

Tratamento da Parada Cardíaca Experimental com Adrenalina, Vasopressina ou Placebo

Experimental Cardiac Arrest Treatment with Adrenaline, Vasopressin, or Placebo

Manoel Ângelo Gomes Palácio¹, Edison Ferreira de Paiva², Luciano Cesar Pontes de Azevedo², Ari Timerman¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia¹; Hospital Sírio-Libanês², São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Na ressuscitação cardiopulmonar (RCP) prolongada, o efeito dos vasoconstritores não foi plenamente esclarecido.

Objetivos: Avaliar o efeito pressórico da adrenalina e da vasopressina, e observar o retorno da circulação espontânea (RCE).

Métodos: Estudo prospectivo, randomizado, cego e placebo-controlado. Após sete minutos em fibrilação ventricular, porcos receberam ciclos de dois minutos de RCP. Tentou-se a desfibrilação (4 J/kg) uma vez aos 9 minutos e após cada ciclo, conforme o ritmo verificado, reiniciando-se a RCP imediatamente. Aos 9 minutos e depois de cada cinco minutos, aplicou-se adrenalina 0,02 mg/kg (n = 12 porcos), ou vasopressina 0,4 U/kg (n = 12), ou solução salina 0,9% 0,2 mL/kg (n = 8). A RCP continuou por 30 minutos ou até o RCE.

Resultados: A pressão de perfusão coronária aumentou para aproximadamente 20 mmHg nos três grupos. Com os vasoconstritores, a pressão alcançou 35 mmHg versus 15 mmHg com placebo (p < 0,001). Com vasopressina, manteve-se efeito de 15-20 mmHg após três doses versus zero com adrenalina ou placebo. Observou-se o RCE com frequência diferente (p = 0,031) entre adrenalina (10/12), vasopressina (6/12) e placebo (2/8). O tempo médio até o RCE não diferiu (16 minutos), nem o número de doses recebidas até então (uma ou duas). Entre os vasoconstritores não houve diferença significativa, mas, frente ao placebo, apenas a adrenalina aumentou significativamente o RCE (p = 0,019).

Conclusão: O efeito pressórico inicial dos vasoconstritores foi equivalente, e a vasopressina manteve um efeito tardio na ressuscitação prolongada. Apesar disso, comparando-se ao placebo, apenas a adrenalina aumentou significativamente a frequência do retorno da circulação espontânea. (Arq Bras Cardiol. 2013; 101(6):536-544)

Palavras-chave: Epinefrina; Arginina Vasopressina; Fibrilação Ventricular; Ressuscitação Cardiopulmonar; Modelos Animais.

Abstract

Background: The effect of vasoconstrictors in prolonged cardiopulmonary resuscitation (CPR) has not been fully clarified.

Objectives: To evaluate adrenaline and vasopressin pressure effect, and observe the return of spontaneous circulation (ROSC).

Methods: A prospective, randomized, blinded, and placebo-controlled study. After seven minutes of untreated ventricular fibrillation, pigs received two minutes cycles of CPR. Defibrillation was attempted (4 J/kg) once at 9 minutes, and after every cycle if a shockable rhythm was present, after what CPR was immediately resumed. At 9 minutes and every five minutes intervals, 0.02 mg/kg (n = 12 pigs) adrenaline, or 0.4 U/kg (n = 12) vasopressin, or 0.2 mL/kg (n = 8) 0.9% saline solution was administered. CPR continued for 30 minutes or until the ROSC.

Results: Coronary perfusion pressure increased to about 20 mmHg in the three groups. Following vasoconstrictors doses, pressure level reached 35 mmHg versus 15 mmHg with placebo (p < 0.001). Vasopressin effect remained at 15-20 mmHg after three doses versus zero with adrenaline or placebo. ROSC rate differed (p = 0.031) among adrenaline (10/12), vasopressin (6/12), and placebo (2/8). Time-to-ROSC did not differ (16 minutes), nor the number of doses previously received (one or two). There was no difference between vasoconstrictors, but against placebo, only adrenaline significantly increased the ROSC rate (p = 0.019).

Conclusion: The vasoconstrictors initial pressure effect was equivalent and vasopressin maintained a late effect at prolonged resuscitation. Nevertheless, when compared with placebo, only adrenaline significantly increased the ROSC rate. (Arq Bras Cardiol. 2013; 101(6):536-544)

Keywords: Epinephrine; Arginine Vasopressin; Ventricular Fibrillation; Cardiopulmonary Resuscitation; Models, Animal.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Manoel Palácio •

Av. Dante Pazzanese 500, Ibirapuera, CEP 04012-909, São Paulo - SP - Brasil

E-mail: manoelpalacio@gmail.com

Artigo recebido em 06/12/12; revisado em 27/05/13; aceito em 11/06/13.

DOI: 10.5935/abc.20130213

Introdução

A epinefrina (adrenalina) foi descoberta há mais de 100 anos, sendo utilizada na ressuscitação cardiopulmonar (RCP) humana desde 1922¹. A vasopressina também é centenária, mas seu uso na ressuscitação começou na década de 1990². Esses fármacos são vasoconstritores que aumentam a perfusão dos órgãos vitais, aumentando a chance de retorno da circulação espontânea (RCE)³. Em animais e no ser humano, observou-se associação entre a frequência de RCE e a pressão de perfusão coronária (PPC), que é o gradiente pressórico entre a aorta e o átrio direito durante a "diástole" da descompressão torácica^{4,5}. Por sua vez, a PPC tem correlação positiva com o fluxo sanguíneo miocárdico mensurado por meio de microesferas radioativas⁶⁻⁸.

A adrenalina age nos receptores alfa-2, causando vasoconstrição, e nos receptores alfa-1 e beta-adrenérgicos, causando efeitos indesejados, como o aumento do consumo de oxigênio e maior depleção energética do miocárdio em fibrilação, entre outros⁹. A vasopressina causa vasoconstrição ao agir nos receptores próprios V1a localizados no músculo liso vascular, aumentando a PPC sem os efeitos indesejados adrenérgicos⁹. O efeito vasoconstritor da vasopressina permaneceu igual sob acidose prolongada, nas mesmas condições em que o efeito alfa-adrenérgico diminuiu¹⁰. O conhecimento sobre a vasopressina e seus receptores cardíacos vem crescendo nas últimas décadas^{11,12}.

No desenvolvimento de um modelo animal de RCP, planejamos este estudo com o objetivo de avaliar o efeito pressórico da adrenalina, da vasopressina e da própria RCP ou placebo, além de observar a sobrevivência à parada cardíaca. O modelo foi desenhado para simular um caso de parada cardíaca extra-hospitalar em paciente adulto, com atraso de sete minutos até a chegada da equipe de emergência. Neste modelo suíno de parada cardíaca por fibrilação ventricular induzida eletricamente, com exceção do regime de doses do tratamento, a RCP seguiu meticulosamente o padrão atual¹³.

Métodos

Estudo prospectivo, randomizado, cego e placebo-controlado, aprovado pelas comissões de ética no uso de animais para pesquisa, de acordo com a lei local e em consonância com as normas internacionais. Foram preparados com sucesso 32 animais e submetidos ao protocolo consecutivamente, um por dia e dois por semana.

Preparação

Suínos Landrace com Large White permaneceram em jejum noturno e livre acesso à água. Depois da pré-anestesia intramuscular com cloridrato de cetamina 5 mg/kg e midazolam 0,5 mg/kg, aplicou-se tiopental sódico 12,5 mg/kg por uma veia marginal da orelha. Posicionando-se o animal em decúbito dorsal, inseriu-se um tubo orotraqueal nº 7 com balão. Manteve-se a anestesia geral pela infusão endovenosa contínua de fentanil e midazolam, mais bolos de 2 mL conforme necessário, além de pancurônio para a paralisia muscular. Os animais foram ventilados mecanicamente com pressão

positiva, volume corrente de 10 mL/kg, fração inspirada de O₂ de 40%, pressão positiva expiratória final de 3-5 mmHg e frequência ventilatória ajustada para manter o CO₂ expirado (ETCO₂) entre 40-45 mmHg.

Após uma tricotomia, eletrodos com gel foram aderidos à pele para a monitoração do eletrocardiograma. A veia jugular direita foi dissecada e, por meio da técnica de Seldinger direta, inseriu-se um introdutor com válvula hemostática e diâmetro de 8,5 french (F), por onde a anestesia geral passou a ser administrada. Da mesma forma, a veia jugular esquerda e a artéria femoral direita receberam introdutores de 8,5 F e 6 F, respectivamente. Pela jugular esquerda, posicionou-se um cateter de Swan-Ganz de 7,5 F na artéria pulmonar. Pela artéria femoral e com fio-guia, posicionou-se um cateter *pigtail* de 6 F na aorta ascendente. O posicionamento dos cateteres foi guiado pelas curvas de pressão características. Os cateteres foram conectados aos transdutores de pressão, que foram calibrados previamente com um esfigmomanômetro de mercúrio e alinhados na altura do leito.

Utilizou-se a porta atrial do Swan-Ganz para monitorar a pressão do átrio direito. O cateter *pigtail* foi utilizado para monitorar a pressão da aorta. Um cabo de marcapasso bipolar de 5 F foi introduzido pela veia jugular direita até a parede do ventrículo direito. Essa posição foi confirmada pelo aparecimento de extra-sístoles características no monitor de eletrocardiograma. O cabo foi retirado imediatamente depois da indução elétrica de fibrilação ventricular, que foi obtida pelo contato do cabo com os pólos de uma pilha comum de 9 volts, por dois segundos.

Aquisição de dados

Utilizou-se um monitor geral de unidade de terapia intensiva e um monitor comum de ETCO₂ durante a experiência. Gravou-se o eletrocardiograma, o ETCO₂, a pressão da aorta e a pressão do átrio direito, juntamente com a PPC calculada instantaneamente. A gravação desses parâmetros ocorreu a 250 amostras por segundo, utilizando-se um sistema computadorizado de aquisição de dados biológicos (MP100 System, Biopac, Inc.). Adquiriram-se as pressões e o eletrocardiograma diretamente para o sistema por meio próprio de transdutores e eletrodos de superfície. Adquiriu-se o ETCO₂ por meio da saída analógica do monitor específico. O programa que acompanha o sistema possibilitou a realização das mensurações posteriormente. As frequências cardíaca e de ventilação mecânica, bem como as frequências de compressão torácica e de ventilação manual com AMBU foram mensuradas sobre os ciclos das curvas de pressão da aorta e do ETCO₂, respectivamente.

Protocolo experimental

O protocolo pode ser observado esquematicamente na Figura 1.

Cerca de uma hora depois da preparação, interrompeu-se a anestesia, a fibrilação ventricular foi induzida e interrompeu-se a ventilação mecânica simultaneamente. Para simular um caso de parada cardíaca extra-hospitalar com atraso até a

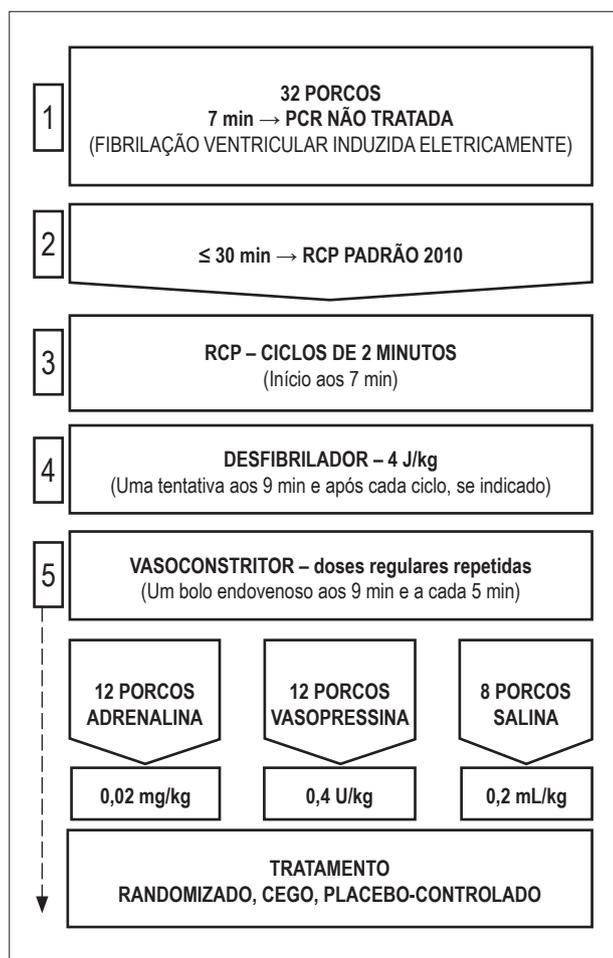


Figura 1 - Esquema do protocolo experimental de parada cardiorrespiratória (PCR) e ressuscitação cardiopulmonar (RCP).

chegada da equipe de emergência, nos primeiros sete minutos nenhuma intervenção ocorreu. Aos 7 minutos, iniciou-se a compressão torácica manual (100 compressões por minuto com aproximadamente 5 cm de profundidade) e a ventilação com AMBU (10 ventilações por minuto com O₂ 100% a 10 L/min fluindo para o reservatório). A cadência da compressão torácica foi guiada por música, assim como a ventilação. Após um ciclo de dois minutos de RCP, utilizou-se o desfibrilador (4 J/kg, monofásico) uma vez aos 9 minutos, seguindo-se imediatamente outro ciclo de RCP. A partir da primeira tentativa, o ritmo foi verificado sempre no final de cada ciclo, e o desfibrilador foi utilizado da mesma forma, quando havia indicação. Reiniciou-se a massagem imediatamente após cada tentativa ou após cada verificação do ritmo de assistolia ou atividade elétrica sem pulso. Aos 9 minutos e a cada cinco minutos de RCP, aplicou-se um bolo endovenoso de adrenalina (Epinefrina 1 mg/mL, Cristália) 0,02 mg/kg (n = 12 porcos), ou arginina-vasopressina (Encrise 20 U/mL, Biolab) 0,4 U/kg (n = 12), ou placebo 0,2 mL/kg (n = 8), constituído de soro fisiológico 0,9% (SF 0,9%). A diluição dos vasoconstritores em SF 0,9% possibilitou que cada dose tivesse o mesmo volume

de 0,2 mL/kg. Randomizou-se o tratamento previamente, e os participantes do protocolo estavam cegos sobre qual tratamento aplicavam a cada animal. Para evitar diferenças quanto à massagem, esta foi executada sempre pelo mesmo participante, apesar de a diretriz atual recomendar a alternância de pessoas nessa função. Os animais recebiam 5 mg/kg de amiodarona aos 11 minutos e 2,5 mg/kg aos 16 minutos, se a fibrilação ainda persistisse até esse momento. A RCP continuou por 30 minutos, no máximo, ou até o RCE, que foi definido como ritmo cardíaco adequado e pressão sistólica maior do que 50 mmHg por mais de 20 minutos. Nesse caso, reiniciava-se a infusão anestésica e a ventilação mecânica prosseguia com os ajustes prévios, monitorando-se por 120 minutos. Nessas duas horas, caso necessário, aplicava-se SF 0,9% 500 mL rapidamente, para elevar a pressão arterial média acima de 70 mmHg. Nenhum outro fármaco foi aplicado durante todo o protocolo, com exceção de pequena dose de heparina sódica para a manutenção da patência dos cateteres. Então, efetuou-se a eutanásia, aplicando-se um bolo endovenoso de 10 mL de cloreto de potássio 19,1%.

Sistematização das mensurações

As mensurações foram realizadas depois da última experiência. A mensuração foi sistematizada para ocorrer 20 segundos antes dos momentos protocolados e marcados no traçado dos parâmetros gravados, como antes das pausas para a verificação do ritmo. Para evitar tendências na mensuração, revelou-se o segredo da randomização somente no final, após realizadas centenas de mensurações e depois de que a planilha de dados já estava pronta. Cada mensuração corresponde a sete segundos ou cerca de 10 compressões torácicas. As mensurações foram exportadas com precisão de sete dígitos para o programa de estatística.

Análises estatísticas

Utilizou-se o pacote de programas *Number Cruncher Statistical System* (NCSS 2007) nas análises estatísticas. Comparou-se a frequência de RCE com o qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Adaptando-se uma curva de sobrevivência (Kaplan-Meyer) de 120 minutos, com todos os animais potencialmente vivos durante a RCP e os óbitos ocorrendo aos 37 minutos, calculou-se a razão de risco ou *hazard ratio* (HR) de óbito (Cox-Mantel) em um tempo específico. Comparou-se a média ± erro-padrão dos parâmetros mensurados utilizando-se ANOVA de medidas repetidas e Bonferroni (com controle). Os testes foram considerados significantes com $p < 0,05$ (bicaudal). Apresenta-se o valor de p com três dígitos e sem aproximação. As mensurações estão apresentadas com a precisão adequada a cada parâmetro e aproximação.

Auxílios à pesquisa

Esta pesquisa recebeu auxílios parciais da Capes e Programa de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC); da Fundação Adib Jatene (IDPC); e do Hospital Sírio-Libanês, Instituto de Ensino e Pesquisa (Laboratório de Medicina Intensiva e Anestesiologia, onde as experiências ocorreram).

Resultados

Os animais receberam volumes semelhantes de fármacos anestésicos, cerca de 50 mL de fentanil e de midazolam, além de 30 mL de pancurônio e de 2.000 mL de SF 0,9%. Houve similaridade dos parâmetros no período basal, previamente à parada cardíaca, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Frequência de RCE

Observou-se o RCE em 18 de 32 animais que sobreviveram sem eventos cardíacos até 120 minutos, como fibrilação ventricular espontânea, por exemplo. A frequência de RCE diferiu ($p = 0,031$) entre os grupos adrenalina (10/12), vasopressina (6/12) e placebo (2/8). A frequência de RCE foi maior comparando adrenalina e placebo ($p = 0,019$), mas não diferiu comparando vasopressina e placebo ou vasopressina e adrenalina, conforme pode ser observado na Figura 2.

Pressão de perfusão coronária

Com o início da RCP, a pressão aumentou igualmente nos três grupos até 9 minutos, quando os vasoconstritores foram aplicados e elevaram o nível pressórico nitidamente, conforme pode ser observado na Figura 3.

A primeira dose de vasoconstritores elevou significativamente a PPC em relação ao placebo, sem diferença significativa entre adrenalina e vasopressina. A pressão permaneceu acima de 30 mmHg até 13 minutos ou quatro minutos depois da primeira dose. Após 19 minutos, as sucessivas doses de vasoconstritores não elevaram a PPC. O efeito da vasopressina se manteve próximo de 20 mmHg, mas o efeito da adrenalina acabou a partir da terceira dose, quando o nível pressórico caiu para próximo de zero. O efeito da RCP com placebo alcançou cerca de 20 mmHg e durou alguns minutos apenas.

Tempo, doses e retorno da circulação

A média (e o erro-padrão) do tempo decorrido desde a parada cardíaca até o RCE foi semelhante entre os três grupos: adrenalina, 15 minutos e 45 segundos (50 segundos);

vasopressina, 18 minutos e 12 segundos (152 segundos); placebo, 14 minutos e 18 segundos (72 segundos). A média dos 18 animais foi de 16 minutos e 24 segundos (59 segundos), e a mediana foi de 15 minutos e 28 segundos; mínimo de 13 minutos e 6 segundos, máximo de 29 minutos e 4 segundos. Em apenas um animal, o tempo até o RCE se estendeu além de 19 minutos.

A maioria dos animais recebeu uma ou duas doses do tratamento, antes de se observar o RCE, sem diferença entre as médias (erro-padrão) do número de doses por grupo: adrenalina 1,6 (0,2), vasopressina 1,8 (0,5) e placebo 1,5 (0,5). Os 14 animais que não ressuscitaram receberam seis doses cada um.

Observou-se que, em 2/3 dos casos, o RCE ocorreu nos oito minutos iniciais de RCP, correspondendo a até quatro ciclos de massagem cardíaca ou até três tentativas de desfibrilação. Todos os animais que ressuscitaram receberam sucessivos choques e não se observou outro ritmo além de fibrilação ventricular, previamente ao RCE. A frequência acumulada de RCE pode ser observada na Figura 4.

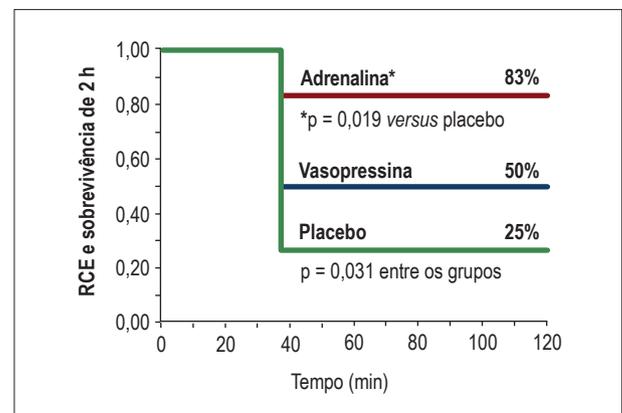


Figura 2 - Frequência de retorno da circulação espontânea (RCE) e adaptação de curva de sobrevivência de porcos em fibrilação ventricular, potencialmente vivos durante as manobras de ressuscitação e com todos os óbitos ocorrendo aos 37 minutos, de acordo com o tratamento randomizado e cego.

Tabela 1 - Semelhança dos parâmetros basais ou pré-parada cardíaca de 32 porcos, de acordo com o tratamento randomizado e cego aplicado na ressuscitação cardiopulmonar

PARÂMETRO	ADRENALINA (12 PORCOS)	VASOPRESSINA (12)	PLACEBO (8)	p
Peso (kg)	36 ± 0,5	35 ± 0,6	36 ± 0,9	NS
Temperatura (°C)	37,6 ± 0,3	38,0 ± 0,4	37,7 ± 0,3	NS
ETCO ₂ (mmHg)	41 ± 0,5	42 ± 0,6	42 ± 0,7	NS
Frequência ventilatória (rpm)	24 ± 1,1	23 ± 1,2	21 ± 0,5	NS
Frequência cardíaca (bpm)	139 ± 7	127 ± 8	141 ± 9	NS
Pressão da aorta (mmHg)	141 ± 4	141 ± 4	134 ± 9	NS
Pressão do átrio D (mmHg)	5 ± 0,4	5 ± 0,6	5 ± 0,7	NS

ETCO₂: gás carbônico expirado; NS: não significante; média ± erro-padrão.

Artigo Original

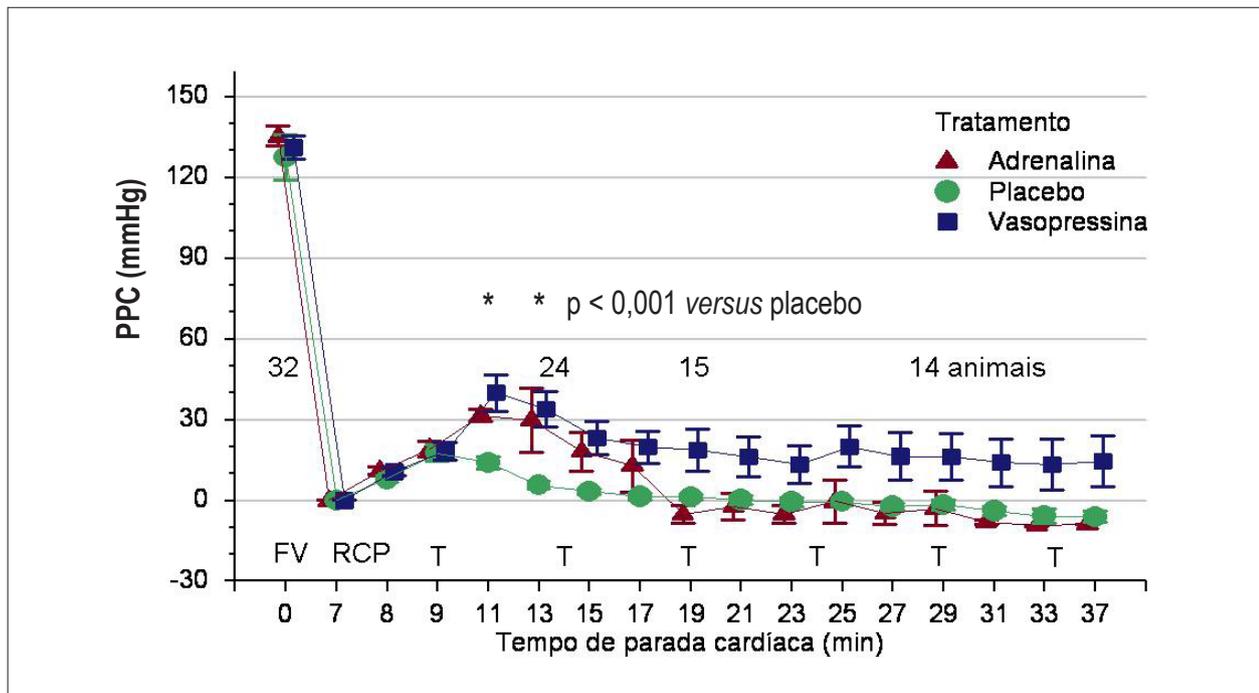


Figura 3 - Média \pm erro-padrão da pressão de perfusão coronária (PPC) pré-parada cardíaca no tempo zero e durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) iniciada aos 7 minutos de fibrilação ventricular (FV), conforme o tratamento randomizado e cego aplicado (T) repetidamente. Os asteriscos indicam a elevação da PPC com os vasoconstritores, que se manteve significativa com vasopressina. O número de porcos diminui até restarem 14 animais que não ressuscitaram: adrenalina 2/12, vasopressina 6/12 e placebo 6/8.

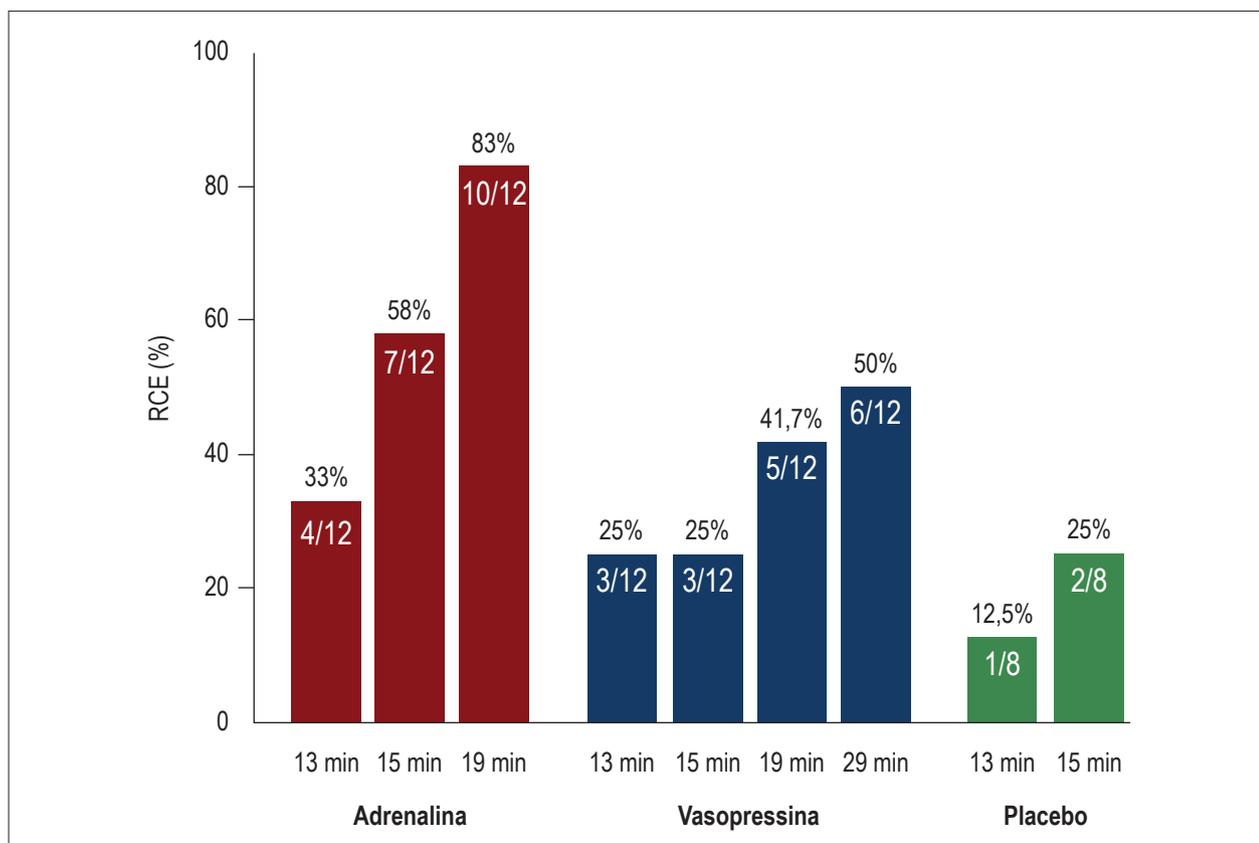


Figura 4 - Frequência de retorno da circulação espontânea (RCE) acumulada até o último porco ressuscitar em cada grupo de tratamento.

Outros parâmetros monitorados durante a RCP

Conforme pode ser observado na Figura 5, outros parâmetros monitorados não diferiram entre os grupos de tratamento, com exceção da pressão da aorta, que determinou a PPC, pois a pressão do átrio permaneceu próxima de 20 mmHg durante todo o tempo.

A média (e o erro-padrão) da frequência da massagem cardíaca foi de 99,5 (0,1) compressões por minuto, e a frequência da ventilação manual foi de 10,5 (0,1) ventilações por minuto. Assim como essas frequências, o ETCO₂ não diferiu entre os grupos, aumentando durante o primeiro ciclo de massagem e depois diminuindo progressivamente.

Razão de risco de não sobreviver à parada cardíaca

Frente ao placebo, o risco de não sobreviver à parada cardíaca diminuiu com adrenalina (HR = 0,22; 95% IC 0,05-0,91; p = 0,043) e não diferiu com vasopressina (HR = 0,67; 95% IC 0,21-2,12). A adrenalina reduziu significativamente em 78% o risco de não sobreviver, e a vasopressina reduziu em 33%, mas sem significância estatística. Entre os vasoconstritores, não houve diferença na sobrevivência.

Parâmetros no período imediato pós-parada

Até duas horas depois do RCE, os animais evoluíram sem diferenças significantes nos parâmetros monitorados, conforme pode ser observado na Tabela 2.

Discussão

Os resultados deste estudo foram interessantes ao se observar o consistente efeito pressórico da RCP isolada e a equivalência do efeito inicial de ambos os vasoconstritores. Observou-se que a RCP elevou a pressão para o limiar que favorece o RCE, e dois animais tratados com placebo sobreviveram por duas horas. Os vasoconstritores elevaram o nível pressórico ainda mais, e o risco de não sobreviver à parada cardíaca diminuiu com os dois tratamentos, significativamente com adrenalina. Observou-se, também, que a adrenalina perdeu o efeito pressórico a partir da terceira dose; a vasopressina manteve um efeito pressórico significativo durante os 30 minutos de RCP; e o placebo, ou seja, a própria RCP manteve um efeito pressórico durante poucos minutos. Em outros estudos, efeitos pressóricos

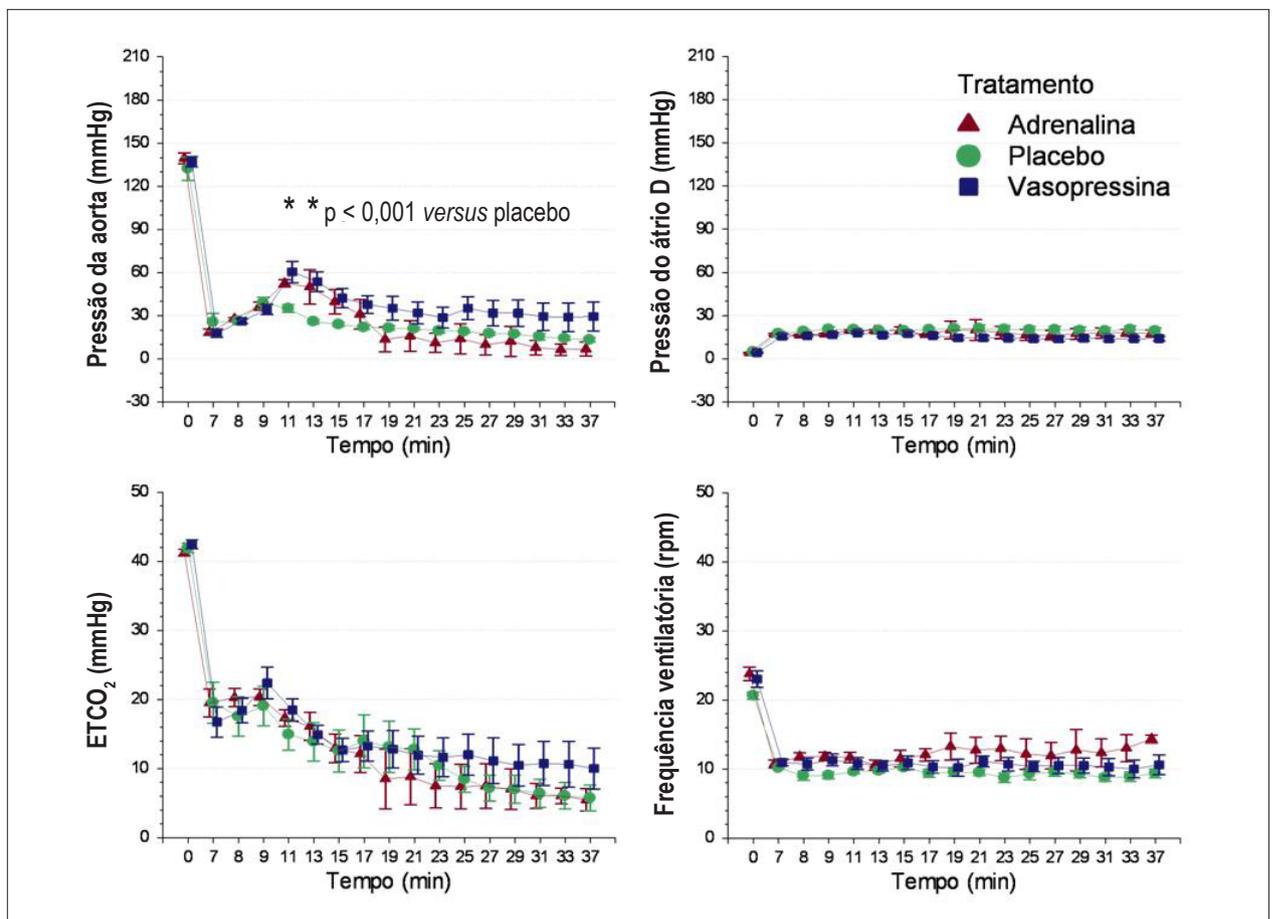


Figura 5 - Média ± erro-padrão das pressões, gás carbônico expirado (ETCO₂) e frequência ventilatória pré-parada cardíaca no tempo zero e durante a ressuscitação cardiopulmonar iniciada aos 7 minutos, conforme o tratamento randomizado e cego aplicado a porcos induzidos eletricamente à fibrilação ventricular. A frequência de compressão torácica manual foi semelhante (99,5 ± 0,1). Após a aplicação dos vasoconstritores aos 9 minutos, observou-se um efeito signficante (em relação ao placebo) apenas na pressão da aorta.

Tabela 2 - Parâmetros similares, antes da parada cardíaca (basal) e depois do retorno da circulação espontânea, entre 18 porcos tratados com adrenalina (10 animais), vasopressina (6) ou placebo (2)

PARÂMETRO	Tratamento	TEMPO PÓS-PARADA CARDÍACA						
		Basal	10 min	20 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Temperatura (°C)								
Adrenalina		37,5 ± 0,4	37,9 ± 0,4	38,1 ± 0,4	38,3 ± 0,4	38,6 ± 0,4	38,8 ± 0,4	38,9 ± 0,4
Vasopressina		38,7 ± 0,3	39,1 ± 0,3	39,2 ± 0,3	39,4 ± 0,3	39,6 ± 0,2	39,8 ± 0,2	39,9 ± 0,3
Placebo		38,4 ± 0,5	38,1 ± 1,2	38,5 ± 0,9	38,9 ± 1,0	39,1 ± 1,2	39,3 ± 1,1	39,4 ± 1,2
ETCO₂ (mmHg)								
Adrenalina		42 ± 1	41 ± 1	42 ± 1	42 ± 1	43 ± 1	43 ± 1	43 ± 1
Vasopressina		43 ± 1	35 ± 3	37 ± 3	41 ± 2	44 ± 1	45 ± 1	42 ± 1
Placebo		41 ± 2	39 ± 1	41 ± 4	37 ± 5	44 ± 2	41 ± 3	40 ± 1
Frequência ventilatória (rpm)								
Adrenalina		24 ± 1	23 ± 1	23 ± 1	23 ± 1	23 ± 1	24 ± 1	24 ± 1
Vasopressina		25 ± 2	25 ± 2	25 ± 2	25 ± 2	24 ± 2	24 ± 2	26 ± 2
Placebo		21 ± 1	21 ± 1	21 ± 1	21 ± 1	19 ± 3	21 ± 3	21 ± 3
Frequência cardíaca (bpm)								
Adrenalina		138 ± 8	127 ± 10	135 ± 6	130 ± 5	134 ± 8	135 ± 6	143 ± 6
Vasopressina		141 ± 10	129 ± 15	130 ± 13	139 ± 12	151 ± 8	170 ± 13	159 ± 11
Placebo		145 ± 31	128 ± 6	140 ± 18	133 ± 30	128 ± 25	118 ± 35	130 ± 35
Pressão da aorta (mmHg)								
Adrenalina		139 ± 5	99 ± 8	101 ± 8	99 ± 7	97 ± 6	106 ± 6	112 ± 6
Vasopressina		140 ± 8	82 ± 11	83 ± 8	95 ± 5	100 ± 6	99 ± 6	97 ± 7
Placebo		163 ± 15	117 ± 2	111 ± 1	116 ± 9	122 ± 15	126 ± 14	132 ± 25
Pressão do átrio D (mmHg)								
Adrenalina		4 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
Vasopressina		4 ± 1	10 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1
Placebo		3 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	7 ± 1	6 ± 1	5 ± 1	4 ± 1

ETCO₂: gás carbônico expirado; média ± erro-padrão.

similares a esses já foram observados¹⁴⁻¹⁸. Cabe destacar que a concentração sanguínea endógena de adrenalina e de vasopressina aumenta durante a RCP^{19,20}.

No estudo atual, mesmo com a equivalência inicial do efeito pressórico dos dois vasoconstritores, apenas a adrenalina aumentou significativamente o RCE, e isso merece algumas considerações.

Sobre este modelo de estudo da ressuscitação

O suíno foi escolhido por motivo da semelhança cardiovascular anatômica e fisiológica com o ser humano, além da semelhança do tórax, apesar de o hormônio natural da espécie ser constituído de lisina-vasopressina e não de arginina-vasopressina^{21,22}. Rumo ao desenvolvimento deste modelo local de estudo da ressuscitação, considerou-se que seria adequado avaliar cada vasoconstritor separadamente porque havia diversas dúvidas relacionadas à meia-vida efetiva da vasopressina durante a RCP. Descreve-se na literatura

uma meia-vida desde quatro minutos até 24,1 minutos^{23,24}. Durante a RCP, o desconhecimento sobre a farmacocinética da vasopressina em doses repetidas e o temor de efeitos adversos prolongados levaram ao uso de uma dose apenas, no ser humano²⁵.

Regime de doses

Observou-se equilíbrio de efeito pressórico entre as duas doses iniciais de adrenalina e vasopressina (Figuras 3 e 5), mas apenas a vasopressina manteve um efeito de cerca de 20 mmHg até o final da RCP. As doses repetidas, considerando-se a meia-vida prolongada da vasopressina, não acarretaram efeito acumulativo de elevação da PPC, mas mantiveram a pressão estável por 30 minutos. No entanto, com o mesmo regime de doses de adrenalina, a PPC caiu para níveis semelhantes ao placebo, apesar das repetidas doses. Em outros estudos de RCP também se observou um efeito breve da adrenalina e um efeito sustentado da vasopressina^{15,26,27}.

O tempo de parada cardíaca é crítico

A frequência de RCE pode ser influenciada por diversos fatores, principalmente pelo tempo de parada circulatória (*no flow*) e de RCP (*low flow*)^{28,29}. Neste estudo, tomou-se o cuidado de cronometrar cada passo do protocolo para que não houvesse diferença entre os grupos, mas não se tem controle sobre o tempo que levará até que ocorra o RCE. Para verificar se houve influência do tratamento na demora até o RCE, mensurou-se esse tempo precisamente, observando-se similaridade entre os grupos. Portanto, a vantagem de RCE com adrenalina não foi devida a diferenças entre os grupos na duração da isquemia.

Pressão de perfusão e retorno da circulação

A duração da isquemia foi semelhante, mas a intensidade pode ter sido diferente. Na microcirculação, diferenças locais de densidade dos receptores específicos e de intensidade da estimulação podem explicar a diferença no RCE, visto que valores similares de pressão de perfusão podem coexistir com fluxos sanguíneos miocárdicos diferentes, dependendo do vasoconstritor e da dose^{6,8,11,12}. Apesar da equivalência inicial de efeito pressórico e da semelhança geral dos parâmetros, observou-se aumento da sobrevivência de curto prazo com adrenalina e não com vasopressina, em relação ao placebo. Entre os dois vasoconstritores, não houve diferença significativa de RCE.

Este modelo experimental e dois estudos clínicos

Recentemente, comparou-se a adrenalina ao placebo, em um estudo clínico randomizado e duplo-cego, com 272 pacientes no grupo adrenalina e 262 no placebo³⁰. A sobrevivência hospitalar não diferiu, mas a chance de RCE (23,5% versus 8,4%) foi maior com adrenalina (*odds ratio* = 3,4; 95% IC 2,0-5,6). A proporção de RCE foi pequena comparada a este estudo laboratorial. Isso pode ser devido ao ritmo inicial e ao tempo até o tratamento, que foram desfavoráveis na condição clínica. Essas diferenças são importantes, tanto que o resultado observado com um vasoconstritor no estudo clínico (23,5% de RCE) sequer superou o resultado observado com a RCP apenas, neste estudo laboratorial (25% de RCE com placebo). Em ambos os estudos, observou-se a significância da adrenalina para o RCE.

Em outro estudo randomizado, comparou-se a adrenalina (n = 158) à vasopressina (n = 178) em quatro doses de 0,045 mg/kg e 0,8 U/kg a cada 5-10 minutos, respectivamente³¹. Nesse estudo não se comparou o vasoconstritor ao placebo. Assim como ocorreu no laboratório, os vasoconstritores não diferiram quanto ao RCE (26,6% versus 28,7%).

Considerações finais

Este modelo experimental tem limitações: os animais são previamente saudáveis, mas na condição clínica geralmente há outras doenças associadas; na clínica, o tempo de

isquemia geralmente é mais prolongado; o estudo não foi planejado para mensurar a perfusão dos órgãos vitais nem para monitorar a pressão de perfusão cerebral, muito menos a sobrevivência tardia ou a função neurológica; um grupo com doses alternadas ou combinadas de adrenalina e vasopressina não foi definido. Mesmo assim, o estudo de agora sugere que os vasoconstritores podem ser usados de maneira mais efetiva, e que novos estudos são necessários para uma melhor compreensão do assunto.

Conclusão

Em um modelo suíno de parada cardíaca extra-hospitalar em fibrilação ventricular e ressuscitação cardiopulmonar padrão 2010, doses repetidas de adrenalina ou de vasopressina foram equivalentes no aumento pressórico inicial. A adrenalina perdeu o efeito a partir da terceira dose, ao contrário da vasopressina, que manteve efeito pressórico após cada uma das seis doses. Sem os vasoconstritores, a compressão torácica manual gerou pressão por alguns minutos. Apesar disso, frente ao placebo, a sobrevivência à parada cardíaca aumentou significativamente com adrenalina, e não diferiu com vasopressina.

Agradecimentos

A Andreza Conti Patara, pela guarda da randomização e preparo sigiloso do tratamento, e a Ernande Xavier dos Santos, Flávio Silva de Novais e Renato Serapião, pela assistência geral no preparo dos animais.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados: Palácio MAG, Paiva EF, Timerman A; obtenção de dados: Palácio MAG, Paiva EF, Azevedo LCP; análise estatística e redação do manuscrito: Palácio MAG; obtenção de financiamento: Palácio MAG, Timerman A; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Palácio MAG, Paiva EF, Azevedo LCP, Timerman A.

Potencial conflito de interesses

Declaramos não haver conflito de interesses.

Fontes de financiamento

O estudo foi parcialmente financiado pela CAPES, Instituto Dante Pazzanese, Fundação Adib Jatene e Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês.

Vinculação acadêmica

O estudo faz parte da tese de doutorado de Manoel Palácio pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Universidade de São Paulo.

Referências

1. Cooper JA, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary resuscitation: history, current practice, and future direction. *Circulation*. 2006;114(25):2839-49.
2. Dünser MW, Lindner KH, Wenzel V. A century of arginine vasopressin research leading to new therapeutic strategies. *Anesthesiology*. 2006;105(3):444-5.
3. Babbs CF, Berg RA, Kette F, Kloeck WG, Lindner KH, Lurie KG, et al; American Heart Association; International Liaison Committee on Resuscitation. Use of pressors in the treatment of cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 2001;37(4 Suppl):S152-62.
4. Kern KB, Ewy GA, Voorhees WD, Babbs CF, Tacker WA. Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24-hour survival during prolonged cardiac arrest in dogs. *Resuscitation*. 1988;16(4):241-50.
5. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MC, Appleton TJ, Feingold M, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990;263(8):1106-13.
6. Brown CG, Werman HA, Davis EA, Hobson J, Hamlin RL. The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. *Circulation*. 1987;75(2):491-7.
7. Lindner KH, Brinkmann A, Pfenninger EG, Lurie KG, Goertz A, Lindner IM. Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg*. 1993;77(3):427-35.
8. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1995;91(1):215-21.
9. Sunde K, Steen PA. The use of vasopressor agents during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Clin*. 2012;28(2):189-98.
10. Fox AW, May RE, Mitch WE. Comparison of peptide and nonpeptide receptor-mediated responses in rat tail artery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(2):282-9.
11. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care*. 2003;7(6):427-34.
12. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care*. 2004;8(1):15-23.
13. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S729-67. Erratum in *Circulation*. 2011;123(6):e236.
14. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Sanders AB, Hilwig RW, Hansen KK, et al. High-dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation from prolonged cardiac arrest in pigs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1994;22(2):282-90.
15. Wenzel V, Lindner KH, Krümer AC, Miller EA, Voelckel WG, Lingnau W. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1999;99(10):1379-84.
16. Mayr VD, Wenzel V, Voelckel WG, Krümer AC, Mueller T, Lurie KG, et al. Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation*. 2001;104(14):1651-6.
17. Jeung KW, Ryu HH, Song KH, Lee BK, Lee HY, Heo T, et al. Variable effects of high-dose adrenaline relative to standard-dose adrenaline on resuscitation outcomes according to cardiac arrest duration. *Resuscitation*. 2011;82(7):932-6.
18. Schratte A, Holzer M, Sterz F, Janata A, Sipos W, Uray T, et al. New conventional long-term survival normovolemic cardiac arrest pig model. *Resuscitation*. 2011;82(1):90-6.
19. Lathers CM, Tumer N, Schoffstall JM. Plasma catecholamines, pH and blood pressure during cardiac arrest in pigs. *Resuscitation*. 1989;18:59-74.
20. Lindner KH, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart*. 1996;75(2):145-50.
21. Hearse DJ. The elusive coypu: the importance of collateral flow and the search for an alternative to the dog. *Cardiovasc Res*. 2000;45:215-9.
22. Neurauter A, Nysaether J, Kramer-Johansen J, Eilevstjønn J, Paal P, Myklebust H, et al. Comparison of mechanical characteristics of the human and porcine chest during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80(4):463-9.
23. Baumann G, Dingman JF. Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1109-16.
24. Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*. 2006;105(3):599-612.
25. Frishman WH, Vahdat S, Bhatta S. Innovative pharmacologic approaches to cardiopulmonary resuscitation. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(9):765-72.
26. Cairns CB, Niemann JT. Hemodynamic effects of repeated doses of epinephrine after prolonged cardiac arrest and CPR: preliminary observations in an animal model. *Resuscitation*. 1998;36(3):181-5.
27. Mulligan KA, McKnite SH, Lindner KH, Lindstrom PJ, Detloff B, Lurie KG. Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1997;35(3):265-71.
28. Sanders AB, Kern KB, Atlas M, Bragg S, Ewy GA. Importance of the duration of inadequate coronary perfusion pressure on resuscitation from cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6(1):113-8.
29. Rittenberger JC, Menegazzi JJ, Callaway CW. Association of delay to first intervention with return of spontaneous circulation in a swine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2007;73(1):154-60.
30. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation*. 2011;82(9):1138-43.
31. Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, Tanjoh K. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80(7):755-61.