



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA CAROLINA LONGUI MACEDO

**VALORES DA $PETCO_2$, VCO_2 E PPCOR NA PREDIÇÃO DE SUCESSO DO RETORNO
DA CIRCULAÇÃO ESPONTÂNEA: UM ESTUDO EXPERIMENTAL NA PARADA
CARDIORRESPIRATÓRIA NÃO ASSISTIDA**

*PETCO₂, VCO₂ AND CORPP VALUES IN THE SUCCESSFUL PREDICTION OF
THE RETURN OF SPONTANEOUS CIRCULATION: AN EXPERIMENTAL STUDY
ON NOT ASSISTED CARDIOPULMONARY ARREST*

CAMPINAS

2017

ANA CAROLINA LONGUI MACEDO

**VALORES DA PETCO₂, VCO₂ E PPCOR NA PREDIÇÃO DE SUCESSO DO RETORNO
DA CIRCULAÇÃO ESPONTÂNEA: UM ESTUDO EXPERIMENTAL NA PARADA
CARDIORRESPIRATÓRIA NÃO ASSISTIDA**

*PETCO₂, VCO₂ AND CORPP VALUES IN THE SUCCESSFUL PREDICTION OF THE
RETURN OF SPONTANEOUS CIRCULATION: AN EXPERIMENTAL STUDY ON NOT
ASSISTED CARDIOPULMONARY ARREST*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências.

*Dissertation presented to the Faculdade de Ciências Médicas of
Universidade Estadual de Campinas as part of the requirements for
obtaining a master's in Science.*

ORIENTADOR: PROF. DR. MARCOS MELLO MOREIRA
COORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CLAUDIO MARTINS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DEFENDIDA PELA
ALUNA ANA CAROLINA LONGUI MACEDO, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. MARCOS MELLO MOREIRA.

CAMPINAS

2017

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M151v Macedo, Ana Carolina Longui, 1984-
Valores da PetCO₂, VCO₂ e PPCor na predição de sucesso do retorno da circulação espontânea : um estudo experimental na parada cardiorrespiratória não assistida / Ana Carolina Longui Macedo. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Marcos Mello Moreira.

Coorientador: Luiz Claudio Martins.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Parada cardíaca. 2. Ressuscitação cardiopulmonar. 3. Capnografia. 4. Adrenalina. I. Moreira, Marcos Mello. II. Martins, Luiz Claudio. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: PetCO₂, VCO₂ and CorPP values in the successful prediction of the return of spontaneous circulation : an experimental study on not assisted cardiopulmonary arrest

Palavras-chave em inglês:

Heart arrest

Cardiopulmonary resuscitation

Capnography

Adrenaline

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Marcos Mello Moreira [Orientador]

Bruno Monteiro Tavares Pereira

Cristina Aparecida Veloso Guedes

Data de defesa: 20-02-2017

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANA CAROLINA LONGUI MACEDO

ORIENTADOR: MARCOS MELLO MOREIRA

COORIENTADOR: LUIZ CLAUDIO MARTINS

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. MARCOS MELLO MOREIRA**
- 2. PROF. DR. BRUNO MONTEIRO TAVARES PEREIRA**
- 3. PROF. DRA. CRISTINA APARECIDA VELOSO GUEDES**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data 20/02/2017

DEDICATÓRIA

*Dedico todo o resultado do meu esforço e empenho aos meus pais,
irmãos, marido e filha.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus. Pela grande oportunidade de fazer este trabalho, me dedicando à área que eu gosto. Foi demorado, difícil e trabalhoso, mas muito prazeroso.

Agradeço aos meus pais, que sempre me apoiaram e não me deixaram em momento algum eu desistir desse sonho.

Ao meu marido e minha filha, que tiveram toda paciência comigo, em todos os momentos, pois sabiam da importância desse projeto na minha vida.

Aos meus mestres – orientador e coorientador – Marcos Mello e Luis Cláudio Martins que trouxeram todos os conhecimentos que estavam ao seu alcance, com toda paciência e atenção, tornando possível cada passo desta estrada.

A ajuda financeira da agência CAPES.

A todos aqueles que participaram destes momentos comigo, direta ou indiretamente.

O meu Muito Obrigada!

RESUMO

Introdução: Durante a parada cardiorrespiratória (PCR) os níveis da pressão expiratória final de CO₂ (PetCO₂), produção de CO₂ (VCO₂) e a pressão de perfusão coronariana (PPCor) caem abruptamente e tendem a se normalizar após o retorno da circulação espontânea (RCE). Estas variáveis fisiológicas têm sido utilizadas para avaliar a eficácia das manobras de ressuscitação cardiopulmonar (RCP), as taxas de RCE e até mesmo a sobrevivência de curto prazo das vítimas de PCR. Sendo assim, a monitorização da PetCO₂ e da VCO₂ por meio da capnografia é uma ferramenta valiosa durante o manejo clínico de pacientes em PCR, já que seus valores estão relacionados com o desempenho dos esforços da RCP e à utilização de drogas vasopressoras. **Objetivo:** Avaliar se a PetCO₂, VCO e PPCor são úteis na predição de sucesso da RCE em um modelo animal submetido à PCR/RCP em que foram utilizadas medicações vasopressoras. **Material e Método:** 42 porcas, Large White, imaturas, divididas em quatro grupos, foram anestesiadas, intubadas e ventiladas (PEEP=0cmH₂O e F_IO₂=0,21). Sob monitorizações respiratória e hemodinâmica contínuas, foram submetidas à PCR por fibrilação ventricular (FV) não assistida por 10min, após o qual se iniciou RCP manual (100 CTE contínuas/10 ventilações/min). No 2ºmin de RCP cada grupo recebeu: Adrenalina (ADR) (45ug/kg⁻¹); Salina-Placebo (SAL) (10mL); Terlipressina (TP) (20ug/kg⁻¹) ou TP (20ug/kg⁻¹) + ADR (45ug/kg⁻¹). No 4º min de RCP os animais foram desfibrilados e os sobreviventes observados por um período adicional de 30min. As variáveis de interesse foram anotadas nos períodos basal, 10min de FV, 2ºmin de RCP, 4ºmin de RCP e 30min após a RCE (sobreviventes). **Resultados:** Os valores da PetCO₂ e da VCO₂, tanto no 2º quanto no 4º min de RCP, não se correlacionaram com as taxas de RCE em nenhum dos grupos estudados. Por outro lado, valores mais elevados da PPCor no 4ºmin de RCP estiveram associados a uma maior taxa de RCE nos grupos ADR e ADR+TP. **Conclusões:** Embora valores mais elevados de PPCor aos 4min de RCP tenham se associados a maiores taxas de RCE nos animais que receberam ADR ou ADR+TP, a PetCO₂ e a VCO₂ mensuradas aos 2min e aos 4min de RCP, contrariando alguns estudos e recomendações da literatura, não se mostraram preditores úteis das taxas de RCE neste modelo de PCR/RCP (PEEP=0 cmH₂O e F_IO₂=0,21).

Palavras-chave: parada cardíaca; ressuscitação cardiopulmonar; capnografia; adrenalina; terlipressina.

ABSTRACT

Introduction: During cardiac arrest (CA) end-tidal CO₂ (EtCO₂), CO₂ production (VCO₂) and coronary perfusion pressure (CorPP) fall abruptly and tend to return to normal levels after an effective return of spontaneous circulation (ROSC). These physiologic variables have been used to evaluate the efficacy of cardiopulmonary resuscitation (CPR) maneuvers, ROSC rates and eventually short term survival of CA victims. Therefore, PetCO₂ and VCO₂ monitoring by capnography is a useful tool during clinical management of CA patients, since their values are related to the performance of CPR maneuvers and the use of vasopressor drugs. **Objective:** To evaluate if PetCO₂, VCO₂ and CorPP are useful for ROSC prediction in an animal model of CA/CPR treated with vasopressor drugs. **Methods:** 42 female, Large-White, immature swines, divided into four groups, were anesthetized with ketamine/thiopental, orotracheally intubated and mechanically ventilated (FIO₂=0.21; RR=10ipm and TV adjusted to keep PetCO₂ around 40mmHg). The animals were kept under continuously respiratory and hemodynamic monitoring. Ventricular fibrillation (VF) was induced and after a 10min non-assisted CA manual closed-chest CPR was initiated (100 continuous ECC/10 ventilations/min). After 2min of basic CPR, each group received: Adrenaline (ADR) (45ug/kg⁻¹); Saline-Placebo (SAL) (10mL); Terlipressin (TP) (20ug/kg⁻¹) or TP (20ug/kg⁻¹) + ADR (45ug/kg⁻¹). Two minutes later (4th min CPR) the animals were defibrillated and the survival ones were observed for an additional 30min period. The variables of interest were recorded at basal period, 10min of VF, 2nd min CPR, 4th min CPR and 30min after ROSC and statistically analyzed. **Results:** EtCO₂ and VCO₂ values, both as recorded at 2min and 4min CPR, did not correlate with ROSC rates in any group. On the other hand, higher values of CorPP at the 4th min CPR have been associated with increased ROSC rates in ADR and ADR+TP groups. **Conclusion:** Although higher values of CorPP at the 4th min CPR have been associated with increased ROSC rates in animals that received ADR or ADR+TP, EtCO₂ and VCO₂, both as recorded at the 2nd and the 4th min CPR, contrary to some studies and the literature recommendation, have not been shown useful for predicting ROSC rates in this porcine model of fibrillatory CA/CPR.

Key words: cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; capnography; adrenaline; terlipressin.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGIA	14
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSSÃO GERAL.....	22
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS.....	27
8. ANEXOS.....	30

INTRODUÇÃO

Paradas cardíacas ocorrem em grande número, diariamente, em vários países do mundo e, em sua maioria, resultam em morte. A ressuscitação cardiopulmonar (RCP) é proposta pela *American Heart Association* (AHA) com o propósito de ser uma intervenção fácil e com o objetivo de reduzir o número de mortes, apesar de estatísticas desanimadoras demonstrarem que apenas um pequeno número de pacientes sobrevive após esse evento. O uso de métodos que avaliem a eficácia da RCP, e que sejam preferencialmente não-invasivos, indicando o estado metabólico e a dinâmica do sistema cardiovascular, seriam de grande valia. A RCP consiste essencialmente na compressão manual do tórax do paciente, num esforço que ajude a criar um fluxo sanguíneo anterógrado, combinado a uma técnica ventilatória não-invasiva (ex. boca a boca), ou ventilação mecânica invasiva, com a finalidade de oxigenar o sangue que chega aos pulmões.¹

A capnografia apresenta-se como um método não-invasivo e aplicável à beira do leito, permitindo avaliar o *status* cardiorrespiratório tanto em estudos experimentais²⁻⁶ quanto clínicos,⁷⁻¹² sendo considerada um indicador e/ou guia de decisões que permite avaliar também a qualidade de manobras de RCP.¹³ É um método que avalia e monitora as condições fisiológicas por meio da mensuração do CO₂ exalado, utilizando para isto um sensor de luz infravermelha. A excreção de CO₂ (VCO₂) e a pressão parcial de CO₂ ao final da exalação (PetCO₂) são indicativos do consumo de O₂ pelo metabolismo oxidativo nos tecidos e tais valores estão intimamente relacionados à relação ventilação/perfusão pulmonar (VA/Q), esperando-se que numa RCP eficaz ambas aumentem. Dessa forma, a monitorização do CO₂ exalado tem sido proposta e utilizada como um método não invasivo para avaliar a função cardiorrespiratória, especialmente em situações de baixo débito cardíaco (DC), como por exemplo estados de choque e RCP, sendo de uso obrigatório em Centro Cirúrgico.¹⁴

A capnografia tem sido considerada como um método de monitoramento potencialmente útil na avaliação da eficácia das manobras de RCP, a despeito das limitações e controvérsias que envolvem o assunto.¹⁵ Estudos em

animais¹⁶ e humanos mostraram uma boa correlação entre a PetCO₂ e o DC durante estágios de baixo fluxo sanguíneo e durante a RCP¹⁶. A PetCO₂ pode refletir o fluxo sanguíneo pulmonar gerado na RCP se a produção de CO₂ e a ventilação alveolar forem relativamente constantes durante as manobras de ressuscitação, havendo certa dificuldade para ser medida quando a RCP é interrompida devido a alterações da razão entre o espaço morto alveolar e o volume minuto, que afeta a correlação entre a PetCO₂ e o DC.¹⁷

Alguns estudos sugerem que o aumento da PetCO₂ durante a PCR é um preditor do sucesso da RCP. Considerando o evento da parada cardíaca, a reanimação e o pós-evento, podemos encontrar diversas alterações nos níveis da PetCO₂. Sabe-se que os valores da PetCO₂ no começo da fibrilação ventricular (FV) caem significativamente, redução esta atribuída ao baixo fluxo sanguíneo pulmonar, insuficiente para transportar e permitir a eliminação do CO₂ produzido nos tecidos. Evidentemente, em casos extremos de baixo DC, haveria também uma menor produção de CO₂ em decorrência do metabolismo anaeróbico, dado o baixo aporte tissular de O₂. Uma vez iniciada a RCP, e sendo esta eficaz em oxigenar o sangue e aumentar o fluxo tissular, espera-se que os valores da PetCO₂ também aumentem, já que deve ocorrer um aumento do fluxo sanguíneo nos capilares pulmonares, que resulta na exalação de CO₂. Quando há o retorno da circulação espontânea (RCE) esses valores aumentam significativamente, atingindo níveis comparáveis àqueles anteriores à PCR. Essas alterações servem para quantificar a eficácia e o sucesso das manobras de RCP, bem como avaliar o *status* cardiorrespiratório do paciente após RCE. Observa-se que para uma PetCO₂ < 5mmHg não há sobrevivência.^{1,14}

Existem alguns fatores, citados em certos estudos, que podem afetar os níveis do CO₂ eliminado pela expiração. Entre eles estão a ventilação alveolar, o DC, a região de distribuição do fluxo sanguíneo no corpo e a produção de CO₂ pelos tecidos. Alguns autores também relatam que a mensuração do CO₂ não é capaz de refletir ao certo o sucesso da RCP, já que seus resultados não confirmam aqueles relatados em outros estudos que mediram outros parâmetros.¹⁸

A pressão de perfusão coronariana (PPCor) é tida como fator de suma importância para o sucesso da RCP bem como do RCE. Ela é calculada como o gradiente da pressão da artéria aorta e da pressão do átrio direito durante a fase de relaxamento cardíaca na PCR. A deficiência do fluxo sanguíneo coronário afeta o estado metabólico do miocárdio durante a PCR, onde há uma isquemia aguda. Quando realizada a RCP, aumenta-se o fluxo coronário e conseqüentemente, o fornecimento de oxigênio (O_2) ao miocárdio.^{19,20}

Desta forma, a PPCor e por conseqüência as medidas da capnografia volumétrica, que é utilizada e considerada como um bom e eficaz método não-invasivo capaz de mensurar a excreção de CO_2 (VCO_2) bem como a pressão deste no ar alveolar ($PetCO_2$), podem ser consideradas na condução do procedimento de RCP, tomada de decisões, avaliação de seu sucesso inicial (RCE) e evolução clínica subsequente (estabilização cardiorrespiratória), sejam nas Salas de Emergência, Centro Cirúrgico ou UTIs.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar se os valores da pressão expiratória final de CO₂ (PetCO₂), excreção de CO₂ por minuto (VCO₂) e da pressão de perfusão coronariana (PPCor) são úteis na predição de sucesso da RCE em um modelo animal de PCR/RCP em que foram utilizadas medicações vasopressoras.

METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Revisão Institucional para Experimentos com Animais (CEEA-IB-Unicamp-1276-1/2007) e conduzido no Laboratório de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), São Paulo, Brasil.

Os dados foram coletados do banco de dados utilizados no artigo de Carlos Cezar Sant'Ana Ovalle²¹, publicado em 2011, do qual participaram 42 porcas da raça Large White, imaturas, pesando $20,5 \pm 1,5$ kg. Sob anestesia com cetamina (10mg.kg^{-1} IM) e tiopental (25mg.kg^{-1} EV), os animais foram intubados orotraquealmente e ventilados com uma $F_{I\text{O}_2}=0,21$ (e pressão positiva ao final da expiração de 0 cmH_2O), com uma frequência respiratória fixa (10 cpm) e um volume corrente variando de 15-20mL/kg (Ventilador DX-3010®, Dixtal, Brasil), a fim de manter uma PetCO_2 entre 36-44mmHg (Monitor de Perfil Respiratório $\text{CO}_2\text{SMO Plus 8100}$ ®, Dixtal/Novamatrix, Respironics, Murrsville, PA). Cateterizações vasculares cirúrgicas foram realizadas para se medirem as pressões na aorta torácica e no átrio direito (AD) (DX-2020®, Dixtal, Brasil). Colocar fotos do experimento

Usando-se um marca-passo bipolar locado na cavidade ventricular direita, induziu-se FV, que permaneceu sem assistência por 10 minutos. Em seguida, os animais foram mantidos na posição supina e reconectados ao ventilador mecânico, dando-se início à RCP (100 compressões/10 ventilações/min, continuamente, sem alternância com as compressões torácicas).

Após dois minutos, os animais foram alocados em quatro grupos (randomizado e cego), recebendo via EV central: 1) Adrenalina (ADR - $45\mu\text{g.kg}^{-1}$); 2) salina-placebo (10mL); 3) Terlipressina (TP* - *Glypressin®, Laboratórios Ferring Ltda., Brasil - $20\mu\text{g.kg}^{-1}$); e, 4) TP ($20\mu\text{g.kg}^{-1}$) + ADR ($45\mu\text{g.kg}^{-1}$). Todos os fármacos foram diluídos em soro fisiológico (10mL), em seringas iguais, e, assim, o ressuscitador principal não sabia qual era o fármaco que estava sendo administrado.

Dois minutos após a injeção dos fármacos, realizou-se a desfibrilação com choques sequenciais (a cada 15 segundos) de 200 J (Desfibrilador Bifásico, Cardiomax, Instramed, Brasil), até que houvesse RCE, fosse obtido um ritmo que não a FV ou 2 minutos de tentativas tivessem transcorrido. Definiu-se o retorno da circulação espontânea como a recuperação de batimentos cardíacos espontâneos com uma PA sistólica ≥ 60 mmHg por tempo \geq cinco minutos. Os animais foram considerados sobreviventes quando permaneceram vivos, com uma PA sistólica ≥ 60 mmHg, sem o uso de medicações vasopressoras adicionais, por 30 minutos após a RCE.

Durante a circulação espontânea a PPCor foi calculada como a diferença entre a pressão diastólica aórtica menos a pressão atrial direita média (PAoD – PADm). Durante as manobras de RCP a PPCor foi calculada durante a fase descompressiva como sendo a diferença da pressão diastólica aórtica menos a pressão atrial direita diastólica (PAoD – PADD)¹⁹. Ao completar o experimento, todos os animais ressuscitados foram sacrificados com uma sobredose de tiopental e cloreto de potássio 19,1%.

Análise Estatística

O tamanho da amostra foi: Grupos: Adr+Terli = 11; Adr = 10; Placebo = 10; Terli = 11. Foi realizada inicialmente uma análise descritiva com apresentação de tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão dos valores. Para comparação dos parâmetros avaliados apenas em um momento entre os grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Para comparação dos parâmetros medidos entre grupos e tempos foi utilizada análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, com transformação por postos, seguida de comparações múltiplas pelo teste de Tukey para localização das diferenças entre grupos e o teste de perfil por contrastes para localização das diferenças entre tempos. Para verificar diferença entre proporções foi utilizado o teste exato de Fisher. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Artigo: PetCO₂, VCO₂ and CorPP values in the successful prediction of the return of spontaneous circulation: an experimental study on not assisted cardiopulmonary arrest

PetCO₂, VCO₂ and CorPP Values in the Successful Prediction of the Return of Spontaneous Circulation: An Experimental Study on Unassisted Induced Cardiopulmonary Arrest

Ana Carolina Longui Macedo¹, MSc; Luiz Claudio Martins¹, MD, PhD; Ilma Aparecida Paschoal¹, MD, PhD; Carlos Cesar Ivo Sant'Ana Ovalle², PhD; Sebastião Araújo¹, MD, PhD; Marcos Mello Moreira¹, PhD

DOI: 10.5935/1678-9741.20160093

Abstract

Introduction: During cardiac arrest, end-tidal CO₂ (PetCO₂), VCO₂ and coronary perfusion pressure fall abruptly and tend to return to normal levels after an effective return of spontaneous circulation. Therefore, the monitoring of PetCO₂ and VCO₂ by capnography is a useful tool during clinical management of cardiac arrest patients.

Objective: To assess if PetCO₂, VCO₂ and coronary perfusion pressure are useful for the prediction of return of spontaneous circulation in an animal model of cardiac arrest/cardiopulmonary resuscitation treated with vasopressor agents.

Methods: 42 swine were mechanically ventilated (FIO₂=0.21). Ventricular fibrillation was induced and, after 10 min, unassisted cardiac arrest was initiated, followed by compressions. After 2 min of basic cardiopulmonary resuscitation, each group received: Adrenaline, Saline-Placebo, Terlipressin or Terlipressin + Adrenaline. Two minutes later (4th min of cardiopulmonary resuscitation), the animals were defibrillated and the ones that survived were observed for an additional 30 min period. The variables of interest were

recorded at the baseline period, 10 min of ventricular fibrillation, 2nd min of cardiopulmonary resuscitation, 4th min of cardiopulmonary resuscitation, and 30 min after return of spontaneous circulation.

Results: PetCO₂ and VCO₂ values, both recorded at 2 min and 4 min of cardiopulmonary resuscitation, have no correlation with the return of spontaneous circulation rates in any group. On the other hand, higher values of coronary perfusion pressure at the 4th min of cardiopulmonary resuscitation have been associated with increased return of spontaneous circulation rates in the adrenaline and adrenaline + terlipressin groups.

Conclusion: Although higher values of coronary perfusion pressure at the 4th min of cardiopulmonary resuscitation have been associated with increased return of spontaneous circulation rates in the animals that received adrenaline or adrenaline + terlipressin, PetCO₂ and VCO₂ have not been shown to be useful for predicting return of spontaneous circulation rates in this porcine model.

Keywords: Heart Arrest, Induced. Cardiopulmonary Resuscitation. Capnography. Epinephrine.

Abbreviations, acronyms & symbols

ADR	=Adrenaline
AHA	=American Heart Association
CA	=Cardiac arrest
CorPP	=Coronary perfusion pressure
CPR	=Cardiopulmonary resuscitation
DC	=Decreased cardiac output
IMV	=Invasive mechanical ventilation
PetCO ₂	=End-tidal CO ₂
ROSC	=Return of spontaneous circulation
TP	=Terlipressin
VF	=Ventricular fibrillation
V/Q	=Ventilation/perfusion ratio

INTRODUCTION

Cardiac arrests occur daily in large numbers in several countries of the world and, for the most part, result in death. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) is proposed by the American Heart Association (AHA) as an easy intervention, with the goal of reducing the number of deaths, despite discouraging statistics showing that only a small number of patients survive after this event. The use of methods that assess the effectiveness of CPR and that are preferably non-invasive, indicating the metabolic state and the dynamics of the cardiovascular system, would be of great value. Essentially, CPR consists of manual compressions of the patient's thorax, in an effort to help create an artificial anterograde blood flow, combined with either a non-invasive ventilation technique (e.g., mouth-to-mouth) or invasive

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

²Universidade Paulista, São Paulo, SP, Brazil.

This study was carried out at Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

This study was funded by the São Paulo Research Foundation (FAPESP), process N° 07/08315-0, and the Teaching, Research and Extension Support Fund (FAEPX), UNICAMP, process N° 17809.

No conflict of interest.

Correspondence Address:

Marcos Mello Moreira

Universidade Estadual de Campinas – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”

R. Tessália Vieira de Camargo, 126 – Campinas, SP, Brazil – Zip code: 13083-887

E-mail: marcosmm@fcm.unicamp.br

Article received on June 24th 2016

Article accepted on September 19th 2016

mechanical ventilation in order to oxygenate the blood that reaches the lungs^[1].

Capnography presents itself as a non-invasive method, applicable at the bedside, that allows for the assessment of cardiorespiratory status both in experimental^[2-6] and clinical studies^[7-12]. In addition, it is considered an indicator and/or guide for decisions that enables the assessment of the quality of the CPR maneuvers^[13]. Capnography evaluates and monitors physiological conditions by measuring exhaled CO₂ through an infrared light sensor. CO₂ excretion (VCO₂) and partial pressure of CO₂ at the end of the exhalation (PetCO₂) are indicative of O₂ consumption by the oxidative metabolism in the tissues and those values are closely related to the pulmonary ventilation/perfusion ratio (V/Q); hence, it is expected that both will increase in an effective CPR. Therefore, the monitoring of exhaled CO₂ has been proposed and used as a non-invasive method to assess cardiorespiratory function, especially in situations of decreased cardiac output (DC), such as during shock and CPR, and its use is compulsory in Surgical Centers^[14].

Capnography has been regarded as a potentially useful monitoring method in evaluating the effectiveness of CPR maneuvers, despite limitations and controversies surrounding the subject^[15]. Animal and human studies have shown a good correlation between PetCO₂ and DC during stages of decreased blood flow and during CPR^[16]. PetCO₂ can reflect the pulmonary blood flow generated in CPR if CO₂ production and alveolar ventilation are relatively constant during resuscitation maneuvers; however, it is difficult to be measured when CPR is stopped because of changes in the alveolar dead space and minute volume ratio, which affects the correlation between PetCO₂ and DC^[17].

Some studies suggest that the increase in PetCO₂ during CA is a predictor of the success of the CPR. Considering the event of cardiac arrest, CPR and the post-event, we can find several changes in PetCO₂ levels. It is known that the values of PetCO₂ at the beginning of ventricular fibrillation (VF) fall significantly, and this reduction is attributed to decreased pulmonary blood flow, which is insufficient to carry and eliminate the CO₂ produced in the tissues. Evidently, in extreme cases of low DC, there would also be a lower CO₂ production because of the anaerobic metabolism, given the low O₂ supply to the tissues. Once CPR is started, and it is effective in oxygenating the blood and increasing the tissue flow, PetCO₂ values also increase, as an increase in blood flow must occur in the pulmonary capillaries, which in turn results in the exhalation of CO₂. When the return of spontaneous circulation (ROSC) occurs, those values increase significantly, reaching levels comparable to those before CA. These changes are useful to quantify the effectiveness and success of the CPR maneuvers as well as to assess the cardiorespiratory status of the patient after ROSC. It has been observed that there is no survival for a PetCO₂ < 5 mmHg^[18].

Some studies have mentioned a few factors that can affect the levels of CO₂ eliminated by expiration. Among them, we can mention alveolar ventilation, DC, the area of distribution of blood flow in the body, and the production of CO₂ by tissues. Some authors also reported that the measurement of CO₂ is not able to reflect the certain success of CPR, since the results

do not confirm those reported in studies that have measured other parameters^[19]. However, capnography is still used and regarded as the best and most effective non-invasive method of measuring the elimination of CO₂ in Emergency Rooms, Surgery Centers, and ICU in cases of CA, being considered essential when performing CPR, for decision-making, assessment of its initial success (ROSC), and subsequent clinical evolution (cardiorespiratory stabilization).

The objective of this study was to assess if PetCO₂, VCO₂, and coronary perfusion pressure (CorPP) values are useful in predicting the success of ROSC in an animal model of CA/CPR using vasopressor agents.

METHODS

This study was approved by the Institutional Review Committee for Experiments with Animals (EAEC-IB-Unicamp-1276-1/2007) and it was conducted in the laboratory of Experimental Surgery and Medicine, School of Medical Sciences – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brazil.

The methods used were the same as the ones described in the novel article of Ovalle et al.^[20], using forty-two Large-White, immature swine, weighing approximately 20 kg, which presented ROSC. Under anesthesia with ketamine (10 mg.kg⁻¹ intramuscularly) and thiopental (25 mg.kg⁻¹ intravenously), the animals were intubated endotracheally and ventilated with FiO₂=0.21 (and positive pressure at the end of exhalation of 0 cmH₂O), a fixed respiratory rate (10 cpm), and a tidal volume ranging from 15 to 20 mL/kg (Ventilator DX-3010®, Dixtal, Brazil), in order to maintain a PetCO₂ between 36-44 mmHg (Respiratory Profile Monitor CO₂SMO Plus 8100®, Dixtal/Novamatrix, Respironics, Murrissville, PA, USA). Surgical vascular catheterizations were performed to measure pressure in the thoracic aorta and the right atrium (DX-2020®, Dixtal, Brazil).

Using a bipolar pacemaker placed on the right ventricular cavity, we induced VF, which remained without assistance for 10 minutes. Then, the animals were kept in the supine position and reattached to the mechanical ventilator, and we started CPR (100 compressions/10 ventilations/min, continuously, without alternating with chest compressions).

After two minutes, the animals were allocated into four groups (randomized and blind), receiving via central IV: Group 1 - Adrenaline (ADR – 45 µg.kg⁻¹); Group 2 - saline-placebo (10 ml); Group 3 - Terlipressin (TP* – *Glypressin®, Laboratórios Ferring Ltda., Brazil – 20 µg.kg⁻¹); and Group 4 - TP (20 µg.kg⁻¹) + ADR (45 µg.kg⁻¹). All drugs were diluted in saline solution (10 ml), in equal syringes, thus the main resuscitator did not know what drug was being administered.

Two minutes after injecting the drugs, defibrillation was performed with sequential shocks (every 15 seconds) of 200 J (Biphasic Defibrillator, Cardiomax, Instramed, Brazil), until ROSC, a pace other than VF was obtained or 2 minutes of attempts had elapsed. We set the return of spontaneous circulation as the recovery of spontaneous heart rate with a systolic blood pressure ≥ 60 mmHg for ≥ 5 minutes. The animals were considered as survivors when they remained alive, with a systolic blood pressure ≥ 60 mmHg, without the use of additional vasopressor agents for 30 minutes after ROSC.

During spontaneous circulation, CorPP was calculated as the difference between mean arterial pressure and mean central venous pressure. During CPR maneuvers, CorPP was calculated as diastolic arterial pressure (decompression) minus central venous pressure (decompression)^[21]. At the completion of the experiment, all animals resuscitated were killed with an overdose of thiopental and 19.1% potassium chloride.

Statistical Analysis

Initially, we performed a descriptive analysis, presented in the form of tables with frequency and measures of the location and dispersion of values. For comparison of the parameters assessed in only one moment between the groups, we used the Kruskal-Wallis test. For comparison of the parameters measured among the groups and times, we used the analysis of variance (ANOVA) for repeated measures, with transformation by posts, followed by multiple comparisons through the Tukey test for the location of differences between groups and the profile test for contrasts for the location of the differences between times. To verify the difference between proportions, we used Fisher's exact test. Statistical tests were bilateral and the significance level adopted was 5% ($P < 0.05$).

RESULTS

In Table 1, we describe the values of the following variables:

- PetCO₂ (mmHg) measured at baseline (before induction of CA), two minutes of CPR (before the injection of drugs), and 4 min of CPR (2 min after the injection of drugs and immediately before ventricular defibrillation); there were no statistically significant differences between the groups;
- VCO₂ (mL/min) measured at baseline (before induction of CA), two minutes of CPR (before the injection of drugs), and 4 min of CPR (2 min after the injection of drugs and immediately before ventricular defibrillation); although there was a statistically significant decrease in VCO₂ at 2 min and 4 min of CPR in relation to baseline, there were no statistically significant differences between the groups at any moment;
- CorPP (mmHg) measured at baseline (before induction of CA), two minutes of CPR (before the injection of drugs), and 4 min of CPR (2 min after the injection of drugs and immediately before ventricular defibrillation). A statistically significant increase in CorPP between the 2 min of CPR (before the injection of drugs) and 4 min of CPR (2 min after the injection of drugs) was observed in the ADR and ADR+TP groups compared to the placebo and isolated TP groups (which was equal to placebo);
- Baseline rectal temperature (°C): ADR: 39.0±0.7; Placebo: 39±0.5; TP: 39.3±0.6; and ADR+TP: 39.6±0.4 ($P=0.2085$).

Those same variables are shown in Figures 1, 2 and 3.

DISCUSSION

Several studies, both clinical and trial, have investigated the prognostic value of capnography in CA/CPR. The PetCO₂ measured by capnography in intubated patients has been

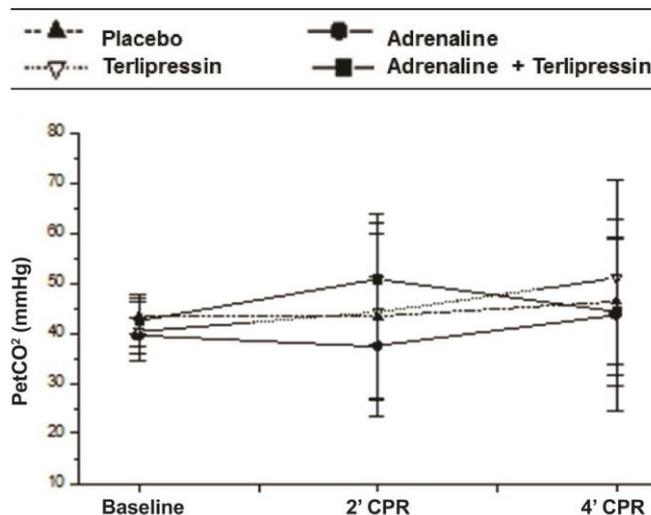


Fig. 1 – Comparative evolution of the variables assessed at baseline (0), 2 min of CPR (2) and 4 min of CPR in the groups studied. Average value and standard deviation of PetCO₂ in each moment and group.

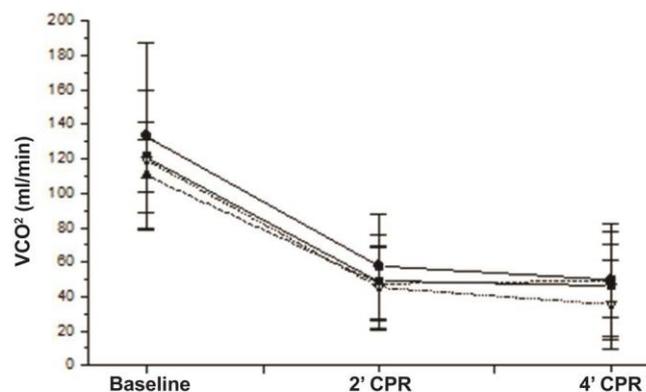


Fig. 2 – Comparative evolution of the variables assessed at baseline (0), 2 min of CPR (2) and 4 min of CPR in the groups studied. Average value and standard deviation of VCO₂ in each moment and group.

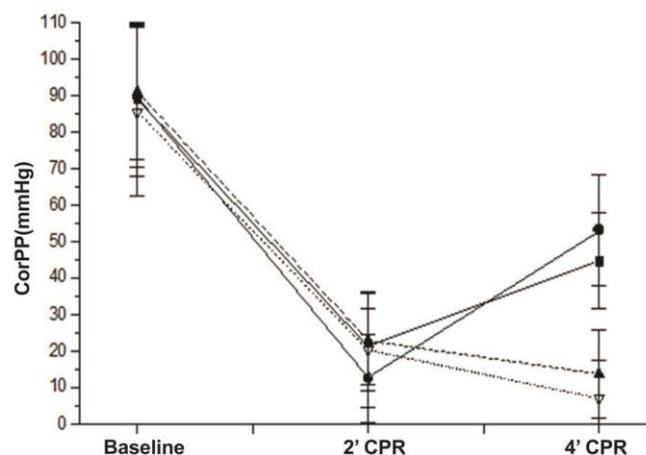


Fig. 3 – Comparative evolution of the variables assessed at baseline (0), 2 min of CPR (2) and 4 min of CPR in the groups studied. Average value and standard deviation of CorPP in each moment and group.

Table 1. Descriptive analysis and comparisons of the variables assessed at baseline (0), 2 min of CPR (2), and 4 min of CPR (4) within and among groups.

	ADR + TP (n=11)	ADR (n=10)	Placebo (n=10)	TP (n=11)	P
PetCO ₂ 0*	42.5±5.2	39.4±3.5	43.4±3.5	40.4±6	*
VCO ₂ 0 [‡]	121.2±20.5	133.4±53.7	110.2±21.2	119.3±40.8	‡
CorPP 0 [§]	88.9±21	89.7±19.5	91.0±18.3	85.5±23.2	§
PetCO ₂ 2*	50.7±13.1	37.4±14	43.4±16.3	44.2±17.7	*
VCO ₂ 2 [‡]	48.7±27.5	57.5±30.2	47.5±21.2	45.3±24.5	‡
CorPP 2 [§]	21.3±10.4	12.6±12.1	22.7±13.5	20.2±15.5	§
PetCO ₂ 4*	44.3±15	43.6±19.3	46.3±12.4	51.0±19.4	*
VCO ₂ 4 [‡]	46.4±31.1	49.6±32.9	49.2±21.3	35.5±25.5	‡
CorPP 4 [§]	44.6±13.1	53.1±15.2	13.7±12	7.0±10.5	§

ADR=adrenaline; TP=terlipressin; PetCO₂=end-tidal carbon dioxide tension (mmHg); VCO₂=carbon dioxide excretion; CorPP=coronary perfusion pressure

* Results of the ANOVA for repeated measurements with transformation for posts: Effect of group, $P=0.5427$; effect of time, $P=0.1317$; group/time interaction, $P=0.3043$.

‡ Results of the ANOVA for repeated measurements with transformation for posts: Effect of group, $P=0.7530$; effect of time, $P<0.0001$; group/time interaction, $P=0.8622$.

Differences between times (profile test for contrast):

Basal vs 2'CPR, $P<0.0001$; basal vs 4'CPR, $P<0.0001$; 2'CPR vs 4'CPR, $P=0.2286$.

§ Results of the ANOVA for repeated measurements with transformation for posts:

Effect of group, $P=0.0012$; effect of time, $P<0.0001$; group/time interaction, $P<0.0001$.

Fixed group and time comparison (profile test for contrast):

Placebo group, $P<0.0001$; Basal vs 2'CPR, $P<0.0001$; basal vs 4'CPR, $P<0.0001$; 2'CPR vs 4'CPR, $P=0.06$.

Adrenaline group, $P<0.0001$; Basal vs 2'CPR, $P<0.0001$; Basal vs 4'CPR, $P<0.0014$; 2'CPR vs 4'CPR, $P<0.0001$.

Terlipressin group, $P<0.0001$; Basal vs 2'CPR, $P<0.0001$; Basal vs 4'CPR, $P<0.0001$; 2'CPR vs 4'CPR, $P=0.0072$.

ADR+TP group, $P<0.0001$; Basal vs 2'CPR, $P<0.0001$; Basal vs 4'CPR, $P=0.0003$; 2'CPR vs 4'CPR, $P<0.0001$.

Setting time and comparing groups (Tukey test):

Basal, without differences, $P=0.9369$; 2'CPR, without differences, $P=0.2341$; 4'CPR, with differences in Placebo and Adrenaline;

Adrenaline and Terlipressin; ADR+TP and Placebo; Terlipressin and ADR+TP, $P<0.0001$.

Table 2. Descriptive analysis and comparison of the percentage of survivors among the groups.

Surviving groups	ADR+TP (n=11)	ADR (n=10)	Placebo (n=10)	TP (n=11)	Total (n=42)
No n (%)	2 (18)	2 (20)	8 (80)	10 (91)	22 (52)
Yes n (%)	9 (82)	8 (80)	2 (20)	1 (9)	20 (48)

$P<0.0001$ (Fisher's test)

correlated with the quality of CPR maneuvers and with ROSC, considering that it is directly related to DC, which in turn is directly related to pulmonary blood flow, PetCO₂ being its reflection^[22]. However, no experimental model under invasive mechanical ventilation (IMV), with PEEP=0 cmH₂O and FiO₂=0.21, has assessed PetCO₂, VCO₂, and CorPP in the prediction of success of ROSC on unassisted CPR for 10 min using terlipressin (a pro-drug, a vasopressin synthetic analogue, with a longer half-life than

vasopressin), adrenaline and their combination as vasopressor agents, in addition to placebo.

In several published studies, PetCO₂ has proved to be a useful variable in assessing the effectiveness of CPR maneuvers and results in different models of CA.

In the 1980s, Sanders et al.^[23] monitored the elimination of CO₂ (VCO₂) in experimental studies of CA/CPR. The elimination of CO₂ was assessed in different types of chest compression,

and the study reported that all types of maneuvers increased PetCO₂. Little more than a decade later, Blumenthal et al.^[24], also in an experimental study, measured PetCO₂ and VCO₂ and concluded that higher values of PetCO₂ during and after CPR were associated with a better prognosis.

In our study, there was no statistically significant association between the times and the registered values for PetCO₂ with ROSC, although a sudden and immediate increase in PetCO₂ at the beginning of the CPR was observed, which expresses the pulmonary blood flow, and thus, DC. The data indicates that PetCO₂, both at 2 min and 4 min of CPR (more importantly, because it was after the administration of the drugs), is not correlated with ROSC rates, *i.e.*, it was not different among the four groups. Nevertheless, we have to consider that in our study the CA/CPR model was performed on very young (immature) animals, being an extreme CA model, for 10 min without any assistance, and, after this period, the animals were ventilated with an initial FiO₂ (0.21). We should also highlight the fact that we did not alternate between ventilation and compression, which may have compromised the effectiveness of the alveolar ventilation.

In relation to VCO₂ at 2 and 4 min of CPR, it did not differ statistically between the four groups and, therefore, it was not indicative of ROSC. On the other hand, CorPP proved to be significantly higher in the ADR and ADR+TP groups compared to the Placebo and Terlipressin groups at 4 minutes of CPR, which indicates that CorPP was a predictive factor for ROSC.

Human studies use other variables to assess the successful prediction of ROSC. Different criteria are used, but capnography is also the main focus of the prognostic assessment after CA. One of the first studies in the 1980s by Garnett et al.^[25] assessed patients under IMV who presented CA, and they concluded that the monitoring of PetCO₂ during CPR can be useful and serve as a guide during resuscitation maneuvers.

Another clinical study, conducted by Sanders et al.^[26], assessed PetCO₂ in patients subjected to CPR. The authors reported that all patients listed and those who presented ROSC showed an average PetCO₂ ≥ 10 mmHg. None of the patients with an average PetCO₂ ≤ 10 mmHg presented ROSC. The data in this prospective clinical test indicate that the monitoring of PetCO₂ during CPR can be useful in the prediction of ROSC in CPR in humans.

PetCO₂ values have been correlated with CorPP and ROSC rate. Thus, in an animal model (dogs) of CA/CPR, Sanders et al.^[27], in another study, found a significant correlation ($P < 0.01$) between PetCO₂ and CorPP. The data in this study were confirmed by the same group, in the same year, with small variations in the method. However, the actual physiological relationship between CorPP and PetCO₂ during CPR remains uncertain^[23].

In our study, we have observed a significant increase in CorPP ($P < 0.0001$) in the 4th minute of CPR (after drugs) in relation to the 2nd min (before drugs) of CPR in the ADR and ADR+TP groups. However, the same behavior was not observed in PetCO₂ and VCO₂.

The use of vasopressor agents is suggested in the first cycles of CPR^[25]. For different types of CA, vasopressor, adrenaline or vasopressin can be administered in order to increase myocardial and cerebral blood flow. In the study of Ovalle et al.^[20], the use of some vasopressor agents during CPR was assessed. It was

observed that ADR and its combination with terlipressin, but not isolated terlipressin, were effective in increasing CorPP and ROSC. Furthermore, the ADR+TP combination provided greater hemodynamic stability after ROSC in the surviving animals, suggesting that TP can be a useful drug in handling hypotension after CPR^[28].

In most published studies, both clinical and experimental ones, the initial, final, maximum and minimum readings show higher values of PetCO₂ in patients who presented ROSC. These authors highlight that clinical studies receive influences from diseases already present in patients, and this factor should be considered^[18].

The PetCO₂ values assessed in many (clinical and experimental) studies can assist in verifying the effectiveness of CPR maneuvers in order to guide, with due caution, the actual results of resuscitation, since very low PetCO₂ values may indicate that there is no more reason to continue the efforts of CPR^[29].

In short, PetCO₂ and VCO₂ values obtained by volumetric capnography have differed from the findings in some published studies. In addition, those values are not correlated with hemodynamic variables (CorPP) or with ROSC rates in our experimental model with immature swine, in which CA was induced by ventricular fibrillation and the animals remained without assistance for 10 min with subsequent CPR. It should be noted that the animals were under IMV, with FiO₂=0.21 and PEEP=0 cmH₂O, and we used vasopressor agents (ADR and TP; isolated or in association).

CONCLUSION

From the results obtained in the study, both PetCO₂ and VCO₂ showed no correlation with ROSC, although VCO₂ was 50% lower during the CPR maneuvers (would it be more sensitive in the detection of a decrease in pulmonary blood flow?). Although we cannot affirm with certainty, some hypotheses were made to explain this fact, namely: FiO₂=0.21 during the entire experiment, immaturity of the animals, time of non-assistance after CA (10 minutes), and positive pressure (IMV) in the CPR, which may have led to an even sharper decrease in the right preload. Thus, further studies are needed to verify the value of volumetric capnography (PetCO₂ and VCO₂) to guide the effectiveness of CPR maneuvers, especially with the use of adjuvant vasopressor agents.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (process N°. 07/08315-0) and to Fundo de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (Faepex)-Unicamp (process N° 17809) for their financial support; to Ferring Laboratories-Brazil-Ltda, for their kind donation of two 1 mg terlipressin vials for the pilot studies; to the biologists Ana C. Moraes and William A. Silva, from Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental-FCM-Unicamp, for their technical assistance during experimental procedures; and to the statisticians from the Research Commission-FCM-Unicamp, for their technical assistance during data analysis.

The authors also thank Espaço da Escrita – General Coordination of the University – UNICAMP – for the language services provided.

Authors' roles & responsibilities

ACLM	Analysis and/or data interpretation; manuscript writing or critical review of its content; final manuscript approval
LCM	Analysis and/or data interpretation; manuscript writing or critical review of its content; final manuscript approval
IAP	Analysis and/or data interpretation; manuscript writing or critical review of its content; final manuscript approval;
CCISO	Conception and design study; realization of operations and/or trials; analysis and/or data interpretation; manuscript writing or critical review of its content
SA	Conception and study design; execution of operations and/or trials; analysis and/or data interpretation; manuscript writing or critical review of its content; final manuscript approval;
MMM	Execution of operations and/or trials; analysis and/or data interpretation; manuscript writing or critical review of its content; final manuscript approval

REFERENCES

- Gravenstein JS, Jaffe M, Paulus DA. Capnography: clinical aspects. Carbon dioxide over time and volume. Second edition., Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
- Toneloto MG, Moreira MM, Bustorff-Silva JM, Souza GF, Martins LC, Dragosavac D, et al. Adjustable inspiratory occlusion valve in experimental bronchopleural fistula. A new therapeutic perspective. *Acta Cir Bras.* 2015;30(8):561-7.
- Antonelli RQ, Moreira MM, Martins LC, Negro MS, Baldasso TA, Tincani AJ. Evaluation of the efficiency of the atraumatic endotracheal tube in the pulmonary-gas exchange: an experimental study. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2015;30(6):668-72.
- Oliveira DG, Toneloto MG, Moreira MM, Bustorff-Silva JM, Souza GF, Martins LC, et al. Hemodynamic, ventilatory and gasometric evaluation of an experimental bronchopleural fistula. *Acta Cir Bras.* 2015;30(1):1-5.
- Pereira DJ, Moreira MM, Paschoal IA, Martins LC, Metzke K, Moreno Junior H. Near-fatal pulmonary embolism in an experimental model: hemodynamic, gasometric and capnographic variables. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):462-8.
- Ferreira JH, Terzi RG, Paschoal IA, Silva WA, Moraes AC, Moreira MM. Mechanisms underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(9):197-204.
- Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:503-13.
- Oliveira PM, Moreira MM. Capnography: a feasible tool in clinical and experimental settings. *Respir Care.* 2015;60(11):1711-3.
- Veronez L, Pereira MC, Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, Moreira MM, et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;23(9):983-9.
- Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(6):509-17.
- Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung.* 2010;188(3):263-8.
- Moreira MM, Terzi RG, Paschoal IA, Martins LC, Oliveira EP, Falcão AL. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):e97-9.
- Welch A. Capnography, mainstream and sidestream modules. Beaverton; 2003.
- Blumenthal SR, Voorhess WD. The relationship between airway carbon dioxide excretion and cardiac output during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 1997;34(3):263-70.
- Kalenda Z. The capnogram as a guide to the efficacy of cardiac massage. *Resuscitation.* 1978;6(4):259-63.
- Moreira MM, Terzi RGG, Ferreira ELA, Moraes AC, Silva WA. Correlação entre a pressão expiratória final de CO₂ e o débito cardíaco no choque hemorrágico experimental. *RBTI.* 2005;17(3):188-13.
- Sehra R, Underwood K, Checchia P. End tidal CO₂ is a quantitative measure of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(1 Pt 2):515-7.
- Blumenthal SR, Voorhess WD. The relationship between airway carbon dioxide excretion and cardiac output during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 1997;34(3):263-70.
- Asplin BR, White RD. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide pressures during out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1995;25(6):756-61.
- Ovalle CCIS, Moreira MM, Martins LC, Araujo S. A eficácia da terlipressina versus adrenalina na ressuscitação cardiopulmonar em suínos. *Rev Bras Anestesiologia.* 2011;61(6):728-35.
- Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, 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.
- Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, Deshmukh HG, Rackow EC. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 1988;77(1):234-9.
- Sanders AB, Ewy GA, Bragg S, Atlas M, Kern KB. Expired PCO₂ as a prognostic indicator of successful resuscitation from cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1985;14(10):948-52.
- Blumenthal SR, Voorhess WD. The relationship of carbon dioxide excretion during cardiopulmonary resuscitation to regional blood flow and survival. *Resuscitation.* 1997;35(2):135-43.
- Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA.* 1987;257(4):512-5.
- Sanders AB, Kern KB, Otto CW, Milander MM, Ewy GA. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival. *JAMA.* 1989;262(10):1347-51.
- Sanders AB, Atlas M, Ewy GA, Kern KB, Bragg S. Expired PCO₂ as an index of coronary perfusion pressure. *Am J Emerg Med.* 1985;3(2):147-9.
- Gonzalez MM, Timmerman S, Gianotto-Oliveira R, Polastri TF, Canesin MF, Schmidt A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. First guidelines of the Brazilian Society of Cardiology on Cardiopulmonary Resuscitation and Cardiovascular Emergency Care. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(2 Suppl 3):1-221.
- Nordseth T, Olasveengen TM, Kvaloy JT, Wik L, Steen PA, Skogvoll E. Dynamic effects of adrenaline (epinephrine) in out-of-hospital cardiac arrest with initial pulseless electrical activity (PEA). *Resuscitation.* 2012;83(8):946-52.

DISCUSSÃO GERAL

Vários estudos, tanto experimentais quanto clínicos, têm investigado o valor prognóstico da capnografia na PCR/RCP. A PetCO₂ mensurada pela capnografia em pacientes intubados tem sido correlacionada com a qualidade das manobras de RCP e com o RCE, tendo em vista que esta variável está diretamente relacionada ao DC, e este ao fluxo sanguíneo pulmonar, sendo a PetCO₂ um reflexo deste.²² Porém, nenhum modelo experimental sob VMI, com PEEP=0 cmH₂O, F_IO₂=0,21, avaliou a PetCO₂, a VCO₂ e PPCor na predição de sucesso no RCE na RCP não assistida por 10min utilizando como medicações vasopressoras a terlipressina (um análogo sintético da VP a qual possui uma farmacodinâmica similar, porém com uma meia vida significativamente mais longa e uma relação de efeitos sobre os receptores V₁/V₂ cerca de duas vezes mais intensa que a VP²³⁻²⁴, sendo as suas principais indicações de uso clínico atuais incluem o controle de hemorragia digestiva alta decorrente de varizes esofageanas²⁵⁻²⁸ e o manuseio da síndrome hepatorenal,²⁹⁻³¹ adrenalina e a combinação destas, além de placebo.

Em vários estudos publicados, a PetCO₂ tem se mostrado uma variável útil na avaliação da eficácia das manobras e resultados da RCP em diferentes modelos de PCR.³²

Na década de 1980, Sanders et al.²² monitorizaram a eliminação de CO₂ (VCO₂) em estudos experimentais de PCR/RCP. Foi avaliada a eliminação de CO₂ em diferentes tipos de compressão torácica, relatando que todos os tipos de manobras aumentaram a PetCO₂. Pouco mais de uma década depois, Blumenthal et al., também em estudo experimental, mensuraram a PetCO₂ e a VCO₂, concluindo que valores maiores da PetCO₂ durante e após a RCP estavam associados a um melhor prognóstico.³³

No presente estudo não houve associação estatisticamente significativa entre os tempos e os valores registrados da PetCO₂ com o RCE, embora se constate no início da RCP um súbito e imediato aumento da PetCO₂, a qual expressa o fluxo sanguíneo pulmonar, e este, o DC. Os dados indicam que a PetCO₂, tanto aos 2min quanto aos 4min de RCP (mais importante, porque foi depois da administração das drogas) não se correlacionaram com as taxas de

RCE, ou seja, não foram diferentes entre os quatro grupos. Quanto a isto, a literatura ainda apresenta controvérsias. No entanto, há de se considerar que no presente estudo, o modelo de PCR/RCP foi realizado em animais muito novos (imaturos), sendo um modelo extremo de PCR, com 10min de duração sem qualquer assistência, onde, após esse período, os animais voltaram a ser ventilados com uma $F_{I}O_2$ inicial (0,21). Ressalta-se ainda o fato de que no presente estudo não houve alternância ventilação/compressão, o que pode ter comprometido a eficácia da ventilação alveolar.

Com relação ao VCO_2 aos 2 e 4 min de RCP, estas não diferiram estatisticamente entre os quatro grupos, e, portanto, não foram indicativas de RCE. Por outro lado, a PPCor mostrou-se significativamente maior nos grupos ADR e ADR+TP em relação aos grupos Placebo e Terlipressina aos 4 minutos de RCP, o que indica que ela (PPCor) foi um dado preditivo de RCE.

Estudos em humanos utilizam outras variáveis para avaliar predição de sucesso no RCE. Diferentes critérios são utilizados, mas a capnografia foi também o foco principal da avaliação prognóstica pós-PCR. Um dos primeiros estudos realizados na década de 1980 por Garnett et al. avaliou pacientes sob VM e que apresentaram PCR, concluindo que a monitorização da $PetCO_2$ durante a RCP pode ser útil e servir de guia durante as manobras de ressuscitação.³⁴

Outro estudo, também clínico, realizado por Sanders et al., mensurou a $PetCO_2$ em pacientes submetidos à RCP. Os autores relatam que em todos os pacientes arrolados e que apresentaram RCE mostraram uma $PetCO_2$ média ≥ 10 mmHg. Nenhum dos pacientes em que a $PetCO_2$ média foi ≤ 10 mmHg apresentou RCE. Os dados desse ensaio clínico prospectivo indicam que a monitorização da $PetCO_2$ durante a RCP pode ser útil na predição de RCE na RCP em humanos.³⁵

Os valores da $PetCO_2$ têm sido correlacionados com a PPCor e as taxas de RCE. Assim, num modelo animal (cães) de PCR/RCP, Sanders et al., em outro estudo, encontraram significativa correlação ($p < 0,01$) entre a $PetCO_2$ e a PPCor. Os dados desse estudo foram confirmados pelo mesmo grupo, no mesmo ano, com pequenas variações no método.³⁶ No entanto, a verdadeira relação fisiológica entre a PPCor e $PetCO_2$ durante a RCP permanece incerta.³²

No presente estudo, observou-se um aumento significativo da PPCor ($p < 0,0001$) no 4º minuto de RCP (pós-drogas) em relação ao 2º min (pré-drogas) de RCP nos grupos ADR e ADR+TP. No entanto, o mesmo comportamento não foi observado na $PetCO_2$ e VCO_2 . A deficiência no fluxo sanguíneo coronariano é um fator etiológico muito importante nos eventos cardíacos. Quando se otimiza esse fluxo, de forma a aumentar a PPCor (drogas vasoativas), otimiza-se a RCP.²⁰ Isso pode ocorrer visto que a resposta cardíaca (PPCor) precede a resposta respiratória (capnografia volumétrica) durante na RCP.

O uso de vasopressores é sugerido nos primeiros ciclos de RCP.³⁴ Para diferentes tipos de PCR um vasopressor, adrenalina ou vasopressina, pode ser administrado com o objetivo de incrementar o fluxo sanguíneo cerebral e miocárdico.³⁷ No estudo de Ovalle et al. avaliou-se o uso de alguns vasopressores durante a RCP.²¹ Foi observado que a ADR e sua combinação com terlipressina, mas não a terlipressina isolada, foram eficazes para aumentar a PPCor e o RCE. Ademais, a combinação ADR+TP proporcionou maior estabilidade hemodinâmica pós-RCE nos animais sobreviventes, sugerindo que a TP pode ser uma droga útil no manuseio da hipotensão pós-RCP.^{38,39}

Na maioria dos estudos publicados, tanto clínicos quanto experimentais, as leituras iniciais, finais, máximas e mínimas, mostram valores maiores de $PetCO_2$ nos pacientes que apresentaram RCE. Esses autores ressaltaram que estudos clínicos recebem influências das doenças já instaladas nos pacientes, fator este que deve ser considerado.¹⁴

Esses valores da $PetCO_2$, avaliados em muitos estudos (experimentais e clínicos), podem ajudar na comprovação da eficácia das manobras de RCP, a fim de nortear, com a devida cautela, a real obtenção de resultado da ressuscitação, uma vez que valores muito baixos de $PetCO_2$ podem indicar que não haja mais razão suficiente para continuar os esforços de RCP.

Em suma, os valores da $PetCO_2$ e VCO_2 obtidos pela capnografia volumétrica diferiram dos achados em alguns estudos publicados. Ademais, estes valores não se correlacionaram com as variáveis hemodinâmicas (PPCor) ou com as taxas de RCE neste modelo experimental, em porcos imaturos, nos quais foi induzida a PCR por fibrilação ventricular e que

permaneceram sem assistência por 10 min com posterior RCP. Ressalta-se ainda que os animais encontravam-se sob VMI, com $F_{iO_2}=0,21$, $PEEP=0\text{cmH}_2\text{O}$ e que foram utilizadas medicações vasopressoras (ADR e TP; isoladas ou em associação).

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no estudo, tanto a PetCO_2 e a VCO_2 não apresentaram correlação com a RCE, embora a VCO_2 apresente-se 50% menor durante as manobras de RCP (seria mais sensível na detecção de queda de fluxo sanguíneo pulmonar?). Algumas hipóteses são levantadas para explicar tal fato, embora não possamos afirmar ao certo. São elas: $\text{FiO}_2=0,21$ durante todo o experimento, imaturidade dos animais, tempo da não-assistência no pós-PCR (10 minutos) e a pressão positiva (VMI) na RCP que pode ter levado a uma diminuição ainda mais acentuada da pré-carga direita. Desta forma, vê-se que novos estudos são necessários a fim de se verificar o valor da capnografia volumétrica (PetCO_2 e VCO_2) como norteadora da eficácia das manobras de RCP, especialmente com o uso adjuvante de medicações vasopressoras.

Com relação a variável PPCor, esta apresentou aumentos significativos em seus valores e correlação com as taxas de RCE, evidenciando seu papel na verificação da eficácia da RCP. Neste estudo, a adrenalina e a associação de adrenalina e terlipressina se diferenciaram tendo sucesso no retorno dos animais e também estabilidade hemodinâmica pós RCP, diferenciando do grupo terlipressina e placebo.

REFERÊNCIAS

1. Gravenstein JS, Jaffe M, Paulus DA. Capnography: Clinical aspects. Carbon dioxide over time and volume. Second edition. Cambridge: Cambridge University Press;2011.
2. Toneloto MG, Moreira MM, Bustorff-Silva JM, Souza GF, Martins LC, Dragosavac D, et al. Adjustable inspiratory occlusion valve in experimental bronchopleural fistula. A new therapeutic perspective. *Acta Cir Bras.* 2015;30(8):561-7;
3. Antonelli RQ, Moreira MM, Martins LC, Negro MS, Baldasso TA, Tincani AJ. Evaluation of the Efficiency of the Atraumatic Endotracheal Tube in the Pulmonary-Gas Exchange: an Experimental Study. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2015;30(6):668-72;
4. Oliveira DG, Toneloto MG, Moreira MM, Bustorff-Silva JM, Souza GF, Martins LC, et al. Hemodynamic, ventilatory and gasometric evaluation of an experimental bronchopleural fistula. *Acta Cir Bras.* 2015;30(1):1-5;
5. Pereira DJ, Moreira MM, Paschoal IA, Martins LC, Metze K, Moreno Junior H. Near-fatal pulmonary embolism in an experimental model: hemodynamic, gasometric and capnographic variables. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(3):462-8;
6. Ferreira JH, Terzi RG, Paschoal IA, Silva WA, Moraes AC, Moreira MM. Mechanisms underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(9):1197-204.
7. Silva SM, Paschoal IA, De Capitani EM, Moreira MM, Palhares LC, Pereira MC. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:503-13;
8. Oliveira PM, Moreira MM. Capnography: A Feasible Tool in Clinical and Experimental Settings. *Respir Care.* 2015;60(11):1711-3;

9. Veronez L, Pereira MC, Silva SM, Barcaui LA, De Capitani EM, Moreira MM, Paschoal IA. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:983-9;
10. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(6):509-17;
11. Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Lung*. 2010;188(3):263-8.
12. Moreira MM, Terzi RG, Paschoal IA, Martins LC, Oliveira EP, Falcão AL. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):e97-9.
13. Welch A. Capnography, mainstream and sidestream modules. Beaverton;2003.
14. Blumenthal SR, Voorhess WD. The relationship between airway carbon dioxide excretion and cardiac output during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1997;34: 263-70.
15. Kalenda Z. The capnogram as a guide to the efficacy of cardiac massage. *Resuscitation*. 1978; 6: 259-263.
16. Moreira MM, Terzi RGG, Ferreira ELA, Moraes AC, Silva WA. Correlação entre a pressão expiratória final de CO₂ e o débito cardíaco no choque hemorrágico experimental. *RBTI*. 2005; 17(3): 188-193.
17. Sehra R, Underwood K, Checchia P. End-Tidal CO₂ is a quantitative measure of cardiac arrest. *PACE*. 2003; 26: 515-17.
18. Asplin BR & White RD. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide pressures in out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Med Med*. 1995, 25:756-61.
19. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990;263(8):1106-1113.

20. Eldor J. A new proposal of CPR based on coronary perfusion pressure. *Resuscitation*. 1992; 23: 71-76.
21. Ovalle CCIS, Moreira MM, Martins LC, Araujo S. A Eficácia da Terlipressina versus Adrenalina na Ressuscitação Cardiopulmonar em Suínos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(6): 728-35.
22. Sanders AB, Ewy GA, Bragg S, Atlas M, Kern KB. Expired PCO₂ as a prognostic indicator of successful resuscitation from cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 1985;14:948-52.
23. Ouattara A, Landi M, Manach YL, Lecomte P, Leguen M, Boccard G, et al. Comparative cardiac effects of terlipressin, vasopressin, and norepinephrine on an isolated perfused rabbit heart. *Anesthesiology*. 2005; 102:85-92.
24. Matok I, Vardi A, Augarten A, Efrati O, Leibovitch L, Rubinshtein M, et al. Beneficial effects of terlipressin in prolonged pediatric cardiopulmonary resuscitation: A case series. *Crit Care Med*. 2007; 35:1161-4.
25. Badruddin AH, Rasool G, Chaudhry MA. Hemodynamic effects of terlipressin in patients with bleeding esophageal varices secondary to cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006; 16:755-9.
26. Vitális Z, Papp M, Tornai I, Altorjay I. Prevention and treatment of esophageal variceal bleeding. *Orv Hetil*. 2006; 147:2455-63.
27. Lowe RC. Pharmacological therapy for the treatment of esophageal varices. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006; 52:215-23.
28. Yan BM, Lee SS. Emergency management of bleeding esophageal varices: drugs, bands or sleep? *Can J Gastroenterol*. 2006; 20:165-70.
29. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18(4): CD005162.
30. Schmidt LE, Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Curr Pharm Des*. 2006; 12:4637-47.
31. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:935-44.

32. Gudipati CV, Weil MH, Bisera J, Deshmukh HG, Rackow EC. Expired carbon dioxide: a noninvasive monitor of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1988; 77(1):234-9.
33. Blumenthal SR, Voorhees WD. The relationship of carbon dioxide excretion during cardiopulmonary resuscitation to regional blood flow and survival. *Resuscitation*. 1997;35:135-43.
34. Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1987;257(4):512-5
35. Sanders AB, Kern KB, Otto CW, Milander MM, Ewy GA. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival. *JAMA*. 1989;262(10):1347-51.
36. Sanders AB, Atlas M, Ewy GA, Kern KB & Bragg S. Expired PCO₂ as an index of coronary perfusion pressure. *Am J Emerg Med*. 1985;3:147-9.
37. Moreira MM, Ovalle CCIS, Paschoal IA, Martins LC, Pereira MC. Monitorização Respiratória: Oximetria, Capnografia e Gasometria. In: Dragosavac D, Araújo S, eds. *Protocolos de Condutas em Terapia Intensiva*, Volume 1. São Paulo: ed. Atheneu; 2014. p.387-401.
38. Gonzalez MM, Timerman S, Gianotto-Oliveira R, Polastri TF, Canesin MF, Schmidt A, et. al. First guidelines of the Brazilian Society of Cardiology on Cardiopulmonary Resuscitation and Cardiovascular Emergency Care. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(2):105-113.
39. Nordseth T, Olasveengen TM, Kvaloy JT, Wik L, Steen PA, Skogvoll E. Dynamic effects of adrenaline (epinephrine) in out-of-hospital cardiac arrest with initial pulseless electrical activity (PEA). *Resuscitation*. 2012;83(8):946-52.

ANEXOS

Anexo 1 : Carta de aceite do Comitê de Ética CEEA-IB-Unicamp



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Biologia



CEEA-IB-UNICAMP

Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA-IB-UNICAMP

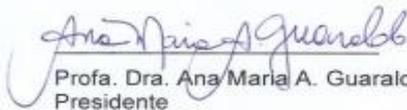
CERTIFICADO

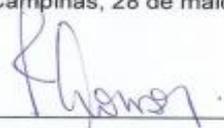
Certificamos que o Protocolo nº 1276-1, sobre "Eficácia da terlipressina versus adrenalina na ressuscitação cardiopulmonar em suínos", sob a responsabilidade de Prof. Dr. Sebastião Araújo / Carlos Cezar Ivo Sant'Ana Ovalle, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de 28 de maio de 2007.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº 1276-1, entitled "Efficacy of terlipressin versus epinephrine in cardiopulmonary resuscitation in pigs", is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - UNICAMP) on May 28, 2007.

Campinas, 28 de maio de 2007.


Profa. Dra. Ana Maria A. Guaraldo
Presidente


Fátima Alonso
Secretária Executiva

CEEA/IB – Unicamp
Caixa Postal 6109
13083-970 Campinas, SP – Brasil

Telefone: (19) 3521-6359
Telefax: (19) 3521-6356
E-mail: comisib@unicamp.br
<http://www.ib.unicamp.br/institucional/ceea/index.htm>

AUTORIZAÇÃO

Autorizamos para os devidos fins que o artigo ***“PetCO₂, VCO₂ and CorPP Values in the Successful Prediction of the Return of Spontaneous Circulation: An Experimental Study on Unassisted Induced Cardiopulmonary Arrest”***, registrado no DOI: **10.5935/1678-9741.20160093** *seja utilizado* na tese de mestrado da autora Ana Carolina Longhi Macedo. Informamos, ainda que o referido artigo foi publicado em Dezembro de 2016 no *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*.

São Paulo, 17 de Abril de 2017.



Editor-in-Chief
Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery