



ESTUDOS CLÍNICOS

O efeito de epinefrina, norepinefrina e fenilefrina no tratamento da hipotensão pós-raquianestesia: estudo clínico comparativo



Ebru Biricik ^{a,*}, Feride Karacaer^a, İlker Ünal^b, Mete Sucu^c e Hakkı Ünlügenç^a

^a Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Adana, Turquia

^b Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Statistics, Adana, Turquia

^c Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Adana, Turquia

Recebido em 18 de dezembro de 2019; aceito em 18 de abril de 2020

Disponível na Internet em 2 de setembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Raquianestesia;
Hipotensão;
Epinefrina;
Norepinefrina;
Fenilefrina

Resumo

Justificativa e objetivos: Existem dados limitados sobre segurança e eficiência da epinefrina na profilaxia e tratamento da hipotensão arterial associada à raquianestesia. O presente estudo foi realizado para comparar o efeito da epinefrina com norepinefrina e fenilefrina no tratamento da hipotensão após raquianestesia e necessidade de efedrina durante o parto cesáreo.

Método: Foram recrutadas 160 parturientes com gestações não complicadas, submetidas a cesariana eletiva sob raquianestesia. Elas foram alocadas aleatoriamente para receber norepinefrina 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n = 40), epinefrina 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n = 40), fenilefrina 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (n = 40) ou infusão de solução fisiológica NaCl a 0,9% (n = 40) imediatamente após a indução da raquianestesia. Sempre que houvesse redução da pressão arterial sistólica para valor inferior a 80% da linha de base, 5 mg de efedrina iv eram administrados como vasopressor de resgate. A incidência de hipotensão, o número total de episódios de hipotensão, o número de pacientes que necessitaram de efedrina, o consumo médio de efedrina e os efeitos colaterais foram registrados.

Resultados: Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de hipotensão materna entre os grupos. O número de pacientes que necessitaram de efedrina foi significativamente maior no grupo solução fisiológica do que no grupo fenilefrina ($p < 0,001$). No entanto, foi semelhante entre os grupos fenilefrina, norepinefrina e epinefrina. O consumo médio de efedrina foi significativamente maior no grupo solução fisiológica do que nos grupos norepinefrina, epinefrina e fenilefrina ($p = 0,001$).

Conclusão: Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de hipotensão e consumo de efedrina durante raquianestesia para parto cesáreo com uso de epinefrina

* Autor para correspondência.

E-mail: ebrubiricik01@gmail.com (E. Biricik).

KEYWORDS

Spinal anesthesia;
Hypotension;
Epinephrine;
Norepinephrine;
Phenylephrine

quando comparada à norepinefrina ou fenilefrina. A epinefrina pode ser considerada como agente alternativo para o tratamento da hipotensão após raquianestesia.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The effect of epinephrine for the treatment of spinal-hypotension: comparison with norepinephrine and phenylephrine, clinical trial**Abstract**

Background and objectives: Limited data are present on safety and efficiency of epinephrine for the prophylaxis and treatment of spinal-hypotension. This study was conducted to compare the effect of epinephrine with norepinephrine and phenylephrine on the treatment of spinal-hypotension and ephedrine requirement during cesarean delivery.

Methods: One hundred and sixty parturients with uncomplicated pregnancies undergoing elective cesarean delivery under spinal anesthesia were recruited. They were allocated randomly to receive norepinephrine $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($n=40$), epinephrine $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($n=40$), phenylephrine $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($n=40$) or 0.9% saline infusions ($n=40$) immediately after induction of spinal anesthesia. Whenever systolic blood pressure drops to less than 80% of baseline, 5 mg of iv ephedrine was administered as rescue vasopressor. The incidence of hypotension, total number of hypotension episodes, the number of patients requiring ephedrine, the mean amount of ephedrine consumption and side effects were recorded.

Results: There was no statistically significant difference in incidence of maternal hypotension between groups. The number of patients requiring ephedrine was significantly greater in group saline than in group phenylephrine ($p < 0.001$). However, it was similar between phenylephrine, norepinephrine, and epinephrine groups. The mean ephedrine consumption was significantly higher in group saline than in norepinephrine, epinephrine, phenylephrine groups ($p = 0.001$).

Conclusion: There is no statistically significant difference in incidence of hypotension and ephedrine consumption during spinal anesthesia for cesarean delivery with the use of epinephrine when compared to norepinephrine or phenylephrine. Epinephrine can be considered as an alternative agent for management of spinal hypotension.

© 2020 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Vários estudos demonstraram que os vasopressores α -agonistas ainda são os fármacos mais confiáveis para o manejo da hipotensão após raquianestesia durante o parto cesáreo.¹⁻³ Atualmente, a fenilefrina é o vasopressor de escolha na prevenção e tratamento da hipotensão induzida pela raquianestesia, devido ao seu efeito α -agonístico puro.⁴ No entanto, a droga pode causar bradicardia e redução do Débito Cardíaco (DC), mesmo em doses clinicamente eficazes.^{2,3}

A norepinefrina mantém a pressão sanguínea de forma tão eficaz quanto a fenilefrina e preserva a Frequência Cardíaca (FC) e o DC dentro dos limites normais por também apresentar efeitos β aditivos.⁵ No entanto, a norepinefrina pode apresentar um efeito discreto sobre o DC e a FC, pois aumenta a pós-carga através de estímulo dos receptores α -1, causando bradicardia reflexa.⁶ Portanto, o fármaco tem sido recomendado no tratamento da hipotensão induzida pela raquianestesia durante o parto cesáreo. Da mesma forma, na América do Norte, a norepinefrina, a efedrina e a epinefrina também foram recomendadas como vasopressores de primeira escolha para o tratamento da hipotensão após

raquianestesia durante o parto cesáreo.⁷ Além disso, em uma afirmação presente nas diretrizes de consenso internacional, a epinefrina foi recomendada apenas para colapso circulatório.⁴

Com efeito, no cenário obstétrico, a epinefrina é um medicamento usado menos frequentemente pelos anesthesiologistas na profilaxia e tratamento da hipotensão após raquianestesia durante a cesariana. Na literatura, existe apenas um estudo comparando o efeito da epinefrina com a fenilefrina no tratamento da hipotensão após raquianestesia com tetracaína hiperbárica.⁸

Embora alguns estudos tenham comparado o efeito da fenilefrina e da norepinefrina no tratamento da hipotensão pós-raquianestesia,^{5,9} há escassas evidências sobre o efeito da epinefrina no tratamento da hipotensão após raquianestesia e comparações com outros vasopressores. No entanto, debates e estudos que determinam os melhores vasopressores para prevenção e tratamento da hipotensão pós-raquianestesia durante o parto cesáreo ainda estão em andamento.

Nossa hipótese era de que a epinefrina seria mais eficaz do que a norepinefrina e a fenilefrina no tratamento da hipotensão pós-raquianestesia durante a cesariana. Assim,

o desfecho primário deste estudo foi a incidência de hipotensão materna intraoperatória, e os desfechos secundários foram o consumo total de efedrina e os resultados maternos e neonatais.

Método

Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade (número de decisão do IRB; 64/6). O consentimento informado por escrito foi obtido de todas as participantes. O estudo foi registrado antes do recrutamento das pacientes no *clinicaltrials.gov* (NCT03163914) e realizado entre Julho de 2017 e Março de 2018.

Protocolo do estudo

Este estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado, fase IV foi conduzido para comparar o efeito da epinefrina com norepinefrina e fenilefrina, no tratamento da hipotensão pós-raquianestesia e a necessidade de efedrina durante o parto cesáreo. Após a obtenção do consentimento informado e por escrito da paciente, foram recrutadas 160 pacientes com status físico I – II da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA). Pacientes com idade entre 18 e 42 anos foram selecionadas para cesariana eletiva sob raquianestesia. Os critérios de exclusão foram presença de doença respiratória, hepática, renal ou cardiovascular, pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) > 45 kg.m⁻² e qualquer contra-indicação à anestesia regional. Foi respeitado o período de jejum de 6 – 8 horas e pré-medicação não foi administrada antes da cirurgia. Cateter venoso calibre 18G foi instalado no membro superior.

Monitoramento e medições

Todas as pacientes foram monitoradas com Pressão Arterial Não Invasiva (PANI), Eletrocardiograma (ECG) e Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂). Na chegada à sala de cirurgia, as pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal com inclinação lateral esquerda. A FC e a Pressão Arterial Sistólica (PAS) foram medidas três vezes, e as médias da FC e PAS foram aceitas como valores de base. PAS, Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Média (PAM) e FC foram medidas no pré-operatório e em intervalos de 1 minuto por 15 minutos e depois a intervalos de 2,5 minutos até o final da cirurgia.

Raquianestesia

A raquianestesia foi realizada em todas as participantes administrando-se a combinação de bupivacaína hiperbárica (10 mg) e fentanil (20 µg). As drogas foram injetadas com as pacientes em posição sentada usando-se agulha com bisel ponta de lápis de 25G, através do espaço intervertebral L3 – L4 ou L4 – L5. Imediatamente após a injeção da raquianestesia, a paciente foi posicionada em decúbito dorsal e inclinação lateral esquerda de 15°–20° e os medicamentos do estudo foram iniciados. O oxigênio não era administrado a menos que o valor da SpO₂ fosse inferior a 94%. A altura máxima do bloqueio sensitivo foi avaliada por um

investigador a cada 3 minutos, até que o mesmo nível de dermatômo fosse confirmado em três avaliações consecutivas. Esse dermatômo foi aceito como a altura máxima do bloqueio sensitivo. A cirurgia era iniciada quando o bloqueio sensitivo estivesse acima do dermatômo T5. O investigador desconhecia a alocação do agente/grupo de estudo.

Randomização

As pacientes foram alocadas para um dos quatro grupos de estudo através de sequência de blocos permutados de oito, gerada por computador. Quatro seringas foram preparadas por um investigador cego para os grupos de estudo, e foram marcadas apenas com uma etiqueta codificada para preservar a natureza de estudo duplo-cego. Os medicamentos foram diluídos em solução de dextrose a 5% em seringas com capacidade de 50 mL, que foram rotuladas como “medicamento de estudo” e continham um volume de 30 mL. As seringas eram idênticas e continham 150 µg de norepinefrina (5 µg.mL⁻¹), 150 µg de epinefrina (5 µg.mL⁻¹), 3 mg de fenilefrina (100 µg.mL⁻¹) e o mesmo volume de solução salina (30 mL).

Desenho do estudo

De acordo com o protocolo do estudo e os procedimentos de randomização, soluções de 5 µg.mL⁻¹ de norepinefrina (grupo norepinefrina), 5 µg.mL⁻¹ de epinefrina (grupo epinefrina), 100 µg.mL⁻¹ de fenilefrina (grupo fenilefrina) e solução de NaCl a 0,9% (grupo solução salina) foram infundidas imediatamente após a indução da raquianestesia. Todos os medicamentos do estudo foram infundidos a uma velocidade fixa de 30 mL.h⁻¹ mantida até o final da cirurgia. Hidratação iv rápida foi administrada usando solução de Lactato de Ringer (RL), com a pinça rolete totalmente aberta para um máximo de 2L, após a qual a infusão foi reduzida a ritmo de manutenção lento.

Valor de PAS menor que 80% da PAS basal (pré-natal) foi considerado hipotensão. Quando a PAS caísse para <80% da linha de base, 5 mg de efedrina iv eram administrados como vasopressor de resgate, independentemente do grupo. Foi registrada durante o estudo a incidência de hipotensão, o número total de episódios de hipotensão durante a cirurgia (a magnitude da hipotensão), o número de pacientes que precisaram de efedrina, a quantidade média de efedrina e atropina consumidas e efeitos adversos como bradicardia e hipertensão. Bradicardia foi definida como uma FC < 60 batimentos.min⁻¹ e foi corrigida com uma dose de 0,5 mg de sulfato de atropina iv em bolus. A hipertensão, considerada PAS > 120% da linha de base, foi tratada pela interrupção da infusão de vasopressores. A infusão de medicamentos do estudo era reiniciada quando a PAS diminuiu abaixo do nível máximo do intervalo alvo (< 80% da PAS basal).

Coleta dos dados

Dois pesquisadores participaram como provedor da anestesia e coletor de dados. O primeiro investigador, responsável pelo caso, realizou a raquianestesia, administrou agentes

e fluidos do estudo, supervisionou os pacientes e registrou a altura máxima do bloqueio sensitivo. O outro investigador, cego para os medicamentos do estudo, registrou parâmetros hemodinâmicos, consumo de efedrina e efeitos adversos.

Foram coletados os dados demográficos das participantes (idade, altura e peso), características do parto (paridade, IMC e indicação de cesárea) e duração da cirurgia. O tempo desde a injeção intratecal de anestésico local + fentanil até a incisão na pele e o tempo desde a incisão na pele até o parto fetal foram calculados e registrados. Os recém-nascidos foram avaliados por um pediatra após o parto, e os índices de Apgar foram registrados no primeiro e no quinto minutos. Amostras de sangue fetal foram coletadas da veia do cordão umbilical para medir os gases no sangue umbilical. Todas as amostras de gases sanguíneos foram medidas imediatamente usando um dispositivo ABL800 FlexQ (solução XLab, Dinamarca).

Recuperação pós-operatória

As pacientes foram transportadas para a Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA) para acompanhamento após a cirurgia. Na SRPA foram avaliadas variáveis hemodinâmicas, regressão do bloqueio motor e sensorial e efeitos adversos. Os critérios de alta foram sinais vitais estáveis, reversão completa do bloqueio motor e analgesia adequada (escores de dor verbal < 4), ausência de náusea, vômito e prurido.

Análise do poder do estudo

A determinação do poder do estudo baseou-se no estudo de Tsen et al. realizado em situação clínica análoga.¹⁰ Usando os dados daquele estudo, o objetivo primário do presente estudo foi a incidência de hipotensão materna intraoperatória. Determinamos que seriam necessários 38 pacientes em cada grupo para determinar uma diferença de 35% na incidência de hipotensão entre o grupo solução fisiológica (incidência de hipotensão: 70%)¹⁰ e os grupos vasopressores (incidência de hipotensão de 35% esperada em cada grupo) ($\beta = 0,1$; $\alpha = 0,05$; $0,35:0,35:0,35:0,70$). Não obstante, para compensar as perdas e melhorar o poder estatístico, 40 pacientes foram recrutadas para cada grupo.

Análise estatística

As variáveis categóricas são descritas em número absoluto e porcentagens, enquanto as variáveis contínuas são expressas como média e desvio padrão. O teste do qui-quadrado foi escolhido para comparar variáveis categóricas entre os grupos. A normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparações de grupo, foi escolhida a análise de variância unidirecional (ANOVA) ou o teste de Kruskal-Wallis, dependendo do cumprimento das hipóteses estatísticas. Para dados normalmente distribuídos quanto à homogeneidade de variâncias, foram utilizados os testes de Tukey ou Games & Howell para comparações de múltiplos grupos. Para dados com distribuição não normal, o teste U

de Mann-Whitney corrigido por Bonferroni foi usado para comparações de vários grupos. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram executadas usando o pacote de software estatístico *IBM SPSS Statistics Versão 20.0* (IBM Corp., Armonk, NY, EUA, lançado em 2011).

Resultados

Incluímos 160 pacientes e todo o protocolo do estudo foi concluído (fig. 1). Os dados demográficos (idade, peso e altura), características do parto (IMC, paridade e indicação de cesárea) e duração da cirurgia são descritos na tabela 1. O nível máximo de bloqueio sensitivo, o tempo entre a injeção intratecal e a incisão na pele e o tempo entre a incisão na pele a extração fetal foram semelhantes (tabela 2).

As variáveis hemodinâmicas da PAS no período perioperatório são mostradas na figura 2. Ao longo do estudo foram observados diminuições e aumentos transitórios nos valores da pressão arterial. Essas variáveis (PAS, PAD e PAM) foram semelhantes entre os grupos, sugerindo que a PAS foi mantida pelos medicamentos do estudo e/ou efedrina nos níveis basais.

As incidências de hipotensão são mostradas na tabela 3. Não houve diferenças estatisticamente significantes na incidência de hipotensão materna intraoperatória entre os grupos ($p = 0,625$). Vinte e oito (70%) participantes no grupo norepinefrina, 29 (72,5%) no grupo epinefrina, 27 (67,5%) no grupo fenilefrina versus 32 (80%) participantes no grupo solução fisiológica apresentaram um ou mais episódios de hipotensão. Apenas 17 (42,5%) participantes no grupo norepinefrina, 18 (45%) no grupo epinefrina, 9 (22,5%) no grupo fenilefrina e 26 (65%) participantes no grupo solução fisiológica necessitaram de efedrina de resgate para correção de hipotensão associada à raquianestesia. Houve diferença significativa entre os grupos solução fisiológica e fenilefrina quanto ao número de participantes que necessitaram de efedrina ($p = 0,001$). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos fenilefrina, norepinefrina e epinefrina.

O número médio de episódios de hipotensão durante a anestesia é mostrado na tabela 3. Não houve diferenças estatisticamente significantes no número de episódios de hipotensão entre os grupos (fig. 3). O consumo médio de efedrina foi significativamente maior no grupo solução fisiológica na comparação com os grupos norepinefrina, epinefrina e fenilefrina ($p = 0,001$) Embora o grupo fenilefrina tenha consumido menos efedrina quando comparado aos outros grupos, não houve diferenças significantes entre os grupos fenilefrina, norepinefrina e epinefrina.

Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de bradicardia e consumo médio de atropina entre os grupos (tabela 3). O consumo médio de norepinefrina, epinefrina e fenilefrina nos grupos durante a anestesia foi de $78,6 \pm 13,7 \mu\text{g}$, $87 \pm 14,2 \mu\text{g}$ e $1487 \pm 249 \mu\text{g}$, respectivamente.

Os escores de Apgar e a gasometria venosa umbilical são mostrados na Tabela 2. As incidências de efeitos colaterais (hipertensão, bradicardia, náusea, vômito) nos grupos foram semelhantes, sem diferenças significantes (tabela 3).

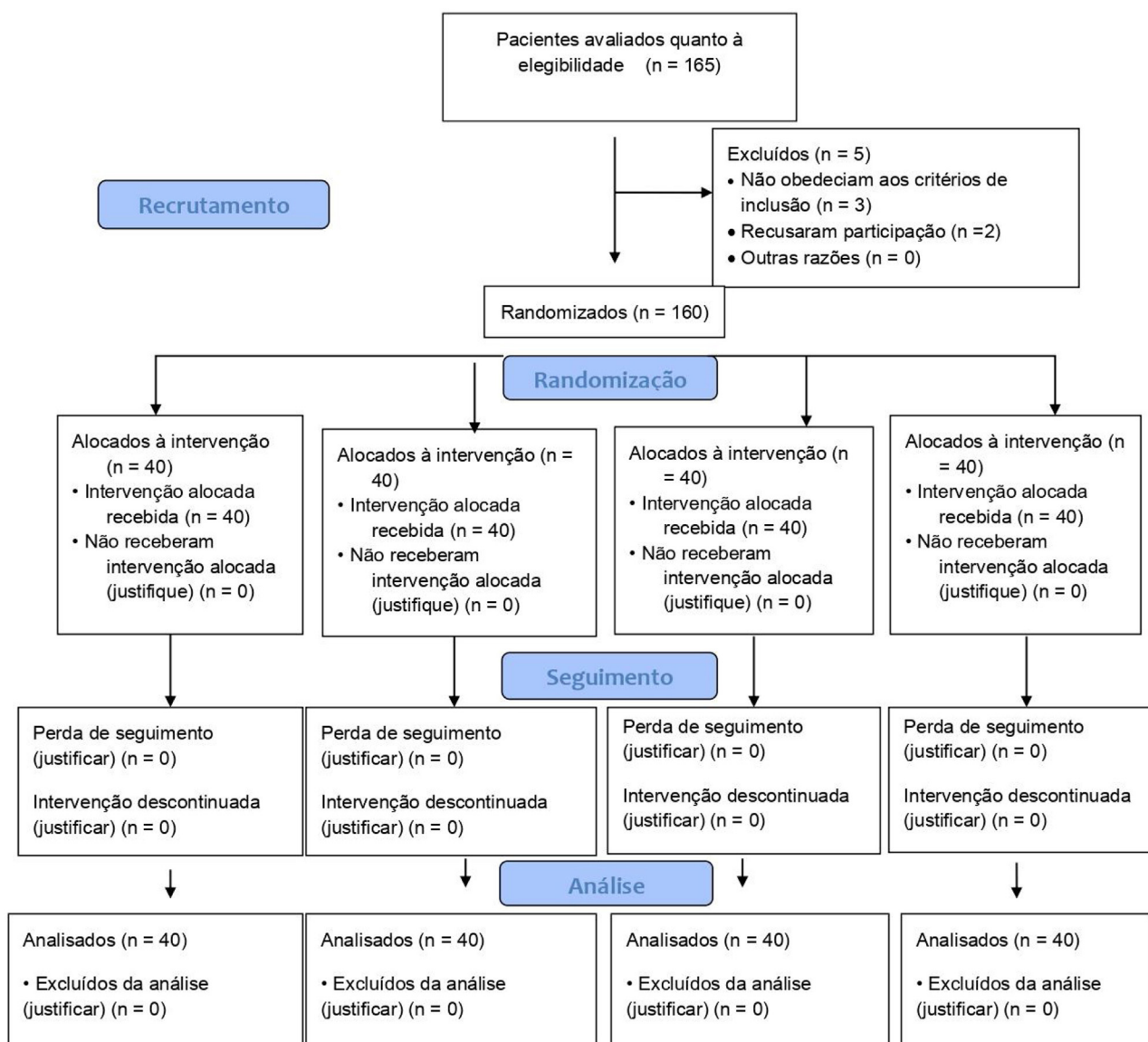


Figura 1 Fluxograma.

Tabela 1 Dados demográficos e características das parturientes, duração da cirurgia nos grupos

| | Grupo NE (n = 40) | Grupo E (n = 40) | Grupo PE (n = 40) | Grupo S (n = 40) |
|--|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Idade (anos), média ± DP | 30,8 ± 5,3 | 30 ± 4,5 | 31,5 ± 5,9 | 31,9 ± 6 |
| Peso (kg), média ± DP | 79,8 ± 9,9 | 83,4 ± 10,9 | 82,5 ± 9,6 | 82,4 ± 12,3 |
| Altura (cm), média ± DP | 1,62 ± 0,04 | 1,64 ± 0,04 | 1,63 ± 0,03 | 1,63 ± 0,04 |
| IMC (kg.cm ⁻²), média ± DP | 29,9 ± 2,6 | 30,8 ± 3,1 | 30,8 ± 2,5 | 30,5 ± 3,1 |
| Paridade, mediana (IQR) | 2 (1) | 2,5 (1,75) | 2,5 (1) | 3 (1) |
| Duração da cirurgia (min) média ± DP | 31,4 ± 5,5 | 33,2 ± 5,5 | 29,75 ± 4,9 | 30,8 ± 6,7 |
| Indicação da cesárea | | | | |
| Cesárea anterior | 34 (85%) | 35 (87%) | 35 (87%) | 36 (90%) |
| SFA | 4 (10%) | 3 (7,5%) | 4 (10%) | 3 (7,5%) |
| Outras | 2 (5%) | 2 (5%) | 1 (2,5%) | 1 (2,5%) |

Os resultados são apresentados como Média ± DP ou Mediana. IQR, Intervalo Interquartil; IMC, Índice de Massa Corpórea; SFA, Sofrimento Fetal Agudo; NE, Norepinefrina; E, Epinefrina; PE, Fenilefrina; S, Solução NaCl 0,9%.

Tabela 2 Valores nos grupos para o escore de Apgar e gases no cordão umbilical

| | Grupo NE (n = 40) | Grupo E (n = 40) | Grupo PE (n = 40) | Grupo S (n = 40) | p |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|-------|
| Escores de Apgar (median IQR) | | | | | |
| 1 min | 8 (1) | 9 (1) ^a | 8 (1) | 8 (2) | 0,001 |
| 5 min | 9 (1) | 10 (1) ^a | 9,5 (1) | 9 (1) | 0,016 |
| Gasometria venosa umbilical mediana (IQR) | | | | | |
| pH | 7,34 (0,06) ^a | 7,32 (0,05) ^a | 7,31 (0,03) ^a | 7,3 (0,06) | 0,001 |
| pCO ₂ (mmHg) | 39,8 (3,48) | 37,8 (5,88) | 39,8 (3,5) | 39,1 (5,1) | 0,151 |
| pO ₂ (mmHg) | 24,2 (7,48) | 28,6 (7,45) | 28,4 (5,3) | 27,1 (7,6) | 0,273 |
| Excesso de base (mmol.L ⁻¹) | -1,25 (3,75) ^a | -3,35 (4,48) ^a | -4,3 (1,28) ^a | -4,7 (2) | 0,001 |

Dados apresentados como Mediana (IQR, Intervalo Interquartil).

^a p < 0,05 comparado com Grupo S.

pO₂, Pressão Parcial de Oxigênio; pCO₂, Pressão de Dióxido de Carbono; NE, Norepinefrina; E, Epinefrina; PE, Fenilefrina; S, Solução NaCl 0.9%.

Discussão

Nossos resultados mostraram que o grupo epinefrina teve incidência de hipotensão e consumo de efedrina semelhante aos grupos norepinefrina e fenilefrina durante raquianestesia para cesariana. O grupo solução fisiológica consumiu significativamente mais efedrina quando comparado aos grupos dos vasopressores, sugerindo que a hipotensão foi significativamente mais pronunciada nesse grupo.

Embora estruturalmente análogas, a epinefrina e a norepinefrina exercem efeitos diferentes quanto às suas afinidades pelos subtipos de receptores adrenérgicos. A norepinefrina atua principalmente pela estimulação dos receptores α , mas também apresenta fraco efeito adrenérgico β .⁵ A epinefrina interage com os mesmos receptores que a norepinefrina, mas possui maior afinidade com os receptores α e β quando comparada à norepinefrina.¹¹ A fenilefrina é um agonista puro do receptor α adrenérgico, e tem eficácia farmacológica análoga à da norepinefrina.¹ Assim, norepinefrina e epinefrina são potentes vasopressores e podem

ter vantagens teóricas de efeitos beta adicionais quando comparados à fenilefrina.

Para estabelecer a perfusão placentária e o fornecimento de oxigênio ao feto durante a raquianestesia, é essencial o gerenciamento eficaz da hipotensão. Estudos demonstraram que a perfusão placentária e o fornecimento de oxigênio ao feto estão relacionados principalmente ao DC e à FC materna, em vez da PAS.^{5,12} Estudos preliminares comparando a norepinefrina com a fenilefrina mostraram que a norepinefrina preserva melhor o fluxo sanguíneo da placenta em relação à fenilefrina.^{5,13} Em 2015, Nagn Kee et al. sugeriram que esse achado fosse atribuído principalmente aos efeitos β -adrenérgicos adicionais da norepinefrina.⁵ No entanto, o mesmo grupo em estudo anterior, relatou que as combinações de efedrina e fenilefrina eram superiores à fenilefrina isoladamente.¹⁴ No presente estudo, a observação no grupo fenilefrina de número menor de pacientes necessitando administração de efedrina e o menor consumo de efedrina sugeriu que o efeito β adicional de um vasopressor pode ser indispensável.

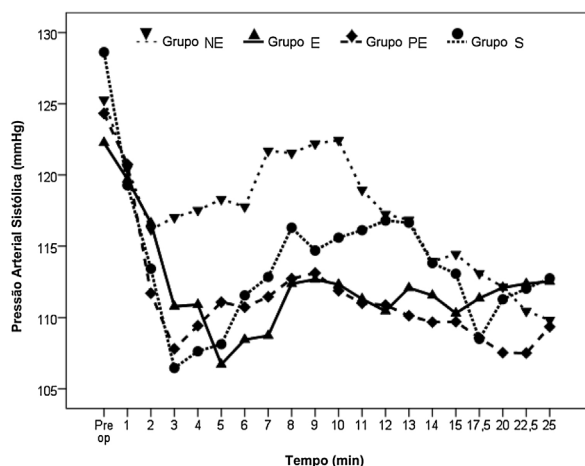


Figura 2 Pressão arterial sistólica nos grupos. Variações na pressão arterial sistólica nos primeiros 25 minutos após a indução da anestesia raquidiana nos quatro grupos. NE, Norepinefrina; E, Epinefrina; PE, Fenilefrina; S, Solução de NaCl 0,9%.

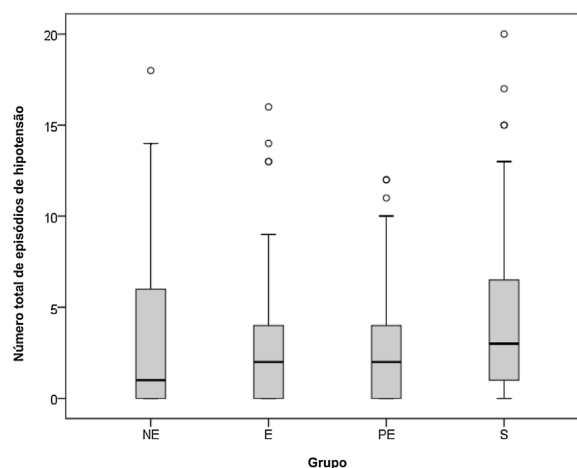


Figura 3 Número total de episódios de hipotensão. O número total de episódios de hipotensão reflete a magnitude da hipotensão nos grupos. NE, Norepinefrina; E, Epinefrina; PE, Fenilefrina; S, Solução de NaCl 0,9%.

Tabela 3 Comparação dos desfechos maternos e efeitos colaterais

| | Grupo NE (n = 40) | Grupo E (n = 40) | Grupo PE (n = 40) | Grupo S (n = 40) | p |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|-------|
| <i>Altura máxima do bloqueio sensorial n (%)</i> | | | | | 0,805 |
| T3 – 4 | 23 (57%) | 19 (47%) | 19 (47%) | 21 (53%) | |
| T4 – 5 | 17 (43%) | 21 (53%) | 21 (53%) | 19 (47%) | |
| <i>Tempo entre a injeção intratecal e a incisão na pele (min)</i> | 7 ± 0,6 | 6,9 ± 0,5 | 6,9 ± 0,5 | 6,8 ± 0,3 | 0,466 |
| <i>Tempo entre a incisão na pele e a extração do feto (min)</i> | 4,5 ± 0,4 | 4,7 ± 0,5 | 4,6 ± 0,4 | 4,6 ± 0,4 | 0,228 |
| <i>Incidência de hipotensão n (%)</i> | 28 (70%) | 29 (72,5%) | 27 (67,5%) | 32 (80%) | 0,625 |
| <i>Número médio de episódios de hipotensão^a</i> | 3,53 ± 4,4 | 3,2 ± 4,2 | 2,88 ± 3,6 | 4,8 ± 5,2 | 0,228 |
| <i>Número de pacientes que necessitaram efedrina n (%)</i> | 17 (42,5%) | 18 (45%) | 9 (22,5%) ^b | 26 (65%) | 0,001 |
| <i>Consumo médio de efedrina (mg)</i> | 3,7 ± 5,1 ^b | 3,5 ± 4,4 ^b | 2,1 ± 4,7 ^b | 9,1 ± 8 | 0,001 |
| <i>Dose total de atropina (μg)</i> | 62,5 ± 167 | 37,5 ± 133 | 75 ± 180 | 62,5 ± 167 | 0,770 |
| <i>Efeitos colaterais</i> | | | | | |
| Bradicardia | 5 (12,5%) | 3 (7,5%) | 6 (15%) | 5 (12,5%) | 0,752 |
| Náusea | 7 (17,5%) | 5 (12,5%) | 5 (12,5%) | 8 (20%) | 0,734 |
| Vômito | 3 (8%) | 2 (12,5%) | 3 (7,5%) | 6 (15%) | 0,452 |

Os resultados são apresentados como n (%) ou, média ± DP.

^a Magnitude da hipotensão.

^b $p < 0,05$ comparado com o Grupo S, Mann Whitney-U.

NE, Norepinefrina; E, Epinefrina; PE, Fenilefrina; S, Solução NaCl 0.9%; min, minutos, mg, miligramas; μg, microgramas.

Utilizando diferentes doses ou concentrações relativas, vários estudos compararam a potência da fenilefrina e da norepinefrina em pacientes submetidos à raquianestesia.^{5,15} Ngan Kee et al. compararam soluções previamente descritas de 5 μg.mL⁻¹ de norepinefrina versus 100 μg.mL⁻¹ de fenilefrina administradas com infusão controlada por computador e sugeriram uma relação aproximada de potência de 20:1.⁵ Quando iniciamos este estudo, a relação de potência conhecida entre norepinefrina fenilefrina era 20:1,⁵ portanto, usamos no desenho do estudo essa relação de potência. No entanto, os mesmos autores em estudo mais recente revisaram a taxa de potência para 13,1:1.⁹

Há poucos estudos avaliando a eficácia da epinefrina no tratamento da hipotensão durante a anestesia regional.^{8,16} Brooker et al. compararam o efeito da epinefrina com a fenilefrina no tratamento da hipotensão após raquianestesia hiperbárica com tetracaína.⁸ Em seu estudo, os pacientes receberam doses de bolus e de infusão de epinefrina ou fenilefrina, na proporção de 10:1. Em nosso estudo, escolhemos uma proporção de potência de 1:1:20 para epinefrina norepinefrina fenilefrina, respectivamente. Não obstante essas discrepâncias, são necessários mais estudos de determinação de dose para identificar as exatas proporções de potência entre esses medicamentos.

Vasopressores administrados profilaticamente com ritmo de infusão constante reduzem a gravidade e a incidência de hipotensão materna. Resultados obtidos em estudo para determinar doses sugeriram que a faixa para as doses iniciais entre 25 e 50 μg.min⁻¹ pode ser preferível para infusões profiláticas de fenilefrina, quando comparadas com a faixa de infusão inicial entre 75 e 100 μg.min⁻¹.¹⁷ Desta maneira, no presente estudo, usamos doses de infusão de fenilefrina de 50 μg.min⁻¹ (3 mg.hour⁻¹). As taxas de infusão de epinefrina e norepinefrina também foram estabelecidas para

2,5 μg.min⁻¹, obedecendo a razão de potência da fenilefrina. Diferentes concentrações ou doses relativas devem ser exploradas em outros estudos.

Não encontramos diferença significativa entre os quatro grupos para incidência de hipotensão pós-raquianestesia. Entretanto, o consumo de efedrina foi significativamente maior no grupo solução fisiológica do que nos grupos vasopressores. O maior consumo de efedrina foi atribuído à magnitude mais profunda da hipotensão pós-raquianestesia nesse grupo. Portanto, este estudo apoia o conceito de que o consumo de efedrina nem sempre pode estar relacionado à incidência de hipotensão pós-raquianestesia.

Os pacientes de todos os grupos consumiram mais atropina do que o habitual; possivelmente, porque definimos bradicardia como FC menor do que 60 batimentos.min⁻¹ em vez de 50 batimentos.min⁻¹. Ademais, os participantes do grupo epinefrina necessitaram de menos atropina em comparação aos participantes dos grupos dos outros vasopressores, possivelmente pelo potente efeito β1 e menos bradicardia reflexa desse vasopressor.

Embora a segurança de qualquer novo vasopressor proposto seja sempre uma preocupação, este estudo avaliou a segurança da infusão de epinefrina por meio dos gases sanguíneos umbilicais fetais e dos escores de Apgar. O excesso de base e os valores de pH das análises de gases no sangue venoso umbilical foram significativamente mais baixos no grupo solução fisiológica do que nos grupos vasopressores. Os valores mais baixos do BE e do pH venoso umbilical no grupo solução fisiológica pode estar relacionada à diminuição da oferta útero-placentária de oxigênio, quando comparados aos grupos vasopressores. Low et al. afirmaram que Ph < 7,1 e BE inferior a -12 mEq.L⁻¹ podem ser motivo de preocupação.¹⁸ Em nosso estudo, os valores de pH e BE foram significativamente maiores que valores

cl clinicamente críticos em todos os grupos ($\text{pH} > 7,1$ e $\text{BE} > -12 \text{ mEq.L}^{-1}$).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, não encontramos diferenças significantes entre os quatro grupos para incidência de hipotensão pós-raquianestesia. Se aumentássemos o número de pacientes ou as doses de vasopressores, poderíamos encontrar diferença significativa entre os grupos solução fisiológica e vasopressor. Em segundo lugar, não medimos as alterações de DC durante as infusões dos medicamentos, porque não tivemos acesso a monitor de CO. Estudos avaliando a resposta do DC associada à fenilefrina mostraram que as alterações de DC ocorrem paralelamente às alterações da FC.^{1,19,20} Em nosso estudo, as alterações da FC foram semelhantes entre os grupos. Por fim, não avaliamos as métricas de segurança da catecolamina. Os perfis de segurança neonatal das catecolaminas maternas na gravidez são potencialmente preocupantes, no entanto, as catecolaminas não atravessam a placenta em quantidades consideráveis, graças à metabolização das catecolaminas na placenta.^{21,22} Além disso, dados de estudos em humanos sobre os efeitos fetais das catecolaminas são alentadores.²¹

Concluindo, não houve diferenças estatisticamente significantes nas incidências de hipotensão e consumo de efedrina durante raquianestesia para cesariana com epinefrina, quando comparadas a norepinefrina ou fenilefrina. A epinefrina pode ser considerada como um agente alternativo para o tratamento da hipotensão pós-raquianestesia. Estudos adicionais e maiores são necessários para demonstrar a segurança e eficácia da epinefrina.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Referências

- Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2012;114:377–90.
- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2004;92:469–74.
- Stewart A, Fernando R, McDonald S, et al. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2010;111:1230–7.
- Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. Consensus Statement Collaborators International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2018;73:71–92.
- Ngan Kee W, Lee S, Ng F, Tan P, et al. Randomized doubleblinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2015;122:736–45.
- Severs WB, Summy-Long JY. Norepinephrine-induced reflex bradycardia after central administration of angiotensin II. *Pharmacology*. 1977;15:428–35.
- Macarthur A, Riley ET. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45:115–32.
- Brooker RF, Butterworth JF4th, Kitzman DW, et al. Treatment of hypotension after hyperbaric tetracaine spinal anesthesia. A randomized, double-blind, cross-over comparison of phenylephrine and epinephrine. *Anesthesiology*. 1997;86:797–805.
- Ngan Kee WD. A Random-allocation Graded Dose-Response Study of Norepinephrine and Phenylephrine for Treating Hypotension during Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesiology*. 2017;127:934–41.
- Tsen LC, Boosalis P, Segal S, et al. Hemodynamic effects of simultaneous administration of intravenous ephedrine and spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Anesth*. 2000;12:378–82.
- Zaritsky AL. Catecholamines, inotropic medications, and vasopressor agents In: The pharmacologic approach to the critically ill patient. Chernow B, ed, Baltimore: Williams and Wilkins. 1994:387–404.
- Veeser M, Hofmann T, Roth R, et al. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:810–6.
- Ferguson-Myrthil N. Vasopressor use in adult patients. *Cardiol Rev*. 2012;20:153–8.
- Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, et al. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg*. 2008;107:1295–302.
- Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, et al. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: a sequential allocation dose-finding study. *Anesth Analg*. 2017;125:212–8.
- Ottesen S, Renck H, Jynge P. Cardiovascular effects of epidural analgesia II. Haemodynamic alterations secondary to lumbar epidural analgesia and their modification by plasma expansion and adrenaline administration. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1978;69:17–31.
- Sharrock NE, Urquhart B. Hemodynamic response to low-dose epinephrine infusion during hypotension epidural anesthesia for total hip replacement. *Reg Anesth*. 1990;15:295–9.
- Low JA, Lindsay BG, Derrick EJ. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1391–4.
- Dyer RA, Reed AR, Van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2009;111:753–65.
- Thomas DG, Robson SC, Redfern N, et al. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 1996;76:61–5.
- Vallejo MJ, Zakowski ML. Old ways do not open new doors: norepinephrine for first-line treatment of spinal hypotension. *Anesth Analg*. 2018;126:1809–11.
- Puolakka J, Kauppila A, Tuimala R, et al. The effect of parturition on umbilical blood plasma levels of norepinephrine. *Obstet Gynecol*. 1983;61:19–21.