

CARLOS CEZAR IVO SANT' ANA OVALLE

**EFICÁCIA DA TERLIPRESSINA VERSUS
ADRENALINA NA RESSUSCITAÇÃO
CARDIOPULMONAR EM SUÍNOS**

**CAMPINAS
2011**

CARLOS CEZAR IVO SANT' ANA OVALLE

**EFICÁCIA DA TERLIPRESSINA VERSUS
ADRENALINA NA RESSUSCITAÇÃO
CARDIOPULMONAR EM SUÍNOS**

Tese apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração Fisiopatologia Cirúrgica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Sebastião Araújo

**CAMPINAS
2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

Ov1e Ovalle, Carlos Cezar Ivo Sant'Ana
 Eficácia da terlipressina versus adrenalina na ressuscitação
 cardiopulmonar em suínos / Carlos Cezar Ivo Sant'Ana Ovalle.
 Campinas, SP : [s.n.], 2011.

 Orientador : Sebastião Araújo
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
 de Ciências Médicas.

 1. Fibrilação ventricular. 2. Ressuscitação cardiopulmonar.
 3. Adrenalina. 4. Vasopressina. I. Araújo, Sebastião. II.
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 III. Título.

**Título em inglês: Terlipressin versus adrenaline during cardiopulmonary
resuscitation in pigs**

Keywords: • Ventricular fibrillation
 • Cardiopulmonary resuscitation
 • Adrenaline
 • Vasopressin

Titulação: Doutor em Ciências
Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Sebastião Araújo
Prof. Dr. Fábio Huzeman Menezes
Prof. Dr. Marco Antônio de Carvalho Filho
Prof. Dr. Aníbal Basile Filho
Prof. Dr. Antônio Capone Neto

Data da defesa: 17-02-2011

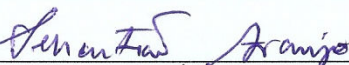
Banca Examinadora da Defesa de Doutorado

Carlos Cezar Ivo Sant'Ana Ovalle

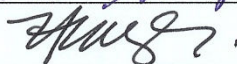
Orientador: Prof. Dr. Sebastiao Araujo

Membros:

1. Prof. Dr. Sebastiao Araujo -



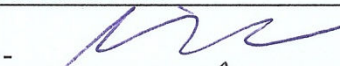
2. Prof. Dr. Fabio Husemann Menezes -



3. Prof. Dr. Marco Antonio De Carvalho Filho -



2. Prof. Dr. Anibal Basile Filho -



3. Prof. Dr. Antonio Capone Neto -



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

Data: 17/02/2011

Aos meus pais,

***Maria Rita Sant’Ana Ovalle (in memoriam) e Ivo Izidoro Ovalle (in
memorian),***

que foram meus maiores professores e sempre me apoiaram.

À minha esposa,

Elaine Cristina Sabino Ovalle,

que sempre esteve ao meu lado me apoiando.

Aos meus familiares,

*especialmente às minhas tias **Terezinha Sant’Ana e Maria Inês Sant’Ana,***

pelo apoio nos momentos difíceis.

Ao **Prof. Dr. Sebastião Araújo** que me confiou à realização deste trabalho e acreditou na minha capacidade. Muito obrigado.

Ao **Prof. Dr. Marcos Mello Moreira** pelo apoio e incentivo durante a realização da pesquisa. Muito Obrigado

Aos biólogos **Ana Cristina de Moraes** e **William Adalberto Silva**, do NMCE-FCM-Unicamp, pelo apoio técnico na realização dos experimentos.

À FAPESP (processo No. 07/08315-0), pelo suporte financeiro na aquisição dos equipamentos e animais.

À FAEPEX-Unicamp (processo No. 17809), pelo suporte financeiro na aquisição dos animais.

Ao Laboratórios Ferring do Brasil Ltda, pela doação de duas ampolas de terlipressina (Glypressin® - 1mg) para os estudos-pilotos.

Ao Serviço de Estatística da Câmara de Pesquisa – FCM – UNICAMP, pelo auxílio na análise dos dados.

LISTA DE ABREVIATURAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	14
2. JUSTIFICATIVA.....	18
3. OBJETIVOS	20
3.1 Primário	21
3.2 Secundário.....	21
4. MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Local do estudo	23
4.2 Aspectos éticos.....	23
4.3 População estudada	23
4.3.1 Animais.....	23
4.3.2 Número de animais.....	23
4.4 O experimento	24
4.4.1 Anestesia.....	24
4.4.2 Ventilação mecânica.....	25
4.4.3 Cateterizações vasculares.....	25
4.4.4 A parada cardiorrespiratória	25
4.4.5 As manobras básicas de ressuscitação cardiopulmonar	26
4.4.6 As medicações vasopressoras	26
4.4.7 A desfibrilação ventricular.....	26
4.4.8 Definição de PPCor, RCE e sobreviventes.....	27
4.4.9 Registros fisiológicos cardiocirculatórios e respiratórios.....	27
4.4.10 Sacrifício dos animais	27
4.5. Análise estatística	28

5. RESULTADOS	29
5.1. Características basais dos animais	30
5.2. Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 10º minuto de FV (PCR)	30
5.3. Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 2º minuto de RCP (logo antes da infusão dos fármacos)	31
5.4. Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 4º minuto de RCP, 2 min após a infusão dos fármacos	32
5.5. Número de choques aplicados	33
5.6. Restauração da circulação espontânea e animais sobreviventes	34
5.7. Comparação entre os animais sobreviventes dos grupos ADR e TP+ADR (média±DP) 30 min após o retorno da circulação espontânea	34
6. DISCUSSÃO	36
6.1 O modelo experimental e as características basais da população estudada	37
6.2. Os procedimentos de PCR-RCP	38
6.2.1 Técnica manual de compressão torácica externa	38
6.3. Medicações vasopressoras na RCP	39
6.4. Limitações do presente estudo	43
7. CONCLUSÕES	45
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXO	54

LISTA DE ABREVIATURAS

µg	Microgramas
ADR	Adrenalina
AESP	Atividade elétrica sem pulso
CEEA	Comissão de Ética na Experimentação Animal
cm	Centímetros
D	Direito (a)
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DP	Desvio padrão
FC	Frequência cardíaca
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FV	Fibrilação ventricular
Hb	Hemoglobina
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IB	Instituto de Biologia
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
kg	Quilogramas
mA	Miliampéres
mg	Miligramas
min	Minuto
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
NMCE	Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental
NOR	Noradrenalina
p	Valor de p; “p-value” ou valor significativo de probabilidade
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica

PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Parada cardiorrespiratória
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PEtCO₂	Pressão expiratória final de dióxido de carbono
PPCor	Pressão de perfusão coronariana
PVC	Pressão venosa central
PVCD	Pressão venosa central diastólica
PVCm	Pressão venosa central média
RCE	Retorno (ou restaruação) da circulação espontânea
RCP	Ressuscitação cardiopulmonar
SAV	Suporte avançado de vida
SBV	Suporte básico de vida
SpO₂	Saturação de oxigênio
SUS	Sistema único de saúde
T	Temperatura
TP	Terlipressina
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
V	Volts
VP	Vasopressina
ZEEP	PEEP em 0 (zero)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais dos animais (média±DP) no período controle antes da indução da PCR.....	30
Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 10° minuto de FV (média±DP), logo antes do início das manobras de RCP.....	31
Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 2° minuto de RCP (média±DP), logo antes da infusão dos fármacos.	31
Tabela 4 - Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 4° minuto de RCP (média±DP), 2 min após a infusão dos fármacos.	32
Tabela 5 - Comparação do número de choques (média±DP) necessários para a desfibrilação entre os grupos.	33
Tabela 6 - Análise descritiva e comparação do percentual de restauração da circulação espontânea entre os grupos.....	34
Tabela 7 - Características finais dos animais sobreviventes (média±DP) 30 min após o retorno da circulação espontânea.....	35

Figura 1 - Diagrama do protocolo experimental. 28

Figura 2 - Valor médio e desvio padrão da PPCor (mmHg) em cada momento e grupo. (#) $p < 0,0001$ (Placebo = TP < ADR = TP+ADR). 33

Figura 3 - Valor médio e desvio padrão da PPCor (mmHg) em cada momento entre os animais sobreviventes dos grupos ADR e TP+ADR. (# $p = 0,0004$; TP+ADR > ADR). 35

Fundamento: O papel de vasopressores não-adrenérgicos na ressuscitação cardiopulmonar (RCP) permanece controverso. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da terlipressina (TP) vs. adrenalina (ADR) em aumentar a pressão de perfusão coronariana (PPCor) e o retorno da circulação espontânea (RCE) na RCP em suínos. **Métodos:** Sob anestesia ketamina/tiopental, fibrilação ventricular foi induzida em 44 porcos fêmeas imaturos, permanecendo não-assistida por 10min, seguido de 2min de RCP-manual (100 compressões/10 ventilações/min com ar). Os animais foram então alocados em quatro grupos, recebendo: 1) ADR (45µg/kg); 2) salina-placebo (10mL); 3) TP (20µg/kg); 4) TP (20µg/kg) + ADR (45µg/kg). Desfibrilação foi realizada 2min após, observando-se os animais sobreviventes por um período de 30min. ECG, PA sistêmica, PAD e PEtCO₂ foram monitorados continuamente. **Resultados:** A TP não diferiu do placebo quanto aos efeitos na PPC, com baixas taxas de RCE em ambos os grupos (1/11 vs. 2/11; p=NS). A ADR aumentou a PPC de 13±12 para 54±15mmHg (p<0,0001), efeito similar à TP+ADR (de 21±10 para 45±13mmHg; p<0,0001), com altas taxas de RCE/sobreviventes em ambos os grupos (10/11 vs. 9/11, respectivamente). Entre os sobreviventes, maior PAM foi observada no grupo TP+ADR vs. ADR (105±19mmHg vs. 76±21mmHg; p=0,0157). **Conclusões:** ADR e TP+ADR foram efetivas para aumentar a PPC/RCE neste modelo experimental, mas a TP isolada não foi diferente do placebo. Contudo, nos animais sobreviventes do grupo TP+ADR observou-se uma maior estabilidade hemodinâmica após a RCE, sugerindo que a TP possa ser uma medicação útil no manuseio da hipotensão pós-RCP.

Palavras-chave: fibrilação ventricular, ressuscitação cardiopulmonar, adrenalina, terlipressina, pressão de perfusão coronariana.

Background: The role of non-adrenergic vasopressors during cardiopulmonary resuscitation (CPR) remains controversial. **Objective:** The aim of the study was to compare the efficacy of terlipressin (TP) vs. adrenaline (ADR) to increase coronary perfusion pressure (CPP) and the return of spontaneous circulation (ROSC) during CPR in pigs. **Methods:** Under ketamine/thiopental anesthesia, ventricular fibrillation was induced in 44 immature female pigs remaining non-assisted for 10min, followed by 2min of manual closed-chest CPR (100 thoracic compressions and 10 ventilation/min with air). The animals were then randomized into four groups, receiving: 1) ADR (45µg/kg); 2) saline-placebo (10mL); 3) TP (20µg/kg); 4) TP (20µg/kg) + ADR (45µg/kg). Defibrillation was attempted 2min later. Surviving animals were observed during 30min. EKG, systemic AP, RA pressure and PEtCO₂ were continuously recorded. **Results:** TP was not different from placebo regarding their effects on CPP, with low ROSC rates in both groups (1/11 vs. 2/11, respectively; p=NS). ADR increased CPP from 13±12 to 54±15mmHg (p<0.0001), similar to TP+ADR (from 21±10 to 45±13mmHg; p<0.0001), with high rates of ROSC/survival in both groups (10/11 vs. 9/11, respectively). Among surviving animals, a greater MAP was recorded in TP+ADR when compared with ADR (105±19mmHg vs. 76±21mmHg; p=0.0157). **Conclusions:** ADR and TP+ADR were highly effective to increase CPP and ROSC in this experimental CPR model, but TP alone was not different from placebo. Moreover, surviving animals in TP+ADR group showed greater hemodynamic stability after ROSC, suggesting that TP could be a potential useful drug for post-CPR hypotension/shock management.

Key words: ventricular fibrillation; cardiopulmonary resuscitation; adrenaline; terlipressin; coronary perfusion pressure.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, ocorrem cerca de 308.000 mortes provocadas por doenças do aparelho circulatório, das quais mais de 30% ocorrem na faixa etária abaixo de 60 anos (Departamento de Informática do SUS - DATASUS, 2007)¹, sendo que 71.997 são provocadas pelo infarto agudo do miocárdio (IAM), onde 40% ocorrem abaixo dos 65 anos, o que enfatiza a necessidade de estratégias mais eficientes a fim de aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes vítimas de ataques cardíacos.

O objetivo preliminar da ressuscitação cardiopulmonar (RCP) é restabelecer o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais até o retorno da circulação espontânea (RCE). Apesar da falta de evidências científicas concretas advindas de estudos em humanos, os vasopressores continuam sendo recomendados com o intuito de aumentar a perfusão cerebral e coronariana durante a parada cardiorrespiratória (PCR)^{2,3}.

As atuais diretrizes internacionais recomendam o uso de 1 mg de ADR a cada 3 a 5 minutos, ou 40 U de vasopressina (VP) em dose única caso não se obtenha a RCE após uma ou duas doses de adrenalina (ADR)^{2,3}.

A ADR, uma catecolamina natural com atividade adrenérgica α - e β -agonista, tem sido o agente simpatomimético indicado como de primeira escolha para o tratamento da PCR por mais de um século². Sua eficácia na RCP é atribuída primariamente ao seu efeito α -adrenérgico. A estimulação desses receptores causa vasoconstrição sistêmica e aumento das pressões de perfusão coronariana e cerebral. As ações β -adrenérgicas da ADR podem aumentar o fluxo sanguíneo coronariano e cerebral, mas, concomitantemente, aumentam o consumo de oxigênio pelo miocárdio, podendo resultar em isquemia miocárdica⁴.

A vasopressina foi introduzida mais recentemente no tratamento da PCR em humanos. Embora reconhecida como uma medicação potencialmente vasoconstritora coronariana, estudos experimentais têm demonstrado que a VP promove um aumento no fluxo sanguíneo miocárdico durante a RCP⁵⁻⁷.

Em um grande estudo multicêntrico realizado por Wenzel et al.⁸, os efeitos da VP foram similares aos efeitos da ADR no tratamento da fibrilação ventricular

(FV) e na atividade elétrica sem pulso (AESP), porém a VP foi superior no tratamento da assistolia. A VP seguida ou em conjunto com a ADR pode ser mais eficaz que a ADR isolada na FV refratária⁸.

Estudos laboratoriais em RCP revelaram que a VP esteve associada a um melhor fluxo sanguíneo para os órgãos vitais⁵, a uma melhor chance de ressuscitação^{9,10}, a uma melhor oxigenação cerebral¹¹ e a uma melhor *performance* cerebral pós-PCR¹².

Stadlbauer *et al.*¹³ avaliaram a evolução neurológica em suínos submetidos à PCR-RCP e que foram randomizados para receber: 1) uma combinação de VP e ADR; 2) somente ADR e 3) placebo. A combinação VP+ADR resultou numa maior sobrevivência em longo prazo e nenhum déficit neurológico¹³.

No entanto, mesmo experimentalmente, a combinação de vasopressores adrenérgicos e não adrenérgicos na RCP ainda é motivo de controvérsias. Assim, Prengel *et al.*⁷, em estudo com suínos, verificaram que a VP, com ou sem a ADR ou noradrenalina (NOR), resultou em perfusões miocárdica e cerebral mais elevadas do que somente com a ADR, não demonstrando, porém, nenhum benefício adicional ao se combinar a NOR com a ADR e a NOR com a VP no que diz respeito ao fluxos sanguíneos miocárdico e cerebral durante a RCP⁷.

A terlipressina (TP), um análogo sintético da VP, possui uma farmacodinâmica similar, porém com uma meia vida significativamente mais longa e uma relação de efeitos sobre os receptores V₁/V₂ cerca de duas vezes mais intensa que a VP¹⁴⁻¹⁵. As suas principais indicações de uso clínico atuais incluem o controle de hemorragia digestiva alta decorrente de varizes esofageanas¹⁶⁻¹⁹ e o manuseio da síndrome hepatorenal²⁰⁻²².

Recentemente, efeitos potencialmente benéficos da TP têm sido descritos em relatos de casos clínicos de adultos e crianças com choque séptico e PCR^{15, 23-26}.

Na RCP, Matok *et al.*¹⁵ relataram os efeitos da TP em sete pacientes pediátricos, com idades variando de dois meses a cinco anos, que apresentaram

PCR refratária à terapia convencional, concluindo que a TP associada à ADR durante a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) pode ter um efeito benéfico em crianças com PCR.

Também, Gil-Antón *et al.*²⁶ relataram os efeitos da TP em cinco pacientes pediátricos, de cinco a 12 anos de idade, que apresentaram PCR refratária após três doses de ADR. Quatro pacientes apresentaram resposta positiva à TP com RCE e, destes, dois apresentaram boa recuperação neurológica. Os autores concluíram que a TP pode contribuir para a RCE e a estabilidade hemodinâmica em crianças com PCR refratária.

No entanto, em extenso levantamento da literatura recente (até janeiro/2010), não foram encontrados estudos experimentais avaliando o papel da TP como vasopressor na RCP.

2. JUSTIFICATIVA



A experiência com o uso da TP na RCP é muito limitada, seja em pacientes pediátricos ou adultos. Os dados publicados de seu uso em crianças incluem apenas poucos relatos de casos, sugerindo que a TP pode ser útil como vasopressor nesta condição clínica. Em extensa revisão de literatura, o uso da TP, isolada ou em associação com a ADR, não havia sido ainda avaliado experimentalmente até a idealização (2007) e o início da presente investigação (2009), justificando sua realização.

3. OBJETIVOS



3.1 Primário

Avaliar a eficácia da terlipressina (TP) *versus* adrenalina (ADR), isoladas ou em combinação, em aumentar a pressão de perfusão coronariana (PPCor) e as taxas de retorno da circulação espontânea na RCP em suínos submetidos a uma parada cardíaca prolongada por fibrilação ventricular.

3.2 Secundário

Avaliar os efeitos da terlipressina (TP) *versus* adrenalina (ADR), isoladas ou em combinação, em variáveis hemodinâmicas nos animais sobreviventes em curto prazo.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental (NMCE) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), entre os meses de janeiro e dezembro de 2009.

4.2 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEAA-IB-Unicamp) sob No. 1276-1, em 28/05/2007.

4.3 População estudada

4.3.1 Animais

Foram utilizados suínos da linhagem *Large White*, procedentes de uma suinocultura da cidade de Holambra – SP. Todos os animais foram fêmeas, com 8 a 10 semanas de idade, e peso médio de 20 ± 1 kg.

Os animais foram entregues ao NMCE-FCM-Unicamp sempre na mesma semana agendada para os experimentos e mantidos no biotério da técnica cirúrgica, sendo um animal por jaula. Foram alimentados *ad libitum* com ração industrial Pocerva, tiveram acesso livre à água e não foram imobilizados até o dia do experimento.

4.3.2 Número de animais

Com base em estudos anteriores realizados neste laboratório, as taxas de sucesso com ADR na restauração da circulação espontânea, neste mesmo modelo experimental, em cães adultos, foi inferior a 20%²⁷. No entanto, o estudo-piloto para certificação e adequação do método proposto inicialmente no projeto

original da presente investigação mostrou que estes suínos jovens apresentavam uma resposta bem mais intensa à ADR quando comparados aos cães adultos previamente estudados²⁷, levando-nos a acrescentar um grupo placebo e a ampliar o número total de animais a serem incluídos na investigação. Assim, a população final foi constituída por 44 animais, sendo 11 em cada grupo, para se obter uma discriminação estatística mais adequada e suficiente para as conclusões finais.

4.4 O experimento

Por questões de ordem técnica, não foi possível uma aleatorização tradicional para a distribuição dos animais nos diferentes grupos. Foram realizados, em média, dois experimentos sequenciais em um único dia fixo da semana (quinta-feira pela manhã), e, considerando que uma vez reconstituída, a ampola de terlipressina liofilizada (1mg) necessitava obrigatoriamente ser utilizada dentro de 24 horas (cada ampola era suficiente para dois animais), optou-se pela inclusão alternada dos animais nos diferentes grupos obedecendo à seguinte ordem: **ADR vs Placebo** e **TP vs TP+ADR**. O investigador responsável pelas manobras de RCP e desfibrilação e toda a equipe que preparou o animal permaneceram cegos para cada medicação empregada nos dois pares de grupos.

4.4.1 Anestesia

Os animais foram pré-anestesiados com ketamina (10mg/kg peso IM) e colocados sobre a mesa cirúrgica na posição supina, num suporte de madeira com formato em “V”. Em seguida, foi puncionada uma veia superficial em região auricular e os animais foram anestesiados com tiopental sódico (25mg/kg peso IV), sendo intubados e colocados em ventilação mecânica. Pequenas doses adicionais de tiopental (3-5mg/kg de peso) foram utilizadas conforme a necessidade durante os procedimentos, para que os animais permanecessem arreativos e bem acomodados à ventilação mecânica.

4.4.2 Ventilação mecânica

Os animais foram ventilados de forma controlada a volume, sem PEEP (ZEEP), $FiO_2 = 0,21$ (ar ambiente) e o volume corrente foi ajustado para manter uma $PEtCO_2$ entre 36-44mmHg (média 40mmHg), com uma frequência respiratória de 10/min e volume corrente variável (15 a 20mL/kg) e pressão de platô inspiratória máxima de 30cmH₂O (Ventilador DX-3010 – Dixtal-Brasil).

4.4.3 Cateterizações vasculares

Após infiltração anestésica local com xylocaína à 2%, disseções vasculares foram realizadas em regiões femoral D e cervicais laterais D e E, para cateterização de artéria femoral e veias jugulares internas, respectivamente. Um cateter de polietileno rígido (5F) preenchido com solução salina heparinizada foi passado através da artéria femoral D até a aorta torácica, para registro da pressão arterial (PA) e coleta de amostras sanguíneas. Um cateter duplo-lumen (5F, 20cm), também preenchido com solução salina heparinizada foi passado através da veia jugular interna D até o átrio D para mensuração da pressão venosa central (PVC), coletas de amostras sanguíneas e infusão de fluídos e medicações. O posicionamento dos cateteres intravasculares foi orientado por curvas pressóricas características e suas posições finais confirmadas após abertura do torax *post-mortem*. Um eletrodo bi-polar de marca-passo (4F) foi passado pela veia jugular interna E e posicionado na cavidade ventricular D sob orientação eletrocardiográfica, para a indução de FV. Durante o experimento, infusão contínua de solução salina fisiológica, 10mL/kg/hora, foi mantida.

4.4.4 A parada cardiorrespiratória

A fibrilação ventricular foi induzida eletricamente com um choque de corrente alternada, de curta duração, 6V, 500mA, sempre sob plano anestésico adequado. Imediatamente após a indução da FV, o animal foi desconectado do ventilador mecânico, permanecendo em PCR não-assistida por 10 minutos.

4.4.5 As manobras básicas de ressuscitação cardiopulmonar

Ao final do 10º min de FV não-assistida, o animal, mantido em posição supina, foi reconectado ao ventilador mecânico empregando-se os mesmos parâmetros utilizados no período controle, sendo iniciadas as manobras de RCP que consistiram de 100 compressões torácicas manuais externas/min, de forma contínua, sem alternância com as ventilações, e com força suficiente para gerar picos de pressão arterial sistólica entre 60 e 100mmHg.

4.4.6 As medicações vasopressoras

Ao final do 2º min de RCP, foram administradas, em bolo, por via venosa central, as seguintes medicações: 1) **ADR*** (45µg/kg; *disponível comercialmente em ampolas de 1mg/1mL); 2) **Placebo** (PL – 10mL de solução salina fisiológica); 3) **TP**** (20µg/kg; **Glypressin®, Laboratórios Ferring Ltda, Brasil); 4) **TP** (20µg/kg) + **ADR** (45µg/kg), mantendo-se o suporte básico de vida (compressões torácicas + ventilações) por mais 2min. Todas as medicações foram diluídas em solução salina fisiológica (10mL), em seringas idênticas, permanecendo cegas para a equipe de reanimação.

4.4.7 A desfibrilação ventricular

Ao final do 4º minuto de RCP (2min após a administração das medicações) foram iniciadas as tentativas de desfibrilação ventricular externa, com choques de 200J (desfibrilador bifásico- Cardiomax-INSTRAMED-Brasil), até o retorno da circulação espontânea (RCE), obtenção de um ritmo não-fibrilatório ou dois minutos totais de tentativas. Os animais que apresentaram RCE foram mantidos sob observação por um tempo adicional de 30min contados a partir do início da RCP, sempre sob plano anestésico adequado. Durante este período, choques adicionais de 200J foram aplicados nos animais que refribrilaram após RCE efetiva, mas medicações adicionais não foram administradas, à exceção de solução salina fisiológica em infusão contínua (10mL/kg/hora).

4.4.8 Definição de PPCor, RCE e sobreviventes

A pressão de perfusão coronariana (PPCor) foi calculada da seguinte forma: a) durante os batimentos cardíacos espontâneos: $PPCor = PAM - PVC$ média; b) durante as compressões torácicas: $PPCor = PAD$ (descompressão) – $PVCD$ (descompressão). Foi considerada RCE positiva (+) a volta dos batimentos cardíacos espontâneos após desfibrilação, com PA sistólica ≥ 60 mmHg por tempo ≥ 5 min. Foram considerados sobreviventes os animais que permaneceram com batimentos cardíacos espontâneos até o 30º min pós-RCP, com PA sistólica ≥ 60 mmHg.

4.4.9 Registros fisiológicos cardiocirculatórios e respiratórios

Foram mantidos registros contínuos do eletrocardiograma, da PA sistêmica, da PVC (DX-2020, Dixtal-Brasil) e da pressão parcial de CO₂ expirado (PEtCO₂; CO₂SMO plus, Dixtal-Brasil) durante o experimento. Os transdutores eletrônicos foram afixados na borda lateral do suporte em “V”, sendo este o nível estabelecido como referência “zero” para a mensuração das pressões intravasculares (correspondente aproximadamente à linha axilar posterior dos animais).

4.4.10 Sacrifício dos animais

Os animais sobreviventes foram sacrificados com injeção em bolo de solução de KCl 19,1%, após uma dose adicional de tiopental (25mg/kg de peso).

Um diagrama do protocolo do experimento pode ser apreciado na figura abaixo.

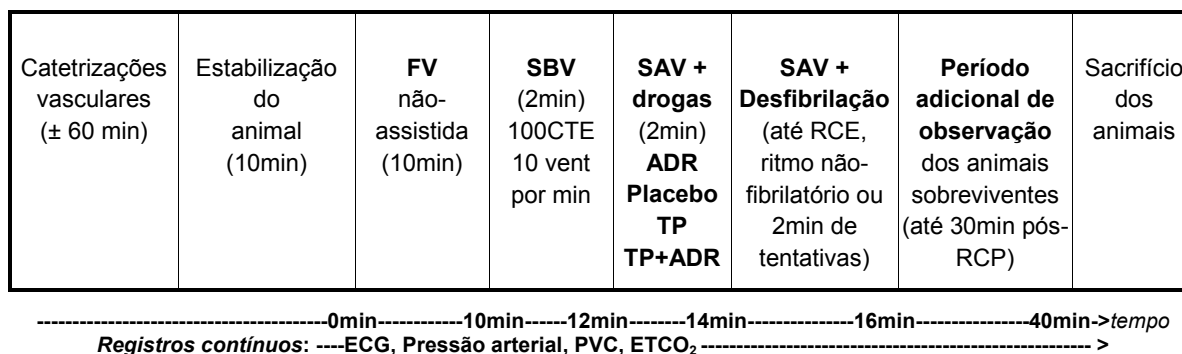


Figura 1 - Diagrama do protocolo experimental.

4.5 Análise estatística

Foram utilizados os programas computacionais: *Microcal Origin*, versão 5.0, *Microcal Software Inc*, 1991-1997, *Northampton*, MA, USA e *SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.2. *SAS Institute Inc*, 2002-2008, *Cary*, NC, USA.

Para comparação dos parâmetros avaliados no momento basal entre os grupos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis ou análise de variância (ANOVA). Para comparação dos parâmetros medidos entre grupos e tempos foi utilizada ANOVA para medidas repetidas, com transformação em postos, seguida de comparações múltiplas pelo teste de Tukey para localização das diferenças entre grupos e o teste de perfil por contrastes para localização das diferenças entre tempos. Para verificar diferença entre proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado.

Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS

5.1 Características basais dos animais

As variáveis peso, PEtCO_2 , Hb, SpO_2 , T, FC, PAS, PAD, PAM, PVCm e PPCor mensuradas no período controle mostram que os grupos foram comparáveis entre si, sem diferenças estatisticamente significativas em nenhuma variável. Esses dados são apresentados na **tabela1**.

Tabela 1 - Características basais dos animais (média±DP) no período controle antes da indução da PCR.

	Grupos				
	ADR	Placebo	TP	TP+ADR	*P-valor
Variáveis					
Peso (kg)	20,6 (1,1)	19,9 (0,7)	20,7 (1,7)	20,7 (1,0)	0,2632
PEtCO ₂ (mmHg)	39,4 (3,0)	42,0 (3,8)	40,8 (4,9)	41,2 (3,7)	0,4923
Hb (g%)	10,7 (0,9)	10,5 (0,8)	11 (0,9)	10,6 (1,3)	0,6489
SpO ₂ (%)	94,7 (3,3)	94,0 (2,9)	94,8 (3,1)	94,3 (3,7)	0,8864
T (°C)	39,0 (0,7)	39,0 (0,5)	39,3 (0,6)	39,6 (0,4)	0,2085
FC (bpm)	132,4 (22,1)	135,0 (19,6)	141,1 (28,2)	138,4 (16,4)	0,8788
PAS (mmHg)	114,9 (18,8)	114,3 (24,0)	108,6 (23,0)	109,6 (23,3)	0,9428
PAD (mmHg)	86,4 (18,2)	87,0 (18,3)	83,3 (20,0)	84,1 (19,3)	0,9925
PAM (mmHg)	99,6 (18,1)	99,4 (17,6)	93,6 (22,1)	97,2 (20,9)	0,9351
PVCm (mmHg)	9,0 (1,9)	7,8 (2,3)	8,2 (2,0)	8,3 (2,0)	0,3963
PPCor (mmHg)	90,8 (18,9)	91,5 (17,5)	85,5 (23,2)	88,9 (21,0)	0,9403

*(Kruskal-Wallis). FC = frequência cardíaca; Hb = hemoglobina sanguínea; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; PAS = pressão arterial sistólica; PEtCO_2 = pressão parcial de CO_2 ao final da expiração; PPCor = pressão de perfusão coronariana; PVCm = pressão venosa central média; SpO_2 = saturação periférica (lingual) de oxigênio; T = temperatura retal.

5.2 Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 10º minuto de FV (PCR)

Após o início da FV, a PAM caiu exponencialmente, acompanhada do aumento da PVCm, de forma que, ao final do 10º min de FV, estas pressões

encontravam-se equilibradas em torno de 13mmHg, resultando numa PPCor nula (**tabela 2**). Neste período, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 10º minuto de FV (média±DP), logo antes do início das manobras de RCP.

Grupos					
	ADR	Placebo	TP	TP+ADR	<i>*P-valor</i>
Variáveis					
PAM (mmHg)	13,5 (1,6)	12,9 (1,6)	13,4 (1,2)	13,0 (1,5)	0,5917
PVCm (mmHg)	13,5 (1,6)	12,9 (1,6)	13,4 (1,2)	13,0 (1,5)	0,6027

*(teste de Tukey). PAM = pressão arterial média; PVCm = pressão venosa central média.

5.3 Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 2º minuto de RCP (logo antes da infusão dos fármacos)

Na **tabela 3** encontram-se representados os valores das pressões intravasculares (PAD, PVCd, e PPCor) obtidos ao final do 2ºmin de RCP, logo antes da infusão dos fármacos. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Tabela 3 - Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 2º minuto de RCP (média±DP), logo antes da infusão dos fármacos.

Grupos					
	ADR	Placebo	TP	TP + ADR	*P-valor
Variáveis					
PAD (mmHg)	22,9 (11,9)	30,0 (13,1)	30,0 (15,8)	30,2 (10,5)	0,4628
PVCd (mmHg)	10,1 (2,3)	8,4 (1,5)	9,8 (2,2)	8,9 (1,6)	0,0616
PPCor (mmHg)	13,0 (11,6)	21,5 (13,3)	20,2 (15,5)	21,3 (10,3)	0,2895

*(teste de Tukey), **(ANOVA). PAD = pressão arterial diastólica; PPCor = pressão de perfusão coronariana; PVCd = pressão venosa central diastólica (durante a descompressão torácica).

5.4 Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 4º minuto de RCP, 2 min após a infusão dos fármacos.

As pressões intravasculares mensuradas ao final do 4º min de RCP (2 min após a infusão dos fármacos) encontram-se na **tabela 4**. Nota-se uma elevação estatisticamente significativa da PAD e da PPCor nos grupos ADR e ADR+TP. A PAD apresentou diferença significativa comparando os grupos placebo e ADR; placebo e ADR+TP; ADR e TP; TP e ADR+TP (Turkey, $p < 0,0001$). A PVCd não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tukey, $p = 0,0616$). A PPCor apresentou aumento estatisticamente significativo comparando os grupos placebo e ADR, placebo e ADR+TP, ADR e TP e TP e ADR+TP (Turkey, $p < 0,0001$), sendo que o grupo ADR apresentou a maior PPCor média (**figura 2**).

Tabela 4 - Parâmetros hemodinâmicos mensurados ao final do 4º minuto de RCP (média±DP), 2 min após a infusão dos fármacos.

Mediana (25 ^o , 75 ^o e 95 ^o percentil) após a infusão dos fármacos.					
Grupos					
	ADR	Placebo	TP	TP + ADR	*P-valor
Variáveis					
PAD (mmHg)	66,7 (15,7)	22,1 (12,6)	17,5 (9,9)	55,3 (13,8)	<0,0001
PVCd (mmHg)	12,5 (2,1)	10,5 (1,7)	10,5 (1,7)	10,7 (3,1)	0,0616
PPCor (mmHg)	54,2 (14,9)	7,0 (10,5)	7,0 (10,5)	44,5 (13,1)	<0,0001

*(teste de Tukey). PAD = pressão arterial diastólica; PPCor = pressão de perfusão coronariana; PVCd = pressão venosa central diastólica (durante a descompressão torácica).

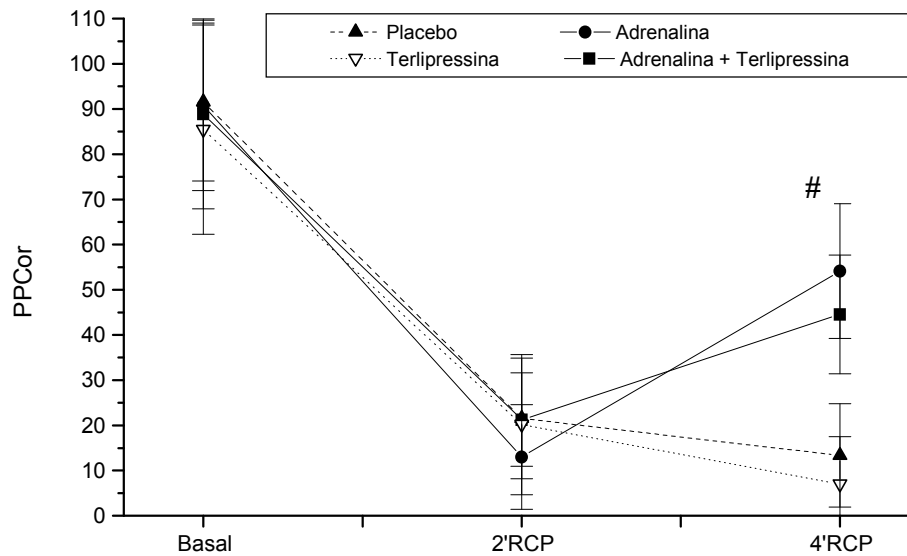


Figura 2 - Valor médio e desvio padrão da PPCor (mmHg) em cada momento e grupo. (#) $p < 0,0001$ (Placebo = TP < ADR = TP+ADR).

5.5 Número de choques aplicados

Com relação ao número de choques aplicados nos animais, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, embora tenha havido uma tendência uma maior necessidade do número de tentativas para a desfibrilação elétrica efetiva no grupo ADR (**Tabela 5**; $p = 0,368$).

Tabela 5 - Comparação do número de choques (média±DP) necessários para a desfibrilação entre os grupos.

Grupos					
	ADR	Placebo	TP	TP + ADR	*P-valor
Média	3,1 (2,6)	1,5 (0,8)	1,8 (1,8)	1,6 (1,2)	0,3688

5.6 Restauração da circulação espontânea e animais sobreviventes

Na **tabela 6** encontram-se descritas as taxas de RCE em cada grupo, que foram de: 9/11 (82%) no grupo ADR; 2/11 (18%) no grupo placebo; 1/11 (9%) no grupo TP e 9/11 (82%) no grupo TP+ADR (Placebo = TP < ADR = TP+ADR; $p < 0,0001$ – Qui-quadrado). Todos os animais que apresentaram RCE sobreviveram até o final do experimento.

Tabela 6 - Análise descritiva e comparação do percentual de restauração da circulação espontânea entre os grupos.

RCE n; % no total e % no grupo	Grupos				
	ADR	Placebo	TP	TP + ADR	Total
Não	2	9	10	2	23
	4,5	20,4	22,7	4,5	52,3
	18,2	81,8	90,9	18,2	
Sim	9	2	1	9	21
	20,4	4,5	2,3	20,4	47,7
	81,8	18,2	9,09	81,8	
Total	11	11	11	11	44
	25,0	25,0	25,0	25,0	100,0

p-valor < 0,0001 (Qui-quadrado)

ADR = adrenalina; TP = terlipressina;
RCE = restauração da circulação espontânea.

5.7 Comparação entre os animais sobreviventes dos grupos ADR e TP+ADR (média±DP) 30 min após o retorno da circulação espontânea.

As variáveis FC, PAS, PAD, PAM e PPcor mensuradas nos animais sobreviventes 30 min após o retorno da circulação espontânea encontram-se na **tabela 7**. Nota-se que as variáveis FC e PAS não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. O grupo TP+ADR comparado ao

grupo ADR apresentou maior PAD (Tukey; $p = 0,0279$), maior PAM (Tukey; $p = 0,0157$) e maior PPCor (Tukey, $p = 0,0126$) (**Figura 3**).

Tabela 7 - Características finais dos animais sobreviventes (média±DP) 30 min após o retorno da circulação espontânea.

Grupos			
	ADR	TP + ADR	**P-valor
Variáveis			
FC (bpm)	198,8 (27,1)	187,6 (36,2)	0,4401
PAS (mmHg)	98,8 (24,6)	121,7 (24,9)	0,0702
PAD (mmHg)	63,0 (21,4)	92,1 (24,7)	0,0279
PAM (mmHg)	76,2 (20,8)	105,3 (19,0)	0,0157
PPCor (mmHg)	65,8(21,6)	95,8 (19,6)	0,0126

** (ANOVA). FC = frequência cardíaca; PAD = pressão arterial sistêmica diastólica; PAM = pressão arterial média; PAS = pressão arterial sistólica; PPCor = pressão de perfusão coronariana.

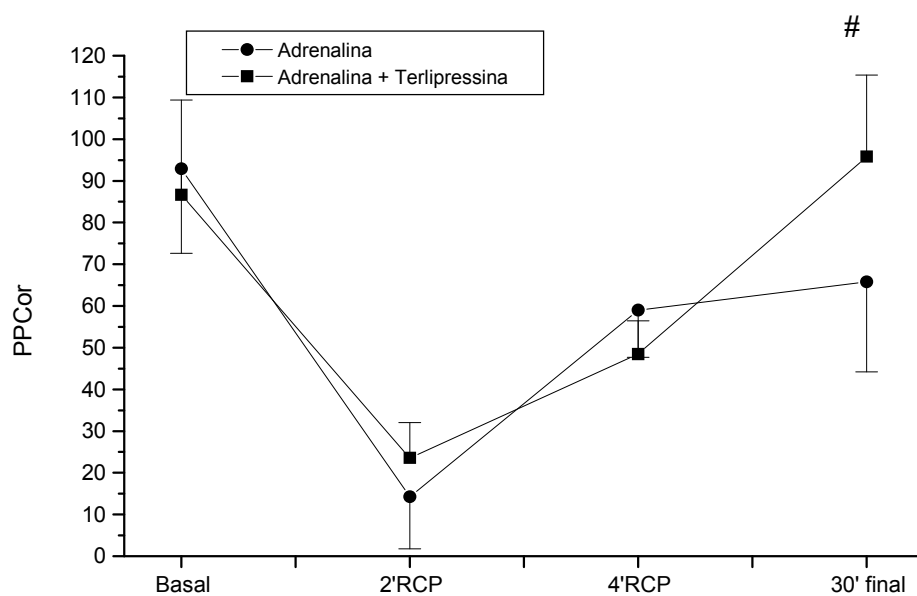


Figura 3 - Valor médio e desvio padrão da PPCor (mmHg) em cada momento entre os animais sobreviventes dos grupos ADR e TP+ADR. (# $p = 0,0004$; TP+ADR > ADR).

6. DISCUSSÃO



6.1 O modelo experimental e as características basais da população estudada

No presente estudo utilizou-se um modelo suíno de FV prolongada e não assistida (10min), tendo como objetivo primário avaliar os efeitos de fármacos isolados ou combinados sobre a PPCor, já que sua elevação acima de 20-30mmHg é considerada como crítica para que ocorra a RCE durante a RCP com o tórax fechado em modelos experimentais e em seres humanos²⁷⁻²⁹.

Os animais foram padronizados quanto à idade e peso, sendo todos imaturos sexualmente, simulando uma situação de PCR-RCP em faixa etária pediátrica. Com relação ao sexo, devido a questões facilitadoras para o fornecedor, foram utilizados apenas animais do sexo feminino. Isto pode ser um motivo de viés na interpretação e generalização dos resultados aqui obtidos, mas outros autores já relataram estudo utilizando animais de um único sexo na investigação experimental de PCR-RCP³⁰.

Por questões de ordem técnica, não foi possível uma aleatorização tradicional para a distribuição dos animais nos diferentes grupos. Como foram realizados dois experimentos sequenciais em um único dia fixo da semana, e considerando que uma vez reconstituída, a ampola de terlipressina liofilizada (1mg) obrigatoriamente necessitava ser utilizada dentro de 24 horas (cada ampola era suficiente para dois animais), optou-se pela inclusão alternada dos animais nos diferentes grupos obedecendo à seguinte ordem: ADR vs Placebo e TP vs TP+ADR. Ressalta-se que o investigador responsável pela RCP e desfibrilação, além de toda a equipe de reanimação, permaneceu cego para cada medicação empregada nos dois pares de grupos.

A análise das características basais dos animais demonstra que os diferentes grupos foram homogêneos e comparáveis em relação ao peso, hemoglobina, PEtCO₂, temperatura e parâmetros hemodinâmicos (FC, PAS, PAD, PAM, PVCm e PPCor) antes da indução da fibrilação ventricular.

6.2 Os procedimentos de PCR-RCP

Também, os mesmos grupos de animais comportaram-se de forma homogênea aos 10 min de PCR (PAM, PVCm) antes da injeção das medicações e aos 2min de RCP (PAD, PVCd e PPCor), sem diferenças estatisticamente significativas entre eles.

O modelo experimental utilizado, no qual o tempo de PCR não assistida foi longo (10min), teve por objetivo limitar a eficácia das manobras básicas isoladas de RCP para elevar a PPCor acima de 20mmHg, níveis estes considerados como minimamente necessários para a RCE²⁷⁻²⁹. Assim, no 4º min de RCP (pós-medicação), o grupo placebo mostrou uma PPCor média de $13,4 \pm 11,4$ mmHg, com uma taxa de 18% de RCE (apenas 2/11 animais puderam ser ressuscitados). Os animais não ressuscitados apresentaram valores baixos da PPCor, sem aumento expressivo desta do 2º min para o 4º min de RCP (pós-medicação), não resultando em RCE. Estes resultados altamente negativos obtidos no grupo placebo validam o presente modelo para estudos comparativos de fármacos vasopressores sobre a PPCor e a RCE durante as manobras de RCP com o tórax fechado.

6.2.1 Técnica manual de compressão torácica externa

Os dados obtidos demonstraram que as manobras manuais de RCP foram eficazes para gerar picos de PAS de acima de 60mmHg (com média de aproximadamente 80mmHg), porém com uma grande variabilidade entre os animais dos diversos grupos. Sabe-se da dificuldade em padronizar a força aplicada quando se usa a RCP manual comparada à RCP mecânica³¹. No entanto, a primeira técnica é a mais usada clinicamente e não há evidências científicas de que a segunda seja superior à primeira em relação às taxas de RCE³¹.

Com relação a certas características mecânicas da caixa torácica de diferentes espécies de animais utilizadas em investigações de RCP, um estudo

recente demonstrou que esta, em suínos, comporta-se de forma similar ao tórax humano durante as manobras de RCP no que diz respeito à elasticidade/rigidez da mesma³².

A PPCor, que é o principal fator determinante da RCE²⁷⁻²⁹, permaneceu entre 13 e 21mmHg ao final do 2ºmin de manobras básicas de RCP, valores estes próximos ou abaixo daquele tido como limite inferior necessário para a RCE, não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos ($p = 0,2895$).

6.3 Medicções vasopressoras na RCP

As novas diretrizes do suporte avançado de vida em cardiologia da AHA-2010^{2,3} recomendam, nos casos de FV, o uso da ADR se as duas desfibrilações iniciais falharam, de modo similar ao que se orientava em 2005³³. O uso de vasopressores provavelmente traz efeitos benéficos na RCP secundários à melhora dos fluxos coronariano e cerebral^{2,3}. A ADR aumenta a PPCor por meio de vasoconstrição arteriolar seletiva estimulando os receptores alfa-periféricos, mantendo o tônus vascular e prevenindo o colapso arteriolar³⁴.

A partir dos anos 1990, a possibilidade do uso de vasopressores não adrenérgicos (angiotensina II, vasopressina, endotelina-1) na RCP despertou o interesse de vários pesquisadores em todo o mundo. Dentre eles, a VP, considerada um dos mais potentes vasopressores conhecidos, foi a mais estudada nas últimas duas décadas, tendo-se demonstrado, em estudos experimentais, ser um agente benéfico na RCP^{7,8,13,27,35,36}. O efeito pressor da VP durante as manobras de RCP se dá pela estimulação dos receptores V_1 , causando uma intensa vasoconstrição periférica em níveis cutâneo, muscular esquelético, intestinal e gorduroso, com efeitos menos expressivos nos vasos coronarianos e renais, além de uma vasodilatação cerebral³⁷. As diretrizes da AHA-ILCOR^{2,3} recomendam a VP, para vítimas adultas, como alternativa à ADR ou combinada à mesma em casos de PCR refratária.

Estudos recentes não encorajam o uso da VP como agente único na PCR. Na revisão sistemática e meta-análise realizada por Aung *et al.*³⁸, os resultados demonstraram que não há vantagem do uso da VP sobre a ADR e que a VP não deveria ser recomendada em protocolos de RCP³⁸. Por outro lado, estudos experimentais têm demonstrado o contrário^{6,7,8,11,12,27,35,36}.

Em estudo experimental recente, Stroumpoulis *et al.*³⁵ avaliaram o efeito da ADR e da ADR+VP em suínos. A fibrilação ventricular foi induzida nos animais e estes permaneceram em PCR sem assistência por 8min. Após decorrido esse tempo, foram administradas as drogas, seguido de 2min de RCP básica e desfibrilação. Os resultados mostraram que a combinação de ADR+VP foi estatisticamente mais eficaz que a ADR isolada em aumentar a PAD e a PPCor durante a RCP, resultando, consequentemente, em maiores taxas de RCE (91% versus 36%)³⁵. Biondi-Zoccai *et al.*³⁶, em uma meta-análise que incluiu 33 estudos experimentais, demonstrou que a VP foi superior ao placebo e à ADR isolada na PCR por FV.

A TP, um análogo sintético da VP, uma pró-droga que, ao final, irá liberar na circulação sanguínea a lisina-vasopressina, possui uma meia-vida significativamente mais longa e uma relação de efeitos sobre os receptores V₁/V₂ cerca de duas vezes mais intensa que a VP^{14,15}. A meia vida da TP é de cerca de 6h e, portanto, bem superior à da VP (estimada em 6 min). Dessa forma, a TP possui um tempo de ação mais longo (2-10h) comparado à VP (30-60min)^{37,39,40}, necessitando, porém, de cerca de 10-20min para atingir o efeito máximo na pressão arterial sistêmica após sua injeção parenteral⁴¹.

Tendo em vista as controvérsias relacionadas ao uso da VP na RCP, a TP poderia ser uma medicação alternativa à VP para uso na PCR. No entanto, em tese, devido às suas características farmacológicas peculiares (pico de ação tardio, meia-vida longa e duração de ação prolongada)^{37,39,40}, ela seria pouco interessante para uso durante as manobras iniciais de RCP, mas talvez pudesse ser uma medicação interessante para o suporte hemodinâmico pós-PCR. No entanto, apenas dois relatos de casos sobre seu uso em seres humanos^{15,26} e

somente um estudo experimental avaliando sua eficácia na PCR-RCP⁴² são encontrados na literatura.

Em dois relatos de casos recentes, o uso da TP associada à ADR foi avaliado em pacientes pediátricos e, em ambos os estudos, os resultados sugerem que a TP associada à ADR pode ter efeitos benéficos na PCR por FV em pacientes dessa faixa etária^{15,26}.

Matok *et al.*¹⁵ relataram sete casos de pacientes pediátricos, com idade variando de dois meses a cinco anos, que sofreram PCR na unidade de terapia intensiva pediátrica. As crianças foram tratadas com ADR dose-padrão (10µg/kg) ou ADR alta-dose (100µg/kg), repetidas a cada 3-5min. Possíveis causas reversíveis como hipoxemia, hipocalemia e hipercalemia foram tratadas de maneira convencional. A TP (15-20µg/kg) foi infundida em bolo nas crianças onde pelo menos duas doses de ADR falharam. A RCE foi obtida em 6/8 dos episódios de PCR. Um paciente morreu 12h após a RCE e quatro pacientes sobreviveram sem seqüela neurológica. Os autores concluíram que a combinação da ADR+TP pode resultar em efeitos benéficos nas vítimas pediátricas de PCR¹⁵.

Gil-Antón *et al.*²⁶ também relataram os efeitos da TP em cinco pacientes com idade variando de cinco meses a 12 anos, vítimas de PCR refratária na unidade de terapia intensiva pediátrica. Até duas doses de TP (10-20µg/kg) em bolo foram infundidas após falha do suporte avançado de vida e três doses de ADR (10µg/kg na primeira dose e 100µg/kg nas demais) na obtenção da RCE. RCE sustentada foi obtida em quatro casos, sendo que dois deles foram declarados mortos de seis a 12h depois e os dois remanescentes evoluíram sem seqüelas neurológicas. Os autores concluíram que a TP associada à ADR pode contribuir para a RCE em crianças vítimas de PCR refratária intra-hospitalar²⁶.

Recentemente, López-Herce *et al.*⁴² compararam a eficácia da TP versus ADR num modelo experimental pediátrico de PCR por asfixia. Setenta e um porcos foram submetidos à PCR asfíxica, permanecendo sem assistência por 10 min, sendo então reanimados por meio de compressão torácica externa (100/min) e ventilação (FR = 20/min e O₂ à 100%) por 3min. Destes, 11/71 animais

apresentaram RCE apenas com a aplicação do SBV. Os demais (60/71) foram randomizados em quatro grupos: ADR (10µg/kg); TP (20µg/kg); TP (20µg/kg) + ADR (10µg/kg) e ADR alta dose (10µg/kg dose inicial e 100µg/kg segunda dose). Dos 60 animais randomizados, 15 apresentaram RCE (ADR 3/15; TP 1/15; TP+ADR 7/15 e ADR alta dose 4/15). Os autores concluíram que neste modelo experimental de PCR infantil por asfixia houve uma tendência a melhores resultados com a combinação TP+ADR quando comparada à ADR ou TP isoladas, porém sem diferença estatisticamente significativa⁴².

Em relação à pressão de perfusão coronariana, no presente estudo não foram observados efeitos significativos da TP na PPCor média após sua injeção intravenosa em bolo, não diferindo do grupo placebo, e mostrando-se estatisticamente inferior quando comparada aos grupos ADR e ADR+TP ($p < 0,0001$). Consequentemente, uma baixa taxa de RCE foi observada no grupo TP (9% - 1/11 animais), não diferindo estatisticamente do grupo placebo.

Ressalta-se que na presente investigação, em que utilizamos suínos imaturos, a ADR foi altamente eficaz em aumentar a PPCor e as taxas de RCE nos animais, contrariamente ao que havíamos observado em experimento prévio utilizando o mesmo modelo de PCR-RCP em cães mestiços adultos²⁷, em que a ADR, mesmo em doses mais elevadas (200µg/kg de peso), mostrou-se igual ao placebo, não aumentando a PPCor e nem as taxas de RCE. Isto possivelmente deve estar relacionado à diferença entre espécies e ao fato de que, com o envelhecimento, ocorre uma diminuição do número e responsividade dos receptores alfa-adrenérgicos periféricos^{43,44}.

Ainda, na presente investigação, quando a TP foi associada à ADR, pôde-se observar aumento significativo da PPCor e altas taxas de RCE (82%; 9/11 animais), resultados estatisticamente superiores aos observados nos grupos placebo e TP isolada, mas similares aos obtidos no grupo ADR. No entanto, nos 30 min após a RCE, nos animais que sobreviveram, uma maior PPCor média ($95,8 \pm 19,6$ mmHg) e uma maior PAM ($105,3 \pm 19,0$ mmHg) foram observadas no grupo TP+ADR comparado ao grupo ADR (PPCor = $76,2 \pm 20,8$ mmHg) ($p =$

0,0004 e $p = 0,0126$; respectivamente). Tais achados podem ser atribuídos às características farmacológicas distintas de cada agente vasopressor isoladamente. Assim, os potentes e rápidos efeitos alfa-adrenérgicos da ADR seriam os responsáveis pelo aumento da PPCor^{34,35}, e seus efeitos beta-adrenérgicos, como esperado, teriam sido a causa da intensa taquicardia e arritmias observadas pós-RCE^{3,46,47}. Por outro lado, os dados hemodinâmicos observados no 30ºmin pós-RCE no grupo TP+ADR sugerem que a TP seja, de fato, uma pró-droga^{37,39,40}, ou seja, seu pico de efeito é relativamente tardio, porém com meia-vida longa e ação prolongada. Dessa forma, apesar de não ter sido útil isoladamente na RCP inicial, a TP associada à ADR manteve os animais sobreviventes mais estáveis hemodinamicamente que naqueles tratados somente com ADR. Tais achados são compatíveis com relatos da literatura que mostram que a associação de VP + catecolaminas é mais eficaz em elevar a PA que seus usos isolados, fato bem demonstrado em casos de choque vasodilatatório⁴⁸⁻⁵⁰.

No presente estudo, em que foram utilizados suínos imaturos, simulando uma condição de PCR em faixa etária pediátrica, os efeitos na PPCor e nas taxas de RCE não foram diferentes com o uso da ADR isolada ou em combinação com a TP, mas deixou claro que a TP isoladamente não parece ser útil como medicação vasopressora primária na RCP, uma vez que seus efeitos não foram diferentes daqueles observados no grupo placebo. Por outro lado, os achados hemodinâmicos observados nos animais sobreviventes 30min depois da RCE sugerem que a combinação das medicações (ADR+TP) talvez possa ser útil para a manutenção de uma maior estabilidade hemodinâmica pós-RCP.

6.4 Limitações do presente estudo

Diversas limitações são reconhecidas no presente estudo, entre as quais, algumas são destacadas a seguir.

- 1) O estudo foi conduzido em suínos saudáveis, imaturos, e de apenas um sexo, o que limita a extrapolação dos resultados para

vítimas humanas de PCR, sejam pediátricos ou adultos, que, em geral, também apresentam sérias co-morbidades (insuficiência respiratória, sepse, doenças cardíacas etc).

- 2) Por questões de ordem técnica, não foi possível uma aleatorização tradicional na distribuição dos animais entre os diferentes grupos.
- 3) Também não foi possível uma perfeita padronização das manobras de RCP, que foram realizadas de modo manual, e, portanto, sujeita a variações de força aplicada ao tórax, relação tempo de compressão-descompressão, frequência das compressões etc, embora tenham sido sempre aplicadas pelo mesmo investigador.
- 4) Sabe-se que indivíduos jovens possuem um maior número de receptores adrenérgicos quando comparados a indivíduos mais idosos^{43,44}, assim como há grandes diferenças entre espécies⁴³, o que talvez em parte explique a ótima resposta obtida com a ADR em elevar a PPCor e as taxas de RCE no presente estudo.
- 5) Também, há receptores vasopressinérgicos diferentes em suínos (lisina vasopressina) e humanos (arginina vasopressina)⁵¹.

7. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir-que:

- 1) A ADR isoladamente, na dose de 45µg/kg de peso, mostrou-se altamente eficaz em aumentar a PPCor e as taxas de RCE em suínos imaturos saudáveis em PCR prolongada por FV induzida eletricamente.
- 2) A TP isoladamente, na dose de 20µg/kg de peso, não se mostrou eficaz em aumentar a PPCor e as taxas de RCE em suínos imaturos saudáveis em PCR prolongada por FV induzida eletricamente, não diferindo do placebo.
- 3) O uso combinado de TP (20µg/kg de peso) e ADR (45µg/kg de peso) mostrou-se tão eficaz quanto à ADR (45µg/kg de peso) isoladamente em aumentar a PPCor e as taxas de RCE em suínos imaturos saudáveis em PCR prolongada por FV induzida eletricamente, não parecendo ter acrescentado benefícios imediatos ao uso isolado da última.
- 4) A maior estabilidade hemodinâmica observada nos animais sobreviventes do grupo TP+ADR comparado aos do grupo ADR 30min pós-RCE sugerem que a combinação das medicações (TP+ADR) talvez possa ser útil no manuseio da hipotensão/choque, frequentemente observados no período pós-RCE.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, DATASUS, 2007. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def>. (acessado 2010).
2. Neumar RW, Otto CW, Link MS, *et al*. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 112 (18 Suppl 3):S729-67.
3. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2010. Part 8. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81(Suppl):e93-174.
4. Little CM, Marietta MH, Peng K, Heard, K, Fragoso M, Severyn FA, *et al*. Vasopressin alone or with epinephrine may be superior to epinephrine in a clinically relevant porcine model of pulseless electrical activity cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2006; 24:810-14.
5. Lindner KH, Brinkmann A, Pfenninger EG, Lurie KG, Goertz A, Lindner IM. Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 1993; 77:427- 35.
6. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995; 91:215-21.
7. Prengel AW, Linstead U, Zenz M, Wenzel V. Effects of combined administration of vasopressin, epinephrine, and norepinephrine during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 2005; 33:2587-91.
8. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH, for the European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study Group: A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004, 350:105-13.

9. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Miller EA, Voelckel WG, Lingnau W. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999; 99:1379-84.
10. Wenzel V, Lindner KH, Prengel AW, Maier C, Voelckel W, Lurie KG, *et al.* Vasopressin improves vital organ blood flow after prolonged cardiac arrest with post-countershock pulseless activity in pigs. *Crit Care Med* 1999; 27:486-92.
11. Prengel AW, Lindner KH, Keller A. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation with epinephrine and vasopressin in pigs. *Stroke* 1996; 27:1241-8.
12. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Voelckel WG, Schocke MF, Hund W, *et al.* Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:527-33.
13. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Wenzel V, Krismer AC, Voelckel WG, Schocke MF, *et al.* Survival with full neurologic recovery after prolonged cardiopulmonary resuscitation with a combination of vasopressin and epinephrine in pigs. *Anesth Analg* 2003; 96:1743-9.
14. Ouattara A, Landi M, Manach YL, Lecomte P, Leguen M, Boccara G, *et al.* Comparative cardiac effects of terlipressin, vasopressin, and norepinephrine on an isolated perfused rabbit heart. *Anesthesiology* 2005; 102:85-92.
15. Matok I, Vardi A, Augarten A, Efrati O, Leibovitch L, Rubinshtein M, *et al.* Beneficial effects of terlipressin in prolonged pediatric cardiopulmonary resuscitation: A case series. *Crit Care Med* 2007; 35:1161-4.
16. Badruddin AH, Rasool G, Chaudhry MA. Hemodynamic effects of terlipressin in patients with bleeding esophageal varices secondary to cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16:755-9.

17. Vitális Z, Papp M, Tornai I, Altorjay I. Prevention and treatment of esophageal variceal bleeding. *Orv Hetil* 2006; 147:2455-63.
18. Lowe RC. Pharmacological therapy for the treatment of esophageal varices. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52:215-23.
19. Yan BM, Lee SS. Emergency management of bleeding esophageal varices: drugs, bands or sleep? *Can J Gastroenterol* 2006; 20:165-70.
20. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18(4):CD005162.
21. Schmidt LE, Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Curr Pharm Des* 2006; 12:4637-47.
22. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:935-44.
23. Matok I, Leibovitch L, Vardi A, Adam M, Rubinshtein M, Barzilay Z, *et al.* Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension during neonatal septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:116-8.
24. Matok I, Vardi A, Efrati O, Rubinshtein M, Vishne T, Leibovitch L, *et al.* Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005; 23:305-10.
25. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Gil-Anton J, Hernández A, Rey C. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006; 10:R20.
26. Gil-Antón J, López-Herce J, Morteruel E, Carrillo A, Rodríguez-Nunez A. Pediatric cardiac arrest refractory to advanced life support: Is there a role for terlipressin? *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:139-41.

27. Araújo S, Araújo IEM, Ceccarelli MJNB, Silva WA, Moraes AC, Terzi RGG, *et al.* Eficácia da adrenalina, noradrenalina, angiotensina II e vasopressina na ressuscitação cardiorrespiratória: estudo experimental na fibrilação ventricular prolongada. *Rev Bras Terap Intens* 1998; 10:29-41.
28. Brown CG, Werman HA. Adrenergic agonists during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1990; 19:1-16.
29. Paradis NA, Koscove EM. Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. *Ann Emerg Med* 1990; 19:1288-301.
30. Yannopoulos D, Matsuura T, McKnite S, Goodman N, Idris A, Tang W, *et al.* No assisted ventilation cardiopulmonary resuscitation and 24-hour neurological outcomes in a porcine model of cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010; 38:254-60.
31. Ward KR, Menegazzi JJ, Zelenak RR, Sullivan RJ, McSwain NE Jr. A comparison of chest compressions between mechanical and manual CPR by monitoring end-tidal pCO₂ during human cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1993; 22:669-74.
32. Neurauter A, Nysaether J, Kramer-Johansen J, Eilevstjønn J, Paal P, Myklebust H. Comparison of mechanical characteristics of the human and porcine chest during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009; 80:463-9.
33. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67:S39-S86.
34. Zhong J, Dorian P: Epinephrine and vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005; 66:263-9.

35. Stroumpoulis K, Xanthos T, Rokas G, Kitsou V, Papadimitriou D, Serpetinis I, *et al.* Vasopressin and epinephrine in the treatment of cardiac arrest: an experimental study. *Crit Care* 2008; 12:R40.
36. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Parisi Q, Agostoni P, Burzotta F, Sandroni C, *et al.* Is vasopressin superior to adrenaline or placebo in the management of cardiac arrest? A meta-analysis. *Resuscitation* 2003, 59:221-4.
37. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia* 2004; 59:993-1001.
38. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:17-24
39. Scharte M, Meyer J, Van Aken H, Bone HG. Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2001; 29:1756-60.
40. Westphal M, Stubbe H, Sielenkamper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, *et al.* Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 2003; 29:301-8.
41. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209-10.
42. López-Herce J, Fernández B, Urbano J, Mencía S, Solana MJ, Castillo J, *et al.* Terlipressin versus adrenaline in an infant animal model of asphyxial cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2010; 36:1248-55
43. Docherty JR, O'Malley K. Ageing and alpha-adrenoceptors. *Clin Sci (London)* 1985; 68[Suppl 10]:133S-136S.

44. Smith EC, Voyles WS, Kirby BS, Markwald RR, Dinneno FA. Ageing and leg post-junctional alpha-adrenergic vasoconstrictor responsiveness in healthy men. *J Physiol* 2007; 582[Pt 1]:63-71.
45. Otto CW, Yakaitis RW. The role of epinephrine in CPR: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 1984; 13:840-3.
46. Otto CW, Yakaitis RW, Blitt CD. Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. *Crit Care Med* 1981; 9:321-4.
47. Yakaitis RW, Otto CW, Blitt CD. Relative importance of α and β -adrenergic receptors during resuscitation. *Crit Care Med* 1979; 7:293-6.
48. Rajani RR, Ball CG, Feliciano DV, Vercruysse GA. Vasopressin in hemorrhagic shock: review article. *Am Surg* 2009; 75:1207-12.
49. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:511-7.
50. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, Hernández A, Rey C Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006; 10:R20.
51. Mayr VD, Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, Mueller T, Lurie KG, *et al.* Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 2001; 104:1651-6.

ANEXO





Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA-IB-UNICAMP

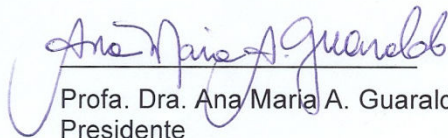
CERTIFICADO

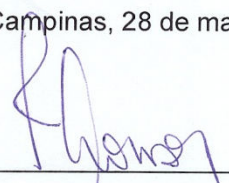
Certificamos que o Protocolo nº 1276-1, sobre "Eficácia da terlipressina versus adrenalina na ressuscitação cardiopulmonar em suínos", sob a responsabilidade de Prof. Dr. Sebastião Araújo / Carlos Cezar Ivo Sant'Ana Ovale, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo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

CERTIFICATE

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

Campinas, 28 de maio de 2007.


Profa. Dra. Ana Maria A. Guaraldo
Presidente


Fátima Alonso
Secretária Executiva