

Fibrinólise na Paragem Cárdio-Respiratória [17]

SÉRGIO BRAVO BAPTISTA, DANIEL FERREIRA, RAFAEL FERREIRA

Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca
Amadora, Portugal

Rev Port Cardiol 2004;23 (2):239-253

RESUMO

A paragem cárdio-respiratória tem sido considerada uma contra-indicação para terapêutica fibrinolítica, pelo receio de eventuais complicações hemorrágicas. A maioria das paragens cardíacas, particularmente em ambiente extra-hospitalar, é causada por trombose vascular, incluindo o enfarte agudo do miocárdio e a embolia pulmonar, situações em que a fibrinólise demonstrou ser eficaz. Existem, na verdade, múltiplos relatos e vários estudos sugerindo que a fibrinólise pode ser uma terapêutica eficaz e segura em doentes com paragem cardíaca de etiologia presumivelmente cardiovascular. A propósito de um caso clínico de paragem cárdio-respiratória no contexto de embolia pulmonar, tratado com sucesso com um agente fibrinolítico, os autores apresentam uma revisão sobre este tema.

Palavras-Chave

Fibrinólise; Paragem cárdio-respiratória

ABSTRACT

Fibrinolysis in cardiac arrest

Cardiac arrest is a classic contraindication for fibrinolysis, due to possible hemorrhagic complications. Most cardiac arrests, particularly those occurring out-of-hospital, are caused by vascular thrombosis, including myocardial infarction and pulmonary embolism, in which fibrinolysis has proved to be an effective treatment. Indeed, there are several reports and clinical trials suggesting that fibrinolysis may be a safe and effective therapeutic option in patients with cardiac arrest of presumed cardiovascular cause. Based on a case of successful fibrinolytic treatment of a pulmonary embolism patient with cardiac arrest, these questions are reviewed.

Key words

Fibrinolysis; Cardiac arrest

CASO CLÍNICO

Homem de 71 anos, fumador, sem outros factores de risco cardiovascular conhecidos ou outros antecedentes relevantes. Internado no Serviço de Urgência do Hospital Fernando Fonseca em Agosto de 1999, por quadro de dispneia progressiva, pieira, expectoração mucosa e dor precordial atípica. O electrocardiograma realizado na admissão revelou ritmo sinusal e padrão de bloqueio completo do ramo direito do feixe de His. A Radiografia do Tórax, mostrou aumento do índice cardio-torácico, sem outras alterações significativas. A

CLINICAL CASE

A 71-year-old man, a smoker, without other known cardiovascular risk factors or other relevant history, was admitted to the Emergency Room of the Fernando Fonseca Hospital in August 1999 with a setting of progressive dyspnea, wheezing, mucous expectoration and atypical chest pain. Admission electrocardiogram revealed sinus rhythm and complete right bundle branch block. Chest X-ray showed increased cardiothoracic index with no other significant abnormalities. Arterial gasometry showed hypoxemia with hypocapnea. Two days

gasimetria arterial revelou hipoxemia com hipocapnia. Transferido para um Serviço de Medicina. No segundo dia de internamento, sem factor desencadeante aparente, apresentou um quadro sincopal, sem outros sinais ou sintomas associados. Foi contactado o Cardiologista de serviço que, à chegada, presenciou quadro de bradipneia, com posterior paragem cárdio-respiratória (PCR) em dissociação electromecânica. Foram iniciadas manobras de suporte básico de vida e, durante as mesmas, foi realizado ecocardiograma transtorácico sumário, que revelou importante dilatação das cavidades direitas, sugerindo embolia pulmonar maciça. Neste contexto, foram administradas 10000 U de Heparina não fraccionada e 10+10 U de Reteplase. Após o primeiro bólus do fibrinolítico, observou-se recuperação dos sinais de circulação. Foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos, onde apresentou uma evolução favorável, com progressiva estabilização hemodinâmica e clínica. Necessitou de suporte com inotrópicos durante 12 horas e de suporte ventilatório durante cinco dias. Repetiu Ecocardiograma Transtorácico e Transesofágico no segundo dia após a PCR, confirmando-se regressão da dilatação das cavidades direitas previamente descrita. Realizou ainda Cintigrafia de Ventilação-Perfusão Pulmonar, que revelou múltiplos defeitos de perfusão no pulmão esquerdo. Teve alta medicado com Varfarina. Seguimento em ambulatório desde então sem recorrência sintomática. Foi, entretanto, diagnosticada neoplasia da próstata.

INTRODUÇÃO

O prognóstico dos doentes que sofrem PCR é, globalmente, muito desfavorável. As taxas de sobrevivência nos doentes com PCR intra-hospitalar variam entre 10,9 e 30 %⁽¹⁻⁶⁾, sendo inferiores a 20 % nas PCR ocorridas em ambiente extra-hospitalar, mesmo nos sistemas de emergência mais bem organizados⁽⁶⁻⁸⁾. Estes números são ainda mais impressionantes se considerarmos a taxa de sobrevivência sem lesões neurológicas: aproximadamente 95 % dos doentes com paragem cárdio-respiratória em ambiente extra-hospitalar morrem ou apresentam sequelas neurológicas irreversíveis⁽⁶⁾. Perante um prognóstico tão reservado, qualquer medida terapêutica que possa eventualmente associar-se a uma redução da mortalidade deve ser avaliada e considerada como opção.

after being transferred to a medical ward, he presented a setting of syncope, with no apparent triggering factor, and no other signs or symptoms. When the cardiologist on duty arrived, the patient presented bradypnea followed by cardiac arrest with electromechanical dissociation. Basic life support maneuvers were begun, during which a rapid transthoracic echocardiogram was performed, showing significant dilatation of the right chambers, which suggested massive pulmonary embolism. Unfractionated heparin (10 000 units) and reteplase (10 + 10 U) were therefore administered. After the first bolus of fibrinolytic agents, signs of circulation reappeared and the patient was transferred to the cardiac care unit, where his condition improved, with progressive hemodynamic and clinical stabilization. Inotropic support was required for 12 hours and ventilatory support for five days. Transthoracic and transesophageal echocardiograms were repeated on the second day after the cardiac arrest and confirmed regression of the previously observed right chamber dilatation. Pulmonary ventilation-perfusion scintigraphy revealed multiple perfusion defects in the left lung. The patient was discharged under medication with warfarin. Out-patient follow-up since then has showed no recurrence of the symptoms, although he has been diagnosed with prostate cancer.

INTRODUCTION

The prognosis of patients with cardiac arrest is generally extremely poor. Survival rates following in-hospital cardiac arrest range between 10.9 and 30 %⁽¹⁻⁶⁾, and are less than 20 % in out-of-hospital cases, even in the best emergency services⁽⁶⁻⁸⁾. The figures are even more striking for survival without neurological damage: around 95 % of patients with out-of-hospital cardiac arrest die or have irreversible neurological sequelae⁽⁶⁾. With such an unfavorable prognosis, any therapeutic measure that might reduce mortality should be considered an option.

Pulseless electrical activity (PEA), also known as electromechanical dissociation, is the form of presentation in around 20 % of cardiac arrests, and has a particularly poor prognosis, with survival rates of less than 4 %⁽⁹⁾. Although ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia are the main forms of cardiac arrest associated with acute myocardial infarction (AMI)⁽¹⁰⁾, these arrhythmias fre-

A actividade eléctrica sem pulso (AESP, previamente designada de dissociação electro-mecânica) é a forma de apresentação em cerca de 20 % das PCR e apresenta um prognóstico particularmente desfavorável, com taxas de sobrevivência inferiores a 4 %⁽⁹⁾. Embora a fibrilhação ventricular e a taquicardia ventricular sem pulso sejam as principais formas de apresentação na PCR no contexto de enfarte agudo do miocárdio⁽¹⁰⁾, estas arritmias muitas vezes também evoluem para AESP, se não forem rapidamente desfibrilhadas. A embolia pulmonar é também uma importante causa de PCR (estas duas entidades são responsáveis por, pelo menos, 50 a 70 % das PCR⁽¹¹⁻¹³⁾) e é responsável por cerca de 40 % dos casos de PCR em AESP⁽¹⁴⁾. De facto, a AESP, associa-se muitas vezes a causas reversíveis de PCR⁽¹⁵⁾ e, ao contrário dos outros ritmos, pode cursar com algum débito cardíaco e algum grau de perfusão cerebral e coronária^(16, 17). Nestes casos, o prognóstico pode ser mais favorável, se a causa da PCR for identificada e tratada adequadamente.

A administração de agentes fibrinolíticos no contexto de PCR foi durante muito tempo considerada como contra-indicada⁽¹⁸⁾, pelo receio de complicações hemorrágicas. Os estudos realizados nos últimos anos, no entanto, têm demonstrado a eficácia e segurança da fibrinólise em vários contextos clínicos, incluindo a embolia pulmonar e o enfarte agudo do miocárdio.

FIBRINÓLISE NA EMBOLIA PULMONAR MANIFESTADA POR PCR

A embolia pulmonar é responsável por cerca de 15 % da mortalidade hospitalar⁽¹⁹⁾ e por cerca de 2 a 15 % das mortes súbitas^(20, 21). Uma vez que a suspeita de embolia pulmonar não é muitas vezes considerada, a sua incidência é provavelmente subestimada⁽²²⁻²⁴⁾. A embolia pulmonar fulminante pode apresentar-se como PCR em 41 % dos casos, quase sempre por choque obstrutivo, com disfunção grave do ventrículo direito^(25, 26), podendo ainda associar-se a enfarte agudo do miocárdio⁽²⁷⁾. As arritmias constituem um segundo mecanismo de paragem cardíaca, resultando da sobrecarga cardíaca induzida pela embolia pulmonar ou por isquemia ou enfarte miocárdico. A embolia pulmonar pode apresentar-se em qualquer dos ritmos subjacentes à paragem cardíaca, embora a assistolia e a AESP sejam os mais frequentes^(21, 28). Neste caso, a mortalidade varia entre 65 e 95 %⁽²⁹⁾.

quently evolve to PEA unless they are promptly defibrillated. Pulmonary embolism is also an important cause of cardiac arrest (these two entities being responsible for at least 50-70 % of cardiac arrests⁽¹¹⁻¹³⁾), and accounts for about 40 % of cases of cardiac arrest with PEA⁽¹⁴⁾. PEA is in fact often associated with reversible causes of cardiac arrest⁽¹⁵⁾ and, unlike other rhythms, may occur with some cardiac output and a certain degree of cerebral and coronary perfusion^(16, 17). Such cases may have a better prognosis if the cause of the cardiac arrest is identified and treated appropriately.

The administration of fibrinolytic agents in cardiac arrest was long considered to be contraindicated⁽¹⁸⁾ for fear of hemorrhagic complications. However, studies in recent years have shown that fibrinolysis is safe and effective in various clinical situations, including pulmonary embolism and AMI.

FIBRINOLYSIS IN PULMONARY EMBOLISM RESULTING IN CARDIAC ARREST

Pulmonary embolism is responsible for about 15 % of in-hospital mortality⁽¹⁹⁾ and 2-15 % of sudden deaths^(20, 21). As its existence is often not suspected, its incidence is probably underestimated⁽²²⁻²⁴⁾. Fulminant pulmonary embolism may present as cardiac arrest in 41 % of cases, almost always through obstructive shock, with severe right ventricular dysfunction^(25, 26), and may also be associated with AMI⁽²⁷⁾. A second cause of cardiac arrest is arrhythmias, which result from cardiac overload induced by pulmonary embolism, ischemia or myocardial infarction. Pulmonary embolism may present in any of the rhythms underlying cardiac arrest, although asystole and PEA are the most frequent^(21, 28). In this case, mortality ranges between 65 and 95 %⁽²⁹⁾.

Although studies on patients with uncomplicated pulmonary embolism have shown no difference in mortality between those treated with heparin and those receiving fibrinolytics, possibly because of the small numbers of patients included⁽³⁰⁻³⁴⁾, this is not the case for patients with severe pulmonary embolism. Konstantinides et al.⁽³⁵⁾ showed that in hemodynamically stable patients with severe criteria (clinical, echocardiographic, scintigraphic or on catheterization), fibrinolysis is superior to conventional therapy with heparin. Although

Embora os estudos realizados em doentes com embolia pulmonar não complicada não tenham mostrado diferenças na mortalidade entre os doentes tratados com heparina e os que receberam fibrinolíticos (eventualmente pelo reduzido número de doentes incluídos)⁽³⁰⁻³⁴⁾, o mesmo não é verdade para os doentes com embolia pulmonar grave. Konstantinides e colaboradores⁽³⁵⁾, mostraram que, em doentes hemodinamicamente estáveis, mas com critérios de gravidade (clínicos, ecocardiográficos, cintigráficos ou no cateterismo), a terapêutica fibrinolítica é superior à terapêutica convencional com heparina. Embora este tenha sido um estudo não aleatorizado, incluiu um elevado número de doentes, sendo a terapêutica fibrinolítica o mais forte predictor da sobrevivência aos 30 dias. A fibrinólise associou-se ainda a uma redução da recorrência da embolia pulmonar e não condicionou um aumento significativo das complicações hemorrágicas. Goldhaber e colaboradores⁽³⁰⁾ demonstraram que a fibrinólise com alteplase é mais eficaz do que a heparina na recuperação da função ventricular direita em doentes com embolia pulmonar. A eficácia da fibrinólise na reperfusão, limitação dos fenómenos pós-trombóticos e redução da recorrência de episódios tromboembólicos foi também amplamente demonstrada⁽²⁹⁾ em doentes com embolia pulmonar hemodinamicamente estáveis. Apenas um estudo foi realizado em doentes em choque cardiogénico no contexto de embolia pulmonar: os resultados levaram à sua interrupção precoce, uma vez que todos os doentes tratados com estreptoquinase sobreviveram, enquanto que todos os doentes tratados com heparina morreram⁽³⁶⁾.

Estes estudos apoiam, do ponto de vista científico, a administração de fibrinolíticos nos doentes com embolia pulmonar com sinais de gravidade. O seu uso empírico foi, assim, recomendado nos doentes críticos com elevada suspeita clínica de embolia pulmonar⁽³⁷⁾. Uma vez que a fibrinólise parece ser eficaz nestes casos de prognóstico mais reservado, não surpreende que possa ser benéfica na situação mais grave de todas, que é a PCR associada a embolia pulmonar. De facto, uma das razões para a ineficácia das manobras de reanimação nos doentes com embolia pulmonar é o facto de não resolverem o problema que causou a PCR. Ao não administrar um agente fibrinolítico nestes doentes com uma embolia pulmonar tão grave que causou PCR, podemos estar a negar

this was a non-randomized trial, it included a large number of patients, and fibrinolytic therapy was the strongest predictor of survival at 30 days. Fibrinolysis was also associated with reduced recurrence of pulmonary embolism, and did not result in a significant increase in hemorrhagic complications. Goldhaber et al.⁽³⁰⁾ showed that fibrinolysis with alteplase is more efficacious than heparin in the recovery of right ventricular function in patients with pulmonary embolism. The efficacy of fibrinolysis in reperfusion, limiting post-thrombotic phenomena and reducing the recurrence of thromboembolic episodes, has also been amply demonstrated⁽²⁹⁾ in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Only one study has been performed on patients with cardiogenic shock in the context of pulmonary embolism, the results of which led to its being halted early, since all the patients treated with streptokinase survived, while all those treated with heparin died⁽³⁶⁾.

These studies provide scientific evidence to support the administration of fibrinolytics to patients with severe pulmonary embolism. Their empirical use has thus been recommended in critical patients with a strong clinical suspicion of pulmonary embolism⁽³⁷⁾. Since fibrinolysis appears to be effective in these cases, in which the prognosis is reserved, it is not surprising that it can also be of benefit in the most serious situation of all, that of cardiac arrest associated with pulmonary embolism. Indeed, one reason for the failure of resuscitation maneuvers in such patients is that the underlying cause of the cardiac arrest has not been treated. By not administering a fibrinolytic agent to patients with such severe pulmonary embolism that it led to cardiac arrest, we may be denying them the treatment that they need most.

The first report of the use of fibrinolytics in a patient with fulminant pulmonary embolism and cardiac arrest was in 1974⁽³⁸⁾. Since then, about a hundred cases have been published, using various fibrinolytic agents. A recent review of these series reported survival rates of 55-100% in patients treated with fibrinolytics⁽²⁹⁾. Although most of these studies were retrospective, and thus the high survival rates may have been influenced by patient selection and by not including failures, many authors use these results as the basis for recommending administration of fibrinolytics in patients with cardiac

aquele tratamento aos doentes que dele mais necessitam.

O primeiro relato da utilização de fibrinolíticos num doente com embolia pulmonar fulminante com PCR é de 1974.⁽³⁸⁾ Desde então, foram publicados aproximadamente 100 casos, utilizando vários agentes fibrinolíticos. Uma revisão recente destas séries, relatou taxas de sobrevivência entre 55 e 100% nos doentes tratados com fibrinolíticos⁽²⁹⁾. Embora a maioria destes estudos sejam retrospectivos (apesar das taxas de sobrevivência serem elevadas, elas podem ser influenciadas pela seleção dos doentes e pela não publicação dos casos de insucesso), muitos autores recomendaram, com base nestes resultados, a administração de fibrinolíticos em doentes com PCR no contexto de embolia pulmonar fulminante⁽³⁹⁾.

Assim, embora não exista nenhum ensaio aleatorizado testando esta hipótese, o possível benefício da fibrinólise, associado à reduzida taxa de complicações graves e à possível redução da mortalidade, sugerem que esta deve ser uma medida terapêutica a considerar sempre que exista uma suspeita clínica elevada de embolia pulmonar no contexto de PCR.

FIBRINÓLISE NO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO MANIFESTADO POR PCR

A reanimação cardiopulmonar é uma contra-indicação clássica para a administração de fibrinolíticos em doentes com enfarte agudo do miocárdio^(18, 40). Na verdade, esta recomendação não se baseia em quaisquer estudos aleatorizados. Pelo contrário, os estudos realizados confirmaram que não existe um aumento das complicações hemorrágicas fatais em doentes com enfarte agudo do miocárdio submetidos a fibrinólise após ou durante manobras de reanimação cardiopulmonar. Van Campen e colegas⁽⁴¹⁾, por exemplo, estudaram retrospectivamente um grupo de doentes com PCR no contexto de enfarte agudo do miocárdio, verificando que a mortalidade no grupo submetido a fibrinólise foi de 3,4%, em comparação com 66,7% no grupo com tratamento conservador. A duração média das manobras de reanimação foi superior a 20 minutos nos dois grupos e não se observaram diferenças significativas em termos de complicações hemorrágicas. Também Scholz e colegas⁽⁴²⁾ demonstraram, numa análise retrospectiva de 590 doentes submetidos a fibrinólise, não existir um aumento das complica-

arrest in the context of fulminant pulmonary embolism⁽³⁹⁾.

Thus, although there have as yet been no randomized trials to test this hypothesis, the possible benefit of fibrinolysis, together with the low rate of serious complications and possible reduction of mortality, suggest that it may be a therapeutic measure to consider whenever there is a strong clinical suspicion of pulmonary embolism in a case of cardiac arrest.

FIBRINOLYSIS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION RESULTING IN CARDIAC ARREST

Cardiopulmonary resuscitation is conventionally a contraindication for the administration of fibrinolytics in patients with AMI^(18, 40). However, this recommendation is not based on any randomized studies. On the contrary, the studies that have been performed confirm that there is no increase in hemorrhagic complications in patients with AMI treated with fibrinolytics after or during cardiopulmonary resuscitation. Van Campen et al.⁽⁴¹⁾, for example, carried out a retrospective study of a group of patients with cardiac arrest after AMI and found 3.4% mortality in the group undergoing fibrinolysis compared to 66.7% in the group treated conservatively. The mean duration of resuscitation measures was over 20 minutes in both groups and no significant differences were seen in terms of hemorrhagic complications. In a retrospective analysis of 590 patients undergoing fibrinolysis, Scholz et al.⁽⁴²⁾ found that there was no increase in complications in the group that required resuscitation (in this study the mean duration of resuscitation was 36 minutes, ranging between 4 and 120 minutes).

On the basis of these and other studies⁽⁴³⁾, current international guidelines recommend fibrinolysis for patients with AMI and out-of-hospital cardiac arrest (whenever time of transport to hospital is over 60 minutes) and also for patients in hospitals that do not have facilities for urgent catheterization⁽⁴⁴⁾.

FIBRINOLYSIS IN CARDIAC ARREST OF UNDETERMINED CAUSE

As stated above, most cases of cardiac arrest are caused by thrombotic phenomena (AMI or pulmonary embolism) that are potentially reversible. Fibrinolysis can obviously be of benefit in such patients. Nevertheless, it is

ções no grupo de doentes que necessitaram de manobras de reanimação (o tempo médio de manobras de reanimação foi, neste estudo, de 36 minutos, variando entre quatro e 120 minutos).

Com base nestes e noutros estudos⁽⁴³⁾, as recomendações internacionais actuais indicam a fibrinólise nos doentes com enfarte agudo do miocárdio e PCR em ambiente extra-hospitalar (desde que o tempo de transporte até uma unidade hospitalar seja superior a 60 minutos) e ainda nos doentes internados em unidades hospitalares sem capacidade para realizar cateterismo urgente⁽⁴⁴⁾.

FIBRINÓLISE NA PCR DE ETIOLOGIA NÃO ESCLARECIDA

Tal como foi referido anteriormente, a maioria dos casos de PCR é causada por fenómenos trombóticos (enfarte agudo do miocárdio ou embolia pulmonar) potencialmente reversíveis. Este é um grupo de doentes em que a fibrinólise pode ser claramente benéfica. É, no entanto, muitas vezes difícil ou mesmo impossível esclarecer a causa da PCR e, excluindo os casos de etiologia óbvia (traumatismos, hemorragias externas graves, etc.), o diagnóstico de paragem de etiologia cardiovascular é muitas vezes um diagnóstico de presunção. Este grupo de doentes constitui um conjunto heterogéneo, em que a administração de fibrinolíticos após um período de manobras de reanimação sem sucesso, não aparentando ser prejudicial, é de utilidade não totalmente definida.

A PCR condiciona um grave fenómeno de *no-reflow* cerebral, cuja gravidade é modulada pela duração da isquemia⁽⁴⁵⁾, pressão de reperfusão⁽⁴⁶⁾, presença de edema das células endoteliais, hemoconcentração e activação da cascata de anticoagulação, que gera microtrombos no vasos do córtex cerebral^(47, 48). O tratamento do fenómeno de *no-reflow* com agentes trombolíticos e heparina em modelos animais demonstrou que estes agentes são eficazes na redução drástica deste fenómeno, melhorando os resultados neurológicos durante a ressuscitação⁽⁴⁹⁾. Este potencial efeito neuroprotector, associado aos efeitos sobre a perfusão dos órgãos, sugerem que o benefício da fibrinólise provavelmente se estende para além da sua aplicação na embolia pulmonar e no enfarte agudo do miocárdio, podendo ser útil mesmo em doentes com PCR de etiologia não trombótica. Esta hipótese é ainda reforçada pelos

frequently difficult or impossible to determine the cause of cardiac arrest, and except when the etiology is clear (trauma, severe external hemorrhage, etc.), a diagnosis of cardiovascular etiology is often presumptive. Patients in this category are a heterogeneous group in whom the use of fibrinolytics after unsuccessful attempts at resuscitation, while seemingly not harmful, is of uncertain benefit.

Cardiac arrest leads to severe cerebral no-reflow, the seriousness of which is determined by the duration of ischemia⁽⁴⁵⁾, reperfusion pressure⁽⁴⁶⁾, edema in endothelial cells, hemoconcentration and activation of the anticoagulation cascade, which produces microthrombi in the vessels of the cerebral cortex^(47, 48). Treatment of no-reflow with thrombolytic agents and heparin in animal models has shown that these agents dramatically reduce the phenomenon, improving neurological outcomes following resuscitation⁽⁴⁹⁾. This potential neuroprotective effect, together with the effects on organ perfusion, suggests that the benefit of fibrinolysis probably extends beyond its use in pulmonary embolism and AMI to patients with cardiac arrest of non-thrombotic origin. This hypothesis is supported by many reports of patients surviving long resuscitation times without neurological sequelae after the administration of fibrinolytics⁽⁶⁾.

Thus the use of fibrinolytics in all patients with cardiac arrest of undetermined cause could be based on two premises: *a*) that most cases of cardiac arrest are of thrombotic origin; and *b*) that in cardiac arrest of both thrombotic and non-thrombotic origin, fibrinolysis appears to have a neuroprotective effect, improving reperfusion in the cerebral microcirculation.

With the aim of determining whether these epidemiological and pathophysiological concepts were reflected in real benefits from fibrinolysis in cardiac arrest of undetermined cause, in 2001 Lederer et al.⁽⁵⁰⁾ published a retrospective analysis of 401 patients with out-of-hospital cardiac arrest of non-traumatic cause, 108 of whom were treated with alteplase. The number of patients experiencing return of spontaneous circulation (70.4% vs. 51.0%; $p=0.001$), number surviving at 24 hours (48.13% vs. 32.9%; $p=0.003$), and number surviving at discharge (25.0% vs. 15.3%; $p=0.048$), were all significantly higher in patients treated with alteplase. No difference was observed in the number of hemorrhagic complications. Although strongly sug-

múltiplos relatos de doentes com reanimações muito prolongadas que sobreviveram sem sequelas neurológicas após a administração de fibrinolíticos⁽⁶⁾.

A administração de fibrinolíticos em todos os doentes com PCR de etiologia não esclarecida poderia então basear-se nestas duas premissas: 1) A maioria das paragens cardíacas são de etiologia trombótica; 2) nestas, e nas PCR de etiologia não trombótica, a fibrinólise parece ter um efeito neuroprotector, melhorando a reperfusão da microcirculação cerebral.

Com o objectivo de confirmar se estas bases epidemiológicas e fisiopatológicas se traduziriam num benefício real da fibrinólise na PCR de etiologia não esclarecida, Lederer e colegas⁽⁵⁰⁾ publicaram em 2001 uma análise retrospectiva, incluindo 401 doentes com PCR extra-hospitalar de etiologia não traumática, 108 dos quais tratados com alteplase. O número de doentes com recuperação espontânea da circulação (70,4% versus 51,0%; $p=0,001$), sobrevivência nas primeiras 24 horas (48,1% versus 32,9%; $p=0,003$) e sobrevivência na alta (25,0% versus 15,3%; $p=0,048$) foram significativamente superiores nos doentes tratados com alteplase. Não se observaram diferenças no número de complicações hemorrágicas. Embora muito sugestivo do efeito benéfico da fibrinólise, este foi um estudo retrospectivo, com critérios de inclusão não rigorosos e, consequentemente, com algumas diferenças importantes nas características basais dos doentes (por exemplo, os doentes do grupo tratado com alteplase eram significativamente mais novos), reflectindo o viés introduzido pela facto da decisão de iniciar o fibrinolítico ser deixada ao critério do reanimador.

Tornava-se portanto necessária a realização de estudos prospectivos e aleatorizados. O primeiro estudo prospectivo foi publicado por Böttiger e colegas⁽⁵¹⁾ em 2001. Estes autores avaliaram o efeito da administração de um agente fibrinolítico (*alteplase*) em doentes com PCR em meio extra-hospitalar. Por ter sido considerado que não seria ética a aleatorização para o tratamento com o fibrinolítico, os doentes foram comparados com um grupo tratado de forma convencional (sem fibrinólise) no ano anterior. Embora não sendo um estudo aleatorizado, não se observaram diferenças nas características reconhecidamente associadas ao prognóstico na PCR (idade, sexo, número de paragens testemunhadas, tempo entre a para-

gesting that fibrinolysis had a beneficial effect, this was a retrospective study, with less than rigorous inclusion criteria and hence significant differences in the patients' baseline characteristics (for example, the alteplase group were significantly younger), which resulted from the bias introduced by the decision to initiate fibrinolysis being left to the discretion of the resuscitator.

It thus became necessary to carry out prospective randomized trials. The first prospective study was published by Böttiger et al.⁽⁵¹⁾ in 2001. The authors assessed the effect of a fibrinolytic agent (alteplase) in patients with out-of-hospital cardiac arrest. As it would have been unethical to randomize fibrinolytic treatment, the patients were compared with a group treated conventionally (without fibrinolysis) the previous year. Although the study was not randomized, no differences were seen in the characteristics accepted as being associated with prognosis following cardiac arrest (age, gender, number of witnessed arrests, time between arrest and beginning of advanced life support measures, initial cardiac rhythm, duration of resuscitation measures, and number of patients defibrillated). The study included 90 patients with cardiac arrest of presumed cardiac cause, 50 of them in the control group, irrespective of initial cardiac rhythm including asystole. After 15 minutes of unsuccessful attempts at resuscitation, the patients in the experimental group received a bolus of 5000 units of heparin and 50 U of alteplase (repeated 30 minutes later if there was no return of circulation). No differences between the two groups were found in the prevalence of hemorrhagic complications. The patients treated with alteplase showed a significantly higher percentage of return of spontaneous circulation (68% vs. 44%, $p=0.026$) and admission to intensive care (58% vs. 30%, $p=0.009$). A tendency was also found for improved survival in the first 24 hours (35% vs. 22%) and in the number of patients discharged from hospital (15% vs. 8%), although without statistical significance, possibly due to the small number of patients. The authors concluded that administering alteplase to patients with cardiac arrest of undetermined cause and unsuccessful resuscitation for 15 minutes is safe (no increase in severe hemorrhagic complications) and apparently efficacious. Despite the limitations of the study not being randomized, it supports the idea that

gem e o início das manobras de suporte avançado de vida, ritmo cardíaco inicial, duração das manobras de reanimação e número de doentes com desfibrilhação). Foram incluídos 90 doentes com PCR de etiologia presumivelmente cardíaca (50 no grupo de controlo), com qualquer ritmo inicial (incluindo a assistolia). Após 15 minutos de manobras de reanimação sem sucesso, os doentes do grupo activo receberam um bólus de 5000 unidades de heparina e 50 U de alteplase (repetidos 30 minutos depois, na ausência de recuperação de circulação). Não se observaram diferenças na prevalência de complicações hemorrágicas nos dois grupos. Os doentes tratados com *alteplase* apresentaram uma percentagem significativamente superior de recuperação espontânea da circulação (68 % versus 44 %, $p=0,026$) e admissão numa Unidade de Cuidados Intensivos (58 % versus 30 %, $p=0,009$). Observou-se ainda uma tendência para uma melhoria da sobrevivência nas primeiras 24 horas (35 % versus 22 %) e do número de doentes com alta hospitalar (15 % versus 8 %), embora sem significado estatístico, possivelmente devido ao reduzido número de doentes. Os autores concluíram que a administração de *alteplase* em doentes com PCR de etiologia não esclarecida e manobras de reanimação sem sucesso durante 15 minutos é segura (sem aumento do número de complicações hemorrágicas graves) e aparentemente eficaz, reconhecendo as limitações do estudo não ser aleatorizado, mas reforçando que o efeito da fibrinólise poderia ainda ser maior se o fármaco fosse administrado mais precocemente.

Em 2002, Abu-Laban e colegas⁽⁵²⁾ publicaram o primeiro estudo prospectivo, aleatorizado, com dupla ocultação, realizado em doentes com PCR de etiologia não esclarecida (presumivelmente cardiovascular). Foram incluídos apenas doentes com AESP, independentemente do ritmo inicial. Para além das medidas habituais, os doentes foram aleatorizados para receber uma infusão de 100 mg de *alteplase* (em 15 minutos) versus placebo. A administração de heparina e aspirina foi deixada ao critério do reanimador. As manobras foram prolongadas pelo menos 15 minutos após o final da perfusão. O estudo incluiu 233 doentes, dos quais 117 no grupo activo. Não se observaram diferenças no número de doentes com recuperação espontânea da circulação (21,4 % versus 23,3 %), número de doentes transportados ao hospital (33,3 % versus

fibrinolytics can be even more effective if administered earlier.

In 2002 Abu-Laban and colleagues⁽⁵²⁾ published the first prospective randomized double-blind trial, which included patients with cardiac arrest of undetermined cause (presumed cardiovascular). Only patients with PEA were included, regardless of initial rhythm. Besides the usual measures, the patients were randomized to infusion of 100 mg alteplase over 15 minutes or to placebo. Use of heparin and/or aspirin was left to the discretion of the resuscitator. Resuscitation measures were continued for at least 15 minutes after the end of perfusion. The study included 233 patients, 117 of whom were in the active group. No differences were observed in the number of patients with return of spontaneous circulation (21.4 % vs. 23.3 %), number of patients taken to hospital (33.3% vs. 32.8 %), survival at admission (6.0 % vs. 5.2 %) or hospital discharge (0.9 vs. 0.0 %). Nor were there significant differences in the number of serious hemorrhagic complications (1.7 % vs. 0.0 %). These results suggest that there is no benefit in administering a fibrinolytic agent (alteplase) in patients with cardiac arrest of undetermined cause. However, the study raises various questions (it may be the only study in which there were no survivors in the placebo group). Autopsy, performed in 18% of the patients, revealed prevalences of AMI and pulmonary embolism of only 21.4% and 2.4% respectively, which are considerably lower than those reported in other series⁽¹⁴⁾. The mean time between arrest and the arrival of the advanced life support team was long, and that between arrest and fibrinolysis was 36 minutes, by which time most resuscitators would have halted resuscitation measures and the efficacy of the drug was probably much lower. Furthermore, only a small proportion of patients were given heparin, which may explain the poor results. Finally, a large number of patients received drugs of doubtful utility in the context of cardiac arrest (92% were given bicarbonate of soda and 44% lidocaine).

These and other points may explain the differences between this study's results and those of Böttiger et al. (Table I).

To summarize, we can say that there is epidemiological and pathophysiological justification for fibrinolysis in non-traumatic cardiac arrest. All the studies show that there is no unacceptable risk for hemorrhage during resuscitation.

Quadro I

Estudos prospectivos avaliando a fibrinólise na PCR de etiologia não esclarecida

Estudo	Böttiger et al ⁽⁵¹⁾	Abu-Laban et al ⁽⁵²⁾
Tipo de estudo	Prospectivo, com controlo histórico	Aleatorizado, duplamente oculto
Número total de doentes	90	233
Com tratamento activo	40	117
Fármaco	<i>Alteplase</i> (50 + 50 U) + Heparina (5000 + 5000 U)	<i>Alteplase</i> , 100 mg/15 min (Heparina utilizada num número reduzido de doentes)
PCR testemunhada (grupo activo)	65%	56%
Ritmo inicial FV/TV (grupo activo)	37%	27%
Tempo PCR – Início SAV	9 ± 4 minutos	12 ± 11 minutos
Recuperação circulação		
Grupo activo	68% (p = 0,026)	21,4% (ns)
Grupo placebo	44%	23,3%
Admissão Hospitalar		
Grupo activo	58% (p = 0,009)	16,2% (ns)
Grupo placebo	30%	8,6%
Sobrevivência 24 horas		
Grupo activo	35% (ns)	3,4% (ns)
Grupo placebo	22%	0,0%
Alta hospitalar		
Grupo activo	15% (ns)	0,9% (ns)
Grupo placebo	8%	0,0%

PCR - Paragem cárdio-respiratória; FV - Fibrilhação ventricular; TV - Taquicardia ventricular; SAV - Suporte avançado de vida; ns - Diferença não significativa.

32,8%), sobrevivência na admissão hospitalar (6,0% versus 5,2%) e alta hospitalar (0,9 versus 0,0%). Não se observaram também diferenças significativas no número de complicações hemorrágicas graves (1,7% versus 0,0%). Estes resultados, sugerem assim que não haverá benefício na administração de um agente fibrinolítico (*alteplase*) em doentes com PCR de etiologia não esclarecida. No entanto, este estudo levanta várias questões: será, porventura, o único estudo em que não houve sobreviventes no grupo placebo. As autópsias (realizadas em 18% dos doentes), revelaram uma prevalência de enfarte agudo do miocárdio e embolia pulmonar de apenas 21,4% e 2,4%, respectivamente, valores claramente inferiores aos descritos noutras séries⁽¹⁴⁾. O tempo médio entre a PCR e a chegada da equipa de suporte avançado de vida foi longo e o tempo entre a PCR e a fibrinólise foi em média 36 minutos, altura em que a maioria dos reanimadores já teria interrompido as manobras de reanimação e em que a eficácia do fármaco é provavelmente muito reduzida. Adicionalmente, apenas uma percentagem reduzida dos doentes foi medicado com heparina, o que pode também justificar os maus resultados. Por fim, um número considerável de doentes recebeu outros fármacos de duvidosa utilidade no contexto de PCR (92% dos doentes foi medicado com bicarbonato de sódio e 44% com lidocaína).

The clinical benefit of fibrinolysis was demonstrated in two studies, one of them retrospective, but not in a third. The latter, the only randomized study, was on a population with an extremely poor prognosis, and it is debatable whether its results can be generalized.

THE ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHY

Although it seems clear that fibrinolysis is useful in patients with cardiac arrest of thrombotic cause, particularly AMI and pulmonary embolism, it is not always easy to establish these diagnoses. In many patients with cardiac arrest due to pulmonary embolism there are no previous signs or symptoms that would indicate this diagnosis⁽⁵³⁾. Even so, Kürkeciyan and co-workers⁽⁵⁴⁾ have shown that physicians can, solely on the basis of clinical data, diagnose pulmonary embolism in cardiac arrest in two-thirds of cases. Various authors have pointed out that a rapid echocardiogram during resuscitation measures is of significant assistance in establishing a diagnosis of pulmonary embolism in patients with cardiac arrest^(16, 54-56).

As well as helping in the diagnosis of pulmonary embolism, echocardiography can be useful in confirming cardiac arrest (as in cases when the absence of signs of circulation is accompanied by reduced mechanical activity)

Table 1

Prospective studies assessing fibrinolysis in cardiac arrest of undetermined origin

Study	Böttiger et al ⁽⁵¹⁾	Abu-Laban et al ⁽⁵²⁾
Study type	Prospective, with historical control	Randomized, double blind
Total number of patients with active treatment	90 40	233 117
Agent	Alteplase (50+ 50 U) + heparin (5000 + 5000 U)	Alteplase, 100 mg/15 min (heparin used in a few patients)
Witnessed cardiac arrest (active group)	65%	56%
Initial rhythm VF/VT (active group)	37%	27%
Time arrest – beginning ALS	9 ± 4 minutes	12 ± 11 minutes
Return of circulation		
Active group	68% (p = 0.026)	21.4% (NS)
Placebo group	44%	23.3%
Hospital admission		
Active group	58% (p = 0.009)	16.2% (NS)
Placebo group	30%	8.6%
Survival at 24 hours		
Active group	35% (NS)	3.4% (NS)
Placebo group	22%	0.0%
Hospital discharge		
Active group	15% (NS)	0.9% (NS)
Placebo group	8%	0.0%

VF - Ventricular fibrillation; VT - Ventricular tachycardia; ALS - Advanced life support; NS - Non-significant difference.

Estas e outras questões, podem justificar as diferenças nos resultados deste estudo e os do trabalho de Böttiger et al (*Quadro 1*).

Em resumo, podemos dizer que existe uma justificação epidemiológica e fisiopatológica para a fibrinólise no contexto de PCR não traumática. Todos os estudos demonstraram que não se associa a um risco hemorrágico excessivo no contexto da reanimação. O seu benefício clínico foi demonstrado em dois estudos (um deles retrospectivo), mas não foi comprovado num terceiro. Este, sendo o único ensaio aleatorizado, envolveu uma população com muito mau prognóstico, sendo discutível a generalização dos seus resultados.

PAPEL DA ECOCARDIOGRAFIA

Sendo claro que a fibrinólise é útil nos doentes com PCR de etiologia trombótica (nomeadamente enfarte agudo do miocárdio e embolia pulmonar), é também verdade que estes são diagnósticos difíceis de estabelecer no contexto de PCR. Muitos dos doentes com PCR no contexto de embolia pulmonar não apresentam semiologia prévia que sugira este diagnóstico e não existem sinais patognomónicos para a doença⁽⁵³⁾. Ainda assim, Kırkciyan e colegas⁽⁵⁴⁾ demonstraram que, com base apenas em elementos clínicos, os médicos foram capazes de estabelecer o diagnóstico de embolia pulmonar

and in excluding other causes of arrest, such as tamponade or aortic dissection, in which different therapeutic measures may be indicated⁽¹⁶⁾. Many of the standard echocardiographic signs of pulmonary embolism (right ventricular hypokinesia, asynergy of the right ventricular free wall, leveling or paradoxical motion of the septum, tricuspid regurgitation, or pulmonary hypertension)⁽²⁹⁾ are of little use in the context of cardiac arrest, but dilatation of the right ventricle and/or of the pulmonary artery in a patient with clinical suspicion of pulmonary embolism and no evidence of other causes makes this diagnosis highly probable. Transthoracic echocardiography can sometimes enable visualization of a thrombus in the pulmonary artery trunk or branches. Transesophageal echocardiography can also be helpful in detecting thrombi, and some authors have suggested using it during resuscitation^(16, 29).

Until a few years ago, the use of echocardiography in the assessment of patients with cardiac arrest was limited to in-hospital situations. However, with the development of increasingly sophisticated portable equipment, echocardiography will probably soon become part of the assessment of all patients with suspected or confirmed out-of-hospital cardiac arrest, which will enable earlier diagnosis and hence therapeutic decisions⁽⁵⁷⁾.

no contexto de PCR em 2/3 dos casos. A realização de um ecocardiograma sumário durante as manobras de reanimação tem sido descrita por vários autores como sendo uma ajuda importante no estabelecimento do diagnóstico de embolia pulmonar em doentes com PCR ^(16, 54-56).

Para além do diagnóstico da embolia pulmonar, o ecocardiograma pode ainda ser útil na confirmação da paragem cardíaca (por exemplo, nos casos em que a ausência de sinais de circulação se acompanha de reduzida actividade mecânica) e na exclusão de outras causas de paragem cardíaca, em que podem estar indicadas outras medidas terapêuticas (por exemplo, tamponamento ou dissecação da aorta torácica) ⁽¹⁶⁾. Muitos dos sinais ecocardiográficos clássicos da embolia pulmonar (hipocinesia do ventrículo direito, assinergia da parede livre do ventrículo direito, aplanamento ou movimento paradoxal do septo interventricular, insuficiência tricúspide, hipertensão pulmonar) ⁽²⁹⁾, não são úteis em contexto de PCR; no entanto, a presença de dilatação do ventrículo direito e/ou da artéria pulmonar num doente com suspeita clínica de embolia pulmonar e sem evidência de outras causas torna este diagnóstico muito provável. Por vezes, o ecocardiograma transtorácico permite a visualização de um trombo no tronco ou nos ramos da artéria pulmonar. A realização de um exame transesofágico poderá também ser útil na identificação de trombos, e alguns autores têm defendido a sua realização durante as manobras de ressuscitação ^(16, 29).

A utilização da ecocardiografia na avaliação dos doentes com PCR esteve, até há poucos anos, limitada ao ambiente hospitalar. No entanto, com o desenvolvimento de aparelhos portáteis cada vez mais sofisticados, provavelmente o ecocardiograma passará, num futuro próximo, a fazer parte da avaliação de todos os doentes com suspeita ou confirmação de PCR em ambiente extra-hospitalar, permitindo o diagnóstico e consequente orientação terapêutica precoces ⁽⁵⁷⁾.

SELECÇÃO DO AGENTE FIBRINOLÍTICO

Existem diversos fibrinólíticos aprovados para o tratamento do enfarte agudo do miocárdio, mas nenhum deles foi testado especificamente em doentes com PCR no contexto de enfarte. No caso da embolia pulmonar, existem várias séries publicadas em que a fibrinólise

SELECTION OF THE FIBRINOLYTIC AGENT

Several fibrinolytic agents have been approved for the treatment of AMI, but none has been tested specifically in patients with cardiac arrest and AMI. In the case of pulmonary embolism, several series have been published in which fibrinolysis was performed in cardiac arrest, with streptokinase ^(58, 59) and alteplase ^(54, 60, 61) being the drugs most often used. Alteplase was also used in the above-mentioned studies on patients with cardiac arrest of undetermined cause, administered as a perfusion ^(50, 52) or a double bolus ⁽⁵¹⁾.

The new fibrinolytic agents reteplase and tenecteplase offer several advantages over the older drugs. As well as acting faster, they are much easier to administer (double bolus and single bolus respectively). This is of prime importance in an extreme situation such as cardiac arrest, as a drug administered by perfusion is likely to be less effective than one administered as a bolus.

Reteplase has been evaluated in patients with pulmonary embolism, and was shown to be at least as effective as alteplase ⁽⁶²⁾. There have also been several reports of reteplase being successfully administered in patients with cardiac arrest following pulmonary embolism ^(56, 63), and it has shown equal efficacy to alteplase in the treatment of AMI ⁽⁶⁴⁾.

Tenecteplase, a third-generation fibrinolytic, has not been assessed in patients with cardiac arrest, although there are reports of it being used in patients with severe pulmonary embolism ^(65, 66). In the treatment of AMI, tenecteplase has also been shown to be at least as effective as alteplase ⁽⁶⁷⁾.

On the basis of these facts and bearing in mind the difficulty of formulating evidence-based recommendations for patients with cardiac arrest (most therapies currently recommended for such patients have no scientific foundation ⁽⁴⁴⁾), it seems sensible to use these new agents. Controlled trials are required to provide further information and, until then, the use of these drugs should be subject to rigorous record-keeping.

CONCLUSION

The balance of currently available scientific evidence is that the administration of fibrinolytic agents to patients with cardiac arrest of presumed cardiac origin who fail to respond to

foi efectuada no contexto de PCR, sendo a estreptoquinase^(58, 59) e a alteplase^(54, 60, 61) os fármacos mais utilizados. Também os estudos anteriormente referidos em que a fibrinólise foi efectuada em doentes com PCR de etiologia não esclarecida utilizaram a alteplase, quer sob a forma de perfusão^(50, 52), quer em duplo bólus⁽⁵¹⁾.

Os novos agentes fibrinolíticos reteplase e tenecteplase, no entanto, oferecem várias vantagens sobre os anteriores: para além de terem uma acção mais rápida, são de muito mais fácil administração (respectivamente duplo bólus e bólus único). Este aspecto reveste-se de primordial importância numa situação extrema como é a PCR, admitindo que, nestes doentes, a eficácia de um fármaco administrado sob a forma de perfusão é provavelmente menor do que a eficácia de um fármaco administrado sob a forma de bólus.

A reteplase foi avaliada em doentes com embolia pulmonar, mostrando uma eficácia pelo menos igual à da alteplase⁽⁶²⁾. Foram também relatados vários casos em que a reteplase foi administrada com sucesso em doentes com PCR no contexto de embolia pulmonar^(56, 63). No tratamento do enfarte agudo do miocárdio, a reteplase demonstrou uma eficácia pelo menos igual à da alteplase⁽⁶⁴⁾.

A tenecteplase, um fibrinolítico de terceira geração, não foi avaliada em doentes com PCR, embora existam alguns relatos da sua utilização em doentes com embolia pulmonar grave^(65, 66). No tratamento do enfarte agudo do miocárdio, a tenecteplase demonstrou também uma eficácia pelo menos igual à da *alteplase*⁽⁶⁷⁾.

Com base nestes dados e tendo em atenção a dificuldade em definir recomendações baseadas na evidência em doentes com PCR (a maioria das terapêuticas actualmente recomendadas nos doentes com PCR não têm fundamento científico⁽⁴⁴⁾), a utilização destes novos agentes parece racional. A realização de estudos controlados é desejável e, até lá, a utilização destes fármacos deve ser alvo de registos rigorosos.

CONCLUSÃO

Com base no conhecimento científico actual, a administração de um agente fibrinolítico em doentes com PCR de etiologia presumivelmente cardiovascular que não cede às manobras de reanimação habituais é uma op-

normal resuscitation measures is acceptable and safe, and may even be the only therapeutic option in certain situations, such as AMI and pulmonary embolism. The ease of use of the latest generation of fibrinolytics makes them particularly attractive in such cases. A careful clinical assessment, possibly complemented by a rapid echocardiogram during resuscitation, may help to identify patients who will clearly benefit from fibrinolysis. In other cases of non-traumatic cardiac arrest in which it is not possible to identify the cause of arrest with any certainty, fibrinolysis may have a neuroprotective effect during resuscitation. Given the poor prognosis of cardiac arrest, the lack of effective therapies, and the possibility that fibrinolysis may be beneficial to a significant number of patients without carrying an unacceptable level of risk, it should be considered as an option for patients who fail to respond to normal resuscitation measures. However, there are as yet no data that support the indiscriminate administration of fibrinolytic agents in these patients, and so until the results of randomized controlled trials are available, decisions should be taken on a case-by-case basis. Ideally, resuscitation teams that use fibrinolysis should draw up rigorous protocols, with systematic record-keeping, that will allow later analysis of the efficacy and safety of the treatment. A national cardiac arrest register such as those already in existence for other pathologies would be helpful.

ção aceitável e segura, podendo mesmo ser a única alternativa terapêutica em determinadas situações, como o enfarte agudo do miocárdio e a embolia pulmonar. Os fibrinolíticos de nova geração, pelo seu regime simples de administração, são particularmente atractivos nestas situações. Uma avaliação clínica cuidadosa, eventualmente complementada pela realização de um ecocardiograma sumário durante as manobras de reanimação podem ajudar a identificar estes doentes, que claramente beneficiam do tratamento fibrinolítico. Nas restantes situações de PCR não traumática em que não é possível identificar com segurança a causa da paragem, a fibrinólise pode desempenhar um efeito neuroprotector benéfico para a reanimação. Considerando o péssimo prognóstico da PCR, a ausência de terapêuticas eficazes e a possibilidade da fibrinólise poder ser benéfica num número significativo de doentes com um risco de complicações aceitável, a fibrinólise deve ser considerada como alternativa nestes doentes com PCR que não respondem às medidas habituais de reanimação. No entanto, não existem actualmente dados que permitam recomendar a administração indiscriminada de agentes fibrinolíticos nestes doentes, pelo que, enquanto se aguarda pela realização de estudos aleatorizados e controlados, a decisão deve ser individualizada. Idealmente, os sistemas de reanimação que efectuem fibrinólise devem elaborar protocolos rigorosos, com registos sistematizados, que permitam uma análise posterior da eficácia e segurança desta medida. Seria útil a realização de um registo nacional de PCR, à semelhança dos já efectuados para outras patologias.

Pedidos de separatas para:
Address for reprints:

SÉRGIO BRAVO BAPTISTA
Serviço de Cardiologia
Hospital Fernando Fonseca
2720-276 AMADORA, PORTUGAL

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Bellew KA, Phibrick JT, Caven DE et al. Predictors of survival following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. A moving target. *Arch Intern Med.* 1994;154:2426-32.
2. Fitzgerald JD, Wenger NS, Califf RM et al. SUPPORT investigators. *Arch Intern Med* 1997;157:72-6.
3. Van Walraven CV, Stiell IG, Wells GA et al. Do advanced life support drugs increase resuscitation rates from in-hospital cardiac arrest? *Ann Emerg Med.* 1998;32:544-53.
4. Robinson GR II, Hess D. Postdischarge survival and functional status following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Chest.* 1994;105:991-6.
5. Bedell SE, Delblanco TL, Cook EF et al. Survival after cardiopulmonary resuscitation in the hospital. *N Engl J Med.* 1983;309:569-76.
6. Newman DH, Greenwald I, Callaway CW. Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents. *Ann Emerg Med.* 2000;35:472-80.
7. Callaway CW. Improving neurologic outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Emer Care.* 1997;1:45-54.
8. Nichol G, Detsky AS, Stiell IG et al. Effectiveness of emergency medical services for victims of out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 1996;27:700-10.
9. Stueven HA, Aufderheide T, Waite EM, Mateer JR. Electromechanical dissociation: six years prehospital experience. *Resuscitation* 1989;17:173-82.
10. Colquhoun MC, Julien DG. Sudden death in the community: the arrhythmia causing cardiac arrest and results of immediate resuscitation. *Resuscitation* 1992;24:177A
11. Silfvast T. Cause of death in unsuccessful prehospital resuscitation. *J Intern Med* 1991;229:331-35.
12. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
13. Zipes DP, Willens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51

14. Comess KA, DeRook FA, Russell ML, Tognazzi-Evans TA, Beach KW. The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am J Med.* 2000;109(5):351-6.
15. Cripps T, Camm J. The management of electromechanical dissociation. *Resuscitation* 1991;22:173-80.
16. Varriale P, Maldonado JM. Echocardiographic observations during in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1997;25:1717-20.
17. Calinas-Correia J, Phair I. Is there a pulse? *Resuscitation* 1999;41:201-2.
18. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:890-911.
19. Soloff LA, Rodman T. Acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 1967;74:329-47.
20. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, et al. Sudden death from pulmonary thromboembolism: Chronobiological aspects. *Eur Heart J* 1992; 13:661-5.
21. Kuisma M, Aläspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin: Epidemiology and outcome. *Eur Heart J* 1997;18:1122-8.
22. Bedell SE, Fulton EJ. Unexpected findings and complications at autopsy after cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med* 1986; 146:1725-8.
23. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
24. Stein PD. Silent pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:145-6.
25. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: Pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130:1276-82.
26. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209-17.
27. Adams JE III, Siegel BA, Goldstein JA, et al. Elevations of CK-MB following pulmonary embolism: A manifestation of occult right ventricular infarction. *Chest* 1992;101: 1203-6.
28. Charlap S, Kahlam S, Lichstein E, et al. Electromechanical dissociation: Diagnosis, pathophysiology, and management. *Am Heart J* 1989;118:355-60.
29. Bailén MR, Ramos Cuadra JÁ, Aguayo de Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med* 2001;11:2211-9.
30. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341:507.11
31. PLODED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: A collaborative study by the PLODED Investigators. *Chest* 1990;97:528-33.
32. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *BMJ* 1974;1:343-7
33. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473-9.
34. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-6.
35. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96:882-8.
36. Jerjes-Sánchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
37. Handler JA, Feied CF. Acute pulmonary embolism: Aggressive therapy with anticoagulants and thrombolytics. *Postgrad Med* 1995;97:61-2.
38. Renkes-Hegendorfer U, Hermann K. Successful treatment of a case of fulminant massive pulmonary embolism with streptokinase. *Anaesthesist* 1974;23:500-1.
39. Böttiger BW, Bohrer H, Bach A, et al. Bolus injection of thrombolytic agents during cardiopulmonary resuscitation for massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 1994;28:45-4.
40. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute Myocardial Infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996;17:43-63.
41. Van Campen LC, Van Leeuwen GR, Verheugt FW. Safety and efficacy of thrombolysis for acute myocardial infarction in patients with prolonged out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 1994;73:953-5.
42. Scholz KH, Tebbe U, Herrmann C, et al. Frequency of complications of cardiopulmonary resuscitation after thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:724-8.
43. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Serrano-Corcoles MC, Diaz-Castellanos MA, Ramos-Cuadra JA, Reina-Toral A. Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2001;27:1050-7.
44. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). International Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care – A Consensus on Science. *Resuscitation* 2000;46:103-252.
45. Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 1995; 21:132-41.
46. Hossmann KA, Fischer M, Bockhorst K, et al. NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:723-31.
47. Hekmatpanah J. Cerebral blood flow dynamics in hypotension and cardiac arrest. *Neurology* 1973;23:174-80.
48. Hossmann V, Hossmann KA, Takagi S. Effect of intravascular platelet aggregation on blood recirculation following prolonged ischemia of the cat brain. *J Neurol* 1980;222:159-70.
49. Lin SR, O'Connor MJ, Fischer HW, et al. The effect of combined dextran and streptokinase on cerebral function and blood flow after cardiac arrest: An experimental study on the dog. *Invest Radiol* 1978;13:490-8.
50. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kroesen G, Baubin M. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;50:71-6.
51. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initial unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357:1583-5.
52. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, MacPhail IA, Puskaric J, Sadowski RP, Singer J, Schechter MT, Wood VM. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med.* 2002 16;346:1522-8.

53. Stein PD. Silent pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:145-6.
54. Kürkciyan I, Meron G, Sterz F, et al. Pulmonary embolism as cause of cardiac arrest: Presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2000; 160:1529-35.
55. MacCarthy P, Worrall A, McCarthy G, Davies J. The use of transthoracic echocardiography to guide thrombolytic therapy during cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Emerg Med J* 2002;19:178-9.
56. Baptista SB, Ferreira D, Ferreira R. Tratamento Fibrinolítico da Embolia Pulmonar Manifestada por PCR. Mesa Redonda de Casos Clínicos. XXII Congresso Português de Cardiologia, Vilamoura, 8-11 April 2001.
57. Duvall WL, Croft LB, Goldman ME. Can hand-carried ultrasound devices be extended for use by the noncardiology medical community? *Echocardiography*. 2003;20:471-6.
58. Köhle W, Nechwatel W, Stauch M, et al. Treatment with streptokinase for fulminant pulmonary embolism. *Verh Dtsch Ges jun Med* 1989; 517-9.
59. Scholz KH, Hilmer T, Schuster S, et al. Thrombolysis in resuscitated patients with pulmonary embolism. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115:930-5
60. Westhoff-Bleck M, Gulba DC, Claus G, et al. Fibrinolysis during cardiopulmonary resuscitation, utility and complications. *Z Kardiol* 1991;80:139-9
61. Hopf HB, Flossdorf T, Breulmann M. Recombinant tissue-type plasminogen activator for the emergency treatment of perioperative life-threatening pulmonary embolism (stage IV): Results in 7 patients. *Anaesthesist* 1991;40:309-14.
62. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1999 Jul;138(1 Pt 1):39-44.
63. Kuisma M, Silfvast T, Voipio V, Malmstrom R. Prehospital thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism with reteplase during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1998 Jul;38(1):47-50.
64. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
65. Caldicott D, Parasivam S, Harding J, Edwards N, Bochner F. Tenecteplase for massive pulmonary embolus. *Resuscitation*. 2002;55:211-3.
66. Sze DY, Carey MB, Razavi MK. Treatment of massive pulmonary embolus with catheter-directed tenecteplase. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 12:1456-7.
67. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet*. 1999 ;354:716-22.
58. Köhle W, Nechwatel W, Stauch M, et al. Treatment with streptokinase for fulminant pulmonary embolism. *Verh Dtsch Ges jun Med* 1989;517-9.
59. Scholz KH, Hilmer T, Schuster S, et al. Thrombolysis in resuscitated patients with pulmonary embolism. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115:930-5.
60. Westhoff-Bleck M, Gulba DC, Claus G, et al. Fibrinolysis during cardiopulmonary resuscitation, utility and complications. *Z Kardiol* 1991;80:139-139
61. Hopf HB, Flossdorf T, Breulmann M. Recombinant tissue-type plasminogen activator for the emergency treatment of perioperative life-threatening pulmonary embolism (stage IV): Results in 7 patients. *Anaesthesist* 1991;40:309-14.
62. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J*. 1999 Jul;138(1 Pt 1):39-44.
63. Kuisma M, Silfvast T, Voipio V, Malmstrom R. Prehospital thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism with reteplase during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1998 Jul;38(1):47-50.
64. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
65. Caldicott D, Parasivam S, Harding J, Edwards N, Bochner F. Tenecteplase for massive pulmonary embolus. *Resuscitation*. 2002;55:211-3.
66. Sze DY, Carey MB, Razavi MK. Treatment of massive pulmonary embolus with catheter-directed tenecteplase. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 12:1456-7.
67. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet*. 1999 ;354:716-22.