

O uso da epinefrina na parada cardiorrespiratória pode ser controverso: uma revisão de literatura

The use of epinephrine in cardiac arrest can be controversial: a literature review

José Luiz Tassarolo^{1,2,3}, Jenifer Ludwig⁴, Laís de Souza Dias⁴

¹Hospital Tereza Ramos, Clínico geral na Unidade de Terapia Intensiva - Lages - SC - Brasil.

²Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), Médico emergencista - Lages - SC - Brasil.

³Vitta Medicina Integrada, Diretor clínico - Lages - SC - Brasil.

⁴Universidade do Planalto Catarinense, Medicina - Lages - SC - Brasil.

To cite this article: Tassarolo J.L.; Ludwig J.; Dias L.S. O uso da epinefrina na parada cardiorrespiratória pode ser controverso: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Emergency Medicine* 2025; 5: 15-20.

RESUMO

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa que visa comparar o corpus já publicado na literatura científica referente ao uso controverso da epinefrina em ritmos chocáveis e não chocáveis durante a parada cardiorrespiratória, confrontando com as evidências consolidadas nas diretrizes atuais. A metodologia consistiu na busca e seleção de estudos nas plataformas Scielo, PubMed, Medline e Science, reunindo materiais relevantes e que preenchem critérios de inclusão. A discussão foi estruturada em torno da comparação de publicações relacionadas a controvérsias ao uso da medicação em vigência de parada cardiorrespiratória e como o recebimento da epinefrina implica na redução da sobrevivência e das chances do retorno da circulação espontânea até a alta hospitalar. A parada cardiorrespiratória é a interrupção abrupta do trabalho cardíaco e da respiração resultando em perda de consciência, a epinefrina é usada nestas condições para melhorar o fluxo sanguíneo e promover o retorno da circulação espontânea. Concluiu-se que apesar de consolidada em diretrizes e manuais, o uso da adrenalina ainda permanece questionável, mostrando-se, inclusive, deletério em algumas condições. Sabe-se que a eficácia das intervenções em parada cardiorrespiratória é determinante no desfecho do atendimento de pacientes com risco de vida, reforçando a necessidade de revisão das práticas atuais.

Palavras-chave: Epinefrina. Parada Cardíaca. Reanimação Cardiopulmonar

ABSTRACT

This study is an integrative literature review that aims to compare the already published body of scientific literature regarding the controversial use of epinephrine in shockable and non-shockable rhythms during cardiac arrest, confronting it with the consolidated evidence in current guidelines. The methodology consisted of searching and selecting studies on platforms such as Scielo, PubMed, Medline, and Science, gathering relevant materials that met inclusion criteria. The discussion was structured around the comparison of publications related to controversies regarding the use of the medication during cardiac arrest and how the administration of epinephrine implies a reduction in survival and the chances of return of spontaneous circulation until hospital discharge. Cardiac arrest is the abrupt cessation of cardiac and respiratory activity, resulting in loss of consciousness, and epinephrine is used in these conditions to improve blood flow and promote the return of spontaneous circulation. It was concluded that despite being consolidated in guidelines and manuals, the use of epinephrine remains questionable, even proving detrimental in some conditions. It is known that the effectiveness of interventions in cardiac arrest is crucial for the outcome of life-threatening patient care, reinforcing the need for a review of current practices.

Key-words: Epinephrine. Heart Arrest. Cardiopulmonary Resuscitation

Correspondence to: Laís de Souza Dias
E-mail: mail.laisdias@gmail.com

INTRODUÇÃO

A parada cardiorrespiratória (PCR) é a interrupção brusca, inesperada, porém reversível da respiração e circulação espontânea em ocasião prévia na qual não se espera desfecho de morte. É uma preocupação mundial, visto que, das paradas cardíacas extra-hospitalares em adultos, apenas 7% sobrevivem, enquanto nas intra-hospitalares estima-se uma incidência que varia de 10% a 42%¹.

Durante décadas, a adrenalina tem sido utilizada durante a ressuscitação cardiopulmonar em paradas cardíacas, sendo o seu uso atualmente sugerido pela American Heart Association (AHA) e pelo European Resuscitation Council (ERC), tanto em ritmos chocáveis quanto não chocáveis. Todavia, a efetividade da administração em pacientes com parada cardíaca ainda permanece controversa².

Embora seja amplamente utilizada e recomendada, existem evidências de que a droga aumenta o consumo de oxigênio, reduz a perfusão subendocárdica e causa disfunção miocárdica grave após o retorno da circulação espontânea, bem como piora a microcirculação cerebral e aumenta a gravidade da isquemia cerebral durante a ressuscitação cardiopulmonar³.

A PCR é uma emergência médica que exige intervenção imediata eficaz para aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes. A controvérsia gerada acerca da utilização de epinefrina se agrava com a necessidade de reavaliar os protocolos de ressuscitação utilizados atualmente que a incorporam, destacando a urgência de uma revisão crítica dessas diretrizes.

O artigo a seguir é uma revisão de literatura integrativa, a qual teve como o objetivo explorar fundamentações contrárias ao que já está estabelecido nas diretrizes atuais de ressuscitação, analisando sob um viés crítico e questionando a formulação das evidências para a prática da medicina contemporânea.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica integrativa. De acordo com Mendes *et al.*⁴, esse modelo de pesquisa permite a incorporação de evidências à prática clínica, além de possibilitar reunir os resultados e conhecimentos prévios sobre determinado assunto de maneira ordenada e sistemática, contribuindo para o aprofundamento do tema. A análise fornece suporte na tomada de decisões além de apontar lacunas no conhecimento que podem ser preenchidas com novos estudos.

Portanto, o objetivo desta pesquisa é reunir e elaborar uma síntese do que já se tem publicado no meio científico

referente às controvérsias sobre o uso da adrenalina durante a parada cardiorrespiratória.

Para conduzir essa pesquisa, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Os descritores utilizados foram “epinephrine” e “cardiac arrest”. O período de análise compreendeu estudos publicados de 2008 a 2024. O mesmo método de pesquisa foi aplicado em todas as bases de dados.

Além disso, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos trabalhos. Foram incluídos estudos em português, inglês e espanhol tais como revisões de literatura, relato de casos e meta-análises disponíveis na íntegra, dentro do recorte temporal estabelecido, contendo os descritores pré-definidos e relevantes para a elaboração da pesquisa com prioridade para os estudos mais atuais. Foram excluídos os trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra, não compreendiam o período temporal, não continham os descritores definidos ou não apresentavam relevância para o conteúdo deste estudo.

Para análise do material, foram selecionados previamente 197 estudos os quais foram agrupados por categoria. Inicialmente foi feita uma leitura integral de todos os estudos elegíveis, bem como examinou-se as referências dos artigos. Em seguida, foram escolhidos 21 trabalhos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para esta pesquisa. O conteúdo desses trabalhos foi analisado criteriosamente permitindo a elaboração deste estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

A adrenalina na dose de 1mg administrada durante a ressuscitação cardiopulmonar embora seja recomendada nas diretrizes atuais de suporte de vida avançado, ainda veicula o paradoxo se é benéfica, irrelevante ou prejudicial⁵.

A epinefrina é um componente essencial dos algoritmos da ressuscitação cardiopulmonar desde 1960 devido ao seu mecanismo de ação de vasoconstrição, resultante da estimulação dos receptores α_1 no músculo liso vascular, o que eleva a pressão diastólica aórtica aumentando a perfusão coronária. As primeiras diretrizes para o tratamento da parada cardíaca inclusive recomendavam o uso do fármaco de forma intracardíaca 0,5mg ou intravenosa em altas doses 10mg, podendo ser repetido se necessário. No entanto, as controvérsias de seu uso são baseadas em estudos experimentais que demonstram um comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral macro e microvascular, bem como o aumento de arritmias ventriculares e disfunção miocárdica após o retorno da circulação⁶.

Consoante Zhong et al.⁷, a estimulação adrenérgica faz ativação das plaquetas, favorecendo a trombose e prejudicando o fluxo sanguíneo microvascular no cérebro. Sendo assim, a isquemia torna-se mais grave tanto durante a reanimação quanto após o retorno da circulação espontânea. Além disso, devido à alta sensibilidade o cérebro possui uma baixa capacidade de recuperar a funcionalidade após uma lesão. Sendo assim, estudos de coorte demonstraram que adrenalina não só reduz a sobrevida, como também piora a função neurológica.

Segundo Huan et al.⁸, os efeitos prejudiciais da adrenalina incluem redução do débito cardíaco total, aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio, disfunção miocárdica pós ressuscitação e aumento do shunt pulmonar.

Além disso, Shao et al.⁹, afirmam que a adrenalina aumenta a frequência da transição de AESP para a circulação espontânea, porém às custas de maior instabilidade cardiovascular após e maior chance de nova parada. Ademais, a dose total de epinefrina é relacionada a depuração do lactato por horas e a hipoperfusão da mucosa gástrica em humanos.

Além disso, Segundo Callaway et al.¹⁰, os benefícios do uso de epinefrina durante a parada cardíaca dependem do ritmo no eletrocardiograma, o momento e a dose utilizada.

No estudo de Gao et al.¹¹, os autores relacionaram o uso de epinefrina ao desenvolvimento de lesão renal aguda após a PCR, de causa multifatorial relacionada ao uso do fármaco direta ou indiretamente pela disfunção miocárdica, bem como baixa perfusão tecidual, resposta sistêmica inflamatória, hemorragias subcapsulares e hiperpermeabilidade vascular.

DISCUSSÃO

Em 2019 o ILCOR Comitê Internacional de ligação para Reanimação publicou um relatório atualizado para as Diretrizes de ressuscitação cardiopulmonar, trazendo informações atualizadas ao ACLS Suporte de vida avançado em Cardiologia da Heart Association (AHA) sobre evidenciadas das doses padrão de epinefrina, sugerindo inclusive, lacunas de evidências no uso do fármaco em protocolos de reanimação e a certeza de uma baixa ou moderada evidência de ação em ritmos chocáveis, afirmando que o momento para o uso ideal da adrenalina parece incerto. Além disso, a distinção entre ritmos chocáveis e não chocáveis na AHA está ausente e apresenta baixos níveis de evidência¹².

Um estudo não randomizado e observacional no Japão conduzido por Hagihara et al.¹³, referente a parada cardíaca extra hospitalar, observou dados de dados de

417.188 paradas cardíacas extra hospitalares e concluiu que a administração de epinefrina antes da chegada ao hospital estava claramente associada a redução da sobrevida em 1 mês, devido principalmente ao aumento da disfunção miocárdica, a microcirculação cerebral prejudicada e as arritmias ventriculares durante o período de reanimação.

A revisão sistemática de Gough et al.¹⁴, concluiu que a administração de epinefrina provavelmente aumenta a taxa da circulação espontânea após parada cardíaca, no entanto seus efeitos em longo prazo são incertos. Além disso, apontam que vários estudos em animais sugeriram que embora o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais seja aumentado com a adrenalina, o fluxo micro circulatório pode ser prejudicado.

O estudo de grande renome, PARAMEDIC-2 de Perkins et al.¹⁵, demonstrou que a epinefrina apesar de ter aumentado a circulação espontânea e a sobrevida, apresentou resultados secundários preocupantes no que diz respeito a aumento de lesões cerebrais. Além disso, a meta análise sugeriu que os efeitos benéficos da droga são mais pronunciados em ritmos chocáveis e quando administrados precocemente.

Em consonância o estudo realizado por Fothergill et al.¹⁶, compararam em uma revisão retrospectiva de uma coorte de pacientes atendidos pelo serviço de ambulância de Londres, durante um ano, a relação entre doses repetidas de adrenalina e sobrevida tanto da alta hospitalar até o período de um ano e concluíram que doses repetidas de adrenalina estavam relacionadas a menor sobrevivência. O estudo é um acréscimo a estudos observacionais anteriores que sugerem que doses altas de adrenalina podem causar danos em potencial.

Nesse mesmo contexto, Fukuda et al.¹⁷, demonstraram em seu estudo que repetidas doses de epinefrina pode ser prejudicial, apesar de ainda não estar claro a dose ideal de epinefrina, o aumento da dose cumulativa parece piorar a taxa de sobrevivência, assim como o prognóstico de paciente atendidos no meio extra-hospitalar. O autor infere que administração repetida do fármaco eleva o tempo necessário para a reanimação e aumenta o risco de reações adversas.

Além disso, Callaway et al.¹⁰, afirma que a adrenalina aumenta a sobrevida em pacientes com ritmos não chocáveis, mas possui benefício incerto quanto aos ritmos chocáveis. O uso imediato da adrenalina é associado a melhores resultados em pacientes com ritmos não chocáveis durante a parada, porém quando é utilizado em ritmos chocáveis após o primeiro choque está associada a piores resultados, isto ocorre, pois nesses ritmos as causas mais prováveis da parada são as causas cardíacas as

quais a epinefrina pode exacerbar. O que complementa que a administração da medicação não deve atrasar a desfibrilação.

Já no estudo de Cané et al.¹, os autores realizaram uma revisão sistemática com metanálise com intervalo de 10 anos e observaram um aumento nas taxas de circulação espontânea com adrenalina quando comparado com a não administração. A meta-análise demonstrou aumento de sobrevivência na alta ou depois de 30 dias, todavia, quando estratificados os pacientes em ritmos chocáveis e não chocáveis, ou autores perceberam que o aumento da sobrevivência foi relevante somente nos casos de ritmo não chocável.

Corroborando com essa ideia, Zhong et al.⁷, afirmam que a epinefrina aumenta o subsídio cardíaco, porém o estímulo do seu y adrenérgico ocasiona arritmias e aumenta a demanda de oxigênio do coração. Ademais, embora a adrenalina tenha aumentado o retorno da circulação espontânea, ela não melhorou a sobrevida hospitalar e inclusive ocasionou efeitos deletérios na função neurológica.

Segundo Shao et al.⁹, a adrenalina em uma coorte de ritmo chocável, a sobrevida em um mês, os desfechos neurológicos favoráveis no grupo sem epinefrina foram maiores que no grupo com epinefrina. Todavia, na coorte de ritmo não chocável a as proporções de sobrevida no grupo que utilizou epinefrina foi maior no que não utilizou.

Ademais, na metanálise de Huan et al.⁸, ou autores citaram estudos que sugeriram que pacientes com ritmo passível de choque demonstraram piores resultados quando receberam epinefrina e a sobrevida em um mês e um outro estudo pontuava sobre a diminuição da sobrevivência relacionada ao uso de epinefrina.

Já Evans et al.¹⁸, concluíram em um estudo sobre ritmo chocável com 34.820 pacientes que um em cada cinco pacientes, contrariando as diretrizes atuais, recebe epinefrina antes da desfibrilação imediata, que é o tratamento de primeira linha. Consequentemente há menor chance de sobrevivência até alta, maiores efeitos neurológicos adversos e menor sobrevivência aguda em comparação com os que receberam a desfibrilação primeiro.

Em uma revisão bibliográfica de 50 artigos, Bornstein et al.¹², concluíram que embora pacientes com ritmos não chocáveis apresentem aumento da sobrevida em 30 dias com o uso da epinefrina, não há nenhuma evidência que indique que pacientes com ritmos chocáveis se beneficiem do uso da droga, além disso pontuam que o ACLS não reflete sobre as considerações da literatura atual que sugere

que a epinefrina não colabora para uma recuperação bem sucedida dos pacientes e não mantém um bom resultado neurológico em todos os pacientes. Os dados publicados até então na literatura já não apoiam o uso inquestionável da adrenalina em doses padrão para todas as causas.

Os autores Wongtanasarian et al.¹⁹, em sua revisão, citam um estudo em animais em que descobriram que a epinefrina, apesar de melhorar a pressão da perfusão cerebral durante a PCR, ocasiona efeitos negativos na pós ressuscitação. As recomendações atuais sobre a dose de 1mg a cada 3-5 minutos são baseadas na opinião de especialistas com poucas evidências de apoio.

Fernando et al.²⁰, em sua metanálise analisaram o uso de epinefrina em ritmos chocáveis e não chocáveis e concluíram que epinefrina em doses altas e o uso associado de epinefrina e vasopressina, embora aumentem a recirculação espontânea e a sobrevida até a internação hospitalar, parecem não melhorar a sobrevida até a alta ou resultados funcionais. Além disso, a dose padrão de adrenalina melhorou a sobrevida até a alta em pacientes com ritmo não chocável, mas não obteve sucesso em pacientes com ritmo chocável.

No mesmo sentido no estudo de Andersen et al.², foi investigada a administração precoce da epinefrina em pacientes com parada cardíaca em ritmos chocáveis em ambiente hospitalar. O principal objetivo do estudo foi identificar se a epinefrina era administrada dois minutos após o primeiro choque e a relação dessa administração precoce aos desfechos clínicos. Os resultados apontaram que metade dos pacientes receberam a dose nesse intervalo e que a administração do fármaco foi associada a redução das taxas de sobrevivência até a alta, bem como redução nas chances de circulação espontânea e de boa recuperação.

Em concordância Shi Xiaoei et al.²¹, realizaram um estudo que comparou a dose recebida de epinefrina entre cada paciente durante a ressuscitação cardíaca com os resultados neurológicos a longo prazo, os autores apontaram que a dosagem do medicamento necessita ser reavaliada com cuidado devido ao potencial de desfechos neurológicos negativos. Os resultados sugeriram que doses altas de epinefrina podem estar relacionadas a piores prognósticos neurológicos.

Em resumo, as diretrizes atuais sobre o uso de adrenalina na PCR ancoram-se em níveis de evidência muito baixos, com uma escassez de estudos que explorem seu mecanismo de ação e efetividade em diferentes ritmos de parada. É fundamental realizar uma reflexão criteriosa que considere potenciais danos e benefícios. Portanto, reitera-se a necessidade de novos estudos que elucidem essas lacunas.

CONCLUSÃO

A administração de epinefrina durante a ressuscitação cardiopulmonar continua a promover debates acerca da dualidade sobre a real eficácia e segurança. Embora bem tenha sido uma estratégia terapêutica desde 1960 e bem descrita por diretrizes renomados e utilizados atualmente como base da prática clínica, tal como a AHA e ILCOR, o uso de adrenalina em parada cardiorrespiratória ainda carece de evidências científicas que não somente a opinião de especialistas, visto que no escopo da literatura diversos estudos sugerem que seu uso e dose ainda não estão bem elucidados e inclusive podem ser deletérios ocasionando pior neuroprognóstico e sobrevida dos pacientes. Permanece controverso ainda o benefício de uso em diferentes ritmos, sobretudo em ritmos chocáveis em que há uma discussão de que os efeitos do fármaco podem exacerbar as disfunções cardíacas e aumentar incidência de arritmias o que sugere que sua administração pode ser mais prejudicial que benéfica.

Diante de tantas evidências controversas, é imprescindível que mais estudos sejam realizados em relação ao uso de adrenalina, dose, ritmo e desfechos clínicos da parada cardíaca, buscando estratégias mais seguras e eficazes durante a reanimação. Somente através de pesquisas criteriosas e atualizadas é possível exercer a medicina com segurança e garantir melhores resultados aos pacientes em situações críticas.

REFERÊNCIAS

- Morales-Cané I, Arce M, Vázquez M, et al. Epinephrine in cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:2821. doi:10.1590/1518- 8345.1317.2821.
- Andersen LW, Granfeldt A, Søreide E, et al. Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis. *BMJ*. 2016;352:i1577. doi:10.1136/bmj.i1577.
- Martins HS, Gomes E, Rodrigues M, et al. Effects of terlipressin and naloxone compared with epinephrine in a rat model of asphyxia-induced cardiac arrest. *Clinics*. 2013;68(8):1146- 1151. doi:10.6061/clinics/2013(08)14.
- Mendes KDS, Silveira RC, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-764. doi:10.1590/S0104-07072008000400018.
- Soar J. Epinephrine for cardiac arrest: knowns, unknowns and controversies. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26(6):590-595. doi:10.1097/MCC.0000000000000715.
- Perkins GD, Cottrell P, Gates S. Is adrenaline safe and effective as a treatment for out of hospital cardiac arrest? *BMJ*. 2014;348:g2435. doi:10.1136/bmj.g2435.
- Zhong H, Li X, Zhang Z, et al. Therapeutic and adverse effects of adrenaline on patients who suffer out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):1-16. doi:10.1186/s40001-022-00974-8.
- Huan L, Qin F, Wu Y. Effects of epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest. *Medicine*. 2019;98(45):e17502. doi:10.1097/MD.00000000000017502.
- Shao H, Li CS. Epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *Chin Med J*. 2017;130(17):2112-2116. doi:10.4103/0366-6999.213429.
- Callaway CW, Donnino MW. Testing epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2018;379(8):787-788. doi:10.1056/NEJMe1808255.
- Gao Q, Wang Y, Sun Y, et al. Accumulated epinephrine dose is associated with acute kidney injury following resuscitation in adult cardiac arrest patients. *Front Pharmacol*. 2022;13:806592. doi:10.3389/fphar.2022.806592.
- Bornstein K, Cummings C, Liu J, et al. After a century, epinephrine's role in cardiac arrest resuscitation remains controversial. *Am J Emerg Med*. 2021;39:168-172. doi:10.1016/j.ajem.2020.08.103.
- Hagihara A, Hasegawa K, Abe T, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2012;307(11):1161. doi:10.1001/jama.2012.294.
- Gough CJR, Nolan JP. The role of adrenaline in cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care*. 2018;22(1):1-8. doi:10.1186/s13054-018-2058-1.
- Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of- hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2018;379(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1806842.
- Fothergill RT, Cameron P, Fatovich DM, et al. Repeated adrenaline doses and survival from an out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;138:316-321. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.01.022.

17. Fukuda T, Matsuyama T, Yamamoto R, et al. Trends in outcomes for out-of-hospital cardiac arrest by age in Japan. *Medicine*. 2015;94(49):2049-2058. doi:10.1097/MD.0000000000002049.
18. Evans E, Koster G, Deakin CD, et al. Epinephrine before defibrillation in patients with shockable in-hospital cardiac arrest: propensity matched analysis. *BMJ*. 2021;375:n2516. doi:10.1136/bmj-2021-066534.
19. Wongtanasarasin W, Chiu W, Hsu C, et al. How epinephrine administration interval impacts the outcomes of resuscitation during adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12(2):481. doi:10.3390/jcm12020481.
20. Fernando SM, Tran A, Qiu F, et al. Epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *Chest*. 2023;164(2):381-393. doi:10.1016/j.chest.2023.01.033.
21. Shi X, Xu H, Wang L, et al. Impact of total epinephrine dose on long term neurological outcome for cardiac arrest patients: a cohort study. *Front Pharmacol*. 2021;12:580234. doi:10.3389/fphar.2021.580234.