

Uso de cloreto de cálcio como adjuvante na reanimação cardiopulmonar cerebral (RCPC) em cães

Use of Calcium Chloride as an Adjuvant in Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation (CPCR) in Dogs

Cláudio Corrêa Natalini^{1,5}, José Pedro Nogueira Estrella², Alexandre da Silva Polydoro³, Fábio Futema⁴ & Priscila Beatriz da Silva Serpa⁵

ABSTRACT

Background: Treatment of cardiopulmonary arrest has been a source of discussion in both medicine as in veterinary with an emphasis on the use of solutions with calcium because of its importance as an ion essential for heart's functionality. Only a few studies have showed the use of Ca^{2+} in CPCR. Based on this, the present study aimed to evaluate the use of calcium chloride as an adjuvant therapy in CPCR in dogs.

Materials, Methods & Results: Eighteen cases of CPCR from the hospital routine of HCV-UFRGS were studied. Cases were selected from those in which occurred a cardiopulmonary arrest with reversal to a ventricular asystole in dogs. These animals were divided into two groups. In nine animals from the group called EPI, epinephrine was administered intravenously at a dose of 0.1 mg.kg^{-1} or by pulmonary route in a dose of 0.2 mg.kg^{-1} . In the remaining nine animals, named EPIC group, the protocol was similar to the previous group, with the addition of the administration of calcium chloride 10% immediately after administration of epinephrine. In EPI group, the overall rate of success was 55.6%, and three of the cases treated showed reversion to normal sinus rhythm asystole. In the remaining six cases, four progressed to nonresponsive transient ventricular tachycardia (VT) and death, and two progressed to junctional rhythm. In the EPIC group, the overall rate of success was 22.2%. Four animals had VF from an asystole, in which in two of them were reversed by electric defibrillation, and in two of them the reversal was not obtained. In the other five treated animals, a ventricular tachycardia was developed followed by an irreversible cardiac arrest.

Discussion: The incidence and prevalence of cardiac arrest diagnosed in animals in both hospitals and outpatients are still scarce data. However when it comes to patients under anesthesia, the success rate of CPCR are low compared to medicine. Calcium ion is indispensable in order to generate activation of the cardiac myofilaments to produce contraction of the heart. Cardiopulmonary arrest leads to a series of physiological changes that decrease the ability of the myocardium to maintain their automaticity and, in turn, generate a cardiac pacemaker, as well as its contractility. Several studies show that such these changes could be because of a severe hypocalcemia, found in both humans and dogs. Despite of the recent consensus against its use, calcium chloride in CPCR can increase the intracellular levels of this ion, which can cause inhibition of cellular respiration and energy production in mitochondrias, triggering an enzymatic proteolytic reaction, leading to cell death. However there is a clear exception in cases where the patient is in a framework of hypocalcemia. The EPI group has reached better rates of success; however, in the EPIC group was observed a reversal of asystole to VF, a fact that did not occur in group EPI. The treatment for VF is electric defibrillation, with a better prognosis when compared to asystole. Although the EPI group has obtained the best result and epinephrine rather is the best treatment of choice to CPCR, the EPIC group demonstrated that the use of calcium chloride may be an alternative to try to transform a VF in an asystole, with the possibility of using electric defibrillator in patients unresponsive to epinephrine alone.

Keywords: cardiopulmonary arrest, CPCR, dogs, calcium chloride.

Descritores: parada cardiopulmonar, RCPC, cães, cloreto de cálcio.

INTRODUÇÃO

Apenas na década de 60, que a RCPC começaram a se tornar evidências científicas e robustas tanto na medicina [8], como na medicina veterinária, pois um dos primeiros artigos relacionados à RCPC foi de Kling e colaboradores [13], em 1961, na qual os autores ressaltam a importância do diagnóstico precoce e uma conduta terapêutica adequada; dentre a gama de fármacos citados, os autores indicam também o uso de gluconato de cálcio a 10% intraventricular. Desde então, o tratamento da parada cardiopulmonar (PCP) tem sido fonte de debate na medicina em geral, pois certos aspectos como a condição do paciente, os fatores etiológicos envolvidos, a deficiência de uniformidade no relato de tratamento clínico, bem como produzir poucos modelos científicos acurados, têm como resultado um grande déficit nos protocolos terapêuticos [1]. Dentre estes debates, destaca-se a utilização de soluções de cálcio na terapêutica da RCPC tanto na Medicina [9,19,23] como na Medicina Veterinária [16,18], pois se sabe que este íon é essencial para homeostase da musculatura cardíaca, tendo em vista que na membrana dos miócitos existem canais de cálcio voltagem-dependentes que intermedeiam a entrada deste íon nas células excitáveis, sendo o principal responsável por diversos processos nessa musculatura, entre elas a sua contração [10]. Com tal evidência fisiológica e ainda poucos trabalhos demonstrando a utilização do cálcio na RCPC em animais, objetivou-se avaliar a utilização do cloreto de cálcio como um fármaco adjuvante na terapêutica da RCPC em cães.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudados 18 casos de RCPC provenientes da rotina hospitalar do Hospital de Clínicas

Veterinárias (HCV) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil. Os casos foram selecionados dentre aqueles em que ocorreu PCP em caninos com reversão do quadro de assistolia ventricular. Em nove animais, cuja denominação foi grupo EPI (epinefrina), foi instituída a RCPC a partir do protocolo básico de massagem torácica, intubação traqueal e ventilação manual com oxigênio 100%, seguida de acoplamento do monitor cardíaco e administração de epinefrina 0,1% (1:1000) por via intravenosa (IV) na dose de 0,1 mg.kg⁻¹ ou por via pulmonar na dose de 0,2 mg.kg⁻¹. Após observação do ritmo e frequência cardíacas, subsequentes doses de epinefrina foram administradas quando necessário para obtenção de ritmo sinusal ou juncional. A terapia de suporte avançada pós-ressuscitação foi instituída em protocolo apropriado para cada caso consoante na administração de solução colóide (5 mL.kg⁻¹ IV), dopamina (5 a 10 µg.kg.min⁻¹ IV) e solução cristalóide em taxa de infusão de acordo com avaliação do anestesiológico. Outros fármacos adjuvantes foram empregados quando necessário. Nos demais nove animais, cuja denominação foi grupo EPIC (epinefrina e cloreto de cálcio), o protocolo foi semelhante ao grupo anterior, com a adição da administração de cloreto de cálcio 10% (10 mg.kg⁻¹ IV) imediatamente após a administração de epinefrina.

RESULTADOS

No grupo EPI (Tabela 1), três dos casos tratados apresentaram reversão da assistolia para ritmo sinusal normal. Dos demais seis casos, quatro evoluíram para taquicardia ventricular (TV) transitória e dois para o ritmo juncional (RJ). Destes que apresentaram TV transitória, acabaram desenvolvendo nova

Tabela 1. Animais que receberam epinefrina isolada como tratamento, denominados grupo EPI.

Animais	Ritmo cardíaco	Sucesso (sobrevida)	Falha (óbito)
6	Sinusal	3	-
4	Taquicardia ventricular	-	4
2	Ritmo juncional	2	-
9		5 (55,6%)	4

parada cardiopulmonar não responsiva à terapia. No grupo EPIC (Tabela 2), nenhum animal apresentou reversão imediata da assistolia ao ritmo sinusal normal. Em quatro animais, ocorreu fibrilação ventricular (FV) a partir da assistolia. Nos demais cinco animais

tratados, ocorreram TV seguida de nova parada cardíaca irreversível. Dos quatro animais que desenvolveram FV, dois foram revertidos por desfibrilação elétrica (50 joules) e em dois animais a reversão não foi obtida.

Tabela 2. Animais que receberam epinefrina associada com cloreto de cálcio como tratamento, denominados grupo EPIC.

Animais	Ritmo cardíaco	Sucesso (sobrevida)	Falha (óbito)
4	Fibrilação ventricular	-	-
2	Sinusal	2	-
2	Assistolia	-	2
5	Taquicardia ventricular		5
9		2 (22,2%)	7

DISCUSSÃO

A incidência e a prevalência de animais diagnosticados em PCP tanto em hospitais como em regime ambulatorial, ainda são dados escassos, no entanto quando se trata de pacientes sob anestesia, os índices de sucesso na RCPC são baixos comparados aos da medicina, pois este último ainda prevalece menores índices de mortalidade [2]. Kass & Haskins fizeram uma análise de sobrevivência na RCPC em cães e gatos no Hospital de Dave na Califórnia em um período de 3 anos e observaram que estes mesmos foram de 28% e 42% respectivamente [12]. Em um estudo retrospectivo semelhante, Hofmeister e colaboradores obtiveram resultados próximos ao estudo anterior, de 35% em cães e 44% em gatos [11]. Esses estudos demonstram a dificuldade de obter índices de sucesso maiores que 50%, o que ressalta e enobrece ainda mais a importância de se obter novas pesquisas fisiológicas e farmacológicas, além de técnicas na RCPC.

Para que haja a contração do miocárdio, o influxo de Ca^{2+} dentro da célula estimula a liberação do mesmo no retículo sarcoplasmático, com subsequente aumento transiente da concentração intracelular deste íon, o que resulta na ativação dos miofilamentos, produzindo a contração muscular [15]. A PCP leva a uma série de alterações fisiológicas intensas no organismo, como por exemplo, uma combinação da diminuição da PaO_2 associada a uma

elevação da $PaCO_2$ e queda acentuada do pH, levando o paciente a uma grave acidose metabólica tendo como resultado uma diminuição da capacidade do miocárdio de manter sua automaticidade e, por sua vez, de gerar um marcapasso cardíaco, assim como em sua contratilidade [28]. Em um estudo clínico, Gando e colaboradores [7], ao mensurar os níveis plasmáticos de Ca^{2+} em pacientes humanos após manobras de RCPC, notaram que esses se encontravam em um quadro de hipocalcemia ionizada. O mesmo foi verificado em um estudo posterior semelhante, sem ser possível determinar as causas desta diminuição dos níveis séricos de cálcio [6]. Youngquist e colaboradores [30], após experimento com cerca de 100 suínos induzidos à PCP, observaram uma relação entre a elevação do lactato, declínio do pH e excesso de base com a hipocalcemia 30 min depois da restauração da circulação espontânea após manobras de RCPC. Interessante ressaltar que nesse mesmo estudo, foi avaliada a administração do Ca^{2+} comparada ao grupo controle, observando que o mesmo, quando utilizado como um agente inotrópico e vasopressor, pode ser benéfico na terapia pós-reanimação. A contratatura muscular do miocárdio, que seria uma das implicações do excesso de Ca^{2+} , não foi observada nesse estudo, pois não houve alteração do relaxamento isovolumétrico dos animais. Na espécie canina, essa hipocalcemia ionizada também foi encontrada por Cairns e colaboradores [3] após

um modelo experimental de parada cardiopulmonar. Atualmente, esses pacientes estariam enquadrados naqueles em que a administração de cloreto de cálcio estaria indicada, segundo o ultimo consenso de manobras e terapêuticas na RCPC [17]. Na PCP, a assistolia, dentre as arritmias cardíacas, é a de pior prognóstico, sendo na medicina o que possui menores índices de sobrevida, sendo esta taxa em torno de 0,2% [20], sendo a epinefrina o fármaco de escolha para seu tratamento devido a seus efeitos estimulantes em receptores alfas adrenérgicos, produzindo uma vasoconstrição periférica intensa, aumentando a pressão diastólica aórtica, tendo como resultado uma melhora da perfusão coronariana [25,26], o que poderia explicar os índices maiores de sucesso observados no grupo EPI no presente estudo, que foi de 55,6%. Entretanto, quando houve associação do cloreto de cálcio no grupo EPIC, esses índices caíram para 22,2%. A Sociedade Americana de Cardiologia [5], assim como a Sociedade Européia de Cardiologia [17] em seu último consenso em 2010, indicam a utilização do cloreto de cálcio em PCP somente nas situações de hipercalemia, hipocalcemia e overdose por fármacos bloqueadores de canais de Ca^{2+} , pois não há nenhum estudo na literatura que comprove o benefício da sua utilização na RCPC. Essas recomendações podem ser explicadas pelo fato de existir uma preocupação com o aumento excessivo de Ca^{2+} intracelular, pois o excesso deste faz com que a mitocôndria acumule esse íon inibindo a respiração celular e produção de energia, desencadeando uma reação enzimática proteolítica, levando à morte celular [24,27]. Rossi e colaboradores em 2007 [22] destacam que a reperfusão do órgão pós-isquemia, faria com que o Ca^{2+} atuasse como catalisador de radicais de hidroxila, sendo estes responsáveis por lesões de membrana, interrupção da fosforilação oxidativa e bloqueio da produção e liberação de ATP pela mitocôndria. Contudo, nas emergências da PCP, na qual a prioridade é de estabelecer o mais rápido possível as manobras de RCPC, pode haver uma dificuldade de se realizar uma hemogasometria ou um

ionograma para saber os níveis plasmáticos de Ca^{2+} , assim como no presente estudo, na qual não foi possível realizar nenhum exame para detectar a quantidade de cálcio ionizado no plasma. No grupo EPIC, foi observada uma reversão da assistolia em FV, fato este que não ocorreu no grupo EPI. Na fibrilação ventricular, há uma intensa atividade elétrica das fibras cardíacas, com contrações desordenadas e anárquicas, não havendo uma contração eficaz e, portanto não há uma ejeção ventricular [14]. O tratamento da FV é através da desfibrilação elétrica, tendo um melhor prognóstico quando comparada a assistolia [21]. A desfibrilação elétrica atua mediante a produção de um estado uniforme da excitabilidade ventricular, estimulando todo tecido excitável, levando ao estado refratário uma massa crítica do músculo ventricular, interrompendo a fibrilação [29]. O fato de o grupo EPIC ter desenvolvido a FV talvez possa ser explicado pelo aumento da disponibilidade de Ca^{2+} extracelular que, juntamente com a ação da epinefrina, aumenta o influxo deste pelos canais do tipo L nas membranas das células cardíacas, resultando em uma maior liberação de Ca^{2+} pelos estoques intracelulares e aumentando exacerbadamente a sensibilidade do tecido cardíaco a este íon, uma vez que já é bem estabelecido que por si só, o acúmulo deste no miócito pode levar a um quadro de FV [4], devido as suas propriedades fisiológicas já explicadas.

CONCLUSÃO

Embora o grupo EPI tenha obtido o melhor resultado e a epinefrina constituir a melhor escolha de tratamento para a RCPC, o grupo EPIC demonstrou que o uso de cloreto de cálcio pode ser uma alternativa para tentar levar um quadro de assistolia para um de FV, havendo a possibilidade do uso do desfibrilador elétrico em pacientes não responsivos a epinefrina isoladamente.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERÊNCIAS

- 1 Borde D.J. & Dhupa N. 2002. Parada e Ressuscitação cardiopulmonar. In: *Manual de cardiologia para cães e gatos*. 3.ed. São Paulo: Roca, pp.377-394
- 2 Brodbelt D. 2009. Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *The Veterinary Journal*. 18(2): 152-161.

- 3 Cairns C.B., Niemann J.T., Pelikan P.C.D. & Sharma J. 1991. Ionized hypocalcemia during prolonged cardiac arrest and closed-chest CPR in a canine model. *Annals of Emergency of Medicine*. 20(11): 1178-1182.
- 4 Chudin E., Goldhaber J., Garfinkel A., Weiss J. & Kogan B. 1999. Intracellular Ca²⁺ dynamics and the stability of ventricular tachycardia. *Biophysical Journal*. (77): 2930-2941.
- 5 ECC Committee, Subcommittees and Task Force of the American Heart Association. 2005. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 112(24): 1-203.
- 6 Gando S., Igarashi M., Kemeue T. & Nanzaki S. 1997. Ionized hypocalcemia during out-of-hospital cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation is not due to binding by lactate. *Intensive Care of Medicine*. (23): 1245-1250.
- 7 Gando S., Tedo I., Tujinaga H. & Kubota M. 1988. Variation in serum ionized calcium on cardiopulmonary resuscitation. *Journal of Anesthesia*. (2): 154-160.
- 8 Guimarães H.P., Lane J.C., Flato U.A.P., Timerman A. & Lopes R.D. 2009. Uma breve história da ressuscitação cardiopulmonar. *Revista Brasileira de Clinicas Médicas*. (7): 177-187.
- 9 Gunaydin B. 2005. Pharmacotherapy in cardiopulmonary resuscitation (CPR). *Turkish Journal of Medical Science*. (35): 357-364.
- 10 Guyton A.C. & Hall J.E. 2006. O músculo cardíaco; coração como uma bomba e a função das valvas cardíacas. In: *Tratado de fisiologia médica*. 11.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.103-115.
- 11 Hofmeister E.H., Brainard B.M., Egger C.M. & Kang S. 2009. Prognostic indicators for dogs and cats with cardiopulmonary arrest treated by cardiopulmonary cerebral resuscitation at a university teaching hospital. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 235(1): 50-57.
- 12 Kass P.H. & Haskins S.C. 1992. Survival following cardiopulmonary resuscitation in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2: 57-65.
- 13 Kling M., Hahn A.W. & Horne R.D. 1961. Cardiac arrest in canine practice. *Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science*. 25(6): 157-160.
- 14 Labrunie G.G., Gouveia M.A. 1995. Disritmias cardíacas, cardioversão e desfibrilação. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 45(1): 47-56.
- 15 Lacchini S. & Irigoyen M.C. 2008. Estrutura e função do sistema cardiovascular. In: Aires M.M. (Ed). *Fisiologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.377-384.
- 16 Natalini C.C. 2007. Parada cardiorrespiratória e ressuscitação cardiopulmonar In: *Teorias e técnicas em anestesiologia veterinária*. Porto Alegre: Artmed, pp. 275-283.
- 17 Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., Biarent D., Bossaert L.L., Deakin C., Kosterg R.W., Wyllie J., Böttiger B., on behalf of the ERC Guidelines Writing Group. 2010. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation*. 81(10): 1219-1451.
- 18 Oleskovicz N. & Oliva V.N.S., 2010. Ressuscitação cardiopulmonar. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G (Eds). *Anestesia em cães e gatos*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.578-590.
- 19 Paiva E.F., Bagnatori R.S., Cardoso L.F. & Timerman S. 2006. Parada Cardiorrespiratória no adulto. In: Schettino G., Cardoso L.F. & Matar Jr. J. (Eds). *Paciente crítico diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Manole, pp.227-237.
- 20 Petrie, D.A., Maio V., Stiel I.G., Dreyer J. & Martin M. 2001. Factors affecting survival after prehospital asystolic cardiac arrest in a BLS and Defibrillation system. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 3(3): 186-192.
- 21 Plunkett, S.J. & Michael, M. 2008. Cardiopulmonary resuscitation in small animal medicine: an update. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22(1): 9-25.
- 22 Rossi C.N., Oliva V.N.L., Matsubara L.M. & Serrano A.C.M. 2007. Ressuscitação cardiorrespiratória em cães e gatos. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. (102): 197-205.
- 23 Silveira M.S.B. & Rocha V.H.B.. 2004. Ressuscitação cardiorrespiratória. In: Manica J. (Ed) e colaboradores. *Anestesiologia - Princípios e técnicas*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, pp.598-620.
- 24 Smali S.S., Hsu Y.T., Carvalho A.C.P., Rosenstock T.R., Sharpe J.C. & Youle R.J. 2003. Mitochondria, calcium and proapoptotic proteins as mediators in cell death signaling. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 36(2): 183-190.
- 25 Tang W., Sun S. & Weil M.H. 2005. Pharmacological resuscitation interventions. In: Ornato J.P. & Peberdy M.A. (Eds). *Cardiopulmonary Resuscitation*. New Jersey: Humana Press, pp. 287-303.
- 26 Topjian A., Berg R.A., & Nadkarni V.M. 2008. Pediatric cardiopulmonary arrest and resuscitation. *Yearbook of Intensive Care Medicine*. Section 3: 121-136

- 27 **Tricole V. 2001.** Mecanismos envolvidos na dor muscular tardia. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 9(2): 39-44.
- 28 **Vicent R. 1997.** Drugs in modern resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*. (79): 188-197.
- 29 **Walcott G.P., Killingsworth C.R. & Ideker R.E. 2005.** External defibrillation. In: Ornato J.P. & Perbedy M.A. (Eds). *Cardiopulmonary Resuscitation*. New Jersey: Humana Press, pp.211-228.
- 30 **Youngquist S.T., Heyming T., Rosborough J.P. & Niemann J.Y. 2010.** Hypocalcemia following resuscitation from cardiac arrest revisited. *Resuscitation*. 81(1): 117-131.