

## ARTIGO DE EDUCAÇÃO MÉDICA CONTÍNUA

# Uso (In)certo da Fenilefrina no Bloco Operatório

## *Phenylephrine's (Un)certain use in Operating Theatre*

Júlio Teixeira<sup>1\*</sup>, Anabela Marques<sup>2</sup>, Rosário Órfão<sup>3</sup>

### Afiliação

<sup>1</sup> Interno de Formação Específica de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>3</sup> Assistente Graduada Sênior de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

### Palavras-chave

Complicações Intraoperatórias; Fenilefrina; Hemodinâmica; Hipotensão

### Keywords

*Hemodynamics; Hypotension; Intraoperative Complications; Phenylephrine*

## RESUMO

A hipotensão no intra-operatório é frequente e pode ser causa de importante morbi-mortalidade. Rotineiramente é tratada com a administração de fluidos ou de vasopressores. Na prática atual, a fluidoterapia excessiva é indesejável e a manipulação farmacológica a alternativa mais viável. A fenilefrina, como vasoconstritor, é teoricamente indicada nos casos de hipotensão por vasodilatação periférica ou diminuição da atividade simpática. Contudo, pela bradicardia reflexa e aumento do *afterload*, a perfusão orgânica pode ser prejudicada apesar do aumento da pressão arterial.

O nosso objectivo foi efectuar uma revisão literatura sobre os efeitos hemodinâmicos da fenilefrina na correcção da hipotensão intra-operatória.

Esta revisão narrativa foi efectuada com recurso à base de dados PubMed. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: "phenylephrine", "cardiac output", "cerebral oxygenation", "safety", "disadvantages"; "monitorization". A selecção final foi realizada pelos autores.

A farmacodinâmica da fenilefrina é complexa e há evidência de efeitos contraditórios, sobretudo na oxigenação cerebral e manutenção do débito cardíaco. Muitos estudos comparativos entre a fenilefrina e a efedrina mostram vantagem da última na optimização dos dois parâmetros referidos. Tal diferença diminui quando há a determinação do estado volemico do doente de acordo com a curva de Frank-Starling e este encontra-se na fase ascendente ou *plateau*. Sempre que se encontrava na fase ascendente a administração da fenilefrina foi benéfica, enquanto na fase de *plateau* não o foi. Ainda que nenhum estudo relacione directamente oxigenação cerebral e débito cardíaco, muitos sugerem essa relação de dependência directa. A fenilefrina é eficaz no tratamento da hipotensão. Porém, nem sempre o aumento da pressão arterial está associado à manutenção

ou melhoria da perfusão e oxigenação orgânica, sobretudo se a sua utilização for feita sem monitorização adequada. A optimização hemodinâmica *goal-directed* permitirá melhorar os *outcomes*.

## ABSTRACT

Intra-operative hypotension is frequent and can be an important cause of morbidity and mortality. Usually it is reversed with fluids or vasopressors. In actual practice, excessive fluid therapy is unwanted and thus pharmacological manipulation is the more reliable way. Phenylephrine, as a vasoconstrictor, is theoretically fit in hypotension cases arising from peripheral vasodilation or decreased sympathetic activity. However, reflex bradycardia and increased afterload can be harmful despite increasing blood pressure.

We did a literature review on the haemodynamic effects of phenylephrine in correction of intraoperative hypotension.

This narrative review was performed using the PubMed database. The following keywords were used: "phenylephrine", "cardiac output", "cerebral oxygenation", "safety", "disadvantages" and "monitorization".

The final selection was made by the authors. Phenylephrine pharmacodynamics is complex and there is evidence of opposite effects, mainly regarding cerebral oxygenation and maintenance of cardiac output. Many comparative study's between ephedrine and phenylephrine show an advantage to the first in optimizing both referred parameters. Such a difference fades away when the patient's volemia is determined accordingly the Frank-Starling curve and it is on the ascending fase or plateau. When in the ascending phase, phenylephrine administration was beneficial, whereas in the plateau phase it was not. Even though there is no direct correlation reported between cerebral oxygenation and cardiac output, many authors suggest that direct dependency. Phenylephrine is effective in treating hypotension. However, the increase in blood pressure is not always associated with the maintenance or improvement of perfusion and organic oxygenation, especially if its use is without proper monitoring. Goal-directed hemodynamic optimization will improve outcomes.

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Júlio Alberto Rodrigues Maldonado Teixeira

Morada: Rua Prior Valente, n.º 26, 3830-291, Ilhavo, Portugal.

E-mail: julio.rt.18@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Em contexto de bloco operatório, são várias as complicações que podem ocorrer e colocar em causa a segurança e a homeostasia do doente sob anestesia. A sensibilidade na sua detecção depende do tipo de monitorização utilizada e, por isso, alterações hemodinâmicas, como a hipotensão, são mais frequentemente identificadas. A determinação da causa é fundamental para a correta intervenção e redução da morbi-mortalidade associada. São causas de hipotensão: hipovolemia por hemorragia, hipovolemia relativa, disfunção vascular ou até disfunção miocárdica. Cada uma destas situações exige uma intervenção diferenciada para se alcançar o melhor resultado.

A monitorização da pressão arterial (PA) durante o ato anestésico faz parte das normas de monitorização da American Society of Anesthesiologists (ASA),<sup>1</sup> sendo o seu grau de invasibilidade dependente de critérios clínicos do doente, da técnica anestésica e cirúrgica, e um dos principais parâmetros fisiológicos para a estabilidade hemodinâmica. A PA permite inferir, ainda que indiretamente, o grau de perfusão orgânica/tecidual dos principais sistemas orgânicos.

O valor numérico que definimos como PA resulta da seguinte fórmula:  $PA = DC \times RVP$ , onde DC significa débito cardíaco e RVP resistência vascular periférica. Por seu lado, o DC está na dependência do cálculo:  $DC = FC \times VS$ , onde FC significa frequência cardíaca e VS volume sistólico. Este último depende de todos os fatores que influenciam a contractilidade cardíaca, o *preload*, como o retorno venoso, e o *afterload*. O resultado final fica, portanto, na dependência de distintas variáveis sendo até matematicamente possível a manutenção de um mesmo valor de PA com a variação em sentidos opostos dos seus determinantes diretos. O que significa, o mesmo valor de PA pode corresponder a perfis hemodinâmicos diferentes. Ainda que não consensual, recomenda-se a manutenção de valores de PA num intervalo de  $\pm 20\%$  do valor basal para indivíduos saudáveis.<sup>2</sup> É num contexto de hipotensão que fluidos e fármacos vasoativos, como a fenilefrina ou a efedrina, são utilizadas em primeira e/ou segunda linha. A fenilefrina é um fármaco agonista puro dos recetores  $\alpha$  provocando um aumento da RVP e conseqüentemente da PA.<sup>3</sup> Contudo, como referido, diferentes causas de hipotensão exigem diferentes estratégias para otimização dos resultados e o uso generalizado de vasopressores pode não ser a medida mais adequada, sendo também importante perceber o mecanismo de ação das diferentes aminas disponíveis para escolher a mais adequada para cada situação.

O principal objetivo consiste na revisão da literatura sobre os efeitos hemodinâmicos da fenilefrina na correção da hipotensão intra-operatória. Como objetivo secundário pretende-se enunciar modos de monitorização que permitam ao anestesiológista suportar a sua decisão terapêutica.

## MÉTODOS

Foi efectuada uma revisão narrativa da literatura publicada nos últimos 5 anos, com recurso à base de dados PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: “phenylephrine”, “cardiac output”, “cerebral oxygenation”, “safety”, “disadvantages”; “monitorization”. Além da limitação temporal, a pesquisa incluiu apenas artigos de língua inglesa. Foram incluídos estudos randomizados controlados, estudos observacionais prospectivos, revisões sistemáticas e estudos retrospectivos. A sua selecção e inclusão final foram decididas pelos autores com base no título e leitura dos *abstracts*.

O manuscrito está estruturado analisando o efeito da fenilefrina na oxigenação cerebral e no débito cardíaco, áreas transversais a toda a prática anestésica, sendo posteriormente abordada a sua utilização e efeitos em outras áreas como a anestesia em obstetrícia. Métodos de monitorização aplicáveis para guiar a sua utilização são também abordados.

## RESULTADOS/DISCUSSÃO

A fenilefrina é uma amina sintética, agonista pura dos recetores  $\alpha_1$  que têm localização predominante na vasculatura sistémica (arterial e venosa), exercendo efeitos simpaticomiméticos. A interacção com os recetores induz vasoconstrição com aumento da RVP e conseqüentemente da PA.<sup>3</sup> Como reacções adversas estão descritas a diminuição da FC, mediado pelo reflexo barorreceptor,<sup>3,4</sup> a diminuição do DC e a diminuição moderada a severa do fluxo sanguíneo renal.<sup>3</sup> No resumo das características do medicamento (RCM) aprovado pelo Infarmed em 2015<sup>5</sup> são fornecidas várias informações e recomendações, tais como: (1) a fenilefrina está indicada para o tratamento da hipotensão durante a anestesia geral ou espinhal/epidural; (2) uma dose normal em bólus é de 50 a 100  $\mu\text{g}$ , não devendo esta ser ultrapassada; (3) pode ser usada em perfusão; (4) se compromisso renal devem ser usadas doses mais baixas; (5) na cirrose hepática são necessárias doses mais altas; (7) não deve ser utilizada em doentes com hipertensão não controlada ou doença vascular periférica; (8) pode provocar redução do débito cardíaco e frequência cardíaca; (9) as funções dos órgãos vitais devem ser monitorizadas quando utilizada em doentes com débito cardíaco reduzido ou doença vascular coronária; e (10) pode agravar a insuficiência cardíaca como consequência da vasoconstrição induzida. No RCM não há referência ao grau de diminuição do débito cardíaco com o uso da fenilefrina nem se os efeitos adversos descritos ocorrem em todos os doentes. A literatura disponível à data mostra resultados díspares quanto aos pontos enumerados, mas com uma aparente uniformização quanto à causa subjacente. Dada a importância, a transversalidade e a inter-correlação a todos os doentes submetidos a anestesia opta-se por, no manuscrito, abordar com maior detalhe a influência da fenilefrina sobre o débito cardíaco e a oxigenação cerebral.

## DÉBITO CARDÍACO

A normal função circulatória depende da interacção entre a circulação periférica e a função mecânica cardíaca, que se irá traduzir por um débito cardíaco apropriado às necessidades fisiológicas em determinado momento.<sup>6</sup> Nesta relação assumem-se como principais determinantes do DC o sistema nervoso autónomo (controlo da frequência cardíaca e contractilidade miocárdica) e o retorno venoso. Como em situações de ausência de doença, o DC é proporcional ao retorno venoso, assume-se que o DC é determinado por fatores circulatórios periféricos que regulam o último.<sup>6-12</sup>

São determinantes do retorno venoso (RV) a pressão média de enchimento sistémica (PES), definida como a pressão em que o RV é interrompido (cerca de 7 mmHg) e que, por sua vez, é determinada pelo volume sanguíneo e capacitância venosa; a pressão auricular direita (PAD); e a resistência do retorno venoso (rRV), relação descrita segundo a equação:  $RV = (PES - PAD) / rRV$ .<sup>6</sup> Esta fórmula demonstra uma relação direta entre a PES e o RV.

Por sua vez, a PES é directa e proporcionalmente influenciada pelo tónus simpático, devido à influência deste nos vasos de capacitância venosa. Por esta relação, o aumento do tónus simpático (vasoconstrição) provoca um aumento do RV.<sup>6</sup>

O equilíbrio entre RV e DC é necessário para manter uma circulação estável. Eventos disruptores, como a agressão cirúrgica ou a indução anestésica promovem a readaptação desta rede complexa, que irá ser distinta conforme as diferenças inter-individuais.

Com a fenilefrina, a diminuição do DC é um dado descrito e advém do aumento da resistência vascular periférica (RVP), ou seja, do *afterload*. Consequentemente há um aumento do trabalho cardíaco, diminuição do volume sistólico e indução de uma bradycardia reflexa que impedirá uma resposta compensatória mediada pelo sistema nervoso autónomo.<sup>7,12</sup>

Este efeito no DC tem sido alvo de estudo de várias publicações nos últimos anos, fomentada por resultados contraditórios. Num estudo observacional prospectivo de 2016, Rebet *et al.*<sup>8</sup> partiram do pressuposto de que o efeito no DC seria afectado pela dependência do *preload* (volémia) de cada doente. Esta dependência foi definida pelos autores consoante a posição que cada individuo ocupava na curva de Frank-Starling determinada através do cálculo da variação de pressão de pulso (VPP): (1) dependente se posicionado na fase ascendente da curva, com  $VPP \geq 13$ ; (2) independente se posicionado na fase de *plateau*, com  $VPP < 13$ . Os seus resultados mostraram uma manutenção do DC quando a fenilefrina era administrada em indivíduos posicionados na fase ascendente (dependentes *preload*), mas que diminuía quando administrada nos posicionados na fase *plateau* (independentes *preload*). Segundo os autores, a diferença entre os grupos deriva de no grupo (1) a fenilefrina induzir um aumento do *preload*, devido ao aumento do RV, que leva

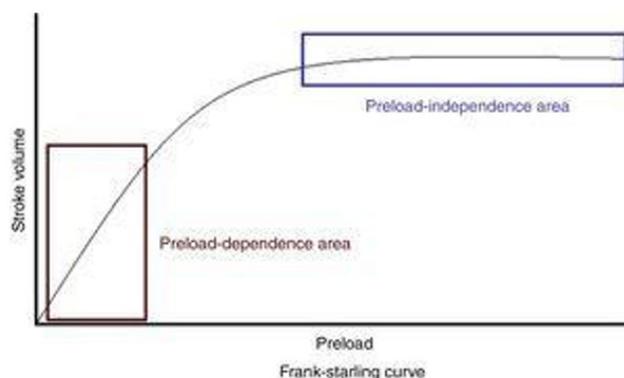


Figura 1. Curva de Frank-Starling

Reproduzido de: Rosillo Meneses LA, Carrillo Torres O. Cardiovascular response estimated by ETCO<sub>2</sub> after leg-raising test. Rev Med Hosp Gen Méx. 2017;80:178-84

ao aumento da contractilidade cardíaca e estabilização do VS, sobrepondo-se ao aumento da RVP; no grupo (2) não haverá aumento do RV e o aumento da RVP será a principal força determinante.

Já num estudo observacional prospectivo animal de 2012, Cannesson *et al.*<sup>9</sup> avaliou a relação entre a administração da fenilefrina e a posição na curva de Frank-Starling. Também aqui se verificou um aumento do DC se posicionado na fase ascendente da curva e uma diminuição na fase *plateau*. O mesmo autor demonstrou ainda que as variações do DC, quer negativas quer positivas, eram proporcionais à dose administrada e que uma  $VPP > 16,4$  predizia um aumento do volume sistólico com sensibilidade de 93% e especificidade de 100%.

Em 2018, Kalmar *et al.*<sup>10</sup> publicaram um estudo observacional prospectivo, onde procuraram descrever as alterações em diversas variáveis hemodinâmicas após um bólus de fenilefrina em indivíduos na fase ascendente da curva de Frank-Starling, com o intuito de saber se o aumento do retorno venoso provocado pela fenilefrina ocorreria por centralização do volume sanguíneo. Débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS), resistência vascular sistémica (RVS), pressão média de enchimento sistémico (PES), pressão venosa central (PVC), resistência do retorno venoso (rRV), pressão do retorno venoso (Prv) e a variação pressão de pulso (VPP) foram algumas das analisadas. Destas, destaca-se o aumento verificado no DC, VS, PVC; a diminuição da VPP e a diferença no aumento da RVS e na rRV, 37% e 6%, respectivamente. Segundo os autores, estas modificações apontam não só para um efeito positivo da fenilefrina nas variáveis estudadas, mas também que esse efeito se deve ao recrutamento de volume sanguíneo para a circulação central.

Com esta perspectiva assume-se que os efeitos da fenilefrina no DC são complexos, mal percebidos e difíceis de prever.<sup>11</sup>

Considerando que um grande número de anesthesiologistas se baseiam apenas na PA para o controlo hemodinâmico durante o intra-operatório, é importante, sobretudo em doentes de alto risco, a otimização do DC, já que a simples otimização da pressão arterial não é garantia de uma oxigenação eficaz.<sup>9</sup> Se para isso a estratégia passar pela administração de vasopressores como a fenilefrina, o anesthesiologista deve avaliar o estado de volemia/*preload* antes do seu uso.<sup>8</sup>

Face aos estudos que comparam a fenilefrina e a efedrina quanto aos seus efeitos no DC, a maior parte deles não avaliou a relação de *preload* na curva de Frank-Starling.<sup>8</sup>

## OXIGENAÇÃO CEREBRAL

A manutenção de um fluxo sanguíneo cerebral (FSC) adequado é fundamental para uma oxigenação cerebral eficaz. O cérebro é um dos órgãos com a capacidade intrínseca de regular o seu próprio aporte sanguíneo – auto-regulação cerebral – mantendo um fluxo estável dentro do intervalo de PA média de 50 a 150 mmHg,<sup>12,13</sup> excepto em doentes com perda desta capacidade ou que apresentem desvios na curva de auto-regulação.

A pressão de perfusão cerebral e a resistência vascular cerebral são os principais determinantes do FSC, mas este é afectado também pelas necessidades metabólicas, pressão parcial de oxigénio e dióxido de carbono, viscosidade sanguínea e agentes vasoactivos.<sup>12</sup>

O efeito da fenilefrina sobre este parâmetro tem sido evidenciado em várias publicações ao longo dos anos, a maioria estudos comparativos entre a fenilefrina e a efedrina, com a última a mostrar superioridade na manutenção da oxigenação cerebral em níveis adequados.<sup>4</sup> Seletiva para recetores  $\alpha_1$  a fenilefrina provoca aumento da PA através do aumento da RVP, o que vai desencadear uma resposta parassimpática mediada pelos barorreceptores (sobretudo carotídeos) e uma redução do tónus simpático traduzida pela diminuição do crono e inotropismo, ou seja, diminuição da FC e da força de contractilidade cardíaca com redução do DC.<sup>4</sup> Uma relação significativa entre o DC e a velocidade de fluxo sanguíneo na artéria cerebral média está descrita,<sup>14</sup> assim como uma co-relação significativa entre o DC e a oxigenação cerebral,<sup>15</sup> o que pode antever influência na oxigenação cerebral com a manipulação farmacológica do DC.

Num estudo observacional prospectivo de 2010, Nissen *et al*,<sup>13</sup> avaliaram o efeito na oxigenação do lobo frontal após a administração de fenilefrina e efedrina e observaram que o uso da fenilefrina na correcção da hipotensão apresentou impacto negativo na oxigenação cerebral, diminuição de 14%, mas sem afetar o DC. Também Meng *et al*,<sup>15</sup> num estudo randomizado controlado de 2011, no qual comparou o efeito da fenilefrina e efedrina na oxigenação cerebral, chegou ao mesmo resultado negativo, assim como Vanpeteghem *et al*,<sup>16</sup> que num estudo randomizado controlado de 2019

evidencia a mesma conclusão. O autor sugere uma associação entre a diminuição da oxigenação cerebral e a variação do DC.<sup>15</sup> Apontam as discrepâncias aos efeitos opostos que a fenilefrina pode ter no DC, em função do aumento de retorno venoso e/ou da RVP e, sobretudo, do estado de volemia do doente (posição na curva de Frank-Starling).

No entanto, resultados opostos ao mecanismo fisiológico teórico apresentado têm sido observados; Fassaert *et al*,<sup>4</sup> num estudo randomizado controlado de 2019, onde também se propôs a avaliar o efeito dos dois vasopressores na oxigenação cerebral obteve diferentes resultados, ou seja, não houve nem diminuição nem diferenças na oxigenação cerebral com o uso da fenilefrina em comparação com a efedrina. Contudo, este estudo apresentava diversas limitações, principalmente a utilização de uma perfusão basal de noradrenalina em todos os casos.

A evidência atual mostra que a fenilefrina não atravessa a barreira hemato-encefálica,<sup>4</sup> mas a influência da actividade simpática no fluxo sanguíneo cerebral continua a ser um tema em discussão.<sup>4</sup>

Ainda que existam resultados díspares, não pode deixar de ser um sinal de alerta o facto de se verificar uma redução da perfusão cerebral apesar de um aumento da PA média.<sup>17</sup>

## OUTROS

No contexto de obstetrícia, onde o risco de hipotensão pós bloqueio do neuroeixo é maior,<sup>6</sup> as *Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia* recomendam o uso de vasopressores como uma alternativa para a sua reversão.<sup>18</sup> Admitem o uso quer de efedrina quer de fenilefrina, com preferência pela última, por associação a um melhor estado ácido-base fetal. Do mesmo modo, Kinsella *et al*,<sup>19</sup> nos consensos internacionais para a gestão da hipotensão com vasopressores durante a cesariana sob bloqueio subaracnoideu (BSA) recomenda a utilização de vasopressores após o bloqueio, preferencialmente de forma profiláctica, com os agonistas  $\alpha$  como os mais apropriados.

Ainda que a fenilefrina seja o *gold standard*, alternativas têm sido estudadas. Hasanin *et al*, num estudo randomizado controlado de 2019<sup>20</sup> comparou a eficácia e segurança de infusões de fenilefrina e noradrenalina na profilaxia de hipotensão após BSA para cesariana. Os resultados mostraram igual eficácia entre as duas, tendo a noradrenalina menos episódios de hipertensão reflexa, náuseas, vômitos e bradicardia, ainda que não estatisticamente significativos. Num estudo similar de 2017, Kee *et al*,<sup>21</sup> avaliou a eficácia na gestão da hipotensão após BSA para cesariana e concluiu que ambas eram eficazes.

A fenilefrina como  $\alpha$ -agonista puro acarreta o risco de diminuição do fluxo sanguíneo renal.<sup>13,22</sup> Em doentes transplantados renais tal não é desejável. Num estudo prospectivo de 2014, M Day *et al*,<sup>23</sup> avaliaram a eficácia

e segurança do uso da fenilefrina para o controlo da hipotensão pós-operatória em doente transplantado. Avaliou débito urinário, níveis de creatinina, necessidade de diálise e sobrevivência do enxerto e concluiu ser segura para o suporte hemodinâmico neste contexto. Num estudo controlado randomizado de 2019, Nakamoto *et al*,<sup>24</sup> avaliou o efeito no DC da infusão de fenilefrina e noradrenalina após bólus de fluidos durante cirurgia de recessão hepática, e concluiu que a existência da infusão de ambos os vasopressores melhorava a resposta hemodinâmica da fluidoterapia.

## MONITORIZAÇÃO

Na introdução de protocolos de *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) na prática clínica, a fluidoterapia restritiva é considerada um componente fundamental.<sup>16</sup> Esta inclui-se no conceito da *goal-directed fluid therapy* (GDT), cujo objetivo é minimizar a morbi-mortalidade associadas à cirurgia, e está recomendada na maioria dos doentes submetidos a cirurgia major ou em doentes de elevado risco.<sup>25,26</sup>

Os vasopressores assumem-se como uma boa alternativa ao uso excessivo de fluidos no controlo da hipotensão.<sup>16</sup> Uma resposta positiva à administração de fluidos implica aumento de 10%-15% no parâmetro fisiológico monitorizado, neste caso a PA. Determinar quando essa administração é útil ou nefasta é de extrema importância. Os indicadores clássicos, como a PA, a FC e a diurese, têm sido utilizados como substitutos do volume sistólico/débito cardíaco para guiar a fluidoterapia, mas mostram que, isoladamente, não são indicadores da volemia.<sup>27,28</sup> A PA não varia de forma linear com a variação do VS,<sup>27</sup> a diurese é influenciada pela agressão cirúrgica que aumenta os níveis de ADH e estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com a consequente retenção hídrica. Do mesmo modo, as pressões estáticas, nomeadamente a PVC e a pressão de oclusão pulmonar (PAOP) também não são bons indicadores.<sup>29-39</sup> Por outro lado, a utilização de marcadores dinâmicos do *preload*, como a VPP e a variação de volume sistólico (VVS), mostram grande sensibilidade na determinação da volemia e na resposta à fluidoterapia (positiva se VPP>13% e SVV>12%), quando utilizadas em ambientes controlados.<sup>31</sup> A utilidade destes parâmetros diminui no caso de: insuficiência ventrículo direito, ventilação espontânea, volume corrente inferior a 8 mL/kg, pressões abdominais elevadas, cirurgia tórax aberto e arritmias.<sup>32</sup> Têm a vantagem de serem marcadores minimamente invasivos pela colocação de cateter arterial ou mesmo não invasivos se utilizados instrumentos com capacidade de análise da onda de pletismografia. Por esta modificação na conduta prática, de substituição de fluidos por vasopressores, decorre actualmente um estudo multicêntrico observacional, *SQUEZZE study*, que procura avaliar a incidência de uso de vasopressores e a de disfunção orgânica pós-operatória em doentes que receberam vasopressores.

## CONCLUSÃO

Gerir e garantir a estabilidade hemodinâmica durante o período intra-operatório é um desafio complexo. Não havendo dois casos iguais entre si, a mesma metodologia de correcção pode não ser a mais viável e, por isso, é fundamental possuir um conhecimento profundo do indivíduo a anestésiar, assim como das modificações que previsivelmente vão ser induzidas farmacologicamente. Na cirurgia eletiva, em que a fluidoterapia excessiva não é desejável, e a hipovolemia relativa após indução é largamente reconhecida, a utilização de estratégias farmacológicas reversíveis, como os vasopressores, apresenta-se como uma boa alternativa.

Da revisão efectuada concluímos que o efeito hemodinâmico da fenilefrina traduz-se numa variação de efeito significativa do débito cardíaco e da oxigenação cerebral, que surge na dependência da volemia/posição na curva de Frank-Starling. Esta pode ser determinada por diferentes métodos, como os marcadores dinâmicos. A GDT quando aplicada, sobretudo em doentes de alto risco, pode melhorar os *outcomes* se a fluidoterapia e os agentes vasopressores forem usados de acordo com níveis alvo individualizados.

Por fim, é fundamental acompanhar a evolução hemodinâmica durante o intra-operatório assim como a adoção de monitorização adicional para decidir, de forma mais objectiva, qual o fármaco ou a estratégia mais correcta a utilizar.

## QUESTÕES DE AVALIAÇÃO

### 1 - Em relação à fenilefrina:

- É um vasoconstritor eficaz com ligeira atividade  $\beta$ ;
- Pode causar bradicardia reflexa mediada por reflexo barorrecetor;
- Tem mecanismo de acção indirecto;
- A ausência de cronotropismo positivo torna-a uma boa opção nos casos de hipotensão com taquicardia associada.

### 2 - Sobre os efeitos da fenilefrina:

- Aumenta a PA através do aumento da RVP sem interferir na FC;
- Em doentes com hipovolemia relativa não provoca aumento do retorno venoso mantendo ou aumentando, em consequência, o DC;
- Pode ter efeitos opostos na oxigenação cerebral e no débito cardíaco;
- São dose-dependentes.

### 3 - Na gestão de hipotensão durante o intra-operatório:

- É uma situação frequente sobretudo após indução anestésica e que sendo temporalmente reversível não necessita de intervenção farmacológica;
- É indistinta a utilização de fenilefrina ou efedrina como

- opção de 1ª linha;
- c. A monitorização *standard* é sensível na detecção da correcta perfusão e oxigenação orgânica;
- d. Marcadores dinâmicos podem individualizar as opções de tratamento.

## RESPOSTAS:

1. a) F  
b) V  
c) F  
d) V
2. a) F  
b) F  
c) V  
d) V
3. a) F  
b) F  
c) F  
d) V

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Proveniência e revisão por pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Provenance and peer review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Submissão: 01 de setembro, 2019 | Received: 1<sup>st</sup> of September, 2019

Aceitação: 24 de novembro, 2019 | Accepted: 24<sup>th</sup> of November, 2019

Publicado: 31 de dezembro, 2019 | Published: 31<sup>st</sup> of December, 2019

## REFERÊNCIAS

1. Standards for Basic Anesthetic Monitoring 2005. [accessed Jan 2019] available at: <http://www.asahq.org>
2. Li D, Bohringer C, Liu H. What is "normal" intraoperative blood pressure and do deviations from it really affect postoperative outcome? *J Biomed Res.* 2017; 31:79-81.
3. Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH. *Miller's Anesthesia.* 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2010.
4. Fassaert LMM, de Borst GJ, Pennekamp CWA, Specken-Welleweerd JC, Moll FL, van Klei WA, Immink RV. Effect of phenylephrine and ephedrine on cerebral (tissue) oxygen saturation during carotid endarterectomy (PEPPER): a randomized controlled trial. *Neurocrit Care.* 2019;31:514-25. doi: 10.1007/s12028-019-00749-w.
5. *Infarmed. Prontuário Terapêutico.* Lisboa: Infarmed; 2015.
6. Power I, Kam P. *Principles of Physiology for the Anaesthetist.* 2nd ed. London: Hodder Education; 2008.
7. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology.* 6th ed. London: Lange; 2013.
8. Rebet O, Andreumont O, Gérard JL, Fellahi JL, Hanouz JL, Fischer MO. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2016; 33: 638-44. doi: 10.1097/EJA.0000000000000470.
9. Cannesson M, Jian Z, Chen G, Vu TQ, Hatib F. Effects of phenylephrine on cardiac output and venous return depend on the position of the heart on the Frank-Starling relationship. *J Appl Physiol.* 2012; 113:281-9. doi: 10.1152/jappphysiol.00126.2012.
10. Kalmar AF, Allaert S, Pletinckx P, Maes JW, Heerman J, Vos JJ, et al. Phenylephrine increases cardiac output by raising cardiac preload in patients with anesthesia induced hypotension. *J Clin Monit Comput.* 2018; 32:969-76. doi: 10.1007/s10877-018-0126-3.
11. Jowiak M, Rex S, Bendjelid K. Boosting systemic pressure with phenylephrine: arterial or venous modulation?. *J Clin Monit Comput.* 2018; 32:967-8. doi: 10.1007/s10877-018-0177-5.
12. Levine WC, Allain RM, Alston TA, Dunn PF, Kwo J, Rosow CF. *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital.* 9th ed. Berlin: Wolters Kluwer; 2016.
13. Nissen P, Brassard P, Jorgensen TB, Secher NH. Phenylephrine but not ephedrine reduces frontal lobe oxygenation following anesthesia-induced hypotension. *Neurocrit Care.* 2010; 12:17-23. doi: 10.1007/s12028-009-9313-x.
14. Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, Eubank WL, Hawkins MN, Purkayastha S, et al. The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol.* 2005; 569:697-704.
15. Meng L, Cannesson M, Alexander BS, Yu Z, Kain ZN, Cerussi AE, et al. Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anesthetized patients. *Br J Anaesth.* 2011; 107:209-17. doi: 10.1093/bja/aer150.
16. Vanpeteghem C, Bruneel BY, Lecoutere IM, De Hert SG, Moerman AT. Ephedrine and phenylephrine induce opposite changes in cerebral and paraspinous tissue oxygen saturation, measured with near-infrared spectroscopy: a randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2019 (in press). doi: 10.1007/s10877-019-00328-6.
17. Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension.* 2010; 55:698-705.
18. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology.* 2016; 124: 270-300. doi: 10.1097/ALN.0000000000000935.
19. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2018; 73: 71-92. doi: 10.1111/anae.14080.
20. Hasanin A, Amin S, Refaat S, Habib S, Zayed M, Abdelwahab Y, et al. Norepinephrine versus phenylephrine infusion for prophylaxis against post-spinal anaesthesia hypotension during elective caesarean delivery: A randomized controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38:601-7. doi: 10.1016/j.accpm.2019.03.005.
21. Kee N. 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.
22. Xu S, Shen X, Liu S, Yang J, Wang X. Efficacy and safety of norepinephrine versus phenylephrine for the management of maternal hypotension during caesarean delivery with spinal anesthesia. *Medicine.* 2019; 98:5. doi: 10.1097/MD.00000000000014331.
23. Day K, Beckman R, Machan JT, Morrissey PE. efficacy and safety of phenylephrine in the management of low systolic blood pressure after renal transplantation. *J AM Coll Surg.* 2014; 218:1207-13. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.058.
24. Nakamoto S, Tataka T, Okamoto T, Hirose M. Complex effects of continuous vasopressor infusion on fluid responsiveness during liver resection. *Eur J Anaesthesiol.* 2019; 36:667-75. doi: 10.1097/EJA.0000000000001046.
25. Kendrick JB, Kaye AD, Tong Y, Belani K, Urman RD, Hoffman C, Liu H. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35:29-34.
26. Chong MA, Wang Y, Berbenetz NM, McConachie I. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35:469-83. doi: 10.1097/EJA.0000000000000778.
27. Bighamian R, Hahn JO. Relationship between stroke volume and pulse pressure during blood volume perturbation: a mathematical analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:459269. doi: 10.1155/2014/459269.
28. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109:723-4. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181863117.
29. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008; 134:172-8.
30. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med.* 2007 35:64-8.
31. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009. 37:2642-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a590da.
32. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, Perbet S, Zieleskiewicz L, Bart F, et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth.* 2014;112:681-5. doi: 10.1093/bja/aet442.
33. Rosillo Meneses LA, Carrillo Torres O. Cardiovascular response estimated by ETCO2 after leg-raising test. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2017;80:178-84.