

**Herlon Saraiva Martins**

**Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da terlipressina  
ou naloxona na ressuscitação cardiopulmonar:  
estudo experimental, randomizado e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos

Orientador: Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco

**São Paulo**

**2011**

**Herlon Saraiva Martins**

**Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da terlipressina  
ou naloxona na ressuscitação cardiopulmonar:  
estudo experimental, randomizado e controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos

Orientador: Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco

**São Paulo**

**2011**

## **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Herlon Saraiva

Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da terlipressina ou naloxona na ressuscitação cardiopulmonar : estudo experimental, randomizado e controlado / Herlon Saraiva Martins. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Inflamatórios e Alérgicos.

Orientador: Irineu Tadeu Velasco.

Descritores: 1.Parada cardíaca 2.Ressuscitação 3.Ressuscitação cardiopulmonar 4.Vasoconstritores 5.Epinefrina 6.Arginina vasopressina 7.Lipressina/análogos & derivados 8.Naloxona/uso terapêutico 9.Ratos Wistar

USP/FM/DBD-335/11

## DEDICATÓRIA

A minha mãe (*in memoriam*),

que me ensinou e me deu tudo o que e tenho na minha vida.

Aos meus filhos Eduardo e Helena,

os meus melhores e maiores presentes de Deus.

A minha esposa Taise Vitor,

pelo apoio, paciência e inspiração.

## **AGRADECIMENTOS**

Patrícia, Daniel e Lucas,  
pela imensa ajuda e incentivo durante o experimento.

Márcia Koike,  
por todo o apoio, orientação e ajuda em todas as fases da tese.

Aécio Gois, Marcelo Park e Rodrigo Olmos,  
pelas importantes observações e sugestões na qualificação.

Prof. Dr. Irineu Velasco,  
pela orientação, sugestões e por tornar viável a realização desta tese.

Agradeço também,  
Angélica, Rose, amigos e profissionais do LIM-51 e a todas as pessoas que diretamente ou indiretamente me ajudaram na realização deste estudo.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AESP	Atividade elétrica sem pulso
Bic	Bicarbonato arterial
cmH <sub>2</sub> O	Centímetros de água
colab.	Colaborador (es)
DP	Desvio-padrão
EB	Excesso de bases ( <i>base excess</i> )
EPI	Grupo epinefrina
FC	Frequência cardíaca
g	Gramas
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IV	Intravenosa
K <sup>+</sup>	Potássio
kg	Quilogramas
mg	Miligramas
min	Minuto (s)
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
n	Número da amostra (pacientes ou animais)
Na <sup>+</sup>	Sódio
NALO	Grupo naloxona
pCO <sub>2</sub>	Pressão arterial de dióxido de carbono
PAM	Pressão arterial média
paO <sub>2</sub>	Pressão arterial de oxigênio
PCR	Parada cardíaca ou cardiorrespiratória

PDFve	Pressão diastólica final de ventrículo esquerdo
PEEP	Pressão expiratória final positiva
PPC	Estimativa do fluxo coronariano (pressão de perfusão coronariana)
RCE	Retorno da circulação espontânea
RCP	Ressuscitação cardiopulmonar
RR	Risco relativo
SatO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio
SF	Soro fisiológico (solução a 0,9% de cloreto de sódio)
SNC	Sistema nervoso central
T10	10 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
T11	11 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
T20	20 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
T30	30 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
T31	31 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
T45	45 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
T59	59 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
T60	60 <sup>o</sup> minuto pós-parada cardíaca
TP	Grupo terlipressina
VASO	Grupo vasopressina
vs	<i>Versus</i>
µg	Microgramas
°C	Graus Celsius
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual a

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Variáveis de base: peso e medidas hemodinâmicas.....	18
Tabela 2 -	Variáveis de base: dados laboratoriais.....	19
Tabela 3 -	Tempo (segundos) entre o início da anóxia à PCR e da PCR ao RCE... 20	
Tabela 4 -	Tempo total que os animais ficaram em hipóxia (em segundos).....	20
Tabela 5 -	Diferença média da PAM na 1 <sup>a</sup> hora do experimento.....	21
Tabela 6 -	Pressão de perfusão coronariana (em mmHg) durante o experimento... 23	
Tabela 7 -	PAM: comparação múltipla entre os grupos no T10, T20, T30, T45 e T60.....	24
Tabela 8 -	Diferença média do bicarbonato (mmol/L) na 1 <sup>a</sup> hora pós-PCR.....	28
Tabela 9 -	Diferença média do excesso de bases (mmol/L) na 1 <sup>a</sup> hora pós-PCR....	28
Tabela 10 -	Excesso de bases: comparação múltipla entre os grupos (T11, T31 e T59).....	29
Tabela 11 -	Pressão arterial de oxigênio (paO <sub>2</sub> ) na primeira hora do experimento... 30	
Tabela 12 -	Diferença média do lactato arterial (mmol/L) na 1 <sup>a</sup> hora pós-PCR.....	30
Tabela 13 -	Lactato arterial (mmol/L): comparação múltipla entre os grupos vs tempo.....	32
Tabela 14 -	PAM (mmHg) de acordo com a dose de terlipressina vs tempo.....	33
Tabela 15 -	Bicarbonato, excesso de bases, lactato e pH vs dose de terlipressina.....	34
Tabela 16 -	Potássio (K <sup>+</sup> ), sódio (Na <sup>+</sup> ), pCO <sub>2</sub> e hemoglobina no T11, T31 e T59..	35



## LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1 - PAM (em mmHg) vs tempo (T10, T20, T30, T45 e T60).....	22
Gráfico 2 - Necessidade de reposição volêmica durante o experimento.....	23
Gráfico 3 - Bicarbonato (mmol/L) no T11, T31 e T59.....	25
Gráfico 4 - Excesso de bases no T11, T31 e T59.....	26
Gráfico 5 - pH no T11, T31 e T59.....	27
Gráfico 6 - Lactato arterial (mmol/L) vs tempo (base, T11, T31 e T59).....	31
Gráfico 7 - Temperatura (°C) mínima, média e máxima no período pós-PCR.....	35

## RESUMO

Martins HS. *Efeitos hemodinâmicos e metabólicos da terlipressina ou naloxona na ressuscitação cardiopulmonar: estudo experimental, randomizado e controlado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

**Introdução:** O prognóstico da parada cardiorrespiratória (PCR) em ritmo “não chocável” (assistolia/atividade elétrica sem pulso) é ruim e não melhorou significativamente nas últimas décadas. Embora a epinefrina seja o vasopressor recomendado, há evidências de que ela eleva o consumo de oxigênio, reduz a pressão de perfusão subendocárdica, causa grave disfunção miocárdica e piora a microcirculação cerebral durante a ressuscitação cardiopulmonar. Vasopressina foi muito estudada nos últimos anos e não se mostrou superior à epinefrina. Naloxona e terlipressina têm sido cogitadas como potenciais vasopressores no tratamento da PCR, entretanto há poucos estudos publicados e os resultados são controversos e inconclusivos. **Objetivos:** Avaliar os efeitos hemodinâmicos e metabólicos da terlipressina ou naloxona na PCR induzida por hipóxia e compará-las com o tratamento-padrão (epinefrina ou vasopressina). **Métodos:** Estudo experimental, randomizado, cego e controlado. Ratos Wistar adultos, machos, foram anestesiados, submetidos a traqueostomia e ventilados mecanicamente. A PCR foi induzida por obstrução da traqueia e mantida por 3,5 minutos. Em seguida, os animais foram ressuscitados de forma padronizada e randomizados em um dos grupos: placebo (n = 7), vasopressina (n = 7), epinefrina (n = 7), naloxona (n = 7) ou terlipressina (n = 21). Variáveis hemodinâmicas foram monitorizadas durante todo o experimento (via cateter intra-arterial e intraventricular) e mensuradas na base, no 10<sup>o</sup> (T10), 20<sup>o</sup> (T20), 30<sup>o</sup> (T30), 45<sup>o</sup> (T45) e 60<sup>o</sup> (T60) minutos pós-PCR. Amostras de sangue arterial foram coletadas para gasometria, hemoglobina, bioquímica e lactato em quatro momentos [base, 11<sup>o</sup> (T11), 31<sup>o</sup> (T31), e 59<sup>o</sup> (T59) minutos pós-PCR]. **Resultados:** Os grupos foram homogêneos e não houve diferença significativa entre eles nas variáveis de base. O retorno da circulação espontânea ocorreu em 57% dos animais no grupo placebo (4 de 7) e 100% nos demais grupos (p = 0,002). A

sobrevida em 1 hora foi de 57% no grupo placebo, 71,4% no grupo epinefrina, 90,5% no grupo terlipressina e de 100% nos demais grupos. Comparado com o grupo epinefrina, o grupo terlipressina teve maiores valores de PAM no T10 (164 vs 111 mmHg;  $p = 0,02$ ), T20 (157 vs 97 mmHg;  $p < 0,0001$ ), T30 (140 vs 67 mmHg;  $p < 0,0001$ ), T45 (117 vs 67 mmHg;  $p = 0,002$ ) e T60 (98 vs 62 mmHg;  $p = 0,026$ ). O lactato arterial no grupo naloxona foi significativamente menor quando comparado ao grupo epinefrina, no T11 (5,15 vs 8,82 mmol/L), T31 (2,57 vs 5,24 mmol/L) e T59 (2,1 vs 4,1 mmol/L)[ $p = 0,002$ ]. Ao longo da 1ª hora pós-PCR, o grupo naloxona apresentou o melhor perfil do excesso de bases (-7,78 mmol/L) quando comparado ao grupo epinefrina (-12,78 mmol/L;  $p = 0,014$ ) e ao grupo terlipressina (-11,31 mmol/L;  $p = 0,024$ ). **Conclusões:** Neste modelo de PCR induzida por hipóxia em ratos, terlipressina e naloxona foram eficazes como vasopressores na RCP e apresentaram melhor perfil metabólico que a epinefrina. A terlipressina resultou em uma maior estabilidade hemodinâmica na 1ª hora pós-PCR comparada com a epinefrina ou a vasopressina. Os efeitos metabólicos favoráveis da naloxona não são explicados pelos valores da PAM.

**Descritores:** Parada cardíaca. Ressuscitação. Ressuscitação cardiopulmonar. Vasoconstritores. Epinefrina. Arginina vasopressina. Lipressina/análogos & derivados. Naloxona/uso terapêutico. Ratos Wistar.

## ABSTRACT

Martins HS. *Hemodynamic and metabolic effects of terlipressin or naloxone in cardiopulmonary resuscitation: an experimental, randomized and controlled trial* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

**Introduction:** The prognosis of cardiac arrest (CA) with nonshockable rhythm (asystole/pulseless electrical activity) is poor and not improved significantly in recent decades. Epinephrine is the most commonly used vasopressor, although there is evidence that its use correlates with myocardial dysfunction and worsens the cerebral microcirculation. Vasopressin has been widely studied in recent years and was not superior to epinephrine. Naloxone and terlipressin have been considered as potential vasopressors in the treatment of CA, however, there are few published studies and the results are controversial and inconclusive. **Objectives:** To evaluate the hemodynamic and metabolic effects of terlipressin or naloxone in CA induced by hypoxia and compare with standard treatment with epinephrine or vasopressin. **Methods:** Experimental, randomized, blinded and controlled trial. Adult male Wistar rats were anesthetized, the proximal trachea was surgically exposed, and a 14-gauge cannula was inserted 10 mm into the trachea to the larynx. They were mechanically ventilated and monitored. The CA was induced by tracheal obstruction and maintained for 3.5 minutes. Subsequently, the animals were resuscitated using standard maneuvers and randomized to one of groups: placebo (n=7), vasopressin (n=7), epinephrine (n=7), naloxone (n=7) or terlipressin (n=21). Hemodynamic variables were monitored throughout the study (intra-arterial and intra-ventricular catheter) and measured at baseline, in the 10<sup>th</sup> (T10), 20<sup>th</sup> (T20), 30<sup>th</sup> (T30), 45<sup>th</sup> (T45) and 60<sup>th</sup> (T60) minute post-cardiac arrest. Arterial blood samples were collected for hemoglobin, biochemistry, blood gases and lactate at four moments: baseline, 11<sup>th</sup> (T11), 31<sup>st</sup> (T31) and 59<sup>th</sup> (T59) minute post-cardiac arrest. **Results:** The groups were homogenous and there were no significant differences among them regarding the baseline variables. The return of spontaneous circulation (ROSC) occurred in 57% of the animals (4 of 7) in the placebo group and in 100% in the

other groups ( $P=0.002$ ). One-hour survival was 57% in the placebo group, 71.4% in the epinephrine group, 90.5% in the terlipressin and 100% in the naloxone group. Compared with the epinephrine group, the terlipressin groups had a significantly higher MAP at the T10 (164 x 111 mmHg;  $P=0.02$ ), T20 (157 x 97 mmHg;  $P<0.0001$ ), T30 (140 x 67 mmHg;  $P=0.0001$ ), T45 (117 x 67 mmHg;  $P=0.002$ ) and T60 (98 x 62 mmHg;  $P=0.026$ ). The blood lactate in naloxone group was significantly lower when compared to epinephrine group in the T11 (5.15 x 8.82 mmol/L), T31 (2.57 x 5.24 mmol/L) and T59 (2.1 x 4.1)[ $P=0.002$ ]. Along the first hour after cardiac arrest, the naloxone group showed the best profile of base excess (-7.78 mmol/L) when compared to epinephrine (-12.78 mmol/L,  $P=0.014$ ) and terlipressin group (-11.31 mmol/L,  $P=0.024$ ). **Conclusions:** In this model of CA induced by hypoxia in rats, terlipressin and naloxone were effective as vasopressors in resuscitation and had better metabolic profile compared to epinephrine. Terlipressin resulted in higher hemodynamic stability in the first hour after CA and significantly better than epinephrine or vasopressin. The favorable metabolic effects of naloxone are not explained by the values of MAP.

**Descriptors:** Cardiac arrest. Resuscitation. Cardiopulmonary resuscitation. Vasoconstrictor agents. Epinephrine. Arginine vasopressin. Lypressin/analogs & derivatives. Naloxone/therapeutic use. Rats, Wistar.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.
- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Epinefrina e vasopressina.....	2
1.2. Terlipressina.....	3
1.3. Naloxona.....	4
1.4. Justificativa do estudo.....	6
2. OBJETIVOS.....	7
3. MÉTODOS.....	9
3.1. Local do estudo e Comitê de Ética.....	10
3.2. Delineamento.....	10
3.3. Modelo animal.....	10
3.4. Doses dos vasopressoras.....	12
3.5. Indução da parada cardiorrespiratória e ressuscitação.....	12
3.6. Monitorização e manuseio dos ratos na primeira hora após o RCE.....	13
3.7. Protocolo das gasometrias e da coleta de exames séricos.....	14
3.8. Desfechos.....	14
3.9. Análise estatística.....	15

4. RESULTADOS.....	16
4.1. Criação do experimento.....	17
4.2. Amostra selecionada e dados de base.....	17
4.3. Retorno da circulação espontânea e sobrevida em 1 hora.....	19
4.4. Tempo entre o início da anóxia à PCR, da PCR ao RCE e tempo total de anóxia.....	19
4.5. Pressão arterial média e pressão de perfusão coronariana.....	21
4.6. Bicarbonato, excesso de bases e pH.....	25
4.7. Oxigenação.....	30
4.8. Lactato arterial.....	30
4.9. Doses de terlipressina.....	33
4.10.    Dados adicionais.....	35
5. DISCUSSÃO.....	36
6. CONCLUSÕES.....	42
7. REFERÊNCIAS.....	44



# 1.INTRODUÇÃO

---

## 1.1 Epinefrina e vasopressina

Parada cardiorrespiratória (PCR) é um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo(1). A grande maioria das vítimas é adulta, constituindo-se numa das mais importantes causas de morte prematura(2). O prognóstico é ruim, não melhorou significativamente nas últimas décadas e apenas 7,6% dos pacientes que tiveram uma PCR fora do hospital sobreviveram para ter alta hospitalar (IC 95%: 6,7-8,4%)(3). Quando o ritmo inicial de apresentação é a assistolia, o prognóstico neurológico ou a chance de alta hospitalar são ainda piores, se comparada à fibrilação ventricular (FV)(3-5). Por ser tão frequente, qualquer medida que tenha impacto na sobrevida, mesmo que pequena, poderá significar milhares de vidas salvas.

O uso da epinefrina na PCR foi descrito em 1906, em um modelo experimental com cães(6). Estudos posteriores demonstraram que o efeito mais importante da droga, na ressuscitação cardiopulmonar (RCP), é a potente estimulação dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, o que aumenta a chance do retorno da circulação espontânea (RCE)(7, 8). Apesar disso, há evidências de que a epinefrina eleva o consumo de oxigênio, reduz a pressão de perfusão subendocárdica(9) e causa grave disfunção ou lesão do miocárdio no período após o RCE(10-17).

Evidências recentes sugerem que a epinefrina piora a perfusão da microcirculação cerebral, aumentando a gravidade da isquemia do sistema nervoso central (SNC) durante a RCP(18-20). De fato, a epinefrina aumentou a mortalidade em modelo experimental de PCR por hipóxia(21). No único estudo placebo-controlado em humanos, a epinefrina aumentou a chance do RCE, mas não foi melhor que placebo no prognóstico neurológico ou na probabilidade de sobrevida à alta hospitalar(22). Assim, acredita-se que o efeito benéfico da epinefrina no RCE seja contrabalanceado pelas propriedades deletérias ao miocárdio(12, 13) e à microcirculação cerebral(18, 19). Isto explica por que houve tanto entusiasmo quando os resultados preliminares com a vasopressina na PCR foram publicados(23, 24), uma vez que a epinefrina foi a única opção disponível há mais de um século. Apesar dos resultados iniciais promissores, grandes estudos randomizados não

mostraram superioridade da vasopressina quando comparada à epinefrina(25, 26) e nem da vasopressina associada à epinefrina(27, 28).

Mais recentemente, uma metanálise foi realizada com a inclusão dos estudos comparando a vasopressina (com ou sem epinefrina) *versus* a epinefrina na RCP(29). No subgrupo de pacientes com assistolia (n = 3210), comparada com a epinefrina, a vasopressina aumentou a sobrevida [RR: 1,80 (IC 95%: 1,04-3,12)], especialmente quando os medicamentos foram administrados com menos de 20 minutos do início da PCR [RR: 2,84 (IC95%: 1,19-6,79)].

Com exceção da epinefrina e da vasopressina, há poucos estudos publicados que tenham usado outros medicamentos vasopressores no contexto da PCR.

## 1.2 Terlipressina

A terlipressina (1-triglicil-8-lisina-vasopressina) é um análogo da vasopressina (8-arginina-vasopressina) e tem meia-vida de eliminação de 50 minutos após aplicação por via intravenosa (IV)(30). Uma vez injetada, a droga tem um efeito inicial próprio de sua molécula, produzindo imediata e rápida vasoconstrição(31). Posteriormente, ela é convertida em lisina-vasopressina pela ação enzimática de peptidases endoteliais, o que explica a longa duração de ação do fármaco (4 a 6 horas)(30). Ela age nos receptores V<sub>1</sub> localizados nas células musculares lisas dos vasos, produzindo uma intensa vasoconstrição arterial(32).

Na prática clínica, a terlipressina é usada no tratamento da síndrome hepatorenal(33, 34) e na hemorragia digestiva causada por ruptura de varizes gastroesofágicas(35), habitualmente na dose de 1 a 2 mg IV a cada 4 ou 6 horas (adulto médio de 70 kg: 15 a 30 µg/kg/dose).

Mais recentemente, alguns estudos sugeriram que a terlipressina poderia ser benéfica no tratamento do choque séptico, em situações onde não se conseguiu a normalização das pressões arteriais sistêmicas com altas doses de norepinefrina(36-38), ou mesmo como medicamento de primeira linha (39-42).

Como vasopressor na RCP, não há estudo publicado que tenha usado a terlipressina em adultos humanos. Na população pediátrica há duas séries de casos, totalizando 12 crianças, cujos resultados foram animadores(43, 44). Em ambas, as doses de terlipressina usadas foram de 10 a 20 µg/kg, embora tenham sido prescritas após várias doses de epinefrina. Houve RCE em 75 a 80% dos casos e a sobrevivência com alta hospitalar foi de 40 a 57% dos pacientes.

Do ponto de vista experimental, há um estudo publicado no qual a PCR foi induzida por hipóxia (desconexão do respirador)(45). Após uma média de 10 minutos sem ventilação, 71 porcos jovens (2 meses de idade) foram ressuscitados durante 3 minutos. Cerca de 11 animais tiveram o RCE (15%) e apenas os que persistiram em PCR foram randomizados a:

- epinefrina na dose-padrão (0,01 mg/kg a cada 3 minutos): 15 animais;
- terlipressina (20 µg/kg a cada 6 minutos): 15 animais;
- epinefrina em altas doses (primeira dose de 0,01 mg/kg e doses seguintes de 0,1 mg/kg a cada 3 minutos): 15 animais;
- epinefrina na dose-padrão + terlipressina (20 µg/kg): 15 animais.

Houve RCE em 3 animais (20%) no grupo dose-padrão de epinefrina, 4 (27%) no grupo alta dose de epinefrina, 1 (7%) no grupo terlipressina e 7 (47%) no grupo epinefrina + terlipressina. A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

### **1.3 Naloxona**

A naloxona é um derivado substituído da oximorfona e antagoniza de forma competitiva os receptores opioides dos tipos  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ (46), embora o efeito seja mais pronunciado nos receptores do tipo  $\mu$ (47). Pela via IV, o início de ação é quase que imediato, com duração de cerca de 20 a 60 minutos. Na prática médica, a naloxona é indicada para reverter a depressão respiratória em pacientes com manifestações clínicas da intoxicação opioide(48).

Em um modelo experimental, 10 mg/kg IV de naloxona reverteram a hipotensão causada por endotoxinas, demonstrando um importante papel das endorfinas no sistema cardiovascular(49). De fato, estudos subsequentes mostraram que a naloxona aumentou a pressão arterial média em modelos experimentais de choque e em humanos(50-52).

Na PCR, há poucos estudos em animais que usaram a naloxona e os resultados são controversos. Em um modelo de FV, 10 cães foram desfibrilados e randomizados a naloxona (5 mg/kg) ou epinefrina. Não houve alteração significativa na pressão arterial no grupo naloxona(53). Em outro experimento, cerca de 6,5 minutos após a FV ser induzida, 12 cães foram desfibrilados, ressuscitados de forma padronizada e randomizados a naloxona (10 mg/kg) ou placebo. Não houve benefício significativo da droga na resposta hormonal (níveis séricos de epinefrina e norepinefrina) ou na pressão diastólica final de ventrículo esquerdo(54). Naloxona na dose de 10 mg/kg foi testada em outro modelo de FV(55). Após 5 minutos de PCR, 19 porcos foram ressuscitados, receberam epinefrina IV em bolo (dose de 0,04 mg/kg) e em bomba de infusão contínua durante a RCP (0,4 µg/kg/min). Após um minuto, foram randomizados a placebo ou naloxona. Não houve qualquer efeito benéfico da droga no fluxo sanguíneo cerebral ou miocárdico, embora os autores não tenham desfibrilado os animais(55). Por último, alta dose de naloxona (5 a 10 mg/kg) se associou a menor sobrevida(56, 57) e aumentou a lesão cerebral induzida por isquemia em modelo neonatal com ligadura da artéria carótida em ratos(58).

Estudos mais recentes, usando modelos de hipóxia em ratos, mostraram que a naloxona foi comparável à epinefrina no RCE (7 de 8 animais em cada grupo)(59), houve uma tendência para maior RCE com a dose de 1mg/kg de naloxona comparada a 0,5 mg/kg (1 mg/kg: 7 de 8 animais; 0,5 mg/kg: 3 de 8 animais; p = não significativo)(60) e a associação de epinefrina e naloxona diminuiu o tempo necessário de RCP pra se conseguir o RCE (naloxona + epinefrina: 133 seg vs epinefrina: 206 seg; valor P < 0,01)(61, 62). Infelizmente, há dificuldades na interpretação destes resultados devido a graves problemas metodológicos nestes estudos.

Em humanos, as evidências da naloxona no tratamento da PCR são restritas a três relatos de caso(63-65) e uma pequena série de casos retrospectiva(66). Marsden

e colab. relataram um caso de RCE após o uso de naloxona em um paciente com intoxicação aguda por propoxifeno(63). Berlot e colab. relataram um caso de PCR devido à hemorragia digestiva alta varicosa que foi revertida após a prescrição de naloxona(64). Martins e colab. relataram o caso de uma paciente com intoxicação aguda por metadona que apresentou RCE após a injeção de 2 mg de naloxona no 12º minuto da RCP, inclusive com excelente prognóstico neurológico a longo prazo(65). Em uma série de casos retrospectiva de PCR causada por intoxicação opioide, 41,6% dos pacientes (15 de 36 casos) que receberam a naloxona tiveram RCE, embora apenas 1 paciente tenha tido sobrevida com alta hospitalar(66).

#### **1.4 Justificativa do estudo**

Como as evidências descritas são contraditórias e insuficientes, o estudo foi concebido com o intuito de se avaliar os efeitos da terlipressina e da naloxona em um modelo experimental de PCR induzida por hipóxia em ratos.

A hipótese principal é que a terlipressina ou a naloxona poderiam apresentar um perfil hemodinâmico e/ou metabólico na primeira hora pós-PCR melhor que o tratamento-padrão com a epinefrina ou a vasopressina.

## **2.OBJETIVOS**

---

- Avaliar em um modelo de parada cardiorrespiratória induzida por hipóxia em ratos os efeitos da terlipressina ou naloxona nas variáveis hemodinâmicas, metabólicas e de oxigenação ao longo da primeira hora pós-ressuscitação, comparando com o tratamento-padrão (epinefrina ou vasopressina).
- Comparar os efeitos de três doses de terlipressina no perfil hemodinâmico e metabólico ao longo da primeira hora pós-ressuscitação.



## **3.MÉTODOS**

---

### **3.1 Local do estudo e Comitê de Ética**

O estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica (LIM-51) da Disciplina de Emergências Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e conduzido conforme os protocolos internacionais de ressuscitação (*Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research*)(67).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo número: 0656/07) e seguiu os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

### **3.2 Delineamento**

Estudo experimental, randomizado, cego e controlado. A parada cardíaca e todas as manobras de ressuscitação foram realizadas por um pesquisador experiente, de forma cega ao vasopressor (ou placebo) administrado. As variáveis hemodinâmicas e metabólicas foram coletadas, digitadas e analisadas de forma cega ao grupo alocado.

### **3.3 Modelo animal**

Ratos Wistar adultos, machos, peso médio de 399 g (variação: 340 a 445g), provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram utilizados. Os animais foram anestesiados com solução de uretano (0,5 mg/kg) associado à cetamina (50 mg/kg), ambos, por via intraperitoneal. A traqueia proximal foi dissecada cirurgicamente para inserção de uma cânula 14G via pequena traqueostomia e posteriormente fixada com fio de algodão 3.0. A ventilação mecânica foi realizada com frequência respiratória de 85 ciclos/min, volume corrente

de 6 mL/kg, fração inspirada de oxigênio de 100% e pressão expiratória final positiva (PEEP) de 1 cmH<sub>2</sub>O (Rodent Ventilator, modelo 683, Harvard Apparatus Inc., Natick, MA, EUA).

Um cateter de policloreto de vinil (tamanho PE 50) foi inserido através da veia jugular direita e direcionado próximo ao átrio direito para a administração das drogas vasoconstritoras (ou placebo) e para a reposição de soro fisiológico (SF). Para as medidas das pressões do ventrículo esquerdo, a artéria carótida direita foi dissecada, um cateter de policloreto de vinil (PE 50) foi inserido e posicionado no ventrículo esquerdo. Para as medidas das pressões arteriais sistêmicas, a artéria femoral esquerda foi dissecada e canulada com um cateter de policloreto de vinil (PE 10). Os cateteres estavam preenchidos com solução fisiológica heparinizada, foram conectados a transdutores de pressão, acoplados a um pré-amplificador calibrado (General Purpose Amplifier 4 – modelo 2, Stemtech Inc., Wisconsin, EUA) e um sistema computadorizado de aquisição de dados (Windaq/Dataq, Dataq Instruments Inc., Akron, Ohio, EUA).

As medidas hemodinâmicas sistêmicas e ventriculares foram monitoradas por todo experimento e registradas simultaneamente, batimento a batimento. Para comparação, consideramos as medidas de base (antes da indução da hipóxia) e em cinco momentos após a RCP: 10<sup>o</sup> (T10), 20<sup>o</sup> (T20), 30<sup>o</sup> (T30), 45<sup>o</sup> (T45) e 60<sup>o</sup> (T60) minutos.

A monitorização dos animais incluiu:

- o eletrocardiograma: foi registrado de forma contínua através de dois eletrodos subcutâneos;
- as medidas hemodinâmicas:
  - pressão arterial média (PAM, mmHg);
  - pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSve, mmHg);
  - pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFve, mmHg);
  - gradiente de pressão do fluxo coronariano [pressão de perfusão coronariana (PPC)]:
    - diferença entre a PAM e a PDFve, batimento a batimento(68, 69).
- amostras de sangue arterial:

- gasometria, lactato, bioquímica, hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) foram coletados antes da PCR e sistematicamente após o RCE em três momentos: 11<sup>o</sup> (T11), 31<sup>o</sup> (T31) e 59<sup>o</sup> (T59) minutos.
- a temperatura (sonda retal): foi mantida entre 36-37 °C durante o experimento, usando o aquecimento externo passivo (lâmpada de luz infravermelha).

### **3.4 Doses dos vasopressores**

A dose de epinefrina escolhida foi de 0,02 mg/kg e a de vasopressina 0,4 U/kg(70). Embora alguns estudos recentes tenham usado a epinefrina em doses maiores (0,04 a 0,05 mg/kg(59-61)), há evidências de que doses acima de 0,03 mg/kg se associam a maior chance de disfunção miocárdica, lesão neurológica e pior prognóstico(71-73).

A dose de naloxona escolhida foi de 1 mg/kg de peso, uma vez que doses menores se associaram a menores taxas de RCE(60) e doses maiores não foram benéficas(53-55).

As doses de terlipressina foram extrapoladas de estudos na sepse e das duas séries de casos de PCR em crianças(43, 44). Nesta série pediátrica, a terlipressina foi administrada na dose de 10 a 20 µg/kg e após várias doses de epinefrina. Assim, como vasopressor inicial, escolhemos doses maiores do medicamento (50, 100 e 150 µg/kg).

Todas as seringas foram visualmente idênticas e preenchidas para o volume final de 1 mL.

### **3.5 Indução da parada cardiorrespiratória e ressuscitação**

Após o preparo cirúrgico e estabilização hemodinâmica do animal, a traqueia foi obstruída para promover a PCR, definida como a perda da pulsação aórtica e PAM menor que 15 mmHg.

Uma vez confirmada a PCR, os animais foram mantidos em anóxia por mais 3,5 minutos. Em seguida, eles foram ressuscitados de forma padronizada, que incluiu:

- administração de SF ou um dos medicamentos vasopressores, seguidos de *flush* de 0,5 mL de SF, ambos aplicados diretamente no acesso venoso central;
- compressões cardíacas de 200/min:
  - realizadas sempre pelo mesmo pesquisador e de maneira cega à medicação aplicada;
  - guiadas por dispositivo de áudio (para a frequência correta);
  - monitorizadas pela PAM (para manutenção acima de 30 mmHg);
- ventilação com FiO<sub>2</sub> de 100%, 70 ciclos/min e volume corrente de 8 mL/kg.

O retorno da circulação espontânea (RCE) foi considerado quando obtida PAM acima de 50 mmHg, por um mínimo de 5 minutos consecutivos. Os esforços de ressuscitação foram descontinuados na ausência de RCE após 5 minutos de compressões torácicas.

### **3.6 Monitorização e manuseio dos ratos na primeira hora após o RCE**

Nos animais que tiveram o RCE, houve uma padronização dos cuidados que incluíram:

- reposição volêmica com SF:
  - bomba de infusão contínua: 10 mL/kg em uma hora;
  - 1 mL de SF após o RCE caso o animal tivesse com a PAM menor que 65 mmHg (entre o 1<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> minutos);
  - 1 mL de SF + aumento da taxa da bomba de infusão em 50% nos animais com PAM menor que 65 mmHg entre o 11<sup>o</sup> e 60<sup>o</sup> minutos

(T11 a T60); máximo de três reposições foram permitidas pelo protocolo;

- 1 mL de SF após a coleta de gasometria no T11 e T31;
- bloqueio neuromuscular com pancurônio no 15<sup>o</sup> minuto e no 37<sup>o</sup> minuto. O bloqueio foi necessário para evitar que o *drive* respiratório do animal dificultasse a ventilação mecânica:
  - ampola de 2 mL contendo 4 mg de pancurônio (2 mg/mL);
  - a ampola foi diluída com 8 mL de SF (concentração final de 0,4 mg/mL);
  - dose de 0,5 mg/kg de peso [(volume administrado em mL: peso (g)/800)].

### **3.7 Protocolo das gasometrias e da coleta de exames séricos**

No total, foram colhidas quatro amostras de sangue arterial (0,4 mL para cada amostra), nos seguintes momentos: antes da indução da anóxia e no 11<sup>o</sup>, 31<sup>o</sup>, e 59<sup>o</sup> minutos após o RCE. Com exceção da coleta realizada no 59<sup>o</sup> minuto, após cada coleta, foi infundido 1 mL de solução salina como forma de reposição volêmica.

Os exames foram realizados imediatamente após cada coleta e consistiram em:

- gasometria arterial: pH, pressão arterial de oxigênio (paO<sub>2</sub>), pressão arterial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>), saturação arterial de oxigênio (SatO<sub>2</sub>), bicarbonato (Bic) e excesso de bases (EB);
- lactato arterial;
- hemoglobina, hematócrito, sódio (Na<sup>+</sup>), potássio (K<sup>+</sup>) e glicemia.

Todos os exames foram realizados no mesmo aparelho (Radiometer ABL 835 Flex, Dinamarca).

### **3.8 Desfechos**

- Parâmetros hemodinâmicos de base e pós-ressuscitação (T10, T20, T30, T45 e T60):
  - PAM;
  - pressão de perfusão coronariana.
- Variáveis arteriais metabólicas e de oxigenação [base e pós-ressuscitação (T11, T31 e T59)]:
  - lactato, excesso de bases, bicarbonato, pH e  $paO_2$ .

### 3.9 Análise estatística

O banco de dados foi criado com o Data Entry 4.0 Software (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), usando sistema de dupla digitação. A análise estatística foi realizada no PASW *Statistics* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 18.0 para o Macintosh. Dados qualitativos foram expressos como a frequência e porcentagem. Dados numéricos foram descritos como a média e desvio-padrão (DP). A distribuição normal dos dados foi testada pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação das médias nas variáveis da base (período pré-PCR), foi usado a análise de variância de uma via (*one way*-ANOVA). Para a análise do retorno da circulação espontânea (variável qualitativa) foi usado o Teste Exato de Fisher. Análise multivariada para medidas repetidas foi usada para estudar a evolução das variáveis ao longo do experimento. Os grupos foram comparados em cada momento do experimento com o modelo linear geral (GLM) multivariado. Análise *post-hoc* foi realizada com o Procedimento de Bonferroni. Um valor P bicaudal menor que 0,05 foi considerado significativo.

## **4.RESULTADOS**

---



#### 4.1 Criação do experimento

Uma fase de elaboração e controle do experimento foi realizada com o intuito de se buscar um modelo de PCR em anóxia que tivesse ao menos 50% de RCE com placebo e próximo de 100% com epinefrina. Diversos tempos de anóxia foram estudados (de 4 a 10 minutos) e observado que, ao delimitar um tempo total de anóxia (e não um tempo total de PCR), os animais foram submetidos a tempos diferentes de PCR. Assim, o modelo experimental tradicional de PCR por hipóxia, estipulando o tempo total de anóxia, pode acarretar erros significativos, uma vez que o período efetivo sem circulação é a variável indiscutivelmente mais importante. Desta forma, o modelo do atual estudo foi desenvolvido caracterizando o momento exato que o animal chegou a PCR e estipulando o tempo total de parada (e não o tempo total de anóxia). Nesta fase, foram testadas várias doses de terlipressina (de 25 µg/kg a 400 µg/kg). Doses de 200 a 400 µg/kg se associaram a FV (1 rato), bloqueio atrioventricular persistente (1 rato), acidose e hiperlactatemia graves (2 ratos). Por esta razão, para a parte final do experimento, foram selecionadas as doses de 50, 100 e 150 µg/kg da droga.

#### 4.2 Amostra selecionada e dados de base

Na fase seguinte, 62 animais foram avaliados. Treze animais foram excluídos pelas seguintes razões:

- erro no armazenamento dos dados (n = 1);
- antes da PCR ser induzida:
  - dificuldade na técnica, na ventilação ou animal com hipotensão de base (n = 5);
  - hipercalemia (n = 1);
  - hiperlactatemia (n = 1);
  - acidemia de base (n = 1).

- erro na diluição do vasopressor (n = 1);
- hemorragia mediastinal e torácica (n = 1);
- sangramento iatrogênico e choque hemorrágico por erro durante a coleta de gasometria (n = 1);
- não se conseguiu compressão torácica na RCP com PAM maior que 30 mmHg (n = 1).

A amostra final para a análise consistiu de 49 animais e foram randomizados a um dos seguintes grupos:

- placebo: 7 animais;
- epinefrina (EPI): 7 animais;
- vasopressina (VASO): 7 animais;
- naloxona (NALO): 7 animais;
- terlipressina (TP): 21 animais.

O grupo placebo foi incluído nesta fase para avaliar se o preparo do animal (anestesia e cirurgia) poderia ter alguma influência nas medidas hemodinâmicas ou nas variáveis laboratoriais antes da indução da PCR. Além disso, seria importante para comparar o RCE no grupo placebo vs grupos com drogas vasoconstritoras (epinefrina, vasopressina, naloxona e terlipressina).

As variáveis hemodinâmicas ou laboratoriais de base foram homogêneas e semelhantes entre os grupos (Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente).

Tabela 1 – Variáveis de base: peso e medidas hemodinâmicas

<b>Variável</b>	<b>Placebo</b>	<b>EPI</b>	<b>VASO</b>	<b>NALO</b>	<b>TP</b>	<b>P</b>
Nº animais	7	7	7	7	21	-
Peso (g)	405 ± 29	386 ± 25	408 ± 23	417 ± 28	394 ± 34	0,38
FC (bpm)	380 ± 56	358 ± 65	358 ± 31	384 ± 37	401 ± 84	0,56
PAM (mmHg)	106 ± 10	120 ± 17	114 ± 15	110 ± 14	112 ± 15	0,25
PPC (mmHg)	98 ± 10	110 ± 16	106 ± 15	103 ± 15	105 ± 14	0,29

Tabela 2 – Variáveis de base: dados laboratoriais

Variável	Placebo	EPI	VASO	NALO	TP	P
Hb (g/dL)	16,4 ± 0,7	16,2 ± 0,5	16,4 ± 0,4	16,3 ± 0,9	16,5 ± 0,9	0,26
Ht (%)	50,2 ± 2,3	49,8 ± 1,6	50 ± 1,1	50 ± 2,7	50,4 ± 2,5	0,27
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	139 ± 2,6	137 ± 1,8	136 ± 2,8	138 ± 2,6	138 ± 2,4	0,19
K <sup>+</sup> (mmol/L)	3,9 ± 0,2	4,0 ± 0,3	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,4	0,45
Glic (mg/dL)	208 ± 30	222 ± 40	201 ± 19	212 ± 20	211,9 ± 31	0,84
paO <sub>2</sub> (mmHg)	343 ± 83	316 ± 80	350 ± 22	298 ± 54	333,2 ± 78	0,38
SatO <sub>2</sub> (%)	97,8 ± 0,2	97,7 ± 0,3	97,6 ± 0,1	97,7 ± 0,1	97,6 ± 0,7	0,83
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	41,4 ± 6,3	41,1 ± 6,5	38,3 ± 3,7	39,4 ± 6,4	40,5 ± 5,1	0,91
pH	7,36 ± 0,04	7,36 ± 0,04	7,37 ± 0,01	7,38 ± 0,05	7,37 ± 0,04	0,95
Bic (mmol/L)	22,8 ± 3,1	22,9 ± 2,1	22,1 ± 2,1	22,6 ± 1,3	23,0 ± 1,4	0,85
BE	-1,9 ± 2,8	-1,6 ± 1,8	-2,7 ± 1,7	-1,7 ± 1,2	-1,3 ± 1,5	0,58
Lactato (mmol/L)	2,68 ± 0,58	2,51 ± 0,39	2,35 ± 0,22	2,33 ± 0,55	2,41 ± 0,48	0,52

### 4.3 Retorno da circulação espontânea e sobrevida em 1 hora

Houve retorno da circulação espontânea em 4 de 7 animais no grupo placebo (57%) e em 100% nos demais grupos [42 animais; p = 0,002 (Teste Exato de Fisher)]. Durante a evolução, 4 animais morreram (2 no grupo EPI e 2 no grupo TP).

### 4.4 Tempo entre o início da anóxia e a PCR, da PCR ao RCE e tempo total de anóxia

O tempo médio entre a indução da anóxia e o início da PCR foi de 246,1 segundos (DP: 67,4) e não foi estatisticamente diferente entre os grupos (Tabela 3).

Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos no tempo entre o início da ressuscitação e o RCE (média: 105,5 segundos; DP: 51,5)(Tabela 3).

Tabela 3 - Tempo (segundos) entre o início da anóxia à PCR e da PCR ao RCE

Variável	Grupo	Tempo	Valor P
Tempo da anóxia à PCR	Placebo	272 ± 70	0,55
	Epinefrina	243 ± 71	
	Vasopressina	273 ± 75	
	Naloxona	235 ± 40	
	Terlipressina	233 ± 71	
Tempo da PCR até o RCE	Placebo <sup>1</sup>	114 ± 40	0,16
	Epinefrina	79 ± 43	
	Vasopressina	86 ± 55	
	Naloxona	86 ± 27	
	Terlipressina	125 ± 57	

<sup>1</sup>Dados de 4 animais (3 animais não tiveram RCE).

O tempo total em que os animais permaneceram em hipóxia, que é o tempo entre o início da anóxia e a PCR somado ao tempo em que os animais permaneceram em PCR (3,5 minutos), também não foi diferente entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 4 – Tempo total que os animais ficaram em hipóxia (em segundos)

Grupo	Tempo	IC 95%		Mínimo	Máximo	Valor P
		Inferior	Superior			
Placebo	482 ± 70	417	547	382	600	0,554
Epinefrina	453 ± 71	387	518	360	566	
Vasopressina	483 ± 75	413	551	385	584	
Naloxona	445 ± 40	407	481	387	507	
Terlipressina	443 ± 71	411	475	334	562	

#### 4.5 Pressão arterial média e pressão de perfusão coronariana

O grupo terlipressina apresentou os maiores valores de PAM quando comparado com o grupo epinefrina ( $p < 0,001$ ), vasopressina ( $p < 0,001$ ) e naloxona ( $p < 0,001$ )(Tabela 5, Gráfico 1) inclusive com menor necessidade de volume durante o experimento (Gráfico 2). Achados semelhantes foram encontrados nos valores da PPC (Tabela 6).

O efeito da terlipressina foi sustentado, conferindo estabilidade hemodinâmica e níveis pressóricos muito acima daqueles conseguidos com a epinefrina nos diferentes tempos (Tabela 7). Por outro lado, os valores da PAM não foram estatisticamente diferentes quando se compara a epinefrina ou a vasopressina com a naloxona.

Tabela 5 – Diferença média da PAM na 1ª hora do experimento

Grupo 1	Grupo 2	Diferença média da PAM <sup>1</sup>	Valor P	IC 95%	
				Inferior	Superior
EPI	VASO	-17,7	0,511	-45,8	10,4
	NALO	-23,1	0,121	-49,6	3,5
	TP	-54,2	0,000	-78,2	-30,1
VASO	EPI	17,7	0,511	-10,4	45,8
	NALO	-5,4	1,000	-27,9	17,1
	TP	-36,6	0,000	-55,9	-17,0
NALO	EPI	23,1	0,121	-3,5	49,6
	VASO	5,4	1,000	-17,1	27,9
	TP	-31,1	0,000	-48,2	-13,9
TP	EPI	54,2	0,000	30,1	78,2
	VASO	36,6	0,000	17,0	55,9
	NALO	31,1	0,000	13,9	48,2

<sup>1</sup> PAM grupo 1 – PAM grupo 2.

Gráfico 1 - PAM (em mmHg) vs tempo (T10, T20, T30, T45 e T60)

Grupo	T10	T20	T30	T45	T60
<b>Epinefrina</b>	111,7 ± 10,8	97,1 ± 21,5	67,8 ± 5,1	67,3 ± 12,8	62,5 ± 10,7
<b>Vasopressina</b>	144,3 ± 18,2	108,0 ± 7,9	83,8 ± 9,2	80,5 ± 12,0	78,1 ± 13,6
<b>Naloxona</b>	138,8 ± 36,1	113,9 ± 24,2	97,6 ± 25,1	85,3 ± 24,3	86,2 ± 24,2
<b>Terlipressina</b>	164,2 ± 25	157,3 ± 9,8	140 ± 17,5	117,9 ± 19,7	98 ± 17,6
<b>Valor P</b>	0,012	<0,001	<0,001	<0,001	0,015

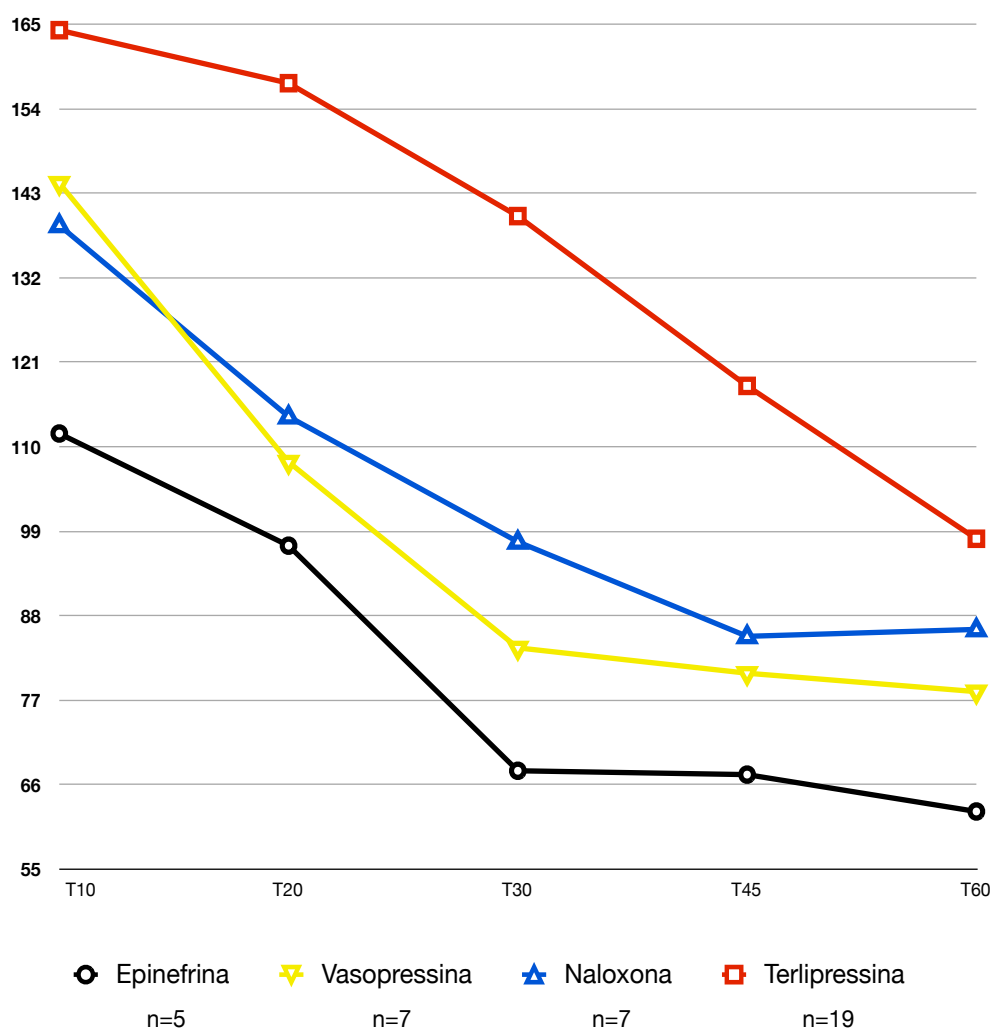
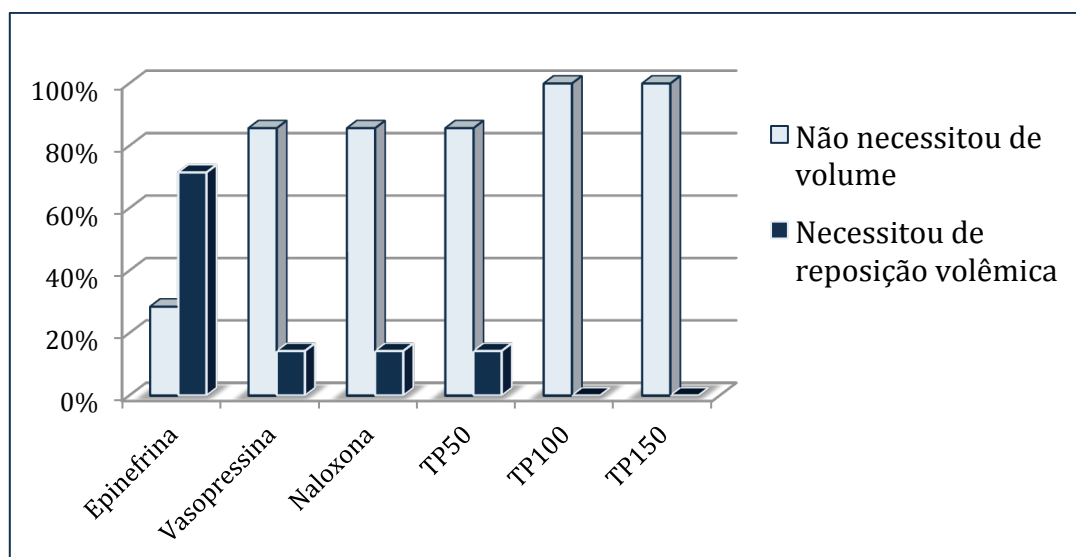


Gráfico 2 – Necessidade da reposição volêmica durante o experimento<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Quando a PAM foi menor que 65 mmHg)

Tabela 6 - Pressão de perfusão coronariana (em mmHg) durante o experimento

Tempo	Grupos	PPC	Valor P
T10	Epinefrina	101,8 ± 12,7	0,023
	Vasopressina	125,5 ± 18,8	
	Naloxona	126,4 ± 38,4	
	Terlipressina	151,1 ± 25,2	
T20	Epinefrina	87,6 ± 24,0	< 0,001
	Vasopressina	100,1 ± 10,3	
	Naloxona	106,8 ± 25,8	
	Terlipressina	147,2 ± 7,3	
T30	Epinefrina	57,7 ± 2,8	< 0,001
	Vasopressina	77,8 ± 5,9	
	Naloxona	93,9 ± 25,3	
	Terlipressina	128,7 ± 19,9	
T45	Epinefrina	57,6 ± 10,2	0,002
	Vasopressina	77,4 ± 12,9	
	Naloxona	82,7 ± 25,0	
	Terlipressina	107,2 ± 21,9	
T60	Epinefrina	53,9 ± 8,0	0,025
	Vasopressina	73,5 ± 16,7	
	Naloxona	84,2 ± 24,8	
	Terlipressina	88,3 ± 15,4	

Tabela 7 - PAM: comparação múltipla entre os grupos no T10, T20, T30, T45 e T60

Grupo 1	Grupo 2	Variável	Pressão Arterial Média				
			T10	T20	T30	T45	T60
EPI	VASO	Diferença PAM <sup>1</sup>	-32,6	-10,9	-16,	-13,2	-15,6
		Valor P	0,60	1,000	1,000	1,000	1,000
	NALO	Diferença PAM <sup>1</sup>	-27,1	-16,7	-29,7	-17,9	-23,6
		Valor P	0,87	0,670	0,140	1,000	0,433
	TP	Diferença PAM <sup>1</sup>	-52,5	-60,2	-72,1	-50,5	-35,5
		Valor P	0,020	<0,001	<0,001	0,002	0,026
VASO	EPI	Diferença PAM <sup>1</sup>	32,6	10,9	16,0	13,2	15,6
		Valor P	0,600	1,000	1,000	1,000	1,000
	NALO	Diferença PAM <sup>1</sup>	5,5	-5,	-13,7	-4,7	-8,0
		Valor P	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	TP	Diferença PAM <sup>1</sup>	-19,8	-49,2	-56,1	-37,3	-19,8
		Valor P	0,876	<0,001	<0,001	0,004	0,246
NALO	EPI	Diferença PAM <sup>1</sup>	27,1	16,7	29,7	17,9	23,6
		Valor P	0,876	0,670	0,140	1,000	0,433
	VASO	Diferença PAM <sup>1</sup>	-5,5	5,8	13,7	4,7	8,0
		Valor P	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	TP	Diferença PAM <sup>1</sup>	-25,4	-43,4	-42,3	-32,6	-11,8
		Valor P	0,231	<0,001	<0,001	0,005	0,955
TP	EPI	Diferença PAM <sup>1</sup>	52,5	60,2	72,1	50,5	35,5
		Valor P	0,020	<0,001	<0,001	0,002	0,026
	VASO	Diferença PAM <sup>1</sup>	19,8	49,2	56,1	37,3	19,8
		Valor P	0,876	<0,001	<0,001	0,004	0,246
	NALO	Diferença PAM <sup>1</sup>	25,41	43,4	42,3	32,6	11,8
		Valor P	0,231	<0,001	<0,001	0,005	0,955

<sup>1</sup> Diferença da PAM (em mmHg) entre os grupos (PAM grupo 1 – PAM grupo 2).



#### 4.6 Bicarbonato, excesso de bases e pH

As curvas do bicarbonato, pH e excesso de bases mostraram três padrões: melhores valores para o grupo naloxona; piores valores para o grupo epinefrina e valores intermediários para os grupos vasopressina e terlipressina (Gráficos 3, 4 e 5; Tabelas 8 e 9).

No período imediato após o RCE (T11), o grupo naloxona apresentou um perfil metabólico significativamente melhor do que todos os outros grupos (Tabela 10).

Gráfico 3 – Bicarbonato (mmol/L) no T11, T31 e T59

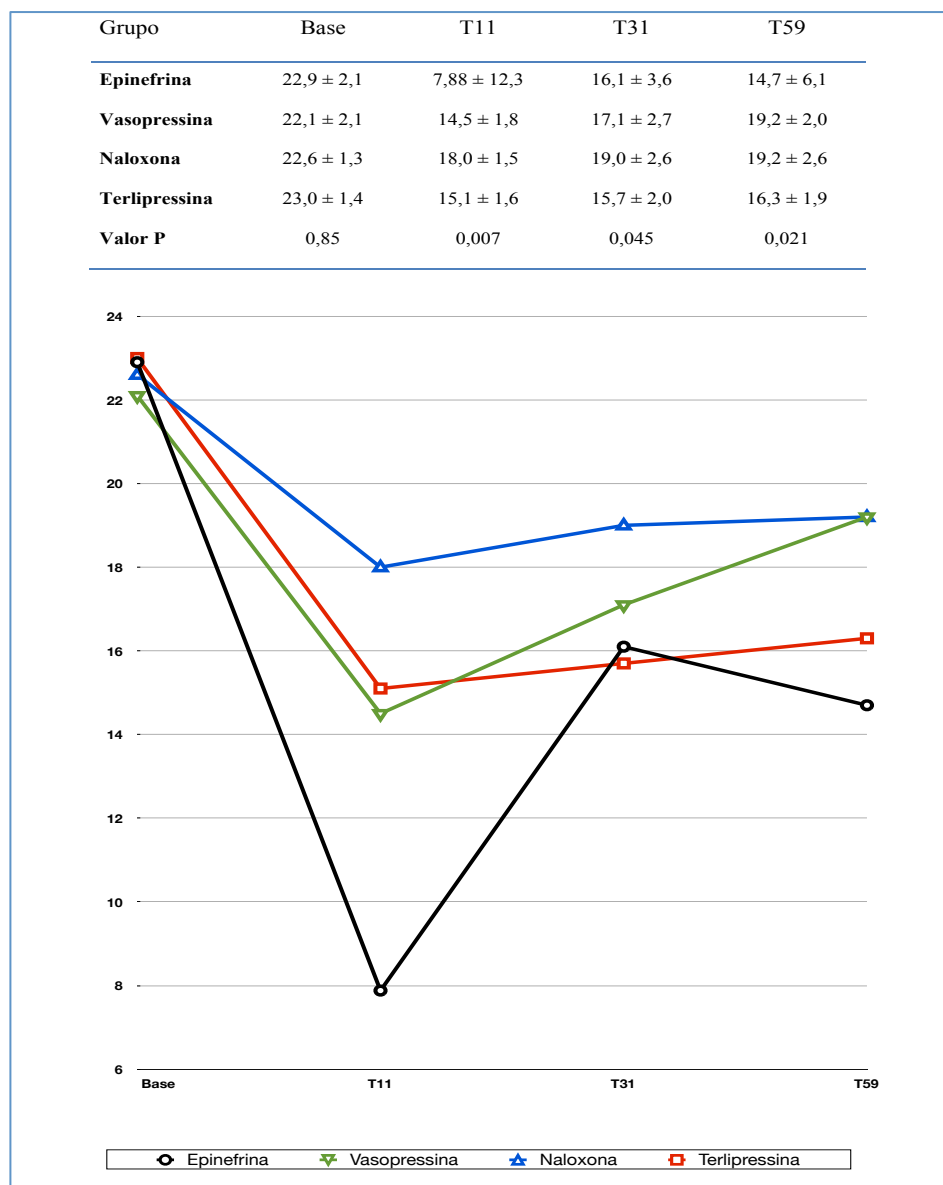


Gráfico 4 – Excesso de bases no T11, T31 e T59

Grupo	Base	T11	T31	T59
<b>Epinefrina</b>	-1,6 ± 1,8	-15,3 ± 3,2	-10,9 ± 5,2	-12,0 ± 7,4
<b>Vasopressina</b>	-2,7 ± 1,7	-15,3 ± 2,2	-9,8 ± 2,3	-7,0 ± 2,0
<b>Naloxona</b>	-1,7 ± 1,2	-9,7 ± 1,7	-6,9 ± 2,9	-6,7 ± 2,6
<b>Terlipressina</b>	-1,3 ± 1,5	-12,9 ± 2,8	-10,9 ± 2,3	-9,9 ± 2,0
<b>Valor P</b>	0,58	< 0,001	0,035	0,026

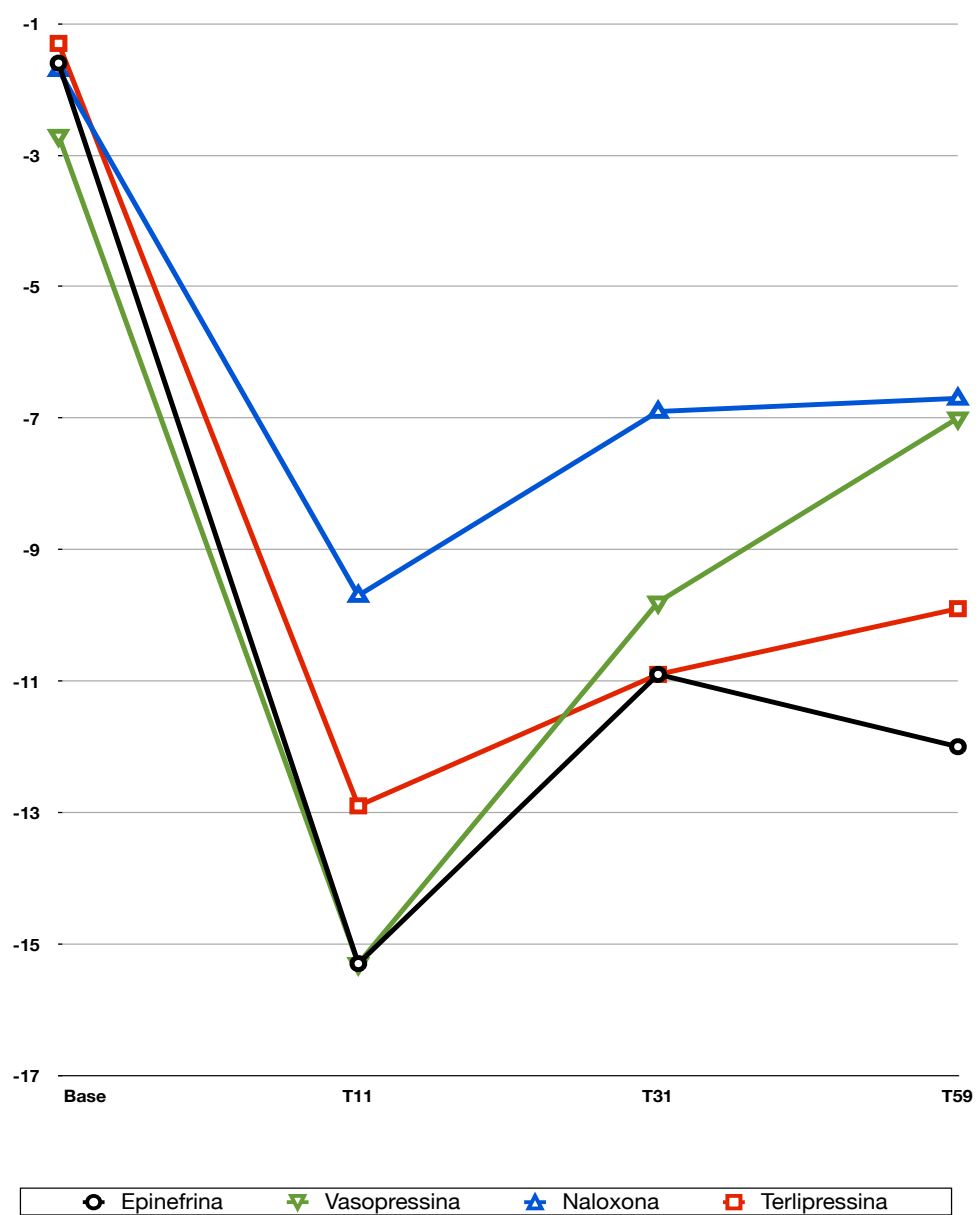


Gráfico 5 – pH no T11, T31 e T59

Grupo	Base	T11	T31	T59
<b>Epinefrina</b>	7,36 ± 0,04	7,03 ± 0,08	7,15 ± 0,15	7,18 ± 0,12
<b>Vasopressina</b>	7,37 ± 0,01	6,97 ± 0,05	7,17 ± 0,04	7,23 ± 0,03
<b>Naloxona</b>	7,38 ± 0,05	7,11 ± 0,05	7,25 ± 0,04	7,25 ± 0,05
<b>Terlipressina</b>	7,37 ± 0,04	7,08 ± 0,06	7,18 ± 0,05	7,21 ± 0,05
<b>Valor P</b>	0,95	0,002	0,103	0,332

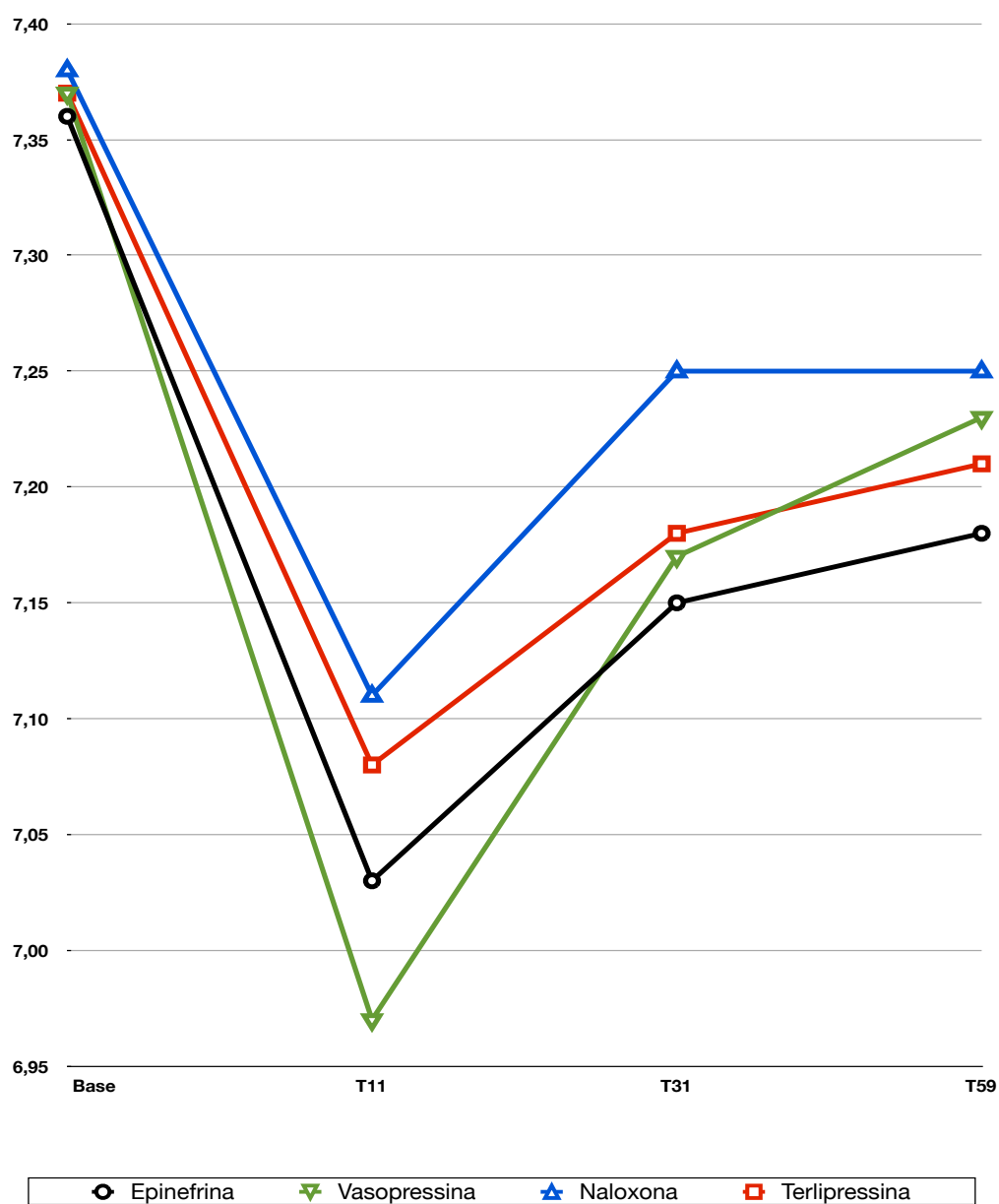


Tabela 8 – Diferença média do bicarbonato (mmol/L) na 1ª hora pós-PCR

Grupo 1	Grupo 2	Diferença		IC 95%	
		média <sup>1</sup>	Valor P	Inferior	Superior
EPI	VASO	-4,01	0,047	-8,00	-0,03
	NALO	-5,82	0,001	-9,67	-1,97
	TP	-2,80	0,143	-6,13	0,51
VASO	EPI	4,01	0,047	0,03	8,00
	NALO	-1,80	1,000	-5,46	1,85
	TP	1,20	1,000	-1,89	4,31
NALO	EPI	5,82	0,001	1,97	9,67
	VASO	1,80	1,000	-1,85	5,46
	TP	3,01	0,041	0,08	5,94
TP	EPI	2,80	0,143	-0,51	6,13
	VASO	-1,20	1,000	-4,31	1,89
	NALO	-3,01	0,041	-5,94	-0,08

<sup>1</sup> Bic grupo 1 – Bic grupo 2.

Tabela 9 – Diferença média do excesso de bases (mmol/L) na 1ª hora pós-PCR

Grupo 1	Grupo 2	Diferença		IC 95%	
		média <sup>1</sup>	Valor P	Inferior	Superior
EPI	VASO	-2,05	1,000	-6,44	2,32
	NALO	-5,00	0,014	-9,23	-0,76
	TP	-1,47	1,000	-5,11	2,16
VASO	EPI	2,05	1,000	-2,32	6,44
	NALO	-2,94	0,290	-6,96	1,08
	TP	0,58	1,000	-2,80	3,97
NALO	EPI	5,00	0,014	0,76	9,23
	VASO	2,94	0,290	-1,08	6,96
	TP	3,52	0,024	0,32	6,72
TP	EPI	1,47	1,000	-2,16	5,11
	VASO	-0,58	1,000	-3,97	2,80
	NALO	-3,52	0,024	-6,72	-0,32

<sup>1</sup> EB grupo 1 – EB grupo 2.

Tabela 10 – Excesso de bases: comparação múltipla entre os grupos (T11, T31 e T59)

Grupo 1	Grupo 2		Excesso de bases		
			T11	T31	T59
EPI	VASO	Diferença do EB <sup>1</sup>	-0,04	-1,12	-5,00
		Valor P	1,00	1,00	0,119
	NALO	Diferença do EB <sup>1</sup>	-5,66	-4,06	-5,27
		Valor P	0,001	0,160	0,07
	TP	Diferença do EB <sup>1</sup>	-2,56	-0,05	-2,09
		Valor P	0,145	1,00	1,00
VASO	EPI	Diferença do EB <sup>1</sup>	0,04	1,12	5,00
		Valor P	1,00	1,00	0,119
	NALO	Diferença do EB <sup>1</sup>	-5,61	-2,93	-0,27
		Valor P	0,000	0,520	1,00
	TP	Diferença do EB <sup>1</sup>	-2,52	1,07	2,91
		Valor P	0,109	1,00	0,47
NALO	EPI	Diferença do EB <sup>1</sup>	5,66	4,06	5,27
		Valor P	0,001	0,160	0,07
	VASO	Diferença do EB <sup>1</sup>	5,61	2,93	0,27
		Valor P	0,000	0,520	1,00
	TP	Diferença do EB <sup>1</sup>	3,09	4,00	3,18
		Valor P	0,017	0,030	0,25
TP	EPI	Diferença do EB <sup>1</sup>	2,56	0,05	2,09
		Valor P	0,145	1,00	1,00
	VASO	Diferença do EB <sup>1</sup>	2,52	-1,07	-2,91
		Valor P	0,109	1,00	0,45
	NALO	Diferença do EB <sup>1</sup>	-3,09	-4,00	-3,18
		Valor P	0,017	0,030	0,25

<sup>1</sup> EB grupo 1 – EB grupo 2.

#### 4.7 Oxigenação

Não houve diferença significativa entre os grupos na  $paO_2$  (Tabela 11).

Tabela 11– Pressão arterial de oxigênio ( $paO_2$ ) na primeira hora do experimento

Variável	Tempo	EPI	VASO	NALO	TP	P
$paO_2$ (mmHg)	T11	189,2 ± 96	120,3 ± 22	159,8 ± 66	146,4 ± 56	0,310
	T31	120,9 ± 33	156,4 ± 125	148,7 ± 73	215,3 ± 107	0,177
	T59	125,5 ± 30	109,2 ± 30	135,9 ± 28	164,1 ± 86	0,304

#### 4.8 Lactato arterial

Os grupos terlipressina e naloxona tiveram valores de lactato arterial significativamente menores do que o grupo epinefrina ao longo da 1ª hora pós-PCR (Tabela 12, Gráfico 6 e Tabela 13).

Tabela 12 – Diferença média do lactato arterial (mmol/L) na 1ª hora pós-PCR

Grupo 1	Grupo 2	Diferença média <sup>1</sup>	Valor P	IC 95%	
				Inferior	Superior
EPI	VASO	1,20	0,643	-0,08	3,24
	NALO	2,81	0,002	0,83	4,78
	TP	1,86	0,024	0,01	3,55
VASO	EPI	-1,20	0,643	-3,24	0,83
	NALO	1,60	0,131	-0,26	3,48
	TP	0,66	1,000	-0,91	2,23
NALO	EPI	-2,81	0,002	-4,78	-0,83
	VASO	-1,60	0,131	-3,48	0,26
	TP	-0,94	0,505	-2,43	0,54
TP	EPI	-1,86	0,024	-3,55	-0,17
	VASO	-0,66	1,000	-2,23	0,91
	NALO	0,94	0,505	-0,54	2,43

\* Lactato grupo 1 – lactato grupo 2.

Gráfico 6 - Lactato arterial (mmol/L) vs tempo (base, T11, T31 e T59)

Grupo	Base	T11	T31	T59
<b>Epinefrina</b>	2,51 ± 0,39	8,92 ± 3,11	5,24 ± 3,19	4,10 ± 2,23
<b>Vasopressina</b>	2,35 ± 0,22	9,50 ± 1,62	3,10 ± 0,48	2,05 ± 0,55
<b>Naloxona</b>	2,33 ± 0,55	5,15 ± 1,15	2,57 ± 0,90	2,10 ± 0,97
<b>Terlipressina</b>	2,41 ± 0,48	6,86 ± 1,36	3,34 ± 1,20	2,45 ± 0,66
<b>Valor P</b>	0,520	< 0,001	0,030	0,008

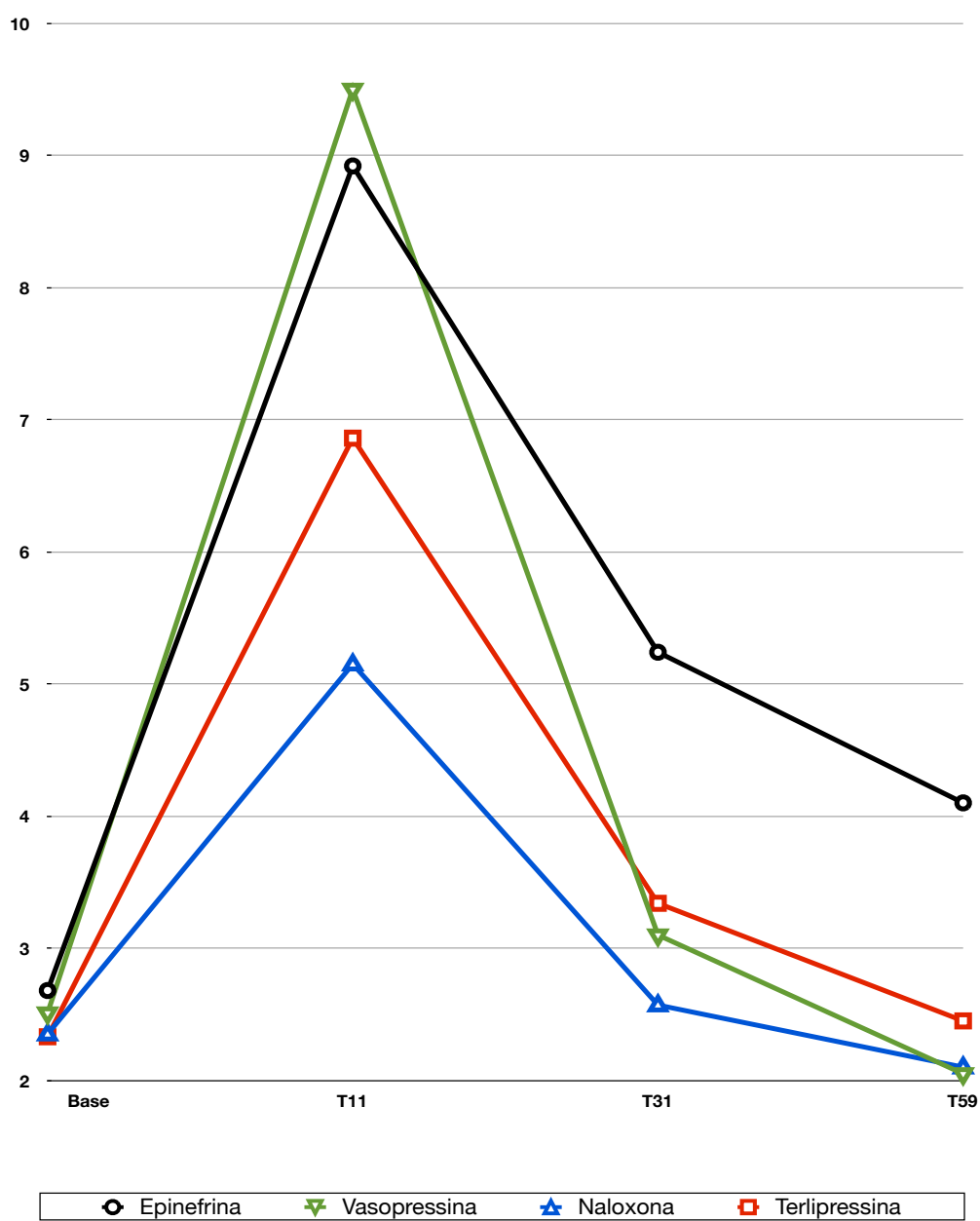


Tabela 13 – Lactato (mmol/L): comparação múltipla entre os grupos vs tempo

Grupo 1	Grupo 2	Variável	Lactato		
			T11	T31	T59
EPI	VASO	Diferença média <sup>1</sup>	-0,58	2,14	2,05
		Valor P	1,00	0,141	0,015
	NALO	Diferença média <sup>1</sup>	3,76	2,66	2,00
		Valor P	0,003	0,026	0,014
	TP	Diferença média <sup>1</sup>	2,05	1,89	1,64
		Valor P	0,127	0,096	0,020
VASO	EPI	Diferença média <sup>1</sup>	0,58	-2,14	-2,05
		Valor P	1,00	0,141	0,015
	NALO	Diferença média <sup>1</sup>	4,34	0,52	-0,05
		Valor P	<0,001	1,00	1,00
	TP	Diferença média <sup>1</sup>	2,63	-0,24	-0,40
		Valor P	0,013	1,00	1,00
NALO	EPI	Diferença média <sup>1</sup>	-3,76	-2,66	-2,00
		Valor P	0,003	0,026	0,014
	VASO	Diferença média <sup>1</sup>	-4,34	-0,52	0,05
		Valor P	<0,001	1,00	1,00
	TP	Diferença média <sup>1</sup>	-1,71	-0,77	-0,35
		Valor P	0,170	1,00	1,00
TP	EPI	Diferença média <sup>1</sup>	-2,05	-1,89	-1,64
		Valor P	0,127	0,096	0,020
	VASO	Diferença média <sup>1</sup>	-2,63	0,24	0,40
		Valor P	0,013	1,00	1,00
	NALO	Diferença média <sup>1</sup>	-1,71	0,77	0,35
		Valor P	0,170	1,00	1,00

<sup>1</sup> Lactato grupo 1 – lactato grupo 2.



#### 4.9 Doses de terlipressina

Houve diferença significativa no RCE quando o grupo terlipressina foi comparado com o grupo placebo [(grupo TP: 21 animais (100%) x grupo placebo: 4 animais (57%); p: 0,011)].

Não houve diferença significativa nos valores de PAM no T10, T20, T45 e T60 quando se comparou as diferentes doses de terlipressina (Tabela 14). Entretanto, a dose de 50 µg/kg apresentou um perfil metabólico mais favorável (Tabela 15).

Tabela 14 – PAM (mmHg) de acordo com a dose de terlipressina vs tempo

<b>Tempo</b>	<b>Dose de terlipressina<sup>1</sup></b>	<b>PAM</b>	<b>Valor P</b>
T10	50	165,0 ± 18,7	0,682
	100	156,1 ± 42,8	
	150	170,0 ± 11,5	
T20	50	160,5 ± 7,0	0,569
	100	154,9 ± 11	
	150	155,5 ± 12,2	
T30	50	143,1 ± 10,2	0,036
	100*	124,1 ± 18,7	
	150	149,5 ± 16,2	
T45	50	119,7 ± 19,1	0,793
	100	112,5 ± 8,1	
	150	120,3 ± 28,1	
T60	50	96,5 ± 16,7	0,834
	100	95,7 ± 9,1	
	150	101,8 ± 25	

<sup>1</sup> Dose em µg/kg.

\* Menor PAM.

Tabela 15 – Bicarbonato, excesso de bases, lactato e pH vs dose de terlipressina

Variável	Tempo	Dose <sup>1</sup>	Média ± DP	Valor P
Bicarbonato (mmol/L)	T11	50*	16,4 ± 1,7	0,011
		100	14,3 ± 0,7	
		150	14,3 ± 0,9	
	T31	50*	17,3 ± 1,8	0,018
		100	14,1 ± 2,1	
		150	15,1 ± 1,1	
	T59	50	16,9 ± 1,9	0,376
		100	15,1 ± 1,2	
		150	16,4 ± 2,1	
BE	T11	50	-11,8 ± 1,8	0,117
		100	-13,1 ± 1,7	
		150	-13,9 ± 1,7	
	T31	50*	-9,0 ± 1,7	0,005
		100	-12,7 ± 2,3	
		150	-11,7 ± 1,2	
	T59	50	-8,8 ± 1,8	0,142
		100	-10,9 ± 1,5	
		150	-10,5 ± 2,1	
Lactato (mmol/L)	T11	50	6,6 ± 1,2	0,540
		100	6,5 ± 1,3	
		150	7,3 ± 1,5	
	T31	50	2,5 ± 0,4	0,088
		100	3,9 ± 1,9	
		150	3,6 ± 0,6	
	T59	50	2,0 ± 0,4	0,082
		100	2,4 ± 0,3	
		150	2,8 ± 0,8	
pH	T11	50	7,08 ± 0,06	0,823
		100	7,10 ± 0,08	
		150	7,07 ± 0,07	
	T31	50	7,22 ± 0,03	0,054
		100	7,15 ± 0,05	
		150	7,17 ± 0,04	
	T59	50*	7,26 ± 0,04	0,001
		100	7,22 ± 0,03	
		150	7,16 ± 0,02	

<sup>1</sup> Dose de terlipressina em µg/kg.

\* Melhor grupo (estatisticamente significante).

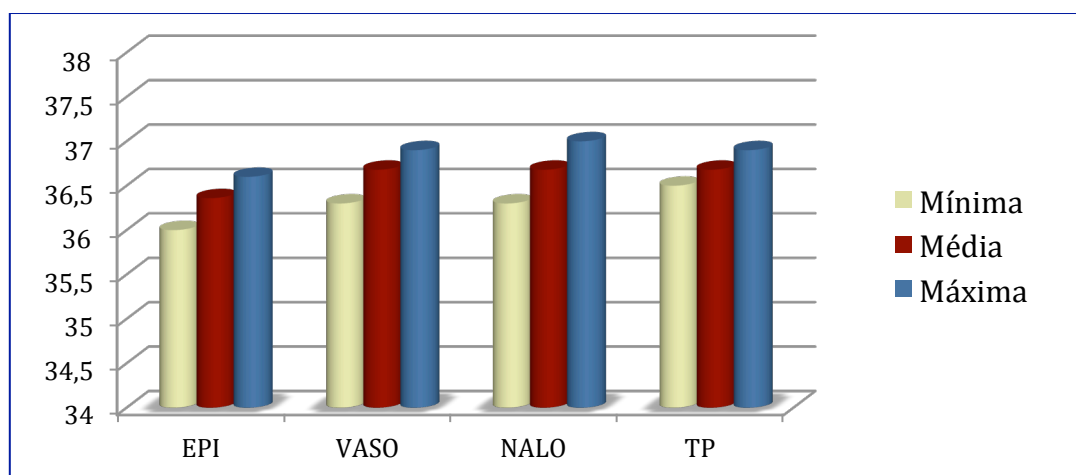
#### 4.10 Dados adicionais

Os valores do  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $pCO_2$  e hemoglobina ao longo do experimento estão descritos na Tabela 16. A temperatura média durante o período pós-PCR foi de  $36,6\text{ }^\circ\text{C}$  e semelhante entre os grupos ( $p = 0,147$ )(Gráfico 7)

Tabela 16 – Potássio ( $K^+$ ), sódio ( $Na^+$ ),  $pCO_2$  e hemoglobina no T11, T31 e T59

Variável	Tempo	EPI	VASO	NALO	TP	P
$K^+$ (mmol/L)	T11	$4,92 \pm 0,9$	$5,0 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,6$	0,024
	T31	$4,52 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,5$	$4,9 \pm 0,7$	0,162
	T59	$4,5 \pm 0,9$	$5,0 \pm 0,7$	$4,8 \pm 0,5$	$5,05 \pm 0,5$	0,423
$Na^+$ (mmol/L)	T11	$138,4 \pm 2,3$	$134,7 \pm 2,0$	$137,3 \pm 2,8$	$135,6 \pm 3,4$	0,061
	T31	$136,4 \pm 1,5$	$137,0 \pm 2,7$	$137,9 \pm 3,0$	$135,0 \pm 3,4$	0,145
	T59	$140,4 \pm 3,8$	$138,5 \pm 2,1$	$139,6 \pm 1,4$	$139,6 \pm 3,3$	0,756
$pCO_2$ (mmHg)	T11	$53,5 \pm 11,7$	$65,9 \pm 7,9$	$58,3 \pm 10,1$	$53,4 \pm 9,4$	0,231
	T31	$47,3 \pm 11,1$	$49,3 \pm 11,4$	$44,5 \pm 4,5$	$43,0 \pm 6,0$	0,124
	T59	$38,4 \pm 13,5$	$47,5 \pm 5,4$	$45,3 \pm 7,9$	$41,6 \pm 7,0$	0,236
Hb (g/dL)	T11	$16,8 \pm 1,1$	$15,9 \pm 0,5$	$15,9 \pm 1,2$	$15,4 \pm 1,0$	0,105
	T31	$15,6 \pm 0,8$	$15,6 \pm 0,4$	$16,0 \pm 1,3$	$15,6 \pm 0,8$	0,845
	T59	$15,1 \pm 0,7$	$15,6 \pm 0,8$	$14,9 \pm 1,0$	$15,0 \pm 0,9$	0,535

Gráfico 7 - Temperatura ( $^\circ\text{C}$ ) mínima, média e máxima no período pós-PCR



## **5.DISSCUSSÃO**

---

Nossos achados sugerem que a terlipressina e a naloxona podem ser alternativas à epinefrina ou vasopressina como vasopressores no tratamento da PCR em ritmo “não chocável” [assistolia ou atividade elétrica sem pulso (AESP)]. A terlipressina apresentou um perfil hemodinâmico e de perfusão periférica significativamente melhor que a epinefrina. Por sua vez, a naloxona foi o vasopressor com o melhor perfil metabólico.

PCR cujo ritmo de apresentação é a assistolia ou AESP apresenta um prognóstico muito pior quando comparada com a FV/TV(3, 5, 74). A epinefrina é o vasopressor recomendado e mais utilizado nesta situação(75), embora existam evidências de que a droga tenha consequências indesejáveis e adversas para o sistema cardiovascular(9-17). Adicionalmente, evidências recentes sugerem que a epinefrina piora a perfusão da microcirculação cerebral, aumentando a gravidade da isquemia do SNC durante a RCP(18-20). De fato, epinefrina aumentou a mortalidade em modelo experimental de PCR por asfixia(21) e de fibrilação ventricular(11). No único estudo placebo-controlado publicado em humanos, a epinefrina aumentou a chance de RCE, mas não foi melhor que placebo no prognóstico neurológico ou na probabilidade de sobrevida à alta hospitalar(22). Desta forma, acredita-se que o RCE que se obtém com a epinefrina acontece às custas de propriedades deletérias ao miocárdio(12, 13) e à microcirculação cerebral(18, 19).

Apesar dos resultados iniciais promissores, grandes estudos randomizados não mostraram superioridade da vasopressina quando comparada à epinefrina(25, 26) e nem da vasopressina associada a epinefrina *versus* epinefrina(28). Mais recentemente, uma grande metanálise foi publicada e quando foi avaliado o subgrupo com assistolia (3210 pacientes), houve maior sobrevida no grupo vasopressina comparado com a epinefrina (RR: 1,80; IC 95%: 1,04-3,12), sobretudo quando as drogas foram administradas com menos de 20 minutos do início da PCR (RR: 2,84; IC 95%: 1,19-6,79)(29). Isto nos mostra que realmente existem diferenças nos desfechos e prognósticos dos “ritmos chocáveis” comparados com os “ritmos não chocáveis”.

Por isso, o nosso experimento foi criado com o objetivo de se estudar os vasopressores no contexto específico da PCR por hipóxia (em assistolia), estipulando o tempo total efetivamente sem circulação e não usando um tempo fixo de anóxia,

que pode constituir um erro metodológico neste contexto. Os nossos dados mostraram que, uma vez iniciada a anóxia, houve diferença no tempo médio que o animal levou para chegar à PCR ( $246,1 \pm 67,4$  seg) e isto deve ser levado em consideração em experimentos de hipóxia. A determinação do tempo exato que o animal realmente ficou sem circulação (3,5 minutos) no presente modelo pode servir de base para se estudar as diferentes fases da PCR, seja com menor ou maior tempo efetivamente sem circulação, de acordo com os objetivos pretendidos.

Nossos dados sugerem que, no contexto da assistolia, realmente a vasopressina tem um perfil mais favorável que a epinefrina na primeira hora pós-RCE. Quando a epinefrina é comparada com a terlipressina, as diferenças são ainda maiores, estatisticamente significantes, com efeito sustentado durante toda a primeira hora pós-PCR (Gráfico 1). Em relação à vasopressina, a terlipressina tem uma ação mais pronunciada nos receptores  $V_1$ , menor efeito nos receptores  $V_2$ (76-78) e aparentemente um perfil mais seguro no miocárdio(79). A estimulação dos receptores  $V_1$  localizados nas células musculares lisas dos vasos produz uma intensa vasoconstrição arterial(32) e é possível que o perfil hemodinâmico mais favorável da terlipressina encontrado no nosso estudo se deva à maior potência vasopressora da droga e à longa duração deste efeito (4 a 6 horas)(30).

Do ponto de vista experimental, existe apenas um estudo publicado que usou a terlipressina como vasopressor na RCP(45). Houve RCE em 3 animais (20%) no grupo dose-padrão de epinefrina, 4 (27%) no grupo alta dose de epinefrina, 1 (7%) no grupo terlipressina e 7 (47%) no grupo epinefrina + terlipressina. A diferença entre os grupos não foi estatisticamente significante. Não se sabe qual foi o tempo exato que cada grupo efetivamente ficou em PCR, uma vez que o protocolo estipulou um tempo de hipóxia e não o período de ausência de circulação. Apesar da existência de diversas publicações com esta metodologia, a chance de erro na avaliação de desfechos é significativa, uma vez que o tempo sem circulação é uma das mais importantes variáveis associadas ao prognóstico da PCR. O uso de propofol em modelo de PCR por hipóxia pode não ser desejável e pode ter contribuído para a baixa frequência de RCE encontrada no experimento, que é bem inferior à esperada em modelos pediátricos de PCR. Os autores também não controlaram os parâmetros da qualidade da RCP, como a profundidade da compressão, o recolhimento elástico

do tórax ou mesmo a efetividade da compressão torácica no fluxo sanguíneo, que são variáveis muito importantes nos desfechos de uma PCR. Um achado inusitado foi que nenhum animal com FV teve RCE. De fato, o RCE foi significativamente maior com o ritmo “não chocável” comparado com a FV ( $p = 0,0001$ ). Por último, os autores escolheram a dose de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de terlipressina com base nas duas séries de casos pediátricos, totalizando 12 pacientes(43, 44). O fato das crianças já terem recebido várias doses de epinefrina antes de receberem a terlipressina, talvez não tenha sido levado em consideração na escolha da dose da droga para uso como monoterapia na RCP. De fato, estas doses de terlipressina foram eficazes no tratamento do choque séptico(36, 80-83). Como vasopressor único na PCR, possivelmente, sejam necessárias doses maiores da droga. No nosso estudo, a terlipressina aumentou o RCE comparada com o placebo [(grupo TP: 21 animais (100%) x grupo placebo: 4 animais (57%);  $p = 0,011$ )] e talvez, os resultados sejam parcialmente explicados pelas doses mais altas da droga que nós escolhemos, entre 50 e 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . De fato, nossos resultados são compatíveis com o conceito de que a terlipressina é realmente um vasopressor de rápida ação cujo efeito inicial é próprio da droga(31), antes da sua conversão à lisina-vasopressina pelo endotélio. Nossos dados também demonstraram que a terlipressina manteve a PAM e a PPC significativamente maiores que a epinefrina durante todo o período pós-PCR (Gráfico 1 e Tabela 6).

Nós não encontramos diferenças significativas nos valores de PAM com as diferentes doses testadas de terlipressina (Tabela 14). Entretanto, em relação aos valores de lactato, pH, bicarbonato e excesso de bases, a dose de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  apresentou um perfil metabólico mais favorável do que as doses de 100 e 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Tabela 15).

Em relação à naloxona, nós escolhemos estudar a dose de 1  $\text{mg}/\text{kg}$  uma vez que maiores doses de naloxona (5 a 10  $\text{mg}/\text{kg}$ ) aumentaram a lesão cerebral induzida por isquemia em um modelo neonatal de ligadura da artéria carótida em ratos(58) e se associaram à menor sobrevivência(56, 57). Evidências mais recentes, especificamente em modelos de hipóxia em ratos, mostraram que a naloxona foi comparável à epinefrina no RCE (87,5% em cada grupo; 7 de 8 animais)(59), houve uma tendência para maior RCE com a dose 1  $\text{mg}/\text{kg}$  comparada a 0,5  $\text{mg}/\text{kg}$  de naloxona (1  $\text{mg}/\text{kg}$ : 7 de 8 animais; 0,5  $\text{mg}/\text{kg}$ : 3 de 8 animais)(60) e a associação de epinefrina + naloxona

diminuiu o tempo necessário de RCP pra se conseguir o RCE (naloxona + epinefrina: 133 seg vs epinefrina: 206 seg; valor  $p < 0,01$ )(61, 62). Infelizmente, há muitas dificuldades na interpretação destas evidências devido a graves problemas metodológicos destes estudos. Não foram seguidas as recomendações internacionais de experimentos na PCR (*Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research*)(67); as variáveis de base dos animais não foram descritas, impossibilitando avaliar as semelhanças ou diferenças entre os grupos estudados; os ratos foram ressuscitados sem oxigênio; as doses de epinefrina (0,04 a 0,05 mg/kg) foram maiores do que as recomendadas atualmente e não houve qualquer controle das variáveis laboratoriais antes, durante ou após a PCR(59-62).

No nosso estudo, todos os animais ressuscitados com naloxona tiveram RCE e sobreviveram até o final da primeira hora pós-PCR. As curvas de PAM da naloxona foram semelhantes às da vasopressina e intermediárias entre as da terlipressina (melhor) e da epinefrina (pior) (Gráfico 1). Apesar disso, não se sabe exatamente qual é o efeito real da naloxona na PCR. É possível que a droga antagonize os efeitos das endorfinas liberadas durante a RCP, atenuando o efeito depressor que elas causam no centro respiratório(84), o que poderia levar a maior recuperação da ventilação espontânea(85, 86). No sistema cardiovascular, a naloxona poderia aumentar a atividade do sistema nervoso simpático(87, 88), elevar a frequência cardíaca e a pressão arterial(89, 90), agir como um antiarrítmico(91-95) ou mesmo atenuar a disfunção miocárdica pós-PCR(96, 97). O atual estudo é o primeiro a mostrar que a naloxona teve um perfil favorável nos valores de bicarbonato, pH, excesso de bases e lactato quando usada como vasopressor na PCR (Tabelas 8, 9 e 10; Gráficos 3, 4, 5 e 6), que não podem ser justificados pela PAM, talvez algo próprio do vasopressor. Estes resultados são compatíveis com a evidência de que a droga tenha um efeito protetor na isquemia(98, 99), restaurando a atividade mitocondrial e o metabolismo energético(100).

Nosso estudo tem alguns pontos positivos. O experimento foi criado e conduzido com uma amostra uniforme, reprodutível, na qual variáveis importantes associadas ao prognóstico da PCR em assistolia foram controladas. A randomização produziu grupos homogêneos. O experimento foi conduzido de forma cegada ao grupo alocado. As variáveis hemodinâmicas e a coleta de exames complementares foram



realizadas em vários momentos diferentes, tanto de base como durante o experimento, permitindo uma análise temporal das diferenças entre grupos, em diferentes tempos e não apenas em um determinado ponto. A ressuscitação foi realizada de forma padronizada, inclusive, com controle rígido dos valores de PAM durante as compressões.

Apesar dos resultados animadores, é importante analisar os dados com cautela. O estudo não foi desenhado pra mostrar que existe diferença no RCE entre a epinefrina ou vasopressina e as demais drogas. Isto necessitaria, possivelmente, de uma amostra significativamente maior e de um maior tempo de ausência de circulação (PCR). Nós não avaliamos sobrevida a longo prazo ou prognóstico neurológico, que são claramente variáveis mais importantes. O experimento avaliou um tempo específico de PCR e os resultados podem ser diferentes em protocolos com tempos mais longos de PCR. Por último, sabe-se que estudos que foram realizados com modelos de PCR/RCP em animais muitas vezes não se confirmaram em estudos clínicos(101).

Em suma, neste estudo experimental, randomizado, cego e controlado, a terlipressina aumentou o RCE comparada com o placebo, resultou em uma maior estabilidade hemodinâmica comparada com a epinefrina ou a vasopressina e apresentou um perfil metabólico melhor que a epinefrina na 1ª hora pós-PCR. A naloxona foi o vasopressor com o melhor perfil metabólico no período pós-RCE e este efeito não é justificado pelos valores de PAM.

## **6. CONCLUSÕES**

---

- A terlipressina aumentou o retorno da circulação espontânea comparada com o placebo e pode ser considerada um vasopressor ação rápida, cujo efeito inicial é próprio da droga. Este efeito é mantido pela lisina-vasopressina, que é produto da ação enzimática de peptidases endoteliais sobre a terlipressina.
- Os valores de PAM e de PPC foram significativamente maiores durante toda a primeira hora pós-RCP no grupo terlipressina quando comparada com a epinefrina ou a vasopressina.
- A naloxona foi o vasopressor com o melhor perfil metabólico no período pós-RCE. Este efeito ocorreu de forma independente da PAM.
- Os valores de PAM foram semelhantes com as doses de 50, 100 e 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de terlipressina. Entretanto, a dose de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de terlipressina apresentou um melhor perfil metabólico na primeira hora pós-PCR.

## **7.REFERÊNCIAS**

---

1. Travers AH, Rea TD, Bobrow BJ, Edelson DP, Berg RA, Sayre MR, et al. Part 4: CPR overview: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S676-84.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
3. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):63-81.
4. Stiell IG, Nichol G, Leroux BG, Rea TD, Ornato JP, Powell J, et al. Early versus later rhythm analysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2011;365(9):787-97.
5. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010;38(1):101-8.
6. Crile G, Dolley DH. An Experimental Research into the Resuscitation of Dogs Killed by Anesthetics and Asphyxia. *J Exp Med*. 1906;8(6):713-25.
7. Yakaitis RW, Otto CW, Blitt CD. Relative importance of alpha and beta adrenergic receptors during resuscitation. *Crit Care Med*. 1979;7(7):293-6.
8. Michael JR, Guerci AD, Koehler RC, Shi AY, Tsitlik J, Chandra N, et al. Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circulation*. 1984;69(4):822-35.
9. Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation*. 1988;78(2):382-9.
10. Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, Torres CA, Blumberg A, Schneider JE, et al. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;77(1):101-10.

11. Sun S, Tang W, Song F, Yu T, Ristagno G, Shan Y, et al. The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2175-80.
12. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation*. 1995;92(10):3089-93.
13. Tang W, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Bisera J. Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Crit Care Med*. 1993;21(7):1046-50.
14. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. I. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17(4):317-38.
15. Eliot RS, Todd GL, Clayton FC, Pieper GM. Experimental catecholamine-induced acute myocardial necrosis. *Adv Cardiol*. 1978;25:107-18.
16. Haft JJ. Cardiovascular injury induced by sympathetic catecholamines. *Prog Cardiovasc Dis*. 1974;17(1):73-86.
17. Chang WT, Ma MH, Chien KL, Huang CH, Tsai MS, Shih FY, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive care med*. 2007;33(1):88-95.
18. Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C, Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2145-9.
19. Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang YT, Sun S, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1408-15.
20. Wenzel V, Linder KH, Augenstein S, Prengel AW, Strohmenger HU. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke*. 1998;29(7):1462-7.
21. McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Wilson GJ, Romaschin A, Redington AN, et al. Epinephrine increases mortality after brief asphyxial cardiac arrest in an in vivo rat model. *Anesth Analg*. 2006;102(2):542-8.

22. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation*. In press 2011.
23. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Strohmenger HU, Georgieff M, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation*. 1995;91(1):215-21.
24. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger HU, Lindner IM, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med*. 1996;124(12):1061-4.
25. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, Vandemheen KL, Tang AS, Higginson LA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9276):105-9.
26. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2004;350(2):105-13.
27. Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, Pinchak M, Roth RN, Lubin J, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2006;98(10):1316-21.
28. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, Hubert H, Dubien PY, Mauriauourt P, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2008;359(1):21-30.
29. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Siempos I, Malachias S, Ulmer H, Wenzel V. Vasopressin for cardiac arrest: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. In press 2011.
30. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia*. 2004;59(10):993-1001.
31. Ryckwaert F, Virsolvy A, Fort A, Murat B, Richard S, Guillon G, et al. Terlipressin, a provasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: consequences on heart perfusion and performance. *Crit Care Med*. 2009;37(3):876-81.

32. Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology*. 2006;105(3):599-612.
33. Mazur JE, Cooper TB, Dasta JF. Terlipressin in hepatorenal syndrome. *Ann Pharmacother*. 2011;45(3):380-7.
34. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:109-14.
35. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD002147.
36. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*. 2002;359(9313):1209-10.
37. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanese J, Martin C. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care*. 2005;9(2):212-22.
38. Singer M. Arginine vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22(2):359-68.
39. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009;13(4):R130.
40. Rehberg S, Ertmer C, Kohler G, Spiegel HU, Morelli A, Lange M, et al. Role of arginine vasopressin and terlipressin as first-line vasopressor agents in fulminant ovine septic shock. *Intensive care med*. 2009;35(7):1286-96.
41. Lange M, Ertmer C, Westphal M. Vasopressin vs. terlipressin in the treatment of cardiovascular failure in sepsis. *Intensive care med*. 2008;34(5):821-32.
42. Lange M, Ertmer C, Rehberg S, Morelli A, Kohler G, Kampmeier TG, et al. Effects of two different dosing regimens of terlipressin on organ functions in ovine endotoxemia. *Inflamm Res*. 2011;60(5):429-37.
43. 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(4):1161-4.



44. Gil-Anton J, Lopez-Herce J, Morteruel E, Carrillo A, Rodriguez-Nunez A. Pediatric cardiac arrest refractory to advanced life support: is there a role for terlipressin? *Pediatr crit care med*. 2010;11(1):139-41.
45. Lopez-Herce J, Fernandez B, Urbano J, Mencia S, Solana MJ, del Castillo J, et al. Terlipressin versus adrenaline in an infant animal model of asphyxial cardiac arrest. *Intensive care med*. 2010;36(7):1248-55.
46. Kane BE, Svensson B, Ferguson DM. Molecular recognition of opioid receptor ligands. *Aaps J*. 2006;8(1):E126-37.
47. Goodman AJ, Le Bourdonnec B, Dolle RE. Mu opioid receptor antagonists: recent developments. *ChemMedChem*. 2007;2(11):1552-70.
48. Godwin SA, Caro DA, Wolf SJ, Jagoda AS, Charles R, Marett BE, et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann emerg med*. 2005;45(2):177-96.
49. Holaday JW, Faden AI. Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature*. 1978;275(5679):450-1.
50. Van der Meer K, Valkenburg PW, Bastiaans AC, Vleeming W, Ufkes JG, Ottenhof M. Effect of naloxone on blood pressure and survival in different shock models in rats. *Eur J Pharmacol*. 1986;124(3):299-308.
51. Boeuf B, Gauvin F, Guerguerian AM, Farrell CA, Lacroix J, Jenicek M. Therapy of shock with naloxone: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1910-6.
52. Boeuf B, Poirier V, Gauvin F, Guerguerian AM, Roy C, Farrell CA, et al. Naloxone for shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD004443.
53. Rothstein RJ, Niemann JT, Rennie CJ, 3rd, Suddath WO, Rosborough JP. Use of naloxone during cardiac arrest and CPR: potential adjunct for postcountershock electrical-mechanical dissociation. *Ann emerg med*. 1985;14(3):198-203.
54. Foley PJ, Tacker WA, Voorhees WD, Ralston SH, Elchisak MA. Effects of naloxone on the adrenomedullary response during and after cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Am j emerg med*. 1987;5(5):357-61.
55. Gervais HW, Eberle B, Hennes HJ, Grimm W, Kilian A, Konietzke D, et al. High dose naloxone does not improve cerebral or myocardial blood flow

- during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation*. 1997;34(3):255-61.
56. Endoh H, Taga K, Yamakura T, Sato K, Watanabe I, Fukuda S, et al. Effects of naloxone and morphine on acute hypoxic survival in mice. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1929-33.
57. Endoh H, Honda T, Ohashi S, Shimoji K. Naloxone improves arterial blood pressure and hypoxic ventilatory depression, but not survival, of rats during acute hypoxia. *Crit Care Med*. 2001;29(3):623-7.
58. Young RS, Hessert TR, Pritchard GA, Yagel SK. Naloxone exacerbates hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal rat. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(1):52-6.
59. Chen MH, Xie L, Liu TW, Song FQ, He T. Naloxone and epinephrine are equally effective for cardiopulmonary resuscitation in a rat asphyxia model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(9):1125-30.
60. Chen MH, Liu TW, Xie L, Song FQ, He T. Does naloxone alone increase resuscitation rate during cardiopulmonary resuscitation in a rat asphyxia model? *Am j emerg med*. 2006;24(5):567-72.
61. Wang Y, Gao L, Meng L. Small-dose naloxone combined with epinephrine improves the resuscitation of cardiopulmonary arrest. *Am j emerg med*. 2008;26(8):898-901.
62. Wang Y, Gao L, Meng L. Naloxone combined with epinephrine decreases cerebral injury in cardiopulmonary resuscitation. *J Emerg Med*. 2010;39(3):296-300.
63. Marsden AK, Mora FM. Case report--the successful use of naloxone in an asystolic pre-hospital arrest. *Resuscitation*. 1996;32(2):109-10.
64. Berlot G, Gullo A, Romano E, Rinaldi A. Naloxone in cardiorespiratory arrest. *Anaesthesia*. 1985;40(8):819.
65. Martins HS, Silva RV, Bugano D, Santana AN, Brandao-Neto RA, Giannini FP, et al. Should naloxone be prescribed in the ED management of patients with cardiac arrest? A case report and review of literature. *Am j emerg med*. 2008;26(1):113 e5-8.

66. Saybolt MD, Alter SM, Dos Santos F, Calello DP, Rynn KO, Nelson DA, et al. Naloxone in cardiac arrest with suspected opioid overdoses. *Resuscitation*. 2010;81(1):42-6.
67. Idris AH, Becker LB, Ornato JP, Hedges JR, Bircher NG, Chandra NC, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group. *Circulation*. 1996;94(9):2324-36.
68. Cross CE, Rieben PA, Salisbury PF. Coronary driving pressure and vasomotor tonus as determinants of coronary blood flow. *Circ Res*. 1961;9:589-600.
69. Koike MK, Frimm Cde C, Curi M. Low coronary driving pressure early in the course of myocardial infarction is associated with subendocardial remodelling and left ventricular dysfunction. *Int J Exp Pathol*. 2007;88(4):279-90.
70. Popp E, Vogel P, Teschendorf P, Bottiger BW. Vasopressors are essential during cardiopulmonary resuscitation in rats: Is vasopressin superior to adrenaline? *Resuscitation*. 2007;72(1):137-44.
71. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Hilwig RW, Sanders AB, Henry CP, et al. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1996;24(10):1695-700.
72. Burchfield DJ, Preziosi MP, Lucas VW, Fan J. Effects of graded doses of epinephrine during asphxia-induced bradycardia in newborn lambs. *Resuscitation*. 1993;25(3):235-44.
73. Berg RA, Otto CW, Kern KB, Sanders AB, Hilwig RW, Hansen KK, et al. High-dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation

- from prolonged cardiac arrest in pigs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 1994;22(2):282-90.
74. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, Carey SM, Kaye W, Mancini ME, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA.* 2006;295(1):50-7.
75. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(18 Suppl 3):S729-67.
76. Howl J, Wheatley M. Molecular pharmacology of V1a vasopressin receptors. *Gen Pharmacol.* 1995;26(6):1143-52.
77. Barberis C, Mouillac B, Durroux T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J Endocrinol.* 1998;156(2):223-9.
78. Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin: vasopressin analog and novel drug for septic shock. *Ann Pharmacother.* 2006;40(12):2170-7.
79. Ouattara A, Landi M, Le Manach Y, 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(1):85-92.
80. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Gil-Anton J, Hernandez A, Rey C. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care.* 2006;10(1):R20.
81. Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1897-902.
82. 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(3):511-7.
83. Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock.* 2004;22(4):314-9.
84. Schaeffer JJ, Haddad GG. Ventilatory response to moderate and severe hypoxia in adult dogs: role of endorphins. *J Appl Physiol.* 1988;65(3):1383-8.

85. Holaday JW, Faden AI. Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. *Brain Res.* 1980;189(1):295-300.
86. Florez J, Mediavilla A. Respiratory and cardiovascular effects of met-enkephalin applied to the ventral surface of the brain stem. *Brain Res.* 1977;138(3):585-900.
87. Estilo AE, Cottrell JE. Hemodynamic and catecholamine changes after administration of naloxone. *Anesth Analg.* 1982;61(4):349-53.
88. Lechner RB, Gurll NJ, Reynolds DG. Naloxone potentiates the cardiovascular effects of catecholamines in canine hemorrhagic shock. *Circ Shock.* 1985;16(4):347-61.
89. Boyd JJ, Kytta JV, Aittomaki JV, Rosenberg PH, Seppala TA, Randell TT. Cardiovascular changes after naloxone administration in propofol-sedated piglets during opioid overdose. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(10):1271-6.
90. Higgins TL, Sivak ED. Reversal of hypotension with naloxone. *Cleve Clin Q.* 1981;48(2):283-8.
91. Lee AY, Unang TW, Wong TM. Prevention and reversal of ouabain-induced cardiotoxicity by naloxone in the guinea-pig. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1986;13(1):55-8.
92. Wong TM, Lee AY. Cardiac antiarrhythmic evaluation of naloxone with or without propranolol using a modified chloroform-hypoxia screening test in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1985;12(4):379-85.
93. Hung CF, Wu MH, Tsai CH, Chu SH, Chi JF, Su MJ. Electrophysiological mechanisms for the antiarrhythmic activities of naloxone on cardiac tissues. *Life Sci.* 1998;63(14):1205-19.
94. Lin CJ, Chen YT, Kuo JS, Lee AY. Antiarrhythmic action of naloxone. Suppression of picrotoxin-induced cardiac arrhythmias in the rat. *Jpn Heart J.* 1992;33(3):365-72.
95. Sarne Y, Hochman I, Eshed M, Oppenheimer E. Antiarrhythmic action of naloxone: direct, non-opiate effect on the rat heart. *Life Sci.* 1988;43(10):859-64.

96. Parker JL, Keller RS, Behm LL, Adams HR. Left ventricular dysfunction in early E. coli endotoxemia: effects of naloxone. *Am J Physiol.* 1990;259(2 Pt 2):H504-11.
97. Lee AY, Zhan CY, Wong TM. Effects of beta-endorphin on the contraction and electrical activity of the isolated perfused rat heart. *Int J Pept Protein Res.* 1984;24(5):525-8.
98. Gutierrez Vega R, Toledo-Pereyra LH. Acute mesenteric small bowel ischemia in the rat. I. Protective effect of naloxone. *Transplantation.* 1990;49(4):830-3.
99. Lopez J, Naujokat P, Xavier R, Walters W, Toledo-Pereyra LH. Protective effect of nalmefene and naloxone on the ischemically damaged small bowel. *Transplant Proc.* 1991;23(5):2448-9.
100. Chen CJ, Cheng FC, Liao SL, Chen WY, Lin NN, Kuo JS. Effects of naloxone on lactate, pyruvate metabolism and antioxidant enzyme activity in rat cerebral ischemia/reperfusion. *Neurosci Lett.* 2000;287(2):113-6.
101. Reynolds JC, Rittenberger JC, Menegazzi JJ. Drug administration in animal studies of cardiac arrest does not reflect human clinical experience. *Resuscitation.* 2007;74(1):13-26.