de NOR circulante em estágios posteriores do experimento refletem a capacidade de cada grupo de animais de responder à hipotensão e estresse por mecanismos compensatórios mediados simpaticamente. Nos cães com medula transeccionada, claramente falta esta capacidade.

Estas mudanças podem ser de importância para o entendimento das consequências hemodinâmicas da injúria da medula, bem como o papel das catecolaminas circulantes na patogênese da destruição da medula espinhal pós-traumática. A resposta pressora da compressão ou transecção da medula consiste de uma súbita e não sustentada elevação na pressão arterial sistêmica, que pode ser prevenida por pré-tratamento com fenoxibenzamina (EIDELBERG, 1973; RAWE *et al.*, 1974; RAWE & PEROT, 1979).

MEYER & WINTER (1970) encontraram que o desclameamento da veia adrenal (que tinha sido ocluída antes da compressão da medula) causou uma marcante elevação na pressão sanguínea e na frequência cardíaca. Esta observação sugeriria que a

secreção da medula adrenal, desencadeada pela pressão intradural elevada, participa na gênese da resposta pressórica. Outros pesquisadores, entretanto, têm demonstrado que a adrenalectomia bilateral não enfraquece a resposta hipertensiva da compressão da medula (ALEXANDRE & KERR, 1964; GROAT & PEELE, 1945; RAWE *et al.*, 1974). O tempo médio de circulação adrenal-cardíaca é cerca de 15 segundos; portanto, a latência do início da hipertensão arterial que se segue à compressão medular parece ser também muito pequena para ser explicado pela secreção medular adrenal somente (EIDELBERG, 1973; FEIGL, 1968). Estas descobertas sugerem que a NOR obtida das terminações nervosas simpáticas é basicamente responsável pela resposta pressora. O padrão de mudanças nos níveis circulantes de NOR segue paralelamente a fase inicial da ativação simpática e a fase subsequente da denervação, que ocorrem após a transecção da medula cervical (TIBBS *et al.*, 1978). Uma elevação aguda na concentração plasmática de NOR tem sido postulada como causa de uma necrose hemorrágica intramedular pós-traumática. O rompimento da barreira hematoencefálica ocorre imediatamente após lesão da medula espinhal, sugerindo um mecanismo no qual, devido aos níveis elevados de NOR circulante, pode haver extravasamento da mesma para dentro do parênquima da medula espinhal, causando progressiva autólise (VISE *et al.*, 1974).

SCHOULTZ & De LUCA (1974) encontraram que as concentrações de NOR nos tecidos de medulas traumatizadas de gatos sem adrenalectomia foram significativamente mais altas que em gatos adrenalectomizados, indicando que a NOR originária da circulação sistêmica pode se acumular dentro da medula espinhal traumatizada.

Controvérsias têm surgido acerca do papel da NOR na patogênese da necrose hemorrágica central aguda em lesões da medula espinhal. OSTERHOLM & MATHEWS (1972), usando técnicas fluorométrica e histoquímica, encontraram um aumento de quatro vezes nas concentrações de NOR nas medulas contundidas de gatos, uma hora após a lesão, com o retorno dos níveis de NOR aos valores do controle dentro de duas horas. Em medulas traumatizadas de cães, VISE *et al.*, (1974) demonstraram aumento de catecolaminas perivasculares, utilizando técnicas de fluorescência, com intensidade máxima de uma a duas horas após a lesão. Outros investigadores relatam a atividade da NOR diminuída ou inalterada, mas significantes elevações nas concentrações de dopamina logo após a lesão medular (De la TORRE *et al.*, 1974; HEDEMAN, SHELLENBERGER, GORDON, 1974; NAFTCHI *et al.*, 1974).

Em seus estudos, TIBBS *et al.* (1979a) concluem que níveis plasmáticos de NOR acentuadamente mais baixos nos cães em estágio subagudo de choque espinhal, mas não em cães laminectomizados sem transecção da medula, sugerem que após a resolução da explosão simpática inicial, a transecção da medula cervical abole a resposta normalmente mediada pelo simpático à hipotensão e ao estresse. Estas deficiências de catecolaminas endógenas podem indicar um potencial papel para o aumento farmacológico da atividade simpática nos pacientes com lesões medulares agudas.

5.4. Ressuscitação cardiorrespiratória (fase III do experimento)

Em estudos anteriores realizados em nosso laboratório, a AII (100µg/kg) e a NOR (200 µg/kg) mostraram-se significativamente eficazes em aumentar a PPCor e as taxas de RCE em modelo canino de RCR na FV prolongada (ARAUJO,1992; ARAUJO, 1993; ARAUJO, 1996). Estes achados estimularam a realização do presente estudo, visando obter respostas de como seriam os efeitos de ambas as drogas nas situações de PCR e RCR da FV de animais com lesão medular cervical aguda, uma vez que, nesta condição, o sistema simpático estaria completamente desconectado. Durante a PCR e a RCR, têm sido relatados os mais altos níveis de liberação endógena de catecolaminas já vistos, tanto em humanos como em animais de experimentação (WORSTMAN *et al.*, 1984; LINDNER *et al.* 1992a). Além disso, a lesão medular cervical aguda resulta em uma resposta nervosa simpática intensa, causando um imediato, mas efêmero aumento de NOR circulante no plasma, seguido por uma marcante depressão da atividade neuronal simpática (TIBBS *et al.*, 1979a), fato este que poderia, em tese, dificultar a ressuscitação de pacientes com trauma raquimedular em PCR.

Durante as manobras convencionais de RCR-TF, sem o uso de vasopressores, os fluxos sanguíneos cerebral e miocárdio encontram-se em níveis menores que 5-15% do estado basal (pré-PCR) (DITCHEY *et al.*, 1982; KOEHLER *et al.*, 1983), portanto, insuficientes para manterem a demanda metabólica destes órgãos, mesmo por poucos minutos. O benefício da terapêutica adrenérgica durante a ressuscitação cardiopulmonar está relacionado à estimulação de receptores alfa, que atinge o seu pico de

ação em 2-3 minutos, retornando ao estado basal por volta de cinco minutos após a injeção endovenosa, em “bolus”, de adrenalina (YAKAITIS, OTTO, BLITT, 1979). A melhora da sobrevivência, em modelos animais de PCR-RCR, com a terapêutica alfa-adrenérgica, dá-se pelo aumento da vasoconstrição arteriolar, com consequente 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).

A pressão de perfusão coronariana (PPCor), durante as manobras clássicas de RCR-TF, é um dos melhores parâmetros hemodinâmicos para estimar a chance de restauração da circulação espontânea (RCE), tanto em modelos animais (NIEMANN, 1984; SANDERS, EWY, TAFT, 1984; SANDERS *et al.*, 1985; NIEMANN *et al.*, 1985; KERN *et al.*, 1988; WOLFE *et al.*, 1988) quanto em humanos (PARADIS *et al.*, 1990).

CRILE & DOLLEY (1906) foram os primeiros a reconhecerem a importância do aumento da PPCor para o sucesso das manobras de RCR, demonstrando que a ação da adrenalina era inicialmente vascular e não-cardíaca. Eles induziram a PCR por asfixia ou anestésicos (éter ou clorofórmio), em cães, e a RCR foi realizada com o tórax aberto ou fechado, utilizando infusões endovenosas de solução fisiológica e adrenalina.

Muito embora estas observações tenham sido de extrema importância, e ainda hoje constituírem a base da moderna ressuscitação cardiopulmonar, nunca foi enfatizada, nas décadas subseqüentes, a importância do mecanismo vascular (aumento do

tônus arterial periférico) como o principal determinante do sucesso da RCR, focando-se a atenção e centrando-se as discussões no mecanismo cardíaco, ou seja, a estimulação cardíaca primária direta, tanto pela percussão torácica, estimulação com agulhas metálicas, massagem cardíaca direta ou indireta, como pelo uso de drogas cardioestimulantes. Assim, praticamente podem ser considerados “perdidos” quase 60 anos, quando se toma por base o trabalho original de CRILE & DOLLEY (1906), no que se refere ao enfoque vascular da RCE durante as manobras de RCR. Somente no início da década de 60, após a publicação de KOUWENHOVEN *et al.* (1960) e com a RCR-TF já em largo uso clínico, REDDING & PEARSON, retomando os trabalhos de CRILE & DOLLEY, com 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 RCR, 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, vários agentes com propriedades alfa-adrenérgicas têm sido estudados para uso na terapêutica auxiliar da RCR, com a finalidade de estabelecer qual seria a droga mais efetiva, bem como qual a dose mais adequada; todavia, as controvérsias ainda persistem (BROWN & WERMAN, 1990; PARADIS & KOSKOVE, 1990; HERBERT *et al.*, 1991; LINDNER, 1991; LINDNER & AHNEFELD, 1991; BLESKE & BILLI, 1994). Dentre os agentes simpatomiméticos, a adrenalina é a droga mais estudada e a padronizada para uso na RCR (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY

RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992).

Entretanto, a dose recomendada de adrenalina, pela normatização ACLS - AHA (Advanced Cardiac Life Support - American Heart Association) (STANDARDS AND GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1986) de 0,5 a 1,0 mg endovenoso (equivalente a 7,0 – 14,0 µg/kg, para um indivíduo adulto de 70kg), a cada cinco minutos, para uso na RCR, encontrava-se muito aquém da dose efetiva para obtenção da RCE, quando se tomam, como sustentação científica para seu uso, os trabalhos experimentais publicados na década de 60 (REDDING & PEARSON, 1962; REDDING & PEARSON, 1963; PEARSON & REDDING, 1963a; PEARSON & REDDING, 1963b; PEARSON & REDDING 1965; REDDING & PEARSON, 1968). Em seus estudos, estes autores administraram a adrenalina, na dose fixa de 1mg, em cães com peso variando de 5 a 15kg, o que corresponde a aproximadamente 70 a 200µg/kg (REDDING & PEARSON, 1963; REDDING & PEARSON, 1968). Apesar deste fato e de outros trabalhos subsequentes (KOSNIK *et al.*, 1985; BROWN *et al.*, 1987) confirmarem que a dose efetiva de adrenalina parecia situar-se entre 100 e 200 µg/kg, apenas recentemente doses mais elevadas de adrenalina têm sido propostas por alguns autores para administração durante a RCR, com resultados preliminares encorajadores (KOSCOVE & PARADIS, 1988; GONZALES *et al.*, 1989; GOETTING & PARADIS, 1989; PARADIS *et al.*, 1990; GOETTING & PARADIS, 1991; LINDNER, AHNEFELD, GRÜNERT, 1991b; PARADIS *et al.*, 1991b).

No trabalho experimental de ARAUJO (1996), utilizando-se 200 µg/kg de adrenalina, dose esta considerada maximamente efetiva com base em trabalhos experimentais de KOSNIK *et al.* (1985) e BROWN *et al.* (1987), e de estudos de doses altas de adrenalina na RCR em humanos (KOSCOVE & PARADIS, 1988; GOETTING & PARADIS, 1989), observou-se que esta mesma dosagem (200 µg/kg de adrenalina) foi tão ineficaz quanto o placebo para a RCE dos animais (1/10 cães de cada grupo) na RCR-TF da FV. Em trabalho anterior, num modelo canino de PCR por asfixia, utilizando-se 100 µg/kg de ADR durante as manobras de RCR-TF, também não foi possível demonstrar a superioridade da ADR em relação ao placebo para a RCE (5/12 VS 3/12, respectivamente, $p=NS$) (ARAUJO, 1993). Uma possível explicação aventada para tão baixa eficácia seria o fato de os animais terem sido pré-anestesiados com Inoval, que tem como um dos seus componentes o droperidol, com efeitos alfa - bloqueadores (MARSHALL & LONGNECKER, 1996), o que dificultaria a ação da ADR em induzir um grau de vasoconstricção necessária para o aumento da PPCor. Uma outra possível explicação seria a depressão dos receptores alfa-adrenérgicos que se acredita acontecer nos estados de hipóxia grave e prolongada (BROWN & WERMAN, 1990).

Recentes estudos comparando doses-padrão (média 14µg/kg) com altas doses (média 200µg/kg) de adrenalina, durante a RCR-TF em humanos, falharam em demonstrar a superioridade das últimas em relação à primeira, tanto no que se referiu às taxas de RCE, quanto nas taxas de alta hospitalar (STIELL *et al.*, 1992; BROWN *et al.*, 1992; CHOUX *et al.*, 1995; ABRAMSON *et al.*, 1995). Na verdade, os resultados finais podem ser considerados insatisfatórios com ambas as dosagens, haja visto que as taxas de

alta hospitalar foram em geral inferiores a 10% em ambos os grupos (STIELL *et al.*, 1992; BROWN *et al.*, 1992). Para estes maus resultados, uma possível explicação talvez seja o fato de que o tempo de PCR, até a administração da primeira dose de droga, tenha sido muito longo (em média 15 a 20 minutos), enquanto nos trabalhos experimentais a administração da droga ocorreu em média num tempo inferior a 10 minutos. Sem uma resposta clara para esta controvérsia, a dose de ADR recomendada atualmente para uso durante as manobras de ressuscitação em adultos permanece sendo de 1 mg EV a cada 3-5 minutos (GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND EMERGENCY CARDIAC CARE, 1992; GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT - EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, 1992), ficando reservado o uso de altas doses (até 100µg/kg ou mais), a critério do médico assistente, para os casos em que a terapia - padrão não tenha resultado inicial favorável.

A noradrenalina, uma catecolamina com efeitos α_1 e α_2 semelhantes, mas com efeitos β_2 - adrenérgicos menos potentes quando comparada a ADR (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996), teoricamente poderia ser superior à segunda como vasoconstritor na RCR, mas raramente fora utilizada com este propósito em décadas passadas (ROTHWELL-JACKSON, 1968; SMETANA *et al.*, 1981).

Recentemente, a NOR começou a ser reexplorada como vasoconstritor auxiliar no manejo da RCR. ROBINSON *et al.*, (1989), num modelo suíno de fibrilação ventricular com 10 minutos de PCR não-assistida, demonstraram uma taxa de extração miocárdica de oxigênio significativamente melhor com a NOR nas doses de 120 e

160µg/kg, quando comparada com ADR na dose de 200µg/kg. Demonstraram ainda uma tendência, nos animais que receberam 160µg/kg de NOR, de um melhor fluxo sanguíneo miocárdio e, conseqüentemente, de desfibrilação bem sucedida. No entanto, as pressões de perfusão coronariana não foram significativamente diferentes, entre os grupos.

Comparando a ADR (45µg/kg) com a NOR (45µg/kg) no tratamento da PCR por asfixia e por fibrilação ventricular em um modelo suíno, LINDNER & AHNEFELD (1989) demonstraram que a ADR era mais efetiva que a NOR na RCR da PCR por asfixia, e a NOR melhor que ADR na PCR fibrilatória, quando considerado o tempo necessário para a RCE. Em trabalhos subsequentes, o mesmo autor (LINDNER *et al.*, 1990) comparou a ADR (45µg/kg) e a NOR (45µg/kg) na oferta e no consumo de oxigênio miocárdicos, durante a RCR a tórax aberto, em um modelo suíno de PCR fibrilatória. Demonstrou que a NOR melhorou o balanço entre a oferta e o consumo de O₂ miocárdicos, e facilitou a restauração da circulação espontânea, quando comparada à ADR. Utilizando um modelo de PCR fibrilatória com 10 minutos de duração, em suínos, HOEKSTRA *et al.* (1990) compararam os efeitos de altas doses de ADR (200µg/kg) e NOR (200µg/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. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos quanto ao fluxo sanguíneo cerebral, quanto à taxa de extração de O₂, nem quanto às pressões intravasculares. No entanto, o grupo que recebeu NOR demonstrou um aumento significativo do fluxo sanguíneo miocárdico e da oferta e consumo de O₂ miocárdicos,

quando comparado com o grupo que recebeu ADR. Porém, curiosamente, houve uma tendência a uma menor taxa de ressuscitação no grupo que recebeu NOR (57,1% vs 85,7%), apesar de não ser significante estatisticamente.

Em trabalho experimental, num modelo de PCR por asfíxia, em cães, comparando a utilização de NOR (100µg/kg) com a ADR (100µg/kg) e salina (Placebo), ARAUJO (1993) não observou superioridade estatisticamente significante da NOR em relação às demais, quanto aos valores obtidos na PPCor pós-drogas ($17,3 \pm 8,0$ vs $17,7 \pm 10,5$ e $15,2 \pm 13,4$ mmHg, respectivamente, $p=NS$). Por outro lado, em relação às taxas de RCE, embora não apresentando significância estatística, a NOR manifestou uma tendência a ser ligeiramente mais eficaz (7/12 vs 5/12 e 3/12 animais, respectivamente nos grupos NOR, ADR e SAL, $p=NS$). Em outro trabalho subsequente do mesmo autor (ARAUJO, 1996), em modelo canino de PCR fibrilatória, a NOR, na dose de 200µg/kg, revelou-se superior à ADR (200µg/kg) e ao Placebo (SAL), tanto em relação aos valores obtidos na PPCor pós-drogas ($27,0 \pm 13,24$ vs $14,0 \pm 7,60$ e $11,20 \pm 14,18$ mmHg, respectivamente, $p<0,05$), quanto nas taxas de sucesso de desfibrilação efetiva (7/10 vs 1/10 e 1/10 animais, respectivamente nos grupos NOR, ADR e SAL, $p<0,01$).

LINDNER *et al.* (1991b), com base em seus estudos experimentais, compararam a eficácia da NOR (1mg) com a da ADR (1mg) na RCR de pacientes com FV pré-hospitalar. Foram randomizados, para receberem ADR ou NOR 50 pacientes com FV que, após 3 rápidos e consecutivos choques de corrente elétrica direta, não conseguiram reverter a fibrilação. Um ritmo pulsátil foi restaurado em 6/25 e 14/25 pacientes após o uso

de ADR e NOR, respectivamente, aplicando-se novamente choques elétricos de corrente direta. Uma tendência a maiores taxas de alta hospitalar também foi encontrada no grupo tratado com NOR (32%), quando comparado com o grupo da ADR (16%). As arritmias ventriculares, a terapêutica com lidocaína e a reincidência da PCR não foram significativamente diferentes em ambos os grupos, na fase pós-ressuscitação imediata, ainda que se tenha observado uma tendência maior à incidência de arritmias no grupo que recebeu a NOR. Os autores, com base nos dados deste estudo, concluíram que o uso da NOR no tratamento da FV poderia ser melhor que o da ADR, mas a dose ótima e o intervalo de tempo para as administrações ainda estariam para ser determinados.

Em outro trabalho randomizado, realizado por CALLAHAN *et al.*, (1992), com 816 pacientes, estudou-se comparativamente os efeitos de altas doses de NOR (11mg) e da ADR em dose-padrão (1mg) e em altas doses (15mg), na RCR-TF pré-hospitalar, não se conseguindo comprovar a superioridade da primeira droga em relação à segunda em nenhuma das duas doses utilizadas, tanto no que se refere às taxas de RCE como às de alta hospitalar. Vale ressaltar que, também, neste estudo, o tempo médio entre o início da PCR e a primeira dose das drogas foi de 16 - 17 minutos, tempo este relativamente longo, o que talvez justifique as suas baixas eficácias.

Como já relatamos anteriormente, a PCR e a RCR são os estados clínicos de máximo estresse biológico conhecidos (WORTSMAN *et al.*, 1987). Os elevados níveis de catecolaminas durante a PCR-RCR são necessários para provocar vasoconstrição periférica e redistribuir o fluxo sanguíneo para o cérebro e o miocárdio (LINDNER *et al.*, 1992b).

Considerando que o sistema simpático encontra-se no seu mais alto nível de ativação e que, apesar disto, o tônus vascular periférico diminui progressivamente após PCR (ausência de fluxo sanguíneo); que as manobras básicas de RCR, isoladamente, são insuficientes para a ressuscitação efetiva, como comprovado através dos trabalhos existentes desde o início do século; que a ADR durante a RCR pode ter efeitos adversos importantes, principalmente sobre o ritmo cardíaco, no período pós-ressuscitação; que o mecanismo básico de RCE durante as manobras de RCR é inicialmente vascular em essência (aumento do tônus arterial periférico); que durante os estados de hipóxia grave acredita-se existir uma “depressão” dos receptores α_1 (WATANABE, LAI, YOSHIDA, 1983; BROWN & WERMAN, 1990); e que, sendo a AII um dos mais potentes agentes vasoconstritores não-adrenérgicos conhecidos (JACKSON & GARRISON, 1996), associado ao fato de que em animais despinalizados parece haver um aumento da sensibilidade aos efeitos pressóricos da AII exógena (LEMBERCK & DAUM, 1967), nós aventamos a hipótese de que ela poderia ser efetiva em aumentar a PPCor e, conseqüentemente, a chance de RCE durante as manobras de RCR-TF da PCR - por fibrilação ventricular, mesmo após a transecção aguda da medula cervical, em cães, nos quais estariam ausentes os mecanismos compensatórios de resposta à hipotensão e ao estresse, que são mediados pelo simpático (TIBBS *et al.*, 1979a).

A AII foi altamente eficaz para a RCE durante as manobras de RCR-TF, nos modelos de PCR por dissociação eletromecânica induzida por asfixia e, também, de PCR induzida por fibrilação ventricular em nossos trabalhos realizados anteriormente no NMCE/UNICAMP (ARAUJO *et al.*, 1990; ARAUJO *et al.*, 1991a; ARAUJO, 1992;

ARAUJO, 1993; ARAUJO, 1996). No primeiro estudo, a PCR por asfixia foi induzida em 48 cães e, após 5 minutos de completa parada cardiocirculatória, as manobras básicas de RCP-TF (1 ventilação com ar ambiente/ 5 compressões torácicas; FR: 15 ciclos/min.) foram iniciadas. Ao final do 2º min. de RCR básica, os animais foram divididos em 4 grupos iguais e receberam em "bolus", via EV central: Salina, 10ml (Grupo A); ADR, 100µg/kg (Grupo B); NOR, 100µg/kg (Grupo C) e AII 50µg/kg (Grupo D).

A RCE foi obtida em 3/12 animais do grupo A; 5/12 no grupo B; 7/12 no grupo C e 11/12 no grupo D, com diferença estatisticamente significativa entre o grupo D e A ($p=0,003$). Pela primeira vez, foi possível comprovar que um agente vasopressor não-adrenérgico, a AII, poderia ser efetivo para a RCE durante a RCR. Esta resposta eficaz foi atribuída ao aumento do tônus arterial periférico induzido pela droga, com consequente aumento da PPCor, fato este já bem estabelecido para os agentes alfa-adrenérgicos (ARAUJO *et al.*, 1990; ARAUJO, 1993). No segundo estudo (ARAUJO *et al.*, 1991a; ARAUJO, 1992), a parada cardíaca foi induzida por FV em 18 cães e, após 10 minutos de FV, as manobras básicas de RCR-TF (1VPPI/5CTE) foram iniciadas. Ao final do 2º minuto de RCR básica, os animais foram divididos em dois grupos iguais e receberam, em "bolus", via EV central: Salina, 10ml (grupo A) e Angiotensina II, 100 µg/kg (Grupo B). A desfibrilação elétrica foi aplicada dois minutos após a administração das drogas. A PPCor, medida antes (2º min. de RCR) e dois minutos após a infusão das drogas (4º min. RCR), aumentou de $8,0 \pm 10,3$ para $12,0 \pm 14,8$ mmHg no grupo A ($p=NS$) e de $6,2 \pm 3,1$ para $37,5 \pm 9,5$ mmHg no grupo B ($p<0,001$), sendo que a RCE foi obtida em 8/9 animais do grupo B contra apenas 1/9 animais do grupo A ($p<0,001$).

No terceiro trabalho (ARAUJO, 1996), utilizando-se o mesmo modelo do segundo, anteriormente mencionado, foi realizado um estudo comparativo, com 40 cães, no qual, ao final do 2º min. de RCR básica, os animais foram divididos em 4 grupos iguais e receberam em "bolus", via EV central: salina, 10ml (grupo A); AII, 100µg/kg (Grupo B); ADR, 200µg/Kg (Grupo C); NOR, 200µg/Kg (grupo D). A PPCor, mensurada antes (2º min. de RCR) e após dois minutos da infusão das drogas (4º min de RCR), aumentou de $7,6 \pm 9,8$ para $11,2 \pm 14,2$ mmHg no grupo A; de $6,4 \pm 2,9$ para $36,2 \pm 9,9$ mmHg no grupo B; de $8,0 \pm 6,2$ para $14,0 \pm 7,6$ mmHg no grupo C e de $10,2 \pm 4,7$ para $27,0 \pm 13,2$ mmHg no grupo D ($p=0,0003$, grupos B e D em relação aos grupos A e C). A RCE foi obtida em 1/10 animais do Grupo A (10%); 8/10 no grupo B (80%); 1/10 no grupo C (10%) e 7/10 animais no grupo D (70%), sendo as diferenças estatisticamente significantes quando comparados os grupos B e D com o A e C ($p=0,0004$ e $p=0,002$, respectivamente). Neste modelo canino de RCR-TF da FV prolongada, a AII e a NOR mostraram-se significativamente eficazes em aumentar as taxas de RCE e a PPCor, enquanto a ADR não se mostrou superior ao placebo.

No presente estudo, nós utilizamos as mesmas dosagens de NOR que foram usadas durante a RCR da FV, em animais intactos, no trabalho de ARAUJO (1996). A dose de NOR (200µg/kg de peso) foi selecionada com base em sua equipotência de efeitos pressores quando comparada à ADR (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1996) e a dose de AII, (100µg/kg), foi escolhida com base em relatos antigos, quando comparada à NOR na terapêutica dos estados de choque (UDHOJI & WEIL, 1964; COHN & LURIA, 1965), e, também na relação de dose AII/NOR que foram utilizadas nos experimentos anteriores de

RCR na asfixia (ARAUJO *et al.*, 1990; ARAUJO, 1993) e nos de RCR da PCR fibrilatória (ARAUJO *et al.*, 1991a; ARAUJO, 1992; ARAUJO, 1996), e em relatos recentes de LITTLE *et al.* (1993), que sugerem uma dose ideal de AII entre 50 e 100µg/kg para uso na RCR.

De fato, ambas as drogas mostraram-se altamente eficazes em aumentar as pressões aórtica sistólica e diastólica ao final do 4º minuto de RCR (2 minutos após a injeção das drogas), assim como a PPCor, em ambos os grupos (ver Fig. 40 e Tab. 9), porém mais intensos e estatisticamente significativos no grupo B (AII). A PPCor, medida antes (2º min de RCR) e após dois minutos da administração das drogas (4º min de RCR), aumentou de $5,80 \pm 3,04$ para $20,60 \pm 9,24$ mmHg no grupo A (NOR) e de $7,80 \pm 4,16$ para $37,20 \pm 10,11$ mmHg no grupo B (AII) ($p < 0,01$). Observou-se que a AII (100µg/kg) manifestou uma tendência em elevar a PPCor de modo mais intenso e significativo que a NOR (200µg/kg). Entretanto, uma certa cautela é necessária na interpretação dos resultados em relação às dosagens, pois, até o presente momento, ainda não existe um consenso quanto às doses ideais de ADR e NOR a serem utilizadas nos diferentes modelos de RCR experimentais (como também, em humanos) e, portanto, a dose de NOR utilizada no presente estudo pode não ser comparável à dose de AII selecionada para o mesmo.

Na literatura atual, encontramos alguns estudos cujos resultados vêm corroborar nossas observações iniciais sobre o papel da AII na RCR. Deste modo, LITTLE *et al.* (1993) compararam os efeitos na PAo diastólica e na PPCor, de diferentes doses de

AII (20, 50, 75 e 100µg/Kg) administradas por via endovenosa no 13º minuto de FV, em modelo suíno de PCR-RCR.

Os autores observaram que a AII, nas doses de 50, 75 e 100µg/kg, aumentou significativamente a PAo diastólica e, nas doses de 50 e 75µg/kg, elevou significativamente a PPCor. Estes dados parecem indicar que a dose ideal de AII para uso em PCR prolongada deve situar-se entre 50 e 100µg/kg de peso, apesar do pequeno número de animais utilizados (4 animais em cada grupo) no estudo. Logo, a dose empregada em nosso modelo (100µg/kg) estava dentro do limite provável de doses máximas efetivas de AII na ressuscitação.

No mesmo ano, uma outra publicação (LINDNER *et al.*, 1993a) relatou os efeitos da AII no fluxo sanguíneo miocárdio e no estado ácido-básico durante a RCR a tórax aberto (RCR-TA), em modelo suíno de PCR fibrilatória. Foram selecionados aleatoriamente 14 animais, sendo que 7 receberam Salina 0,9% e os outros 7 receberam AII (50µg/kg), numa PCR de 4 minutos de duração e 3 minutos de RCR-TA. O fluxo sanguíneo miocárdico (média ± DP) medido através da 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 no grupo controle (salina) 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 pCO_2 do sangue venoso coronariano aos 90 seg após a administração da droga foi de 82 ± 8 mmHg, no grupo controle (SAL), comparado com 47 ± 9 mmHg no grupo da AII ($p < 0,001$). Apenas 3/7 animais do grupo-controle foram ressuscitados, enquanto todos os animais do grupo AII

sobreviveram por um período de observação de 1 hora ($p < 0,05$), sem apresentar bradicardia ou hipertensão arterial severa durante este tempo. Os autores observaram que a AII, na dose de 50 $\mu\text{g/kg}$, propiciou uma sensível melhora no fluxo sanguíneo miocárdico durante a RCR e uma alta taxa de sucesso de ressuscitação a curto prazo, e que a melhora da perfusão miocárdica esteve associada com uma menor pCO_2 e um maior pH no sangue venoso coronariano. Os autores concluíram que a administração da AII tornou a RCR mais efetiva.

Em um outro trabalho, neste mesmo ano, LITTLE & BROWN (1993) também investigaram os efeitos da AII no fluxo sanguíneo miocárdico, novamente em modelo suíno de PCR, mas agora com um tempo de FV prolongada (10 min). A AII (50 $\mu\text{g/kg}$) foi administrada após 3 min do início da RCR- TF (13 min de FV) e a desfibrilação elétrica foi aplicada 3min e 30seg após a droga (16min e 30seg de FV). As medidas de fluxo sanguíneo miocárdico obtidas foram de $134,2 \pm 40,1$ ml/min/100g durante o ritmo sinusal normal, caindo para $15,1 \pm 19,9$ com as manobras de RCR isoladas, elevando para $66,9 \pm 69,8$ após a administração de AII ($p < 0,05$) e atingindo $212,6 \pm 58,0$ ml/min/100g quando a RCE ocorreu. Os autores também concluíram que a AII, na dose de 50 $\mu\text{g/kg}$, aumenta significativamente o fluxo sanguíneo miocárdico neste modelo de PCR fibrilatória em suínos.

Em trabalho recentemente publicado, LINDNER *et al.*, (1995a), usando o mesmo modelo de PCR-RCR em suínos já descrito anteriormente (LINDNER *et al.*, 1993a), estudaram os efeitos da AII (50 $\mu\text{g/kg}$ de peso) na PPCor e nas concentrações de

catecolaminas plasmáticas durante e após a RCR, observando um aumento maior e mais significativo da adrenalina e da noradrenalina plasmáticas, acompanhando o aumento da PPCor, no grupo da AII, em comparação ao grupo-controle (SALINA), após a administração da droga. A conclusão dos autores é de que, durante a RCR, a AII aumenta a PPCor não só por vasoconstricção arteriolar direta, mas provavelmente, também, pela indução de uma liberação maciça de catecolaminas da medula adrenal e das terminações nervosas simpáticas, que pode representar um importante componente no aumento da resistência vascular periférica.

PARADIS, ROSE, GARG (1993), apoiados nos fatos de que o uso de agonistas adrenérgicos, isoladamente, não têm melhorado os resultados da ressuscitação de pacientes em PCR; de que começaram a aparecer na literatura estudos sobre os efeitos de agentes vasopressores não-adrenérgicos na RCR, e 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 pressórica à adrenalina exógena (PARADIS, MALARKEY, MARTIN, 1991a), começaram a admitir a potencial importância de agentes vasoativos não-adrenérgicos na terapêutica da PCR. Desta forma, com a finalidade de avaliar as dosagens exógenas efetivas de peptídeos vasoativos não-adrenérgicos, e entender melhor a fisiopatologia destes agentes durante a isquemia global e a reperfusão na RCR, os autores mediram os níveis plasmáticos das substâncias vasoativas endógenas, como a arginina vasopressina, angiotensina II e do peptídeo natriurético atrial em PCR fibrilatória com 10 minutos de duração, em cães, observando um aumento significativo destes

peptídeos em amostras sanguíneas colhidas no 3º minuto de RCR, quando comparado ao período-controle, isto é, durante a circulação espontânea. Baseados nestes resultados, os autores concluíram que os níveis plasmáticos de peptídeos endógenos vasoativos podem modular as pressões de perfusão orgânica e as respostas aos vasopressores exógenos, bem como o êxito dos esforços de ressuscitação, sugerindo que terapêuticas futuras fossem implementadas visando aumentar ou bloquear os efeitos destes peptídeos com o objetivo de melhorar a pressão de perfusão coronariana, que é um dos principais determinantes do sucesso da RCR.

Recentemente, LINDNER *et al.* (1993b) divulgaram os resultados do primeiro trabalho utilizando a vasopressina (hormônio antidiurético) como droga vasoconstritora na RCR. Por terem observado previamente que as concentrações de vasopressina endógena circulante eram muito altas em pacientes com parada cardíaca submetidos à RCR, e que estas concentrações estavam significativamente mais elevadas nos pacientes ressuscitados dos que naqueles não-ressuscitados, LINDNER *et al.* (1992a), apoiados na hipótese de que a vasopressina deve aumentar a resistência vascular periférica durante a FV, estudaram os efeitos deste potente vasopressor em modelo suíno de FV e seu potencial uso terapêutico no manuseio da PCR. Neste trabalho foram estudados, comparativamente, o uso da vasopressina (0,8U/kg) e da ADR (45 µg/kg) em 7 animais de cada grupo, após FV de 4 min de duração, sendo as drogas administrada no 3º min de RCR a tórax aberto. O fluxo sanguíneo micárdico, durante a RCR, foi mensurado antes, 90 seg e 5 min após a infusão das drogas, tendo sido obtidos os seguintes valores (média e DP) no grupo da ADR (57 ± 11 , 84 ± 11 e 59 ± 9 ml/min/100g) e no grupo da vasopressina ($61 \pm$

5, 148 ± 26 e 122 ± 22 ml/min/100g) ($p < 0,05$ aos 90 seg. e 5 min.). O índice cardíaco não diferiu significativamente entre os dois grupos, nestes períodos. Os valores da pCO_2 venosa coronariana estavam significativamente mais baixos no grupo da AVP, quando comparados ao grupo que recebeu ADR, após a administração das drogas. Em ambos os grupos, foram ressuscitados e permaneceram vivos por um período de 2 horas de observação todos os animais. A conclusão dos pesquisadores foi de que a AVP melhorou significativamente a perfusão dos órgãos vitais durante a FV e a RCR, e parece ser tão efetiva quanto a ADR neste modelo de PCR por FV em suínos.

Em outra pesquisa subsequente, estes mesmos autores (LINDNER *et al.*, 1995b) compararam os efeitos da ADR com os da AVP no fluxo sanguíneo de órgãos vitais, agora na RCR-TF, também em modelo suíno de PCR fibrilatória não-assistida, de 4 minutos de duração, seguidos de 3 minutos de RCR-TF básica. Os animais, divididos aleatoriamente, receberam por via endovenosa central: ADR, 200 μ g/kg; AVP, 0,2U/kg (dose baixa); AVP 0,4U/kg (dose média) e AVP 0,8U/Kg(dose alta). O fluxo sanguíneo miocárdico, durante a RCR foi mensurado antes, 90 seg e 5 min após a infusão das drogas, cujos valores (média $\pm$ DP) obtidos foram: 17 ± 2 , 43 ± 5 e 22 ± 3 ml/min/100g no grupo da ADR; 18 ± 2 , 50 ± 6 e 29 ± 3 ml/min/100g no grupo da AVP (dose baixa); 17 ± 3 , 52 ± 8 e 52 ± 6 ml/min/100g no grupo da AVP (dose média); e 18 ± 2 , 95 ± 9 e 57 ± 6 ml/min/100g no grupo da AVP (dose alta), sendo $p < 0,001$ aos 90 seg e aos 5 min, quando comparado o grupo ADR e AVP (dose alta), e $p < 0,01$ no 5º min entre a ADR e a AVP (dose média). As pressões diastólicas de perfusão coronariana, nestes mesmos tempos, só diferiram significativamente aos 90 seg entre o grupo ADR (24 ± 2 mmHg) e AVP (dose

alta) (35 ± 3 mmHg). O fluxo sanguíneo cerebral total foi maior após a AVP (dose alta), quando comparada ao obtido no grupo da ADR, nos mesmos tempos acima referidos. O número de animais ressuscitados e sobreviventes ao período de 1 hora de observação em cada grupo foram: 5 (ADR); 5 (AVP - baixa dose); 7 (AVP - dose média) e 6 (AVP - dose alta). Os autores concluíram que a administração de vasopressina resultou em aumentos significativamente maiores da PPCor e do fluxo sanguíneo miocárdico do que com a adrenalina, neste modelo de RCR-TF da PCR-FV em suínos.

Ainda dentro da linha do uso de vasopressores não adrenérgicos na RCR, recentemente LINDNER *et al.*, relataram os resultados dos primeiros estudos realizados em humanos, utilizando-se a vasopressina como agente pressor adjuvante durante as manobras de ressuscitação (LINDNER *et al.*, 1996; LINDNER *et al.*, 1997), ressaltando a necessidade da realização de um estudo multicêntrico comparativo entre a AVP e a ADR na RCR (LINDNER *et al.*, 1997).

O presente estudo, até onde sabemos, é o primeiro a estudar experimentalmente a RCR na condição de lesão medular alta, bem como o primeiro a investigar o potencial terapêutico de uma droga vasopressora não-adrenérgica na RCR nesta mesma condição. Entretanto, este estudo deve ser considerado preliminar e, evidentemente, a exemplo dos já realizados anteriormente (ARAUJO *et al.*, 1991a; ARAUJO, 1992; ARAUJO, 1993; ARAUJO, 1996) apresenta limitações, tais como: 1) os animais utilizados foram cães mestiços, de origem desconhecida, apenas mantidos em quarentena, sem condições de se saber com exatidão idade e condições prévias de saúde

dos mesmos; 2) dado às dificuldades técnico-administrativas na obtenção dos cães, o fornecimento de animais ficou sob condições e disponibilidade dos existentes no canil, daí a ocorrência de ampla variação de peso, tamanho e conformação da caixa torácica; 3) dificuldade em padronizar a aplicação da força nas compressões torácicas, realizada de forma manual (apesar de serem executadas sempre pela mesma pessoa), devido à variabilidade de conformação da caixa torácica dos animais; 4) a realização cirúrgica da lesão medular ao nível da junção bulbo medular, apesar de tecnicamente factível, quase sempre resulta em sangramento local importante, e muitas vezes de difícil quantificação, como também já relatado por outros autores (COWLEY, SWITZER, GUINN, 1980). Evidentemente, um sangramento de grande monta, mesmo não sendo a causa da PCR, poderia interferir significativamente com o sucesso das manobras de ressuscitação nesta condição; 5) tratou-se de um estudo de curto prazo, cujo objetivo, durante a RCR, foi o de avaliar apenas o efeito inicial das drogas na PPCor e RCE, não podendo tais resultados serem extrapolados de imediato para o campo do uso clínico.

De qualquer maneira, quando comparamos os valores da PPCor e as taxas de RCE obtidas neste experimento, com os respectivos valores obtidos em nossos experimentos anteriores realizados em animais intactos, observamos que são relativamente próximos, sugerindo que a lesão medular alta (e a consequente desconexão simpática) não parece ser um óbice para a eficácia da NOR e da AII (especialmente desta última) nas fases iniciais da RCR nesta condição clínica.

Assim, de acordo com os conhecimentos atuais sobre os mecanismos de fluxo sanguíneo anterógrado durante a RCR-TF (CHANDRA *et al.*, 1993; von PLANTA & TRILLÓ, 1994), estes achados reforçam a necessidade do uso precoce e apropriado de potentes vasopressores arteriais seletivos para se obter melhores resultados durante as manobras de RCR-TF especialmente na presença de instabilidade hemodinâmica, como visto em portadores de lesão medular cervical aguda.

6. Conclusões

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que:

1. O padrão básico de resposta hemodinâmica observado no grupo A (NOR) foi de elevação pressórica arterial sistêmica em ambas as condições (animal intacto/animal lesado); porém, os efeitos pressóricos arteriais iniciais da NOR nos animais lesados foram proporcionalmente mais intensos que nos animais intactos, especialmente na PAo diastólica e PPCor. Contudo, a duração foi mais efêmera, desaparecendo a partir do 2º minuto após a sua administração. Nos animais lesados, os efeitos bradicardizantes da NOR, caracteristicamente observados nos animais intactos, não foram evidenciados.

No grupo B (AII), o padrão básico de resposta hemodinâmica observado também foi de elevação pressórica arterial sistêmica nas duas condições, com os efeitos pressóricos arteriais iniciais proporcionalmente mais intensos nos animais lesados que nos animais intactos, especialmente na PAo diastólica e PPCor, e também mais duradouros quando comparados à NOR, em ambas as situações. Nos animais lesados, a FC não apresentou alterações significativas, inclusive não sendo observada a ligeira tendência taquicardizante evidenciada nos animais intactos após a administração da AII.

2. A NOR (200µg/kg) e a AII (100µg/kg) mostraram-se eficazes em aumentar a PPCor, aumento este mais intenso e estatisticamente significativo no grupo B (AII) quando comparado ao grupo A (NOR), neste modelo de RCR da FV prolongada em cães com lesão medular alta. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, em relação à RCE.

3. Desta forma, quando baseados em dados de trabalhos anteriores realizados em animais intactos, a desconexão completa do sistema nervoso autônomo simpático, pela

lesão medular cervical alta, parece não deprimir a resposta vascular inicial à administração EV de altas doses de NOR e AII, observando-se também, nesta condição, aumento significativo da PPCor e altas taxas de RCE durante a RCR da fibrilação ventricular.

7. Summary

There is nowadays a relatively high incidence of spinal cord trauma. During the acute phase, cardiac arrest (CA) is often a possibility due to serious autonomic disorders and hypoxemia, which is the result of respiratory problems. Alpha adrenergic drugs, by increasing the peripheral arterial tone, are responsible for elevating the coronary perfusion pressure (CorPP) and for restoration of spontaneous circulation (ROSC) during cardiopulmonary resuscitation (CPR) maneuvers. This study evaluated the cardiocirculatory effects of noradrenaline (NOR - adrenergic vasopressor) and angiotensin II (AII - non adrenergic vasopressor) on intact anesthetized dogs, and after the acute disconnection of the sympathetic nervous system. Investigations were also conducted to observe the effects of high doses of these drugs on CorPP and ROSC during CPR of electrically induced ventricular fibrillation. Twenty, male and female anesthetized mongrel dogs had orotracheal intubation and mechanical ventilation. The aortic pressure (Ao P), the right atrial pressure (RAP) and the electrocardiogram (EKG) were registered continuously. The animals were divided equally into two groups (group A - NOR and B - AII). The data were analyzed in three phases. The hemodynamic alterations resulting from the drugs were reported in animals having no lesions, in phase I; in animals having lesions, in phase II and in animals having CPR, in phase III. The standard hemodynamic response observed in group A was an increase in the systemic arterial pressure during phase I and II with intense initial effects, especially seen on the diastolic Ao P and Cor PP of injured animals rather than those of intact ones. These effects were ephemeral and disappeared two minutes after administering the drugs. NOR- bradycardiac effects were not seen in the injured animals, contrary to the observed in the intact ones. The standard hemodynamic response observed in group B was an increase in the arterial systemic pressure during phase I and II, having intense initial pressor effects on the diastolic AoP and Cor PP in injured animals than in intact ones. The effects in this group were more intense and lasted longer than in group A, in both phases. The heart rate did not change significantly in injured animals during phase II. In phase III (CPR), NOR and AII in high doses were both significantly effective for increasing CorPP and restoring spontaneous circulation in injured animals. It can be concluded that NOR and AII arterial pressor effects were more intense in injured rather than in intact animals. The bradycardiac effects of NOR were totally annulled after serious medullary lesion. In injured animals especially, the pressor effects of AII were apparently more intense and longer lasting than that of NOR. After injury, the complete disconnection of the sympathetic nervous system did not preclude the initial vascular response when high doses of NOR and AII were administered during CPR. A significant increase in Cor PP and high rates of ROSC were observed during the CPR of ventricular fibrillation.

8. Referências Bibliográficas

- ABRAMSON, N.S.; SAFAR, P.; SUTTON-TYRELL, K.; CRAIG, M.T. - A randomized clinical trial of escalating doses of high dose epinephrine during resuscitation (abstract). **Crit. Care Med.**, **23**:A-178, 1995.
- ALBIN, M.S. - Acute spinal cord trauma. In: SHOEMAKER, W.C.; THOMPSON, W.L.; HOLBROOK, P.R. - **Textbook of Critical Care**. Philadelphia, Saunders, 1984. p.928-936.
- ALBIN, M.S. - Epidemiology, physiopathology and experimental therapeutics of acute spinal cord injury. **Crit Care Clin.**, **3**:441- 452, 1987.
- ALEXANDRE, S. & KERR, F. - Blood pressure responses in acute compression of the spinal cord. **J. Neurosurg.**, **21**:485-491, 1964.
- ARAUJO, I.E.M. - Efeitos da angiotensina II na parada cardíaca induzida por fibrilação ventricular: Estudo experimental. Campinas, 1992. (Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas).
- ARAUJO, I.E.M.; ARAUJO, S.; TERZI, R.G.; VIEIRA, R.W. - Effects of angiotensin - II on coronary perfusion pressure and resuscitation in fibrillatory arrest. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, **3(supl.1)**:244, 1991a. (Abstracts, 492) In: CONGRESSO PANAMERICANO E IBÉRICO DE TERAPIA INTENSIVA, 4, Rio de Janeiro.

ARAUJO, S. - Eficácia da epinefrina, norepinefrina e angiotensina II na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental na dissociação eletromecânica. Campinas, 1993. (Tese - Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas).

ARAUJO, S. - Eficácia da epinefrina, norepinefrina e angiotensina II na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental na fibrilação ventricular. Campinas, 1996. (Tese - Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas).

ARAUJO, S. Ressuscitação Cardiopulmonar. In: TERZI, R. & ARAUJO, S. **Técnicas Básicas em UTI**. 2.ed. São Paulo. Manole, 1992. p.307-348.

ARAUJO, S.; ARAUJO, I.E.M.; TERZI, R.G.G. Comparison of epinephrine, norepinephrine and angiotensin II in CPR: Experimental study in fibrillatory arrest. **Resuscitation**, 24:198, 1992. (Abstract, P070) In: FIRST CPR CONGRESS OF THE EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL, Brighton- England, 1992.

ARAUJO, S.; ARAUJO, I.E.M.; TERZI, R.G.G. - Effects of Angiotensin II, a non-adrenergic vasopressor drug, on coronary perfusion pressure and resuscitation in fibrillatory arrest. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE, 11, Brussels - Belgium, 1991b. p.52. (Abstracts).

ARAUJO, S.; GOMEZ, M.I.; TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W. - Efficacy of Epinephrine, Norepinephrine and Angiotensin II in CPR: Experimental study in asphyxial arrest. In: WORLD CONGRESS ON INTENSIVE & CRITICAL CARE MEDICINE, 5, Kyoto - Japan, 1989. **Abstracts**. World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine - Kyoto-Japan, 1989. p.131. (Abstract, FS-22-1).

ARAUJO, S.; GOMEZ, M.I.; TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W. - Efficacy of epinephrine, norepinephrine and angiotensin II in CPR: experimental study in asphyxial arrest. In: AOCHI, O.; AMAHA, K.; TAKESHITA, H. (eds): **Intensive and critical care medicine**. Amsterdam, Excerpta Medica, 1990. p.997. (Abstracts), (International Congress Series, 885)

ARAUJO, S.; TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W.; SANTOS, A.D.; KUHN, J.M.; ROSSI NETO, J.M.; LEONARDI, L.S.; PAIVA, R.C.M. - Angiotensina II - The role of a non-adrenergic vasoconstrictor drug in CPR: Effects on coronary perfusion pressure and resuscitation in dogs. In: CONGRESO PANAMERICANO E IBÉRICO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA, 3, Caracas-Venezuela, 1987. **Abstracts**. Caracas, Sociedad Venezolana de Medicina Crítica - 1987. p.2. (Abstract, 1).

BELLAMY, R.F., De GUSMAN, L.R.; PEDERSEN, D.C. - Coronary blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. **Circulation**, **69**:174-180, 1984.

BERGMAN, V.H. - Klinische erfahrungen mit dem neuen vasopressor hypertensin, **Wien. Med. Wschr.**, **110**:148-150, 1960.

- BERNE, R.M. & LEVY, M.N. - O Sistema Nervoso Autônomo e seu controle Central. In: _____ - **Fisiologia**. 2.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1990. p.222-234.
- 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.
- BINNION, P.F. & HATCHER, J.D. - Cardiovascular effects of infusion of epinephrine and angiotensin singly and in combination. **Circ. 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.
- BOCK, K.D.; KRECKE, H.J.; KUHN, H.M. Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf blutdruck, Atmung und Extremitäten durchblutung des menschen. **Klin. Wschr.**, **36**:254-261, 1958.
- BOCZAR, M.E.; HOWARD, M.A.; RIVERS, E.P.; MARTIN, G.P.; HORST, H.M.; LEWANDOWSKI, C.; TOMLANOVICH, M.C.; NOWAK, R.M. - A technique revisited: hemodynamic comparison of closed and open-chest cardiac massage during human cardiopulmonary resuscitation. **Crit. Care Med.**, **23**:498-503, 1995.
- BRAUN-MENENDEZ, E. & PAGE, I.H. Suggested Revision of Nomenclature-Angiotensin. **Science**, **127**:242, 1958.

- BRAUN-MENENDEZ, E.; FASCILOLO, J.C.; LELOIR, L.E.; MUÑOZ, J.F. - The substance causing renal hypertension. **J. Physiol.**, **98**:283-298, 1940.
- BRAUWALD, E. - Regulation of the circulation. **N. Eng. J. Med.**, **290**:1124-1129, 1974.
- BRILLMAN, J.A.; SANDERS, A.B.; OTTO, C.W.; FAHMY, H.; BRAGG, S.; EMY, G.A. - 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.; JIRKA, J.; SLECHTA, V.; BURIÁNOVÁ, B. - Comparison of hemodynamic effects of equipressor doses of intravenous angiotensin and noradrenaline in man. **Clin. Sci**, **36**:161-172, 1969.
- BROWN, C. G.; WERMAN, W.A.; DAVIS, E.A.; HOBSON, J.; HAMLIN, R.L. - The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. **Circulation**, **75**:491-497, 1987.
- BROWN, C.G & WERMAN, H.A. - Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. **Resuscitation**, **19**:1-16, 1990.
- BROWN, C.G.; MARTIN, D.R.; PEPE, P.E.; STUEVEN, H.; CUMMINS, R.O.; GONZALES, E.; JASTREMSKI, M. - A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. **N. Engl. J. Med.**, **327**:1051-1055, 1992.

BUMPUS, F.M.; SCHWARZ, H.; PAGE, I.H. - Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotensin. **Science**, **125**:886-887, 1957.

BUNNEMAN, B.; FUXE, K.; GANTEN, D. - The renin-angiotensin system in the brain: an update 1993. **Regul. Pept.**, **46**:487-509, 1993.

CALLAHAN, M.; MADSEN, C.D.; BARTON, C.W.; SAUNDERS, C.E.; POINTER, J. - A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. **JAMA**, **268**:2667-2672, 1992.

CAMPOS DA PAZ, A.; BERALDO, P.S.S.; ALMEIDA, M.C.R.R.; NEVES, E.G.C.; ALVES, C.M.F.; KHAN, P. - Traumatic injury to the spinal cord prevalence in brazilian hospitals. **Paraplegia**, **30**:636-640, 1992.

CHANDRA, N.; WEISFELDT, M.L.; TSITLIK, J.; VAGHAIWALLA, F.; SNYDER, L.D.; HOFFECKER, M.; RUDIKOFF, M.T. - Augmentation of carotid flow during cardiopulmonary resuscitation by ventilation at high airway pressure simultaneous with chest compression. **Am. J. Cardiol.**, **48**:1053-1063, 1981.

CHANDRA, N.C. - Mechanisms of blood flow during CPR. **Ann. Emerg. Med.**, (pt 2): 281-188, 1993.

CHOUX, C.; GUEUEGNIAUD, P.Y.; BARBIEUX, A.; PHAM, E.; LAE, C.; DUBIEN, P.Y.; PETIT, P. - Standard doses versus repeated high doses of epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. **Resuscitation**, **29**:3-9, 1995.

- CHRISTENSEN, N.J.; FRANKEL, H.L.; MATHIAS, C.J.; SPALDING, J.M.K. - Enhanced pressor response to noradrenaline in human subjects with chronic sympathetic decentralization. **J. Physiol.**; **252**:39P-40P, 1975.
- 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.
- COHN, J.N.; LEVING, T.B.; OLIVARI, M.T.; GARBERG, V.; LURIA, F.; FRANCIS, G.S.; SIMIN, A.B.; RECTOR, T. - Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. **N. Engl. J. Med.**, **311**:819-823, 1984.
- COLACHIS, S.C. & CLINCHOT, D. M. - Autonomic hyperreflexia associated with recurrent cardiac arrest: case report. **Spinal Cord**, **35**: 256-257, 1997.
- COWLEY, A.W.; MONOS, E.; GUYTON, A.C. - Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. **Circ. Res.**, **34**:505-513, 1974.
- COWLEY, A.W.; SWITZER, S.J.; GUINN, M.M. - Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. **Circ. Res.**, **46**:58-67, 1980.
- COX, B.F. & BISHOP, V.S. - Neural and humoral mechanisms of angiotensin - dependent hypertension. **Am. J. Physiol.**, **261**: H1284-H1291, 1991.

- 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. - Cough-induced cardiac compression. **JAMA**, **236**:1246-1250, 1976.
- CRILEY, J.M.; NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; UNG, S.; SUZUKI, J. - The heart is a conduit in CPR. **Crit Care Med.**, **9**:373-374, 1981.
- DAVIES, C.L.; NEWMAN, R.J.; MOLYNEX, S.G.; GRAHAME-SMITH, D.G. - The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. **J. Trauma**, **24**:99-105, 1984.
- DE BONO, E.; LEE, G.J.; MOTTRAN, F.R.; PICKERING, G.W.; BROWN, J.J.; KEEN, H.; PEART, W.S.; SANDERSON, P.H. - The action of angiotensin in man. **Clin Sci.**, **25**:123-157, 1963.
- De la TORRE, J.C.; JOHNSON, C.M.; HARRIS, L.H.; KAJIHARA, K.; MULLAN, S. - Monoamine changes in experimental head and spinal cord trauma: failure to confirm previous observations. **Surg. Neurol.**, **2**: 5-11, 1974.
- DESHMUKH, H.G.; WEIL, M.H.; GUDIPATI, C.V.; TREVINO, R.; BISERA, J.; RACKOW, E.C. - Mechanism of blood flow generated by precordial compression during CPR: I. Studies on closed-chest precordial compression. **CHEST**, **95**:1092-1099, 1989.

DITCHEY, R.V.; WINKLER, J.V.; RHODES, C.A. - Relative lack of coronary blood flow during closed-chest resuscitation in dogs. **Circulation**, **66**:297-302, 1982.

DOURSOUT, M.F.; CHELLY, J.E.; HARTLEY, C.J.; SZILAGYI, J.; MONTASTRUC, J.L.; BUCKLEY, J.P. - Regional blood flows and cardiac function changes induced by angiotensin II in conscious dogs. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **246**:591-596, 1988.

DRO, P.; GSCHAEDLER, R.; DOLLFUS, P.; KOMMINOTH, R.; FLORANGE, W. - Clinical and anatomical observation of a patient with a complete lesion at C1 with maintenance of a normal blood pressure during 40 minutes after the accident. **Paraplegia**, **20**:169-173, 1982.

EIDELBERG, E.E. - Cardiovascular response to experimental spinal cord compression. **J. Neurosurg**, **38**:326-331, 1973.

EISENBERG, M.S.; BERGNER, L.; HALLSTROM, A.P. - Cardiac resuscitation in community. Importance of rapid provision and implications for program planning. **JAMA**, **241**:1905-1907, 1979.

ESLER, M. - Assessment of sympathetic nervous function in humans from noradrenaline plasma kinetics. **Clin. Sci.**, **62**:247-254, 1982.

ESLER, M.; LEONARD, P.; O'DEA, K.; JACKMAN, G.; JENNINGS, G.; KORNER, P.

– Biochemical quantification of sympathetic nerve activity in humans using radiotracer methodology: fallibility of plasma noradrenaline measurements. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **4**:S152-S157, 1982.

EVANS, D.E.; KOBRINE, A.I.; RIZZOLI, H.V. Cardiac arrhythmias accompanying acute compression of the spinal cord. **J. Neurosurg**, **52**:52-59, 1980.

FEIGL, E.O. - Carotid sinus reflex control of coronary blood flow. **Circ. Res.**, **23**:223-237, 1968.

FELDBERG, W. & LEWIS, G.P. - The action of peptides on the adrenal medulla: release of adrenaline by bradykinin and angiotensin. **J. Physiol.**, **171**:98-108, 1964.

FINNERTY, F.A. - Hemodynamics of angiotensin in man. **Circulation**, **25**:255-258, 1962.

FINNERTY, F.A.; MASSARO, G.D.; CHUPKOVICH, V.; TUCKMAN, J. - Evaluation of the pressor, cardiac and renal hemodynamic properties of angiotensin - II in man. **Circ.Res.**, **9**:256-263, 1961.

FISHER, J.; VAGHAIWALLA, F.; TSITLIK, J.; LEVIN, H.; BRINKER, J.; WEISFELDT, M.; YIN, F. - Determinants and clinical significance of jugular venous valve competence. **Circulation**, **65**:188-196, 1982.

FITZSIMONS, J.T. - Angiotensin stimulation of the central nervous system. **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.**, **87**:117-167, 1980.

- FOLEY, P.J.; TACKER, W.A.; WORTSMAN, J.; FRANK, S.; CRYER, P.E. - 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. **Circ. Res.**, 14:191-201, 1964.
- FRANKEL, H.L.; MATHIAS, C.J.; SPALDING, J.M.K. - Mechanisms of reflex cardiac arrest in tetraplegic patients. **Lancet**, ii:1183-1185, 1975.
- FUJII, A.M. & VATNER, S.F. - Direct versus indirect pressor and vasoconstrictor actions of angiotensin in conscious dogs. **Hypertension**, 7:253-261, 1985.
- GANONG, W.F. - The brain renin-angiotensin system. **Ann. Rev. Physiol.**, 46:17-31, 1984.
- GLAVIANO, V.V.; BASS, N.; NYKIEL, F. - Adrenal medullary secretion of epinephrine and norepinephrine in dogs subjected to hemorrhagic hypotension. **Circ. Res.**, 8:564-571, 1960.
- GOETTING, M.G. & PARADIS, N.A. - High-dose epinephrine improve 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.

- GOLDSMITH, S.R. & HASKING, G.J. - Effect of a pressor infusion of angiotensin II on sympathetic activity and heart rate in normal humans. **Circ. Res.**, **68**:263-268, 1991.
- GOLDSMITH, S.R. & HASKING, G.J. - Subpressor angiotensin II infusions do not stimulate sympathetic activity in humans. **Am. J. Physiol.**, **258**:H179-H182, 1990.
- GONZALES, E.R.; ORNATO, J.P.; GARNET, A.R.; LEVINE, R.L.; YOUNG, D.S.; RACHT, E.M. - Dose-dependent vasopressor response to epinephrine during (CPR) in human beings. **Ann. Emerg. Med.**, **18**:920-926, 1989.
- GREENHOOT, J.H. & MAUCK, H.P. - The effect of cervical cord injury on cardiac rhythm and conduction. **Am. Heart J.**, **83**:659-662, 1972.
- GREENHOOT, J.H.; SHIEL, F.O.M.; MAUCK, H.P. - Experimental spinal cord injury: eletrocardiografic abnormalities and fuchsinophilic myocardial degeneration. **Arch. Neurol.**, **26**:524-529, 1972.
- GROAT, R.A. & PEELE, T.L. - Blood pressore response to acutely increased pressure upon the spinal cord. **Am. J. Physiol.**, **144**:578-587, 1945.
- GUIDELINES FOR ADVANCED LIFE SUPPORT. - A statement by the advanced life support working party of the European Resuscitation Council, 1992. **Resuscitation**, **24**:111-121, 1992.

GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (CPR) AND
EMERGENCY CARDIAC CARE (ECC). **JAMA**, 268:2172-2250, 1992.

GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - **Textbook of Medical Physiology**. 9.ed. Philadelphia,
Saunders, 1996. 1148p.

HEDEMAN, L.S.; SHELLENBERGER, M.K.; GORDON, J.H. - Studies in experimental
spinal cord trauma. Part 1: Alterations in catecholamine levels. **J. Neurosurg.**,
40:37-43, 1974.

HERBERT, P.; WEITZMAN, B.N.; STIELL, I.G.; STARK, R.M. - Epinephrine in
cardiopulmonary resuscitation. **J. Emerg. Med.**, 9:487-495, 1991.

HOEKSTRA, J.W.; VAN LIGTEN, P.; NEUMAR, R.; WERMAN, H.A.; ANDERSON,
J.; BROWN, C.G. - Effect of high-dose norepinephrine versus epinephrine on
cerebral and myocardial blood flow during CPR. **Resuscitation**, 19:227-240, 1990.

HOFFMAN, B.B. & LEFKOWITZ, R.J. - Catecholamines, sympathomimetic drugs, and
adrenergic receptor antagonists. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.;
MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. - **Goodman and Gilman's
The pharmacological basis of therapeutics**. 9.ed. NewYork, Mc Graw - Hill,
1996. p.199 a 248.

HOLMES, H.R.; BABBS, C.F.; VOORHEES, W.D.; TACKER, W.A.; DE
GARAVALLA, B. - Influence of adrenergic drugs upon vital organ perfusion
during CPR. **Crit. Care Med.**, 8:135-140, 1980.

- HUYGHENS, L.P.; CALLE, P.A.; MOERMAM, E.J.; *et al.* Plasma norepinephrine concentrations during resuscitation in the dog. **Am. J. Emerg. Med.**, **9**:426-431, 1991.
- ISHIKAWA, S. & SCHRIER, R.W. - Vascular effects of arginine vasopressin, angiotensin II, and norepinephrine in adrenal insufficiency. **Am.J. Physiol.**, **246**:H104-H113, 1984.
- IWAI, A.; SAKANO, T.; UENISHI, M.; SUGIMOTO, H.; YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, T. - Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. **Transplantation**, 613-617, 1989.
- JACKSON, E.K. & GARRISON, J.C. - Renin and Angiotensin. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. - **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9.ed. New York, Mc Graw - Hill, 1996, p.733-758.
- JOYCE, S.M.; BARSAN, W.G.; DOAN, L.A. - Use of phenylephrine in resuscitation from asphyxial arrest. **Ann. Emerg. Med.**, **12**:418-421, 1983.
- JUDE, J.R.; NEUMASTER, T.; KFOURI, E. - Vasopressor cardiotonic drug in cardiac resuscitation. **Acta Anesth. Scand.**, **29**:147-163, 1968.
- KERN, K.B.; EWY, G.A.; VOORHEE, W.D.; BABBS, C.F.; TACKER, W. A. - Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24-hous survival during prolonged cardiac arrest in dogs. **Resuscitation**, **16**:241-250, 1988.

- KERN, K.B.; LANCASTER, L.; GOLDMAN, S.; EMY, G.A. - The effect of coronary artery lesions on the relationship between coronary perfusion pressure and myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Am. Heart. J.**, **120**:324-333, 1990.
- KINOSHITA, Y.; YHATA, K.; YOSHOTA, T.; ONISHI, S.; SUGIMOTO, T. - Long term renal preservation after brain death maintenance with vasopressin and epinephrine. **Transpl. Intl.**, **3**:15-18, 1990.
- KOCH-WESER, J. - Myocardial actions of angiotensin. **Circ. Res.**, **14**:337-344, 1964.
- KOEHLER, R.C.; CHANDRA, N.; GUERCI, A.D.; TSITLIK, J.; TRAYSTMAN, R.J.; ROGERS, M.C.; WEISFELDT, M.L. - Augmentation of cerebral perfusion by simultaneous chest compression and lung inflation with abdominal binding after cardiac arrest in dogs. **Circulation**, **67**:266-275, 1983.
- KOSKOVE, 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.; TWOREK, R.M.; FREEMAN, S.B. - 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, J.R.; KNICKERBOCKER, G.G. - Closed chest cardiac massage. **JAMA**, **173**:1064-1067, 1960.

- KOUWENHOVEN, W.B.; MILNOR, W.R.; KNICKERBOCKER, G.G.; CHESNUT, W.R. - Closed chest defibrillation of heart. **Surgery**, **42**:550-561, 1957.
- KURNICK, N.B. - Autonomic hyperreflexia and its control in patients with spinal cord lesions. **Ann. Intern. Med.**, **44**:678-686, 1956.
- LAING, G.S.; KUMAR, P.S.; FRAYN, K.N.; LITTLE, R.A. - Cardiac arrest and plasma catecholamines (letter). **J.R. Soc. Med.**, **76**:1080-1081, 1983.
- LAKE, C.R.; ZIEGLER, M.G.; KOPIN, I.J. - Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. **Life Sci.**, **18**:1315-1325, 1976.
- LEHMANN, K.G.; LANE, J.C.; PIEPMEIER, J.M.; BATSFORD, W.P. - Cardiovascular abnormalities accompanying acute spinal cord injury in humans: Incidence, Time Course and Severity. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **10**:46-52, 1987.
- LEMBECK, F. & DAUM, A. - Die blutdruckwirkung von adrenalin, noradrenalin, angiotensin und vasopressin an narkotisierten und despinalisierten goldhamstern. **Arzneim. Forsch.**, **17**: 981-985, 1967.
- LEVI, L.; WOLF, A.; BELZBERG, H. - Hemodynamic parameters in patient with acute cervical cord trauma: Description, intervention, and prediction of outcome. **Neurosurgery**, **33**:1007-1017, 1993.

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. - Vasopressor therapy in cardiopulmonary resuscitation. In: VICENT, J.L.(ed): **UPDATE IN INTENSIVE CARE AND EMERGENCY MEDICINE**, vol.14, Spring-Verlag, Berlim, p.18-24, 1991.

LINDNER, K.H. & AHNEFELD, F.W. - Sympathomimetic amines in cardiopulmonary resuscitation. **Int. Crit. Care Digest**, 10:33-36, 1991.

LINDNER, K.H.; DIRKS, B. ; STROHMENGER, H.U.; PRENGEL, A.W.; LINDNER, I.M.; LURIE, K.G. - Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. **Lancet** , 349: 535-537, 1997.

LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; BOWDLER, I.M.; PRENGEL, A.W. - Influence of epinephrine on systemic, myocardial, and cerebral acid-base status during cardiopulmonary resuscitation. **Anesthesiology**, 74:333-339, 1991a.

LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; GRÜNERT, A. - Epinephrine versus norepinephrine in pre-hospital ventricular fibrillation. **Am. J. Cardiol.**, 67: 427-428, 1991b.

LINDNER, K.H.; BRINKMANN, A.; PFENNINGER, E.G.; LURIE, K.G.; GOERTZ, A.;

LINDNER, I.M. - Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. **Anesth. Analg.**, 77:427-435, 1993b.

LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; BRINKMANN, A.; STROHMENGER, H.U.;

LINDNER, I.M.; LURIE, K.G. - Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. **Ann. Intern. Med.**, 124:1061-1064, 1996.

LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; LINDNER, I.M. -

Angiotensin II augments reflex activity of the sympathetic nervous system during cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Circulation**, 92:1020-1025, 1995a.

LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; LINDNER, I.M. - 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.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; LINDNER, I.M.;

STROHMENGER, H.U.; GEORGIEFF, M.; LURIE, K.G. - Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Circulation**, 91:215-221, 1995b.

LINDNER, K.H.; STROHMENGER, H.U.; EISENGER, H.; HETZEL, W. D.;

AHNENFELD, F.W.; GEORGIEFF, M. - Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. **Anesthesiology**, 77:662-668, 1992a.

- LINDNER, K.H.; STROHMENGER, H.U.; PRENGEL, A.W.; ENSINGER, H.;
GOERTZ, A.; WEICHEL, T. - Hemodynamic and metabolic effects of epinephrine
during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. **Crit. Care Med.**, 20:1020-
1026, 1992b.
- LINDNER, K.H.; AHNEFELD, F.W.; SCHUERMANN, W.; BOWDLER, I.M. -.
Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on
myocardial oxygen delivery and consumption. **Chest**, 97:1458-1462, 1990.
- 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.; STONER, H.B.; YATES, D.W.;
LAING, G.S.; KUMAR, S.; BANKS, J.M. - Plasma catecholamines in patients with
acute myocardial infarction and in cardiac arrest. **Quart. J. Med.**, 54:133-140,
1985.
- LIVESAY, J.J.; FOLLETE, D.M.; FEY, K.H.; NELSON, R.L.; DELAND, E.C.;
BARNARD, J.; BUCKERG, G.D. - Optimizing myocardial supply/demand balance
with alpha-adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. **J. Thorac.
Cardiovas. Surg.**, 76:244-251, 1978.

- LOEWY, A.D. & NEIL, J.J. - The role of descending monaminergic system in central control of blood pressure. **Fed. Proc.**, **40**:2778-2785, 1981.
- MACHADO, A.B.M. - **Neuroanatomia Funcional**. 2.ed. São Paulo, Atheneu, 1993. 363p.
- MACIEL Jr, J.A. - Síndrome de Shy-Drager: protocolo de estudo funcional do SNA em 3 casos clínicos. Campinas, 1984. (Tese Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas /UNICAMP).
- MacKENZIE, G.J.; TAYLOR, S.H.; McDONALD, A.H.; DONALD, K.W. - Hemodynamic effects of external cardiac compression. **Lancet**, **1**:1342-1345, 1964.
- MANNARD, A. & POLOSA, C. - Analysis of background firing of single sympathetic preganglionic neurons of cat cervical nerve. **Neurophysiology**, **36**:398-408, 1973.
- MARROTTA, J.T. - Traumatismos da medula. In: ROWLAND, L.P. - **Merritt, Tratado de Neurologia**. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986. p.308-314.
- MARSHALL, B.E. & LONGNECKER, D.E. - General anesthetics. In: HARDMAN, J.G. & LIMBIRD, L.E. (ed.) - **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 9ed. New York, Mac Graw-Hill, 1996. p.307-330.
- MATHIAS, C.J. & FRANKEL, H.L. - Clinical manifestations of malfunctioning sympathetic mechanisms in tetraplegia. **J. Auton. Nerv. Syst.**, **7**:303-312, 1983.

MATHIAS, C.J.; CHRISTENSEN, N.J.; CORBET, J.L. – Plasma catecholamines, plasma renin activity and plasma aldosterone in tetraplegic man, horizontal and tilted. **Clin. Sci. Mol. Med.**, **49**:291-299, 1975.

MATHIAS, C.J.; CHRISTENSEN, N.J.; CORBET, J.L.; FRANKEL, H.L.; SPALDING, J.M.K. - Plasma catecholamines during paroxysmal neurogenic hypertension in quadriplegic man. **Circ. Res.** **39**:204-208, 1976a.

MATHIAS, C.J.; CHRISTENSEN, N.J.; FRANKEL, H.L.; SPALDING, J.M.K. - Cardiovascular control in recently injured tetraplegics in spinal shock. **Q. J. Med.**, **48**:273-287, 1979.

MATHIAS, C.J.; FRANKEL, H.L.; CHRISTENSEN, N.J.; SPALDING, J.M.K. - Enhanced pressor response to noradrenaline in patients with cervical spinal cord transection. **Brain**, **99**:757-770, 1976b.

MAXWELL, G.M.; CASTILLO, C.A.; CRUMPTON, C.W.; CLIFFORD, J. E. ; ROWE, G.G.. - The effect of synthetic angiotonin upon the heart of the intact dog. **J. Lab. Clin. Med.**, **54**:876-880, 1959.

McCUBBIN, J.W.; PAGE, I.H.; BUMPUS, F.M. - Effect of synthetic angiotonin on the carotid sinus. **Circ. Res.**, **5**:458-460, 1957.

McQUEEN, E.G. & MORRISON, R.B.I. - The effects of synthetic angiotensin and noradrenaline on blood pressure and renal function. **Brit. Heart J.**, **23**: 1-6, 1961.

- MEIER, R.; GROSS, R.; TRIPOD, J.; TURRIAN, H. - Pharmacologic characterizations of synthetic hypertensin. **Experientia**, 13:361-362, 1957.
- MEINECKE, F.W.; ROSENKRANZ, K.A.; KUREK, C.M. - Regulation of the cardiovascular system in patients with fresh injuries to the spinal cord: preliminary report. **Paraplegia**, 9:1090-112, 1971.
- MENEZES, F.H. - Problemas especiais em reanimação. In: LANE, J.C.; ALBARRAN-SOTELLO, R. - **Reanimação cardiorrespiratória cerebral**. Rio de Janeiro. MEDSI, 1993. p.259-285.
- MERCIER, J.C.; BOMPARD, Y.; BEAUFILS, F. - Ressuscitation cardio-pulmonaire. Données récentes. **Arch Fr. Pediatr.**, 40:343-352, 1983.
- MEYER, G.A.; BERMAN, I.R.; DOTY, D.B. MOSELEY, R.V.; GUTIERREZ, V.S. - Hemodynamic responses to acute quadriplegia with or without chest trauma. **J. Neurosurg.**, 34:168-177, 1971.
- MEYER, G.A. & WINTER, D.L. - Spinal cord participation in the Cushing reflex in the dog. **J. Neurosurg.**, 33:662-675, 1970.

MICHAEL, J.R.; GUERCI, A.D.; KOEHLER, R.C.; SHI, A.Y.; TSITLIK, J.; CHANDRA, N.; NIEDERMEYER, E.; ROGERS, M.C.; TRAYSTMAN, R.J.; WEISFELDT, M.L. - Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. **Circulation**, **69**:822-835, 1984.

MÖHRING, J.; GLÄNZER, K.; MACIEL Jr, J.A.; DÜSING, R.; KRAMER, H.J.; ARBOGAST, R.; KOCH - WEAER, J. - Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, **2**:367-376, 1980.

NAFTCHI, N.E.; DEMENY, M.; De CRESCITO, V.; TOMASULA, J.J.; FLAMM, E.S.; CAMPBELL, J.B. - Biogenic amine concentrations in traumatized spinal cord of cats. Effect of drug therapy. **J. Neurosurg.**, **40**:52-57, 1974.

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.; NISKANEN, R.A.; ALFERNESS, C. - Predictive indices of successful cardiac resuscitation after prolonged arrest and experimental cardiopulmonary resuscitation. **Ann. Emerg. Med.**, **14**:521-528, 1985.

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

NIEMANN, J.T.; ROSBOROUGH, J.P.; HAUSKNECHT, M.; BROWN, D.; CRILEY, J.M. - 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.; GARNER, D.; CRILEY, J.M. - Pressure-synchronized cineangiography during experimental cardiopulmonary resuscitation. **Circulation**, **64:985-991**, 1981.

ORNATO, J. P. - Use of adrenergic agonists during CPR in. **Ann. Emerg. Med.**, **22(pt2):441-416**, 1993.

OSTERHOLM, J.L. & MATHEWS, G.J. - Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 1: Relationship to hemorrhagic necrosis and post-wounding neurological deficits. **J. Neurosurg.**, **36:386-394**, 1972.

OTTO, C.W.; YAKAITIS, R.W.; BLITT, C.D. - Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. **Crit. Care Med.**, **9:321-324**, 1981.

OTTO, C.W.; YAKAITIS, R.W.; REDDING, J. S.; BLITT, C.D. - Comparison of dopamine dobutamine and epinephrine in CPR. **Crit. Care Med.** , **9:366-368**, 1981.

PAGE, I.H. & HELMER, O.H. - Crystalline pressor substance (Angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. **J. Exp. Med.**, 71:29-42, 1940.

PAGE, I.H.; McCUBBIN, J.W.; SCHWARZ, H.; BUMPUS, F.M. - Pharmacologic aspects of synthetic angiotonin. **Circ. Res.**, 5:552-555, 1957.

PARADIS, N.A & KOSKOVE, 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. - 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.; GOETTING, M.G.; APPLETON, T.J.; FEINGOLD, M.; NOWAK, R.M. - Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. **JAMA**, 263:1106-1113, 1990.

PARADIS, N.A.; MARTIN, G.B.; ROSENBERG, J.; RIVERS, E.P.; GOETTING, M.G.; APPLETON, T.J.; FEIGOLD, M.; CRYER, P.E.; WORSTMAN, J.; NOWAK, R.M. - The effect of standart 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.
- PEACH, M.J. - Renin- angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action . **Physiol. Rev.**, 57:313-370, 1977.
- PEACH, M.J.; BUMPS, F.M.; KHAIRALLAH, P.A. - Inhibition of norepinephrine uptake in hearts by angiotensin II and analogs. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 167:299-307, 1969.
- 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.
- PIEPMEIER, J.M.; LEHMANN, K.B.; LANE, J.G. - Cardiovascular instability following acute cervical spinal cord trauma. **Cent. Nerv. Syst. Trauma**, 2:153-160, 1985.
- PRENGEL, A.W.; LINDNER, K.H.; ENSINGER, H.; GRÜNERT, A. - Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. **Crit. Care Med.**, 20: 609-614, 1992.

- ROBINSON, L.A.; BROWN, C.G.; JENKINS, J.; LIGTEN, P.F.V.; WERMAN, H.; ASHTON, J.; HAMLIN, R.L. - The effect of norepinephrine versus epinephrine on myocardial hemodynamics during CPR. **Ann. Emerg. Med.**, **18**:336-340, 1989.
- ROBINSON, R.L. - Stimulation of catecholamine output of the isolated, perfused adrenal gland of the dog by angiotensin and bradykinin. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **156**:252-257, 1967.
- ROSBOROUGH, J.P.; HAUSCKNECHT, M.; NIEMANN, J.T.; CRILEY, J.M. -Cough supported circulation. **Crit Care Med.**, **9**:371-372, 1981.
- ROSE, C.; KOT, P.A.; COHN, J.N.; FREIS, E.D.; ECKERT, G.E. - Comparison of effects angiotensin and norepinephrine on pulmonary circulation, systemic arteries and veins, and systemic vascular capacity in dog. **Circulation**, **25**:247-253, 1962.
- ROTHWELL-JACKSON, R. L. - The adjuvant use of pressor amines during cardiac massage. **Brit. J. Surg.**, **55**: 545-550, 1968.
- RUBERTSSON, S.; GRENVIK, A.; WIKLUND, L. - Blood flow and perfusion pressure during open chest versus closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. **Crit. Care Med.**, **23**:715-725, 1995 b.
- RUBERTSSON, S.; GRENVIK, A.; ZEMGULIS, V.; WIKLUND, L. - Systemic perfusion pressure and blood flow before and after administration of epinephrine during experimental cardiopulmonary resuscitation. **Crit. Care Med.**, **23**:1984-1996, 1995a.

RUDIKOFF, M.T.; FREUND, P.; WEISFELDT, M.L. - Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation (abstract). **Circulation**, **56(suppl. III)**: III-97, 1977.

RUDIKOFF, M.T.; MAUGHAN, W.L.; EFFRON, M.; FREUND, P.; WEISFELDT, M.L. - Mechanism of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. **Circulation**, **61**:345-352, 1980.

SAAVEDRA, J.M. - Brain and pituitary angiotensin. **Endocr. Rev.**, **13**:329-380, 1992.

SAFAR, P. - Fisiologia da morte e da reanimação. In: LANE, J.C. - **Reanimação**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981. p.6-36.

SANDERS, A.B.; EWY, G.A.; TAFT, T.V. - Prognostic and therapeutic importance of the aortic diastolic pressure in resuscitation from cardiac arrest. **Crit. Care Med.**, **12**:871 -873, 1984.

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. - Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. **Am. J. Emerg.Med.**, **3**:11-14, 1985.

SARAIVA, R.A.; PIVA JUNIOR, L.; CAMPOS DA PAZ JR., A.; PACHECO, M.A.R. - As bases fisiopatológicas para a anestesia no paciente com lesão medular. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, **45**:387-398, 1995.

- SCHLEINEN, C.L.; BERKOWITZ, I.D.; TRAYSTMAN, R.; ROGER, M.C. -
Controversial issues in cardiopulmonary resuscitation. **Anesthesiology**, **71**: 133-149, 1989.
- SCHOULTZ, T.W. & De LUCA, D.C. - Alterations in spinal cord norepinephrine levels following experimentally produced trauma in normal and adrenalectomized cats . **Life Sci.**, **15**:1485-1495, 1974.
- SCHWYZER, R.; ISELIN, B.; KAPPELLER, H.; RINIKER, B.; RITTEL, W.; ZUBER, H.
- Synthese von hypertensin peptiden. Über die partielle hydrolyse von Hypertensin-Asp- β -amiden zu den entsprechenden dicarbonsäuren. Hypertensin - II analoge. **CHIMIA**, **11**:335-336, 1957.
- SCIVOLETTO, R. - Sistema nervoso autônomo. - In: ZANINI, A.C. & OGA, S. - **Farmacologia Aplicada**. 5.ed. São Paulo, Atheneu, 1994. p.131- 175.
- SCROOP, G.C.; WASH, J.A.; WHELAN, R.F. - A comparison of the effects intra-arterial and intravenous infusions of angiotensin and noradrenaline on the circulation in man. **Clin. Sci.**, **29**:315-326, 1965.
- SERRATRICE, G. BILLÈ TURC, F.; SERRATRICE, J. - Système nerveux autonome. **Encycl. Méd. Chir. (neurologie)**, 17-003J-10, 1995. 16p.
- SHEA, J.D.; GIOFFRE, R.; CARRION, H.; SMALL, M.P. - Autonomic hyperreflexia in spinal cord injury. **South. Med. J.**, **66**:869-872, 1973.

STÁVALE, M.A.; MIURA, F.K.; MIZUMOTO, N.; MANREZA, L.A.; ANDRADE, A.F.de. - Choque Neurogênico. In: ROCHA e SILVA, M. - **Choque**. São Paulo, Atheneu, 1996. p.141-162.

STIELL, I.G.; HEBERT, P.C.; WEITZMAN, B.N.; WELLS, G.A.; RAMAN, S.; STARK, R.M.; HIGGINSON, L.A.J.; AHUJA, J.; DICKINSON, G.E. - High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. **N. Engl. J. Med.**, 327:1045-1050, 1992.

STROHMENGER, H.U.; LINDNER, K.H.; KELLER, A.; LINDNER, I.M.; PFENNINGER, E.G; BOTHNER, U. - Effects of graded doses of vasopressin on median fibrillation frequency in a porcine model of cardiopulmonary resuscitation: results of a prospective, randomized, controlled trial. **Crit Care Med.**, 24:360-1365, 1996 b.

STROHMENGER, H.U.; LINDNER, K.H.; PRENGEL, A.W.; PFENNINGER, E.G.; BOTHNER, U.; LURIE, K.G. - Effects of epinephrine and vasopressin on median fibrillation frequency and defibrillation success in a porcine model of cardiopulmonary resuscitation **Resuscitation**, 31:65-73, 1996a.

TIBBS, P.A.; YOUNG, B.; McALLISTER, R.G.; TODD, E.P. - Studies of experimental cervical spinal cord transection. Part III: Effects of acute cervical spinal cord transection on cerebral blood flow. **J. Neurosurg**, 50:633-638, 1979b.

- TIBBS, P.A.; YOUNG, B.; ZIEGLER, M.G.; McALLISTER, R.G. - Studies of experimental cervical spinal cord transection. Part II: Plasma norepinephrine levels after acute cervical spinal cord transection. **J. Neurosurg**, **50**:629-632, 1979a.
- TIBBS, P.A.; YOUNG, B.; McALLISTER, R.; BROOKS, W.H.; TACKETT, L. - Studies of experimental cervical spinal cord transection. Part I. Hemodynamic changes after acute cervical spinal cord transection. **J. Neurosurg**, **49**:558-562, 1978.
- TIMMERMANS, P.B.M.W.M.; WONG, P.C.; CHIU, A.T.; HERBLIN, W.F.; BENFIELD, P.; CARINI, D.J.; LEE, R.J.; WEXLER, R.R.; SAYE, J.A.M.; SMITH, R.D. - Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. **Pharmacol. Rev.**, **45**:205-251, 1993.
- TIMMERMANS, P.B.M.W.M.; BENFIELD, P.; CHIU, A.T.; HERBLIN, W.F.; WONG, P.C.; SMITH, R.D. - Angiotensin II receptors and functional correlates. **Am. J. Hypertens.**, **5**:221S-235S, 1992.
- 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.
- UTIYAMA, E.M. & BIROLINI, D. - Ressuscitação cardiopulmonar no trauma. **Rev.Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, **7**:121-129, 1997.
- VALLBONA, C.; CARDUS, D.; SPENCER, W.; HOFF, H. - Patterns of sinus and arrhythmia in patients with lesions of the central nervous system. **Am. J. Cardiol.**, **16**:379-389, 1965.

- WISE, W.M.; YASHON, D.; HUNT, W.E. - Mechanisms of norepinephrine accumulation within sites of spinal cord injury. **J. Neurosurg.**, **40**:76-82, 1974.
- von PLANTA, M. & TRILLO, G. - Closed chest compression: a review of mechanisms and alternatives. **Resuscitation**, **27**:107-115, 1994.
- WATANABE, Y.; LAI, R.T.; YOSHIDA, H. - Increase of [3H] clonidine binding sites induced by adenosine receptor agonists in rat 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.
- WEISFELDT, M.L.; CHANDRA, N.; FISHER, J.; YIN, F.C.P. - Mechanisms of perfusion in CPR. In: SHOEMAKER, W.C.; THOMPSON, W.L.; HOLBROOK, P.R. **Textbook of Critical Care**. Philadelphia, Saunders, 1984. p.31-39.
- 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.
- WOLFE, J.A.; MAIER, G.W.; NEWTON, J.R.; GLOWER, D.D.; TYSON, G.S.; SPRATT, J.A.; RANKIN, J.S.; OLSEN, C.O. - Physiologic determinants of coronary blood flow during external cardiac massage. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **95**:523-532, 1988.

WOOLMAN, L. Disturbance of circulation in traumatic paraplegia in acute and late stages:
A pathological study. **Paraplegia**, 2:213-226, 1965.

WORTSMAN, J.; FOLEY, P.J.; TACKER, W.A.; GIACOBINI, E.; CRYER, P.E.;
FRANK, S. - Cerebrospinal fluid changes in experimental cardiac arrest (maximal
stress). **Am. J. Physiol.**, 252: 756-761, 1987.

WORTSMAN, J.; FRANK, S.; CRYER, P.E. - Adrenomedullary response to maximal
stress in humans. **Am. J. Med.**, 77:779-784, 1984.

YAKAITIS, R.W.; OTTO, C.W.; BLITT, C.D. - Relative importance of alpha and beta
adrenergic receptors during resuscitation. **Crit. Care Med.**, 7:293-296, 1979.

YAMAGUCHI, N.; CHAMPLAIN, J. de ; NADEAU, R. - Correlation between the
responses of the heart to sympathetic stimulation and the release of endogenous
catecholamines into the coronary sinus of the dog. **Circ. Res.**, 36: 662-668, 1975

YIN, F.C.P.; COHEN, J.M.; TSITLIK, J.; ZOLA, B.; WEISFELDT, M.L. - Role of
carotid artery resistance to collapse during high-intra thoracic CPR. **Am. J.
Physiol.**, 243: H 259- H267, 1982.

YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, H.; VENESHL, M.; SAKAMOTO, T. SADAMITSU, D.;
SAKANO, T.; SUGIMOTO, T. - Prolonged hemodynamic maintenance by the
combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical
study. **Neurosurgery**, 18:565-567, 1986.

YOUNG, W.; DECRESCITO, V.; TOMASULA, J.J.; HO, V. - The role of the sympathetic nervous system in pressor response induced by spinal injury. **J. Neurosurg**, 52:473-481, 1980.

YU, P.N.; LURIA, M.N.; FINLAYSON, J.K.; STANFIELD, C.A.; CONSTANTINE, H. - The effects of angiotensin on pulmonary circulation and ventricular function. **Circulation**, 24:1326-1337, 1961.

ZIMMERMANN, J.B.; ROBERTSON, D.; JACKSON, E.K. - Angiotensin II noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. **J. Clin. Invest.**, 80:443-457, 1987.