

# A Eficácia da Terlipressina *versus* Adrenalina na Ressuscitação Cardiopulmonar em Suínos

Carlos Cezar Ivo Sant'Ana Ovalle<sup>1</sup>, Marcos Mello Moreira<sup>1</sup>, Luiz Claudio Martins<sup>1</sup>, Sebastião Araujo<sup>2</sup>

**Resumo:** Ovalle CCIS, Moreira MM, Martins LC, Araujo S – A Eficácia da Terlipressina *versus* Adrenalina na Ressuscitação Cardiopulmonar em Suínos.

**Justificativa e objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da terlipressina (TP) *versus* adrenalina (ADR) em aumentar a pressão de perfusão coronariana (PPC) e o retorno da circulação espontânea (RCE) na RCP em suínos.

**Métodos:** Sob anestesia cetamina/tiopental, induziu-se fibrilação ventricular em 44 porcos fêmeas imaturos, permanecendo não assistida por 10 min, seguidos de 2 min de RCP-manual (100 compressões/10 ventilações/min com ar). Os animais foram então alocados em quatro grupos, recebendo: 1) ADR (45 µg.kg<sup>-1</sup>); 2) salina-placebo (10 mL); 3) TP (20 µg.kg<sup>-1</sup>); 4) TP (20 µg.kg<sup>-1</sup>) + ADR (45 µg.kg<sup>-1</sup>). Desfibrilação foi realizada 2 min após, observando-se os animais sobreviventes por um período de 30 min. ECG, PA sistêmica, PAD e PetCO<sub>2</sub> 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 ± 15 mmHg (p < 0,0001), efeito similar a TP + ADR (de 21 ± 10 para 45 ± 13 mmHg; 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 ± 19 mmHg vs. 76 ± 21 mmHg; 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 maior estabilidade hemodinâmica após a RCE, sugerindo que a TP possa ser uma medicação útil no manuseio da hipotensão pós-RCP.

**Unitermos:** ANIMAL, Porco; DROGAS, Adrenérgico; Epinefrina; Arginina Vasopressina; REANIMAÇÃO.

**Suporte Financeiro:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (FAPEX).

©2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

Apesar da ausência de evidências científicas conclusivas que revelem os efeitos benéficos em humanos, vasopressores como a adrenalina (ADR) e a vasopressina (VP) ainda são recomendados para se aumentarem as pressões de perfusão cerebral e coronariana durante RCP<sup>1,2</sup>.

A terlipressina (TP), um pró-fármaco, é um análogo sintético da VP, com meia-vida maior do que a VP<sup>3</sup>. Recentemente, relataram-se alguns efeitos benéficos desse fármaco em pacientes que se encontram em choque séptico<sup>4</sup> e parada cardíaca pediátrica refratária<sup>5,6</sup>.

Entretanto, até o momento, apenas um estudo experimental avaliou o papel da TP em um modelo animal de parada cardíaca por asfixia em lactentes com resultados desapontadores<sup>7</sup>. Portanto, o principal objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da TP *versus* ADR em aumentar a pressão de perfusão coronariana (PPC) e na restauração da circulação espontânea (RCE) em porcos submetidos à fibrilação ventricular (FV). Nossa principal hipótese foi que, devido às suas características farmacológicas, a TP não deveria ser melhor do que a ADR durante a RCP.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela nossa Comissão de Revisão Institucional para Experimentos com Animais (CEEA-IB-Unicamp-1276-1/2007) e conduzido no Laboratório de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Campinas (Unicamp), São Paulo, Brasil, entre março e dezembro de 2009.

Quarenta e nove porcos fêmeas Large White, imaturos, com 608 semanas de idade, pesando aproximadamente 20 kg, foram alocados em quatro grupos. O tamanho da amostra foi estimado levando-se em conta que seria esperada uma taxa de RCE 20-30% no grupo placebo *versus*

Recebido do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Brasil.

1. PhD; Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp

2. PhD; Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp

Submetido em 10 de março de 2011.

Aprovado para publicação em 11 de abril de 2011.

Correspondência para:

Dr. Sebastião Araujo, PhD

Departamento de Cirurgia

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Caixa Postal: 6.111

13083970 – Campinas, SP, Brasil

E-mail: ovalle@fcm.unicamp.br

80-100% no grupo ADR. Sob anestesia com cetamina (10 mg.kg<sup>-1</sup> IM) e tiopental (25 mg.kg<sup>-1</sup> EV), os animais foram entubados orotraquealmente e ventilados com ar, com uma frequência respiratória fixa (10.min<sup>-1</sup>) e um volume corrente variando de 15-20 mL.kg<sup>-1</sup> (Ventilador DX-3010, Dixtal, Brasil) para manter a PetCO<sub>2</sub> entre 36-44 mmHg (CO<sub>2</sub>SMO, Dixtal, Brasil). Cateterizações vasculares cirúrgicas foram realizadas para se medirem as pressões na aorta torácica e no átrio direito (AD) (DX-2020, Dixtal, Brasil).

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

Após dois minutos, os animais foram alocados em quatro grupos, recebendo via EV central: 1) ADR (45 µg.kg<sup>-1</sup>); soro fisiológico-placebo (10 mL); 3) TP\* (20 µg.kg<sup>-1</sup>; \*Glypressin®, Laboratórios Ferring Ltda, Brasil) e TP (20 µg.kg<sup>-1</sup>) + ADR (45 µg.kg<sup>-1</sup>). Todos os fármacos foram diluídos em soro fisiológico (10 mL), em seringas iguais, e, assim, o principal resuscitador não sabia qual era o fármaco sendo administrado.

Dois minutos após a injeção, realizou-se a desfibrilação com choques DC sequenciais de 200 J (Desfibrilador Bifásico, Cardionax, Instramed, Brasil), até que houvesse RCE, um ritmo que não a FV, ou tentativas durante 2 minutos. Definiu-se o retorno da circulação espontânea como a recuperação de batimentos cardíacos espontâneos com uma PA sistólica

≥ 60 mmHg por ≥ 5 min. Os animais foram considerados sobreviventes quando permaneceram vivos, com uma PA sistólica ≥ 60 mmHg, por 30 minutos após o RCE.

Ao completar o experimento, todos os animais ressuscitados foram mortos com uma sobredose de tiopental e cloreto de potássio.

#### Análise estatística

Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis ou análise de variância (ANOVA) para se compararem as características basais entre os grupos. Usou-se a ANOVA para medidas repetidas, a fim de se compararem as variáveis entre os grupos e os tempos, com matriz de opostos, seguida de comparações múltiplas com o teste de Tukey e perfil de contraste. O teste  $\hat{A}$  foi usado para se verificarem as diferenças entre as proporções. Os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

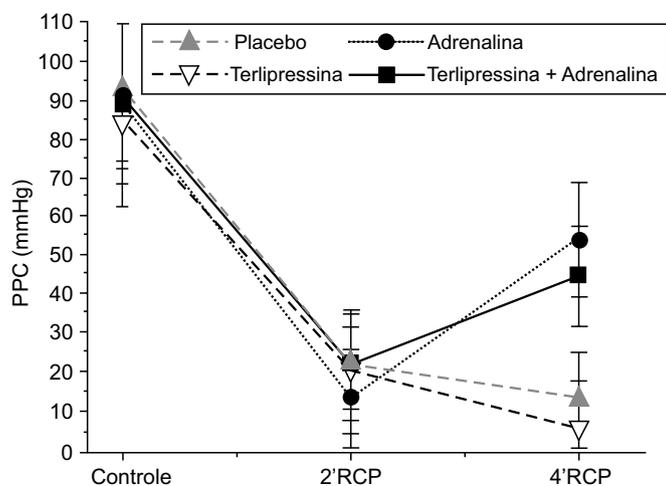
As características basais dos animais são apresentadas na Tabela I. Não se observaram diferenças significativas entre os grupos.

A pressão de perfusão coronariana (média ± DP) com 2 minutos de RCP nos grupos ADR, soro fisiológico-placebo, TP e TP + ADR foi de 13,0 ± 1,6; 21,5 ± 13,3; 20,2 ± 15,5 e 21,3 ± 10,3 mmHg ( $p = 0,2895$ ), respectivamente. Ao final de 4 minutos de RCP (após a administração dos fármacos),

**Tabela I** – Características Basais dos Animais [Média (± DP)] Durante o Período Controle (Antes da Fibrilação Ventricular)

Grupos	ADR	Placebo	TP	TP+ADR	*Valor-p
Variáveis					
Peso (kg)	20,6 (1,1)	19,9 (0,7)	20,7 (1,7)	20,7 (1,0)	0,2632
PetCO <sub>2</sub> (mmHg)	39,4 (3,0)	42,0 (3,8)	40,8 (4,9)	41,2 (3,7)	0,4923
Hb (g.dL <sup>-1</sup> )	10,7 (0,9)	10,5 (0,8)	11,0 (0,9)	10,6 (1,3)	0,6489
SpO <sub>2</sub> (%)	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
PAtd (mmHg)	9,0 (1,9)	7,8 (2,3)	8,2 (2,0)	8,3 (2,0)	0,3963
PPC (mmHg)	90,8 (18,9)	91,5 (17,5)	85,5 (23,2)	88,9 (21,0)	0,9403

\*(teste de Kruskal-Wallis). ADR: Adrenalina; FC: Frequência cardíaca (bpm: batimentos por minuto); Hb: Hemoglobina; PAD: Pressão arterial diastólica; PAM: Pressão arterial média; PAS: Pressão arterial sistólica; PAtd: Pressão no átrio direito; PPC: Pressão de perfusão coronariana (calculada como PAM - PAtd); PetCO<sub>2</sub>: Pressão expiratória final de dióxido de carbono; SpO<sub>2</sub>: Saturação periférica de oxigênio (lingual); T: Temperatura retal; TP: Terlipressina.



**Figura 1** – Pressão de Perfusão Coronariana (PPC; Média  $\pm$  DP; mmHg) Registrada Durante o Período de Controle (Antes da Fibrilação Ventricular), no Final do 2º min de RCP (Antes da Injeção dos Fármacos) e no Final do 4º min de RCP (2 min após a Injeção dos Fármacos) em Cada Grupo. (#) (Placebo = TP < ADR = TP+ADR;  $p < 0,0001$ ).

a PPC (média  $\pm$  DP; mmHg) foi significativamente maior ao se compararem os grupos ADR ( $54,2 \pm 14,9$ ) e ADR + TP ( $44,5 \pm 13,1$ ) vs. soro fisiológico-placebo ( $7,0 \pm 10,5$ ) e TP ( $7,0 \pm 10,5$ ), respectivamente, ( $p < 0,0001$ ). Esses dados são apresentados na Figura 1.

As taxas de RCE obtidas em cada grupo foram: 9/11 (82%), no ADR; 2/11 (18%), no soro-fisiológico-placebo; 1/11 (9%), no TP e 9/11 (82%), no TP + ADR [placebo = TP (média  $\pm$  DP) foi significativamente maior no grupo TP + ADR vs. grupo ADR ( $105 \pm 19$  vs.  $76 \pm 21$  mmHg, respectivamente;  $p = 0,0157$ )].

## DISCUSSÃO

Demonstrou-se que esse modelo experimental, onde o tempo sem tratamento da FV foi longo (10 minutos), é muito útil para se avaliarem os efeitos de fármacos vasopressores na RCP. De fato, no final do 4º minuto de RCP (após a administração dos fármacos), o grupo placebo apresentou PPC média de  $13,4 \pm 11,4$  mmHg, resultando em uma taxa de RCE muito baixa (apenas 18%), semelhante à observada no grupo TP (9%;  $p = \text{NS}$ ). Para explicar esse péssimo resultado, não se pode descartar a possibilidade de depressão cardiovascular induzida pela combinação de cetamina/tiopental, levando a uma necessidade absoluta de vasopressores potentes para aumentar a PPC e o RCE nesses animais. Entretanto, a cetamina foi usada apenas uma vez (na indução anestésica) e o tiopental foi aplicado em pequenas doses intermitentes. Além disso, um estudo experimental recente demonstrou que, em cirurgia cardíaca aberta e revascularização cirúrgica em miniporcos, a anestesia com cetamina-pentobarbital estava associada a condições cardiovasculares estáveis<sup>8</sup>.

Embora, nas últimas duas décadas, a vasopressina tenha sido investigada extensivamente como uma alternativa possível à ADR na RCP, ainda existem controvérsias a respeito de seu uso em humanos, não tendo sido demonstrada uma vantagem clara no uso de VP sobre ADR<sup>1,9</sup>.

A terlipressina é considerada um pró-fármaco com efeitos vasopressores mediados por seu metabolito (lisina-vasopressina), que é liberado gradualmente no decorrer de várias horas, com uma meia-vida maior (aproximadamente 6 horas) do que a da VP (10-20 minutos)<sup>3</sup>. Assim, os efeitos da TP duram mais (2-10 horas) do que os da VP (30-60 min), mas seu efeito máximo na pressão arterial é visto apenas 10-20 minutos após a administração endovenosa<sup>3,10</sup>.

No presente estudo, a TP não diferiu do placebo. Além disso, a associação TP + ADR foi semelhante à ADR em relação ao aumento de PPC e taxas de RCE, sugerindo que a TP não adicionou nenhum benefício precoce à ADR durante a RCP. Entretanto, nos animais sobreviventes, notou-se PAM maior no grupo TP + ADR *versus* grupo ADR ( $105 \pm 19$  vs.  $76 \pm 21$  mmHg, respectivamente;  $p = 0,0157$ ). Esse achado pode ser atribuído às propriedades farmacológicas peculiares de cada vasopressor, ou seja, os efeitos alfa-adrenérgicos rápidos e poderosos da ADR são responsáveis pelo aumento na PPC<sup>1</sup> e, ao contrário, o início de ação retardado, meia-vida longa e efeitos prolongados da TP<sup>3,10</sup> sugerem que ela é, de fato, um pró-fármaco. Assim, de acordo com a hipótese principal deste estudo, nossos resultados indicam que a TP, sozinha, não é útil nas fases iniciais de RCP. Além disso, não adiciona benefício algum à ADR no aumento da PPC e RCE nesse modelo animal.

Publicaram-se poucas séries de casos retrospectivos de crianças<sup>5,6</sup> e apenas um estudo experimental recente avaliando o papel da TP na parada cardíaca<sup>7</sup>.

Matok e col.<sup>5</sup> relataram sete casos de crianças que tiveram parada cardíaca refratária no CTI e receberam *bolus* de TP ( $15\text{-}20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ). Em 6/8 episódios de parada cardíaca, houve RCE, e quatro pacientes sobreviveram até a alta hospitalar sem sequelas neurológicas. Eles concluíram que a combinação de ADR + TP pode ter efeitos sinérgicos em vítimas pediátricas de parada cardíaca<sup>5</sup>.

Gil-Antón e col.<sup>6</sup> também relataram os efeitos da TP em cinco crianças com parada cardíaca refratária no CTI que receberam TP ( $10\text{-}20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ), até dois *boluses* EV. O RCE sustentado foi observado em quatro casos, e dois deles sobreviveram em boas condições neurológicas. Os autores concluíram que TP + ADR pode contribuir para o RCE durante RCP hospitalar em crianças.

Em um estudo experimental recente, López-Herce e col.<sup>7</sup>, em um modelo de parada cardíaca decorrente de hipóxia em porcos lactentes, compararam a eficácia da TP ( $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) vs. ADR ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$  e  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) e a combinação de TP ( $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) + ADR ( $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}$ ). Seus achados foram desapontadores, com apenas uma tendência não significativa para um desfecho melhor quando a TP + ADR foi comparada com a ADR ou TP ( $p = 0,099$ ).

No presente estudo, usando-se porcos imaturos e, portanto, simulando-se um cenário de RCP pediátrica, os efeitos precoces da TP + ADR na PPC e nas taxas de RCE não foram diferentes dos do placebo, o que sugere que esse fármaco não é útil como um vasopressor de primeira linha na RCP.

## CONCLUSÕES

Somente a terlipressina não foi diferente do placebo e não adiciona benefício algum quando combinada à ADR no aumento de PPC e RCE. Esses resultados sugerem que a TP, devido às suas características farmacológicas, sozinha ou combinada à ADR, não é útil nas fases iniciais da RCP nesse modelo experimental em particular.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve suporte financeiro e/ou relacionamentos pessoais com pessoas ou organizações que poderiam influenciar inapropriadamente a condução deste estudo.

## AGRADECIMENTOS

Somos gratos à Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo nº 07/08315-0) e ao Fundo de Apoio à Educação, Pesquisa e à Extensão (Faepex-Unicamp) (Processo nº 17.809), por seu apoio financeiro; aos Laboratórios Ferring Ltda., Brasil, por sua doação de duas ampolas de 1 mg de terlipressina para o estudo-piloto; aos biólogos Ana C. Moraes e William A. Silva, do Laboratório para Medicina e Cirurgia Experimental, FCM, Unicamp, por sua assistência técnica durante os procedimentos experimentais, e aos estatísticos da Comissão de Pesquisa, FCM, Unicamp, por sua assistência técnica durante a análise dos dados.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Neumar RW, Otto CW, Link MS et al. – Part 8: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2010 American Heart Association for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2010;122:S729-767.
2. Gomes AMCG, Timerman A, Souza CAM et al. – In-hospital post-cardiopulmonary-cerebral resuscitation survival prognostic factors. *Arq Bras Cardiol*, 2005;85:262-271.
3. Singer M – Arginine-vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008;22:359-368.
4. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al. – Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized controlled pilot study. *Crit Care*, 2009;13:R130.

5. Matok I, Vardi A, Augarten A et al. – Beneficial effects of terlipressin in prolonged pediatric cardiopulmonary resuscitation: A case series. *Crit Care Med*, 2007;35:1161-1164.
6. Gil-Antón J, López-Herce J, Morteruel E et al. – Pediatric cardiac arrest refractory to advanced life support: Is there a role for terlipressin? *Pediatr Crit Care Med*, 2010;11:139-141.
7. López-Herce J, Fernández B, Urbano J et al. – Terlipressin versus adrenaline in an infant animal model of asphyxial cardiac arrest. *Intensive Care Med*, 2010;36:1248-1255.
8. Liu D, Shao Y, Luan X et al. – Comparison of ketamine-pentobarbital anesthesia and fentanyl-pentobarbital anesthesia for open-heart surgery in minipigs. *Lab Anim (NY)*, 2009;38:234-240.
9. Sillberg VAH, Perry JJ, Stiell IC et al. – Is the combination of vasopressin and epinephrine superior to repeated doses of epinephrine alone in the treatment of cardiac arrest - A systematic review. *Resuscitation*, 2008;79:380-386.
10. Kam PC, Williams S, Yoong FF – Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*, 2004;59:993-1001.

**Resumen:** Ovale CCIS, Moreira MM, Martins LC, Araujo S – La Eficacia de la Terlipresina *versus* Adrenalina en la Resucitación Cardiopulmonar en Cerdos.

**Justificativa y objetivos:** El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la terlipresina (TP) *versus* adrenalina (ADR) en aumentar la presión de perfusión coronaria (PPC) y el retorno de la circulación espontánea (RCE) en la RCP en cerdos.

**Métodos:** Bajo la anestesia ketamina/tiopental, se indujo la fibrilación ventricular en 44 cerdos hembras no adultos, permaneciendo no asistida por 10 min, seguidos de 2 min de RCP-manual (100 compresiones/10 ventilaciones/min con aire). Los animales se ubicaron entonces en cuatro grupos, recibiendo: 1) ADR (45 µg.kg<sup>-1</sup>); 2) salina-placebo (10 mL); 3) TP (20 µg.kg<sup>-1</sup>); 4) TP (20 µg.kg<sup>-1</sup>) + ADR (45 µg.kg<sup>-1</sup>). La desfibrilación fue realizada 2 min después, haciendo el seguimiento de los animales sobrevivientes por un período de 30 min. ECG, PA sistémica, PAD y PetCO<sub>2</sub> fueron monitorizados continuamente.

**Resultados:** La TP no fue diferente del placebo en cuanto a los efectos en la PPC, con bajas tasas de RCE en ambos grupos (1/11 vs. 2/11; p = NS). La ADR aumentó la PPC de 13 ± 12 para 54 ± 15 mmHg (p < 0,0001), efecto similar a TP + ADR (de 21 ± 10 para 45 ± 13 mmHg; p < 0,0001), con altas tasas de RCE/supervivientes en ambos grupos (10/11 vs. 9/11, respectivamente). Entre los supervivientes, se observó una mayor PAM en el grupo TP + ADR vs. ADR (105 ± 19 mmHg vs. 76 ± 21 mmHg; p = 0,0157).

**Conclusiones:** La ADR y TP + ADR fueron efectivas para aumentar la PPC/RCE en este modelo experimental, pero la TP aislada, no fue diferente del placebo. Sin embargo, en los animales supervivientes del grupo TP + ADR, vimos una mayor estabilidad hemodinámica después de la RCE, lo que nos indica que la TP puede ser una medicación útil en el manejo de la hipotensión post-RCP.

**Descriptorios:** ANIMAL, Cerdo; FÁRMACOS, Adrenérgico; Epinefrina; Arginina Vasopressina; REANIMACIÓN.

**Ayuda Financiera:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo) (FAPESP), Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão (Fondo de Apoyo a la Enseñanza, a la Investigación y Extensión) (FAPEX).