

Terapêutica Vasopressora na Ressuscitação Cardiorrespiratória

Vasopressor Therapy in Cardiopulmonary Resuscitation

Sebastião Araújo*, Izilda Esmênia Muglia Araújo**,
Renato Giuseppe Giovanni Terzi***, Desanka Dragosavac*, Antônio Luiz Eiras Falcão*.

Abstract

The prompt diagnosis of heart arrest, the early institution of basic and advanced life supports, including electrical defibrillation and the aggressive use of vasopressor agents, and intensive care of the initially resuscitated patients are, undoubtedly, essential principles for a successful cardiopulmonary resuscitation (CPR).

Considering that anterograde blood flow generated by the classical closed-chest CPR maneuvers is usually very low, the use of specific pharmacological agents can improve the efficacy of such maneuvers, resulting in high rates of restoration of spontaneous circulation and improved neurological outcome.

In the present issue, physiological basis for the use of vasopressor agents during advanced life support in cardiac arrest, with especial attention to epinephrine (the standard adrenergic vasopressor) and vasopressin (a non-adrenergic vasopressor) are reviewed and discussed. By increasing peripheral vascular tone, and consequently increasing the coronary and cerebral perfusion pressures, the early and aggressive use of vasopressor agents in CPR is emphasized.

Key Words: cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, vasopressors, adrenaline, vasopressin.

No atendimento da parada cardiorrespiratória (PCR), alguns princípios são considerados básicos e fundamentais para o sucesso das manobras de ressuscitação, quais sejam: 1º) diagnóstico precoce da condição de PCR; 2º) uma pronta e rápida instituição dos suportes básico e avançado de vida, incluindo a desfibrilação elétrica e o uso precoce e agressivo de agentes farmacológicos vasopressores e 3º) o suporte intensivo de vida nos pacientes inicialmente ressuscitados. Assim, as maiores taxas de sucesso e alta hospitalar têm sido relatadas naqueles pacientes em que as manobras básicas de ressuscitação cardiorrespiratória (RCR) foram instituídas em menos de quatro minutos e as manobras avançadas foram iniciadas nos primeiros oito minutos desde o início da PCR¹.

Tendo em vista que o fluxo sanguíneo anterógrado gerado pelas manobras tradicionais de RCR a tórax-fechado é usualmente muito baixo², o uso de agentes farmacológicos específicos poderia melhorar a eficácia destas manobras, permitindo um aumento nas taxas de recuperação da circulação espontânea e de sobrevivência dos pacientes vítimas de PCR.

Desta forma, o presente artigo tem por finalidade revisar e discutir as bases fisiológicas para o uso de agentes vasopressores durante o suporte avançado de vida no atendimento da PCR, com especial enfoque para a adrenalina (ADR), o vasopressor adrenérgico-padrão³, em uso há mais de um século, e a vasopressina (AVP), um dos mais promissores vasopressores não adrenérgicos da atualidade⁴.

CONSIDERAÇÕES ACERCA DA IMPORTÂNCIA DO AUMENTO DO TÔNUS ARTERIAL PERIFÉRICO PARA O SUCESSO DAS MANOBRAS DE RCR

Muito embora ainda não haja consenso quanto ao exato mecanismo de geração do fluxo sanguíneo anterógrado durante a RCR a tórax-fechado^{2,5,6}, encontra-se bem documentado que todas as pressões intravasculares dentro do tórax são semelhantes durante as compressões

(*). Prof. Assistente Doutor - Disciplina de Fisiologia e Metabologia Cirúrgica - Departamento de Cirurgia - FCM-UNICAMP

(**). Prof. Assistente Doutor - Departamento de Enfermagem - FCM - UNICAMP

(***). Prof. Adjunto - Disciplina de Metabologia e Fisiologia Cirúrgica - Departamento de Cirurgia - FCM-UNICAMP

INSTITUIÇÃO: Unidade de Terapia Intensiva - Hospital das Clínicas - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

Endereço para correspondência: Dr. Sebastião Araújo

Rua Padre Almeida - 451/apto 12 - Cambuí - Campinas (SP) - CEP - 13025-251

- Fone: (0xx19) 253-7148 - E-mail: seba@obelix.unicamp.br

externas, sendo, portanto, virtualmente nula a possibilidade de fluxo coronariano nesta condição^{7,8}.

O nível de fluxo sanguíneo miocárdico necessário para suprir as demandas metabólicas do coração e manter a viabilidade tissular é de aproximadamente 75ml/min/100g durante o ritmo sinusal, 25ml/min/100g durante a fibrilação ventricular e de 10ml/min/100g durante a assistolia e a dissociação eletromecânica⁹.

O fluxo sanguíneo para o miocárdio está na dependência da pressão diferencial através do leito coronariano dividida pela resistência vascular. O fluxo coronariano anterógrado durante as manobras de RCR a tórax-fechado ocorre principalmente durante a fase de relaxamento (descompressão) e é determinado pelo gradiente de pressão através do miocárdio, isto é, a diferença entre a pressão diastólica na raiz da aorta e a pressão diastólica no átrio direito². Durante as manobras convencionais de RCR a tórax-fechado sem o uso de vasopressores, os fluxos sanguíneos miocárdico e cerebral encontram-se em níveis menores que 5-15% do estado basal^{8,11}, portanto, insuficientes para manter a demanda metabólica destes órgãos, mesmo por poucos minutos. Desta forma, vários autores têm demonstrado, tanto em estudos experimentais quanto em humanos, que uma pressão de perfusão coronariana (PPCor) maior que 15 a 20mmHg, durante as manobras de RCR, é necessária para a restauração da circulação espontânea¹²⁻¹⁶. Ademais, muitos pacientes submetidos à RCR têm doença coronariana obstrutiva, necessitando provavelmente níveis de PPCor bem mais elevados para terem uma chance razoável de retorno da circulação espontânea. Esta assertiva tem sido defendida por Kern e col,

que têm estimado que pressões de perfusão coronariana de 40 a 80mmHg podem ser necessárias para uma adequada irrigação miocárdica na presença de doença arterial coronariana¹⁷. Obviamente, apenas as manobras básicas de RCR são insuficientes para atingir tal objetivo¹⁸.

O USO DE VASOPRESSORES ADRENÉRGICOS

Uma vez que as pressões intravasculares dentro do tórax tanto na compressão quanto na descompressão são muito semelhantes durante as manobras de RCR, sendo praticamente nula a possibilidade de fluxo coronariano nesta situação^{7,8}, a única maneira efetiva de se promover fluxo sanguíneo miocárdico durante as compressões torácicas externas seria pelo aumento do tônus arterial periférico, elevando-se a pressão na raiz da aorta e criando-se um diferencial pressórico aorta-átrio direito, conforme já claramente documentado no início deste século por Crile e Dolley¹⁹.

Os agentes alfa-adrenérgicos, ao induzirem vasoconstrição periférica seletiva, aumentam a PPCor e, conseqüentemente, aumentam a chance de restauração da circulação espontânea durante a RCR²⁰⁻²³. Assim, com esta finalidade, diversos agentes farmacológicos simpatomiméticos com potentes atividades alfa-adrenérgicas como a adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, metoxamina etc, têm sido estudadas nas últimas três décadas, permanecendo a ADR como o medicamento-padrão para uso nessa condição clínica^{3,24,25}.

A) ADRENALINA

A adrenalina é uma catecolamina com efeitos alfa (α -1 e α -2) e beta-adrenérgicos (β -1 e β -2) balanceados, porém sua maior utili-

dade na RCR dá-se por conta dos seus efeitos ao nível dos receptores alfa-1-periféricos. Os efeitos hemodinâmicos benéficos da ADR nas perfusões cerebral e miocárdica durante a RCR, em modelo animal, são claramente dose dependentes²⁶. A recomendação atual de ADR na RCR em adultos (1mg, intravenosamente, a cada 5min), perfazendo aproximadamente 0,014mg/kg, pode não ser hemodinamicamente ótima, pois, em estudos animais, a dose mais efetiva desta catecolamina, que melhora efetivamente as perfusões cerebral a miocárdica durante os esforços de ressuscitação, parece situar-se entre 0,1 e 0,2mg/kg de peso^{27,28}.

Com base nestes dados, doses mais elevadas de ADR (até 0,2mg/kg ou mais) têm sido propostas para uso na RCR em humanos. Contudo, recentemente, estudos prospectivos e randomizados conduzidos nos Estados Unidos, Canadá e França, totalizando mais de 6.000 pacientes, comparando doses-padrão (média de 0,014mg/kg) com altas doses (em média, 0,2mg/kg) de adrenalina, durante a RCR em humanos, apesar de indicarem uma discreta tendência a uma maior taxa de restauração da circulação espontânea com as doses altas, falharam em demonstrar a superioridade da segunda dosagem em relação à primeira, quando os resultados finais se basearam nas taxas de alta hospitalar²⁹⁻³³. Na verdade, os resultados finais podem ser considerados insatisfatórios com ambas as doses, haja visto que as taxas de alta hospitalar foram em geral inferiores a 10% em ambos os grupos^{29,30,33}. Em outros estudos, curiosamente, a ADR, tanto em dose-padrão quanto em altas doses, não se mostrou superior ao placebo na RCR em humanos^{34,35}. Ademais, um estudo retrospectivo recente realizado por Behringer e col³⁶ sugere que doses altas de ADR durante a RCR pare-

cem correlacionar-se negativamente com a evolução neurológica dos pacientes.

Também na ressuscitação de pacientes pediátricos, Carpenter e Stenmark³⁷, numa série de pacientes que apresentaram PCR intrahospitalar, não conseguiram demonstrar a superioridade de altas doses de ADR (0,12 +/- 0,05mg/kg, em 24 episódios de PCR) quando comparadas à dose-padrão (0,01 +/- 0,01mg/kg, em 34 episódios de PCR).

Assim, a recomendação atual de ADR para uso durante as manobras de RCR, em adultos, permanece sendo de 1mg, intravenosamente, a cada 3-5 min.^{3,24,25,38-43} sendo que a utilização de doses maiores (até 0,2mg/kg de peso, ou mais) permanece controversa^{41,43}, ou até mesmo considerada deletéria^{36,44}.

Um esquema alternativo, sugerido por alguns autores, consiste no uso de doses progressivas de ADR, intravenosamente, iniciando-se com 1mg, aumentando-se a dose a cada 3-5min de ressuscitação (1mg, 3mg, 5mg ...), até a dose total de aproximadamente 0,2mg/kg de peso. Com o uso desse esquema terapêutico, evitamos dar doses excessivas de ADR aos pacientes que não necessitam (aqueles que são recuperados rapidamente) e, por outro lado, não deixamos também de administrar medicação suficiente para aqueles que teoricamente só responderiam a doses elevadas (RCR prolongada)^{45,46}.

B) OUTROS AGENTES SIMPATOMIMÉTICOS: METOXAMINA, FENILEFRINA E NORADRENALINA

Como muitos estudos experimentais haviam demonstrado que os efeitos alfa e não os beta-adrenérgicos tinham importância primária na ressuscitação tanto da parada cardíaca asfíxica^{21,22} quanto da PCR por

fibrilação ventricular⁴⁷, e que os efeitos beta-adrenérgicos poderiam ainda ser potencialmente deletérios na RCR^{21,48-50}, especialmente na condição de fibrilação ventricular^{23,48}, diversos agentes alfa-adrenérgico puros, como a fenilefrina e a metoxamina, têm sido testados durante as manobras de ressuscitação, tanto em animais quanto em humanos, porém com resultados conflitantes, não havendo, até o presente momento, nenhuma evidência concreta de que tais medicamentos sejam superiores à ADR na RCR^{25,41,43,45}.

A noradrenalina (NOR), uma catecolamina com efeitos alfa-1 e alfa-2 semelhantes, porém com efeitos beta-2 adrenérgicos menos potentes quando comparada à ADR⁵¹, poderia ser, pelo menos teoricamente, superior à segunda como vasopressor na RCR. Contudo, raramente havia sido utilizada com este propósito nas décadas passadas, tendo sido seu uso experimental e clínico na RCR retomado recentemente, porém com resultados ainda controversos^{31,52-57}. Um grande estudo em humanos foi realizado por Callahan e col³¹ num ensaio clínico randomizado, prospectivo e duplo-cego, comparando-se altas doses de NOR (11 mg) e de ADR (15mg) com dose-padrão de ADR (1 mg), não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos, no que se referiu às taxas de alta hospitalar ou evolução neurológica. Desta forma, também a NOR não é indicada de rotina como substituta da ADR na RCR^{25,41-43,46,47}.

O USO DE VASOPRESSORES NÃO ADRENÉRGICOS

Considerando-se que: a parada cardíaca é o estado clínico de máximo estresse biológico conhecido, estando associado aos mais elevados níveis plasmáticos documentados tanto de adrenalina quanto de nora-

drenalina⁵⁸⁻⁶²; durante os estados de hipóxia grave, acredita-se existir uma "depressão" dos receptores alfa-1-adrenérgicos^{9,63}; e que o aumento da PPCor é de vital importância para a restauração da circulação espontânea, então, teoricamente, qualquer agente farmacológico vasopressor, mesmo não adrenérgico, poderia ser útil na RCR. De fato, recentemente, em nível experimental, agentes vasopressores não adrenérgicos, como a angiotensina II^{56,64-72}, a vasopressina (AVP)^{72,79} e a endotelina-1^{80,81}, têm sido estudados como medicamentos coadjuvantes na RCR em alguns modelos animais, demonstrando alta eficácia para aumentar a PPCor e as taxas de restauração da circulação espontânea.

Muito embora a angiotensina II^{56,64,72} e a endotelina-1^{80,81} tenham se mostrado bastante efetivas (e mesmo superiores à ADR) em aumentar a PPCor e as taxas de RCE em estudos experimentais, elas ainda não foram utilizadas na RCR em humanos até a presente data.

Em nível experimental, a AVP, especialmente quando combinada a uma catecolamina^{82,83}, parece ser um dos mais promissores agentes farmacológicos na atualidade para uso como vasopressor durante a RCR^{84,85}. Recentemente, com base nestes promissores estudos laboratoriais, o seu uso clínico tem sido ensaiado⁸⁶⁻⁸⁸.

Em junho de 1996, Lindner e col⁸⁶ relataram os casos de oito pacientes com parada cardíaca refratária às manobras terapêuticas tradicionais e que foram tratados com a administração IV, em bolus, de 40U de AVP, a desfibrilados se necessário. Após a administração de AVP, a circulação espontânea foi prontamente restaurada em todos os pacientes, sendo que três deles receberam alta hospitalar com funções neurológicas intactas.

Em outro estudo randomizado e duplo-cego (1997), Lindner e col⁸⁷

compararam a AVP com a ADR na RCR extra-hospitalar. Quarenta pacientes com fibrilação ventricular resistente aos esforços iniciais de RCR e desfibrilação receberam ADR (1 mg) ou AVP (40U) intravenosamente. Caso a circulação espontânea não fosse restaurada, o tratamento continuava segundo a normatização da AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) e do EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL (ERC). Vinte pacientes receberam ADR e 11 deles (55%) apresentaram restauração da circulação espontânea. Sete pacientes (35%) sobreviveram até a admissão hospitalar, quatro (20%) sobreviveram mais de 24 horas e três (15%) tiveram alta hospitalar. Dos 20 pacientes no grupo da AVP, 16 (80%) apresentaram restauração da circulação espontânea, 14 (70%) sobreviveram até a admissão hospitalar, 12 (60%) sobreviveram mais de 24 horas ($p < 0,05$ comparado com o grupo da ADR), e 8 (40%) receberam alta hospitalar. Este ensaio mostrou uma tendência de melhor sobrevivência com o uso da AVP comparado com o da ADR, mas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos só foram detectadas na sobrevivência de 24 horas e na restauração da circulação espontânea com o medicamento-estudo isolado, ou seja, sem outras medidas adicionais de suporte avançado de vida [sete pacientes (35%) com a AVP e dois (10%) com a ADR ($p < 0,001$) apresentaram restauração da circulação espontânea com o medicamento-estudo isolado]. Também não foram observados efeitos adversos sérios que pudessem ser atribuídos à administração de AVP, tanto no período imediato pós-RCR quanto durante a evolução clínica subsequente⁸⁷.

Morris e col⁸⁸ realizaram um estudo clínico piloto, prospectivo, não-randomizado e aberto (1997), utilizando a AVP durante a RCR. Dez

pacientes apresentando-se em PCR receberam, inicialmente, manobras ressuscitativas de médicos emergencistas de acordo com as orientações da AHA. Um cateter venoso central para a administração de fluidos e medicamentos, e um cateter arterial femoral para a mensuração da PPCor (definida como pressão arterial sistêmica menos pressão venosa central, na fase de relaxamento das compressões torácicas) foram posicionados. Quando cada paciente foi considerado não recuperável, 1mg de ADR foi administrado e a PPCor mensurada por 5min. A seguir, uma dose de AVP (1U/kg) foi administrada e a mensuração da PPCor continuou por outros 5min. A duração média da PCR-RCR (intervalo de tempo pré-hospitalar + intervalo hospitalar) foi de 39,6 +/-16,5min. Não houve melhora da PPCor após a administração de ADR. A administração de AVP resultou num aumento significativo da PPCor em quatro (40%) dos 10 pacientes. Os pacientes que responderam à AVP apresentaram um aumento médio na PPCor de 28,2 +/- 16,4mmHg (faixa de 10,0 a 51,5mmHg), com estes picos de aumento ocorrendo de 15seg a 4min após sua administração. Os autores concluíram que neste modelo de parada cardíaca prolongada em humanos, pelo fato de 40% dos pacientes que receberam AVP terem apresentado aumento da PPCor, a investigação do uso precoce de AVP como uma alternativa terapêutica na PCR seria desejável.

Os mecanismos de ação da AVP na condição de PCR ainda não se encontram definidos. Curiosamente, sabe-se que os efeitos hipertensivos induzidos pela infusão de AVP exógena em animais normais e no homem intacto, mesmo em doses consideradas altas, são relativamente fracos^{89,91}. Contudo, em animais crônica ou agudamente denervados e em seres humanos com hipotensão

ortostática, seu efeito pressórico encontra-se extremamente exacerbado^{92,93}. Cowley e col⁹², em cães anestesiados a decapitados, mantidos em ventilação mecânica artificial e sob infusão contínua de NOR para manter a pressão arterial média em tomo de 100mmHg, demonstraram que a susceptibilidade pressórica à AVP, nestes animais, utilizando-se doses em níveis fisiológicos, foi amplificada em até 8.000 vezes. Desta forma, estes dados parecem sugerir que o sistema nervoso central intacto, com um controle reflexo cardiovascular completamente operante, age como um “tampão” sobre os efeitos pressóricos da AVP^{90,92,93}, que não se manifestariam plenamente em condições normais. De fato, corroborando as observações experimentais de Cowley e col⁹², a ausência total de reflexos cardiovasculares devido à destruição completa do sistema nervoso central, como visto na condição clínica de morte encefálica em seres humanos, poderia explicar a elevada sensibilidade à AVP e a total dependência de sua infusão contínua para se conseguir a manutenção da estabilidade hemodinâmica em tais pacientes, por períodos tão incrivelmente longos quanto um mês ou mais, como descrito por Yoshioka e col⁹⁴ e Iwai e col⁹⁵.

Na PCR as funções do sistema nervoso central desaparecem por completo poucos segundos após o seu início, resultando numa condição clínica semelhante à do “animal decapitado”⁹² ou à dos pacientes em morte encefálica^{94,95}, explicando assim, possivelmente, a grande sensibilidade aos efeitos pressóricos da AVP observados na RCR. Entretanto, ainda não está claro se este aumento do efeito pressórico se deve à ação direta da AVP sobre os receptores V1, a uma potencialização dos receptores alfa-adrenérgicos ou mesmo a uma interação destes efeitos. A última assertiva parece ser uma

hipótese bastante plausível já que os níveis de catecolaminas encontram-se elevados na PCR/RCR^{60,62}, corroborada pelo fato de que alguns estudos em diferentes espécies animais a no homem têm relatado uma significativa interação positiva das ações vasoconstrictoras das catecolaminas com a AVP⁹⁶⁻¹⁰¹.

Recentemente, com a finalidade de investigar essa possível ação sinérgica entre as catecolaminas e a AVP, Mulligan e col⁸², utilizando um modelo suíno de PCR/RCR em fibrilação ventricular, demonstraram que a combinação de AVP (0,3U/kg) + ADR (40mg/kg) resultou numa elevação mais sustentada da PPCor quando comparada com a AVP isolada, além de uma elevação mais duradoura da PPCor que a observada com a ADR isolada, concluindo que os efeitos sinérgicos destes dois potentes vasoconstrictores poderiam ser benéficos durante a RCR. No entanto, no mesmo trabalho, mensurando-se o fluxo sanguíneo cerebral, notou-se um menor aumento do mesmo com a combinação AVP + ADR, quando comparado com o uso isolado da primeira, fato este que poderia representar um efeito deletério da combinação de medicamentos durante a RCR⁸². De fato, estes achados foram confirmados por Wenzel e col¹⁰², que, utilizando também um modelo suíno de PCR/RCR, compararam os efeitos da AVP isolada (0,8U/kg) com AVP (0,8U/kg) + ADR (0,2mg/kg) na pressão de perfusão coronariana, pressão de perfusão cerebral, fluxo sanguíneo para o ventrículo esquerdo e fluxo sanguíneo cerebral total, concluindo que a associação AVP+ADR diminuiu a perfusão cerebral nestes animais quando comparada com a AVP isolada.

Em um estudo recentemente realizado em nosso laboratório, nós comparamos o uso isolado de ADR (0,2 mg/kg), NOR (0,2mg/kg), AVP (0,8U/kg) com o uso combinado de

ADR (0,2m/kg) + AVP (0,8U/kg) e NOR (0,2mg/kg) + AVP (0,8U/kg), num modelo canino de PCR em fibrilação ventricular, observando uma nítida potencialização de seus efeitos, com um aumento mais intenso e sustentado da PPCor com o uso combinado dos medicamentos (especialmente com a NOR + AVP), resultando numa alta taxa de restauração da circulação espontânea nestes animais⁸³. No entanto, nem o fluxo sanguíneo cerebral nem a evolução neurológica foram avaliados neste estudo.

CONCLUSÃO

Apesar de todos os avanços ocorridos nestas últimas quatro décadas, desde a publicação original de Kouwenhoven et al¹⁰³, a taxa de sobrevivência dos pacientes submetidos à RCR a tórax-fechado permanece praticamente inalterada e muito aquém do desejável, situando-se na faixa de 15% naqueles vítimas de PCR intra-hospitalar e entre 1 e 8% naqueles vitimados fora do ambiente hospitalar⁴¹.

Tendo em vista que o fluxo sanguíneo anterógrado gerado pelas manobras tradicionais de RCR a tórax-fechado é usualmente muito baixo, o uso de agentes farmacológicos específicos talvez seja a única maneira prática a logisticamente viável em larga escala para melhorar a eficácia dessas manobras, permitindo um aumento nas taxas de restauração da circulação espontânea e de sobrevivência dos pacientes vítimas de PCR.

Apesar de a adrenalina ainda ser considerado o agente farmacológico vasopressor-padrão para uso na RCR, sérias dúvidas têm sido levantadas sobre o seu real benefício nessa condição. Por outro lado, estudos recentes parecem indicar que vasopressores não adrenérgicos, como a angiotensina II, a AVP e a endotelina, em uso isolado ou combinado com

catecolaminas, podem ter um importante papel no arsenal terapêutico da parada cardiorrespiratória. Dentre estes, na atualidade, a AVP parece ser um dos mais promissores agentes farmacológicos para uso nesta grave condição clínica.

Desta forma, tendo em vista os resultados pouco satisfatórios até agora obtidos com o uso de vasopressores adrenérgicos na RCR¹⁰⁴, acreditamos que estudos adicionais para se avaliar o potencial benefício de drogas vasopressoras não adrenérgicas na RCR, em humanos, encontram-se plenamente justificados.

RESUMO

O diagnóstico rápido da parada cardiorrespiratória (PCR), a pronta instituição dos suportes básico e avançado de vida, incluindo a desfibrilação elétrica e o uso precoce e agressivo de agentes farmacológicos vasopressores, seguidos de cuidados especiais em unidade de terapia intensiva, são princípios considerados básicos e fundamentais para o sucesso da ressuscitação cardiorrespiratória (RCR).

Tendo em vista que o fluxo sanguíneo anterógrado gerado pelas manobras tradicionais de RCR a tórax-fechado é usualmente muito baixo, o uso de medicamentos específicos pode melhorar a eficácia destas manobras, permitindo um aumento nas taxas de recuperação da circulação espontânea e de boa evolução neurológica nos pacientes vítimas de PCR.

O presente artigo tem por finalidade revisar e discutir as bases fisiológicas para o uso de vasopressores durante o suporte avançado de vida no atendimento da PCR, com enfoque especial para a adrenalina (vasopressor adrenérgico-padrão) e a vasopressina (vasopressor não adrenérgico). Pelo fato de aumentarem o tônus vascular periférico,

umentando conseqüentemente as pressões de perfusão coronariana e cerebral, o uso precoce e agressivo de agentes farmacológicos vasopressores na RCR é enfatizado.

Unitermos: parada cardiorrespiratória, ressuscitação cardiorrespiratória, vasopressores, adrenalina, vasopressina.

Referências

- Eisenberg MS, Bergner L, Hallstrom AP. Cardiac resuscitation in the community: importance of rapid provision and implications for program planning. *JAMA* 1979; 241:1905-7.
- von Planta M & Trilló G. Closed-chest compression: a review of mechanisms and alternatives. *Resuscitation* 1994; 27:107-15.
- Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC). *JAMA* 1992; 286:2172-250.
- Frishman WH, Vahdat S, Bhatta S. Innovative pharmacologic approaches to cardiopulmonary resuscitation. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:765-72.
- Maier GW, Tyson GS, Olsen CO, et al. The physiology of external cardiac massage: highimpulse cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1984; 70:86-101.
- Sanders AB, Ewy GA, Taft TV, et al. Prognostic and therapeutic importance of the aortic diastolic pressure in resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med* 1984; 12:871-3.
- Chandra N, Weisfeldt ML, Tsitlik J, et al. Augmentation of carotid flow during cardiopulmonary resuscitation by ventilation at high airway pressure simultaneous with chest compression. *Am J Cardiol* 1981; 48:1053-63.
- Ditchey RV, Winkler JV, Rhodes CA. Relative lack of coronary blood flow during closedchest resuscitation in dogs. *Circulation* 1982; 66:297-302.
- Brown CG & Werman HA. Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1990; 19:1-16.
- Lindner KH & Ahnefeld FW. Sympathomimetic amines in cardiopulmonary resuscitation. *Intensive & Critical Care Digest* 1991; 10:33-6.
- Koehler RC, Chandra N, Guerci AD, et al. Augmentation of cerebral perfusion by simultaneous chest compression and lung inflation with abdominal binding following cardiac arrest in dogs. *Circulation* 1983; 67:266-75.
- Sanders AB, Ogle M, Ewy GA, et al. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 1985; 3:11-4.
- Niemann JT, Criley JM, Rosborough JP, et al. Predictive indices of successful cardiac resuscitation after prolonged arrest and experimental cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med* 1985; 14:521-8.
- Raessler KL, Kern KB, Sanders AB, et al. Aortic and right atrial systolic pressures during cardiopulmonary resuscitation: a potential indicator of the mechanism of blood flow. *Am Heart J* 1988; 115:1021-9.
- Deshmukh HG, Weil MH, Gudipati CV, et al. Mechanism of blood flow generated by precordial compression during CPR. I. Studies on closed-chest precordial compression. *Chest* 1989; 95:1092-9.
- Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263:1106-13.
- Kern KB, Lancaster L, Goldman S, et al. The effect of coronary artery lesions on the relationship between coronary perfusion pressure and myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Am Heart J* 1990; 120:324-33.
- Rubertsson S, Grenvik A, Zemgulis V, et al. Systemic perfusion pressure and blood flow before and after administration of epinephrine during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1995; 23:1984-96.
- Crile G & Dolley DH. An experimental research into the resuscitation of dogs killed by anesthetics and asphyxia. *J Exp Med* 1906; 8:713-25.
- Pearson JW & Redding JS. Influence of peripheral vascular tone on cardiac resuscitation. *Anesth Analg* 1965; 44:746-52.
- Yakaitis RW, Otto CW, Blitt CD. Relative importance of alpha and beta-adrenergic receptors during resuscitation. *Crit Care Med* 1979; 7:293-6.
- Otto CW, Yakaitis RW, Blitt CD. Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. *Crit Care Med* 1981; 9:321-4.
- Michael JR, Guerci AD, Koehler RC, et al. Mechanism by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circulation* 1984; 69:822-35.
- Guidelines for Advanced Life Support. A statement by the Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 1992; 24:111-23.
- Bleske BE & Billi JE. Comparison of adrenergic agonists for the treatment of ventricular fibrillation and pulseless electrical activity. *Resuscitation* 1994; 28:239-51.
- Paradis NA & Koscove EM. Epinephrine in cardiac arrest: a review. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1288-301.
- Kosnik JW, Jackson RE, Keats S, et al. Dose-related response of centrally administered epinephrine on the change in aortic diastolic pressure during closed-chest massage in dogs. *Ann Emerg Med* 1985; 14:204-8.
- Brown CG, Werman WA, Davis EA, et al. The effects of graded doses of epinephrine on regional myocardial blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine. *Circulation* 1987; 75:491-7.
- Stiell IG, Hebert PC, Weitzman BN, et al. High-dose epinephrine in adult cardiac arrest. *N Engl J Med* 1992; 327:1045-50.
- Brown CG, Martin DR, Pepe PE, et al. A comparison of standard-dose and high-dose epinephrine in cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med* 1992; 327:1051-5.
- Callahan M, Madsen CD, Barton CW, et al. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in pre-hospital cardiac arrest. *JAMA* 1992; 268:2667-72.
- Abramson NS, Safar P, Sutton-Tyrell K, et al. A randomized clinical trial of escalating doses of high-dose epinephrine during resuscitation (abstract). *Crit Care Med* 1995; 23:A-178.
- Gueugniaud P-Y, Mols P, Goldstein P, et al. A comparison of repeated high doses and repeated standard-doses of epinephrine for cardiac arrest outside the hospital. *N Engl J Med* 1998; 339:1595-601.
- Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, et al. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995; 29:195-201.
- Woodhouse SP, Cox S, Boyd P, et al.

- High-dose and standard-dose adrenaline do not alter survival compared with placebo in cardiac arrest. *Resuscitation* 1995; 20:243-9.
36. Behringer W, Kittler H, Sterz F, et al. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Intern Med* 1998; 129:450-6.
 37. Carpenter TC & Stenmark KR. High dose epinephrine is not superior to standard-dose epinephrine in pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest. *Pediatrics* 1997; 99:403-8.
 38. Lindner KH & Koster R. Vasopressor drugs during CPR. A statement of the Advanced Life Support Working Party of the European Resuscitation Council, 1992. *Resuscitation* 1992; 24:147-53.
 39. Ornato JP. Use of adrenergic agonists during CPR in adults. *Ann Emerg Med* 1993; 22(part 2):411-6.
 40. Albarran-Sotelo R. Farmacologia. In: Lane JC & Albarran-Sotelo R. *Reanimação Cardiorrespiratória Cerebral*. Rio de Janeiro: MEDSI 1993; 247-58.
 41. Varon J, Marik PE, Fromm Jr RE. Cardiopulmonary resuscitation: a review for clinicians. *Resuscitation* 1998; 36:133-45.
 42. Robertson C, Steen P, Adgey J, et al. The 1998 European Resuscitation Council (ERC) guidelines for adult advanced life support. *Resuscitation* 1998; 37:81-90.
 43. Adgey AAJ & Johnston PW. Approaches to modern management of cardiac arrest. *Heart* 1998; 80:397-401.
 44. Cummins RO & Hazinski MF. The next chapter in the high-dose epinephrine history: unfavorable neurologic outcome? [editorial]. *Ann Intern Med* 1998; 129:501-2.
 45. Araújo S. Farmacologia no suporte avançado de vida. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1997; 7:71-8.
 46. Zago AC, Nunes CE, Cunha VR, et al. Ressuscitação cardiorrespiratória: atualização, controvérsias e novos avanços. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72:363-74.
 47. Holmes HR, Babbs CF, Voorhees WD, et al. Influence of adrenergic drugs upon vital organ perfusion during CPR. *Crit Care Med* 1980; 8:137-40.
 48. Livesay JJ, Follete DM, Fey KH, et al. Optimizing myocardial supply/demand balance with alpha-adrenergic drugs during cardiopulmonary resuscitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 244-51.
 49. Otto CW & Yakaitis RW. The role of epinephrine in CPR: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 1984; 13:840-3.
 50. Otto CW. Cardiovascular pharmacology. II. The use of catecholamines, pressor agents, digitalis and corticosteroids in CPR and Emergency Cardiac Care. *Circulation* 1986; 15:112-20.
 51. Hoffman BB & Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptors antagonists. In: Hardman JG & Limbird LE (eds). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw Hill, 9th ed., 1996; 199248.
 52. Lindner KH & Ahnefeld FW. Comparison of epinephrine and norepinephrine in the treatment of asphyxial or fibrillatory arrest in a porcine model. *Crit Care Med* 1989; 17:437-41.
 53. Robinson LA, Brown CG, Jenkins J, et al. The effect of norepinephrine versus epinephrine on myocardial hemodynamics during CPR. *Ann EmergMed* 1989; 18:336-40.
 54. Hoekstra JW, van Ligten P, Neumar R, et al. Effect of high-dose norepinephrine versus epinephrine on cerebral and myocardial blood flow during CPR. *Resuscitation* 1990; 19 227-40.
 55. Lindner KH, Ahnefeld FW, Schuermann W, et al. Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on myocardial oxygen delivery and consumption. *Chest* 1990; 97:1458-62.
 56. Araújo S, Gómez MI, Terzi RGG, et al. Efficacy of epinephrine, norepinephrine and angiotensin II in CPR: experimental study in asphyxial arrest (abstract). In: Aochi O, Amaha K & Takeshita H (eds): *Intensive and Critical Care Medicine*, Ireland: Elsevier 1990; 997.
 57. Lindner KH, Ahnefeld FW, Grunert A. Epinephrine versus norepinephrine in pre-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1991; 67:427-8.
 58. Wortsman J, Frank S, Cryer PE. Adrenomedullary response to maximal stress in humans. *Am JMed* 1984; 77:779-84.
 59. Wortsman J, Foley PJ, Tacker WA, et al. Cerebrospinal fluid changes in experimental cardiac arrest (maximal stress). *Am JPhysiol* 1987; 252: E756-61.
 60. Huyghens LP, Calle PA, Moerman EJ, et al. Plasma norepinephrine concentrations during resuscitation in the dog. *Am JEmergMed* 1991; 9:426-31.
 61. Lindner KH, Ahnefeld FW, Bowdler IM, et al. Influence of epinephrine on systemic, myocardial and cerebral acid-base status during cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1991; 74:333-9.
 62. Prengel AW, Lindner KH, Ensinger H, et al. Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 609-14.
 63. Watanabe Y, Lai R-T, Yoshida H. Increase in (3H)-clonidine binding sites induced by adenosine receptor agonists in *vas deferens* in vitro. *Eur JPharmacol* 1983; 86:265-9.
 64. Araújo S, Araújo IEM, Terzi RGG. Effects of angiotensin II (AII), a non-adrenergic vasopressor drug, on coronary perfusion pressure (CPP) and resuscitation in fibrillatory arrest (FA). *Annals of the 11 th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine*, Brussels, Belgium 1991; 52.
 65. Araújo IEM. Efeitos da angiotensina II na parada cardíaca induzida por fibrilação ventricular: estudo experimental. *Dissertação de Mestrado*, FCM/UNICAMP, 1992.
 66. Araújo S. Eficácia da epinefrina, norepinefrina e angiotensina II na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental na dissociação eletromecânica. *Dissertação de Mestrado*, FCM/UNICAMP, 1993.
 67. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, et al. Effect of angiotensin II on myocardial blood flow and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth & Analg* 1993; 76:485-92.
 68. Little CM & Brown CG. Angiotensin II improves myocardial blood flow in cardiac arrest. *Resuscitation* 1993; 26:203-10.
 69. Little CM, Hobson JL, Brown CG. Angiotensin II effects in a swine model of cardiac arrest. *Ann EmergMed* 1993; 22:244-7.
 70. Little CM & Brown CG. Angiotensin II administration improves cerebral blood flow in cardiopulmonary arrest in swine. *Stroke* 1994; 25:183-6.
 71. Araújo S. Eficácia da epinefrina, norepinefrina e angiotensina II na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental na fibrilação ventricular. *Tese de Doutorado*, FCM/UNICAMP, 1996.
 72. Araújo S, Araújo IEM, Ceccarelli MJNB, et al. Eficácia da adrenalina, noradrenalina, angiotensina II e vaso-

- pressina na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental na fibrilação ventricular prolongada. *Rev Bras Terap Intens* 1998; 10:29-41.
73. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995; 91:215-21.
 74. Lindner KH, Brinkmann A, Pfenninger EG, et al. Effects of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 1993; 77:427-35.
 75. Prengel AW, Lindner KH, Keller A, et al. Cardiovascular function during the postresuscitation phase after cardiac arrest in pigs: a comparison of epinephrine versus vasopressin. *Crit Care Med* 1996; 24:2014-9.
 76. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 1996; 27:1241-8.
 77. Babar SI, Berg RA, Hilwig RW, et al. Vasopressin versus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation: a randomized swine outcome study. *Resuscitation* 1999; 41:185-92.
 78. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, et al. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999; 99:1379-84.
 79. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with postcountershock pulseless electrical activity in pigs. *Crit Care Med* 1999; 27:486-92.
 80. Haynes WG, Hamer DW, Robertson CE, et al. Plasma endothelin following cardiac arrest: differences between survivors and non-survivors. *Resuscitation* 1994; 27:117-22.
 81. DeBehnke DJ, Spreng D, Wickman LL, et al. The effects of endothelin-1 on coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation in a canine model. *Acad Emerg Med* 1996; 3:137-41.
 82. Mulligan KA, McKnite SH, Lindner KH, et al. Synergistic effects of vasopressin plus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1997; 35:265-71.
 83. Araújo S, Araújo IEM, Ceccarelli MJNB, et al. Eficácia da vasopressina (AVP), isolada e combinada com adrenalina (ADR) e noradrenalina (NOR), na ressuscitação cardiopulmonar (RCR): estudo experimental na fibrilação ventricular. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72 (supl II):14.
 84. Chug SS, Lurie KG, Lindner KH. Pressor with promise: using vasopressin in cardiopulmonary arrest. *Circulation* 1997; 96:2453-4.
 85. Kelly CM & Ponzillo JJ. Vasopressin use in cardiopulmonary resuscitation. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1523-5.
 86. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, et al. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1996; 124:1061-4.
 87. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al. Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997; 349:5357.
 88. Morris DC, Dereczyk BE, Grzybowski M, et al. Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med* 1997; 4:878-83.
 89. Gaskill III HV, Sirinek KR, Levine BA. Hemodynamic effects of vasopressin. Can large doses be safely given? *Arch Surg* 1983; 118:434-7.
 90. Ebert TJ, Cowley Jr AW, Skelton M. Vasopressin reduces cardiac function and augments cardiopulmonary baroreflex resistance increases in man. *J Clin Invest* 1986; 77:1136-42.
 91. Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Hardman JG & Limbird LE (eds). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw Hill, 9th ed., 1996; 715-31.
 92. Cowley Jr AW, Monos E, Guyton AC. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 1974; 34:505-14.
 93. Möhring J, Glänzer K, Maciel Jr JA, et al. Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2: 367-76.
 94. Yoshioka T, Sugimoto H, Uenishi M, et al. Prolonged hemodynamic maintenance by the combined administration of vasopressin and epinephrine in brain death: a clinical study. *Neurosurgery* 1986; 18:565-7.
 95. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, et al. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation* 1989; 48:6137.
 96. Bartelstone HJ & Nasmyth PA. Vasopressin potentiation of catecholamines actions in dog, rat, cat and rat aortic strip. *Am J Physiol* 1965; 208:754-62.
 97. Karmazyn M, Manku MS, Horrobin DF. Changes of vascular reactivity induced by low vasopressin concentrations: interactions with cortisol and lithium and possible involvement of prostaglandins. *Endocrinology* 1978; 102: 1230-6.
 98. Guc MO, Furman BL, Parrat JR. Modification of alpha-adrenoceptor mediated pressor responses by N^G-nitro-L-arginine methyl ester and vasopressin in endotoxin-treated pithed rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 224:63-9.
 99. Derad I, Pauschinger P, Born J. Norepinephrine amplifies effects of vasopressin on the isolated rat heart. *Regul Pept* 1992; 39:35-41.
 100. Medina P, Noguera I, Aldasoro M, et al. Enhancement by vasopressin of adrenergic responses in human mesenteric arteries. *Am J Physiol* 1997; 272:H1087-93.
 101. Medina P, Acuna A, Martínez-León JB, et al. Arginine vasopressin enhances sympathetic constriction through the V₁ vasopressin receptor in human saphenous vein. *Circulation* 1998; 97:865-70.
 102. Wenzel V, Lindner KH, Augenstein S, et al. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke* 1998; 29:1462-8.
 103. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173:1064-7.
 104. Ornato JP, Paradis N, Bircher N, et al. Future directions for resuscitation research. III. External cardiopulmonary resuscitation advanced life support. *Resuscitation* 1996; 32:13958.