



ESTUDO CLÍNICO

Efeito da ondansetrona na hipotensão induzida por raquianestesia em cirurgias não obstétricas: estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo

Fabício Tavares Mendonça*, Luis Carlos Crepaldi Júnior^a, Rafaela Carvalho Gersanti, Kamila Christine de Araújo

Hospital de Base do Distrito Federal, Departamento de Anestesiologia, Brasília, DF, Brazil

*Autor correspondente: Fabricio T. Mendonça (fabricio.tavares@me.com)

Resumo

Introdução e objetivos: A raquianestesia é uma técnica efetiva para vários procedimentos cirúrgicos, mas está associada com risco aumentado de distúrbios hemodinâmicos potencialmente deletérios. Os benefícios da ondansetrona profilática na prevenção de hipotensão induzida por raquianestesia ainda são incertos. Portanto, o presente estudo teve o objetivo de comparar o efeito da ondansetrona e placebo antes de raquianestesia na incidência de hipotensão em pacientes em cirurgias não-obstétricas.

Métodos: Estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, de superioridade, com razão de alocação 1:1. Um total de 144 pacientes agendados para cirurgias não-obstétricas com indicação de raquianestesia foram randomizados. Os pacientes receberam ondansetrona intravenosa (8 mg) ou placebo antes de raquianestesia padrão. O desfecho primário foi a taxa de hipotensão nos primeiros 30 minutos após a raquianestesia.

Resultados: A hipotensão ocorreu em 20 dos 72 pacientes (27,8%) no grupo ondansetrona e em 36 dos 72 pacientes (50%) no grupo placebo [razão de chances - odds ratio (OR)], 0,38; intervalo de confiança de 95% [IC] 0,19 a 0,77; $p = 0,007$). Menos pacientes no grupo ondansetrona precisaram de efedrina em comparação com o grupo placebo (13,9% vs. 27,8%; OR 0,42; IC 95% 0,18 a 0,98; $p = 0,04$). Análises exploratórias revelaram que a ondansetrona pode ser mais efetiva do que placebo em pacientes com 60 anos de idade ou mais (OR 0,12; IC 95% 0,03 a 0,48; $p = 0,03$). Não foram observadas diferenças nas variações de frequência cardíaca.

Conclusão: Nossos achados sugerem que a ondansetrona pode ser estratégia viável e efetiva para reduzir tanto a incidência de hipotensão induzida por raquianestesia quanto o uso de vasopressores em cirurgias não-obstétricas.

Descritores: Idosos; Hipotensão; Ondansetrona; Raquianestesia.

Introdução

Além de ser a técnica anestésico mais frequente para cesariana, a raquianestesia se tornou a abordagem anestésica de escolha para muitos procedimentos cirúrgicos gerais nos membros inferiores, períneo e abdome inferior.¹ Essa técnica é de fácil execução, fornecendo não só anestesia intraoperatória rápida com menor impacto respiratório, mas também melhor controle de dor, favorecendo rápida recuperação.^{1,2}

Apesar de suas muitas vantagens, a raquianestesia apresenta importantes efeitos colaterais, incluindo hipotensão, observada em aproximadamente 40% de pacientes não obstétricos e 80% de pacientes obstétricos.^{3,4} A hipotensão arterial pode levar a redução no fluxo sanguíneo e débito cardíaco, resultando em um estado de hipoperfusão sistêmica. Após raquianestesia, a hipotensão resulta principalmente da diminuição na resistência vascular sistêmica secundária ao bloqueio de fibras simpáticas e aumento no tônus vagal. Essa redução no retorno venoso pode desencadear o reflexo de Von Bezold-Jarisch (BJ), mediado por receptores de serotonina (subtipo 5-HT₃), resultando em aumento de sinalização eferente vagal e bradicardia, finalmente exacerbando a hipotensão.^{3,5-7} Importante que, se associada a bradicardia e sem tratamento apropriado, a hipotensão pode progredir para parada cardíaca.⁸ Assim, as estratégias terapêuticas que podem reduzir o risco de hipotensão após raquianestesia podem prevenir efeitos colaterais mais críticos relacionados a essa técnica.⁹

A ondansetrona é uma droga usada como profilaxia de náusea e vômito pós-operatórios (NVPO), cuja atividade anti-emética envolve a inibição seletiva de receptores 5-HT₃.¹⁰ Como resultado, a ondansetrona pode suprimir o reflexo BJ e tem sido postulado como estratégia terapêutica para prevenir hipotensão em pacientes submetidos a raquianestesia.^{6,11} Nesse sentido, vários estudos têm demonstrado a efetividade da ondansetrona em pacientes de obstetrícia.^{6,11-13} Entretanto, somente poucos estudos investigaram o uso profilático da ondansetrona na prevenção da hipotensão após raquianestesia em pacientes não-obstétricos.^{7,14}

O objetivo do presente estudo foi, portanto, avaliar se a administração intravenosa de ondansetrona antes de raquianestesia é mais efetiva na redução da incidência de hipotensão em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos não obstétricos, quando comparada a placebo.

Métodos

Desenho do estudo e local

O estudo foi prospectivo, randomizado, paralelo, de superioridade, controlado com placebo, fase IV, com razão de alocação 1:1, realizado no Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil, de março de 2019 a dezembro de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal - CEP/IGESDF, Brasília, DF, Brasil) em 26 de fevereiro de 2019, sob número de registro 3.172.436, e registrado na Plataforma Brasil (<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil>) sob o número CAAE 03627118.3.0000.8153 e no Clinical Trials (NCT03973411). Todos os pacientes assinaram consentimento informado e todas as informações foram desidentificadas. O estudo seguiu a diretriz de relato do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

Participantes

Incluímos pacientes agendados para procedimentos cirúrgicos urgentes ou eletivos que necessitavam de raquianestesia.

Foram permitidas cirurgias de qualquer especialidade médica. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais e estado físico American Society of Anesthesiologists (ASA) I, II ou III. Os critérios de exclusão foram pacientes com qualquer contraindicação ou história de hipersensibilidade a drogas usadas no estudo, uso de clonidina durante a raquianestesia, pacientes usando tratamento anticoagulante profilático ou terapêutico. Também excluímos pacientes com bloqueio atrioventricular de qualquer grau, diagnosticados com arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, doença renal, doenças hepáticas ou qualquer tipo de suspeita de infecção sistêmica ou localizada no local da punção, ou qualquer contraindicação para anestesia neuroaxial.

Intervenções

Na sala de cirurgia todos os pacientes receberam monitorização padrão, que incluiu eletrocardiografia, saturação de oxigênio com oxímetro de pulso, monitorização de pressão sanguínea não-invasiva e temperatura corpórea. Após acesso venoso, os pacientes receberam 0,05 mg/kg⁻¹ de midazolam intravenoso (IV). Cristaloides foram administrados no volume de 10 mL/kg antes da raquianestesia. Seringas desidentificadas (20 mL) contendo ondansetrona (8 mg) ou placebo (água destilada) foram entregues no centro cirúrgico e administradas 5 minutos antes da raquianestesia, que foi então realizada com bupivacaína hiperbárica (15 mg ou mais) e opioides adjuvantes a critério do anesthesiologista, exceto clonidina. A raquianestesia foi realizada em posição sentada e os pacientes foram colocados em posição supina imediatamente após a injeção. Os pacientes permaneceram na posição supina pela duração do estudo (30 minutos). Após esse período, a cirurgia foi iniciada.

Desfechos

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com hipotensão durante cirurgia. Hipotensão foi definida como pressão arterial sistólica (PAS) abaixo de 80% do controle ou abaixo de 90 mmHg. Desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes com bradicardia, uso de vasopressores e variações na pressão sanguínea e frequência cardíaca (FC). Os valores de base de PAS e FC foram registrados, assim como após análise, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos e 30 minutos após raquianestesia. Calculamos a diferença entre a maior e menor pressão arterial sistólica e frequência cardíaca (relatado como mudança na PAS e FC) e registrado o menor valor observado durante o tempo de estudo. Bradicardia foi definida como FC abaixo de 50 batimentos/min. Os pacientes também receberam atropina 0,5 mg em caso de bradicardia e efedrina 5 mg em caso de hipotensão. Todos os pacientes receberam oxigênio (100%) através da máscara facial após raquianestesia.

Tamanho da amostra

Com base nos dados do estudo piloto, consideramos que 45% dos pacientes apresentariam hipotensão após raquianestesia. Além disso, fizemos a hipótese de que o tratamento com ondansetrona resultaria em diferença de risco de 30% na taxa de hipotensão quando comparado ao placebo (15% vs. 45%). Assim, um tamanho de amostra de 100 pacientes (50 por grupo) foi inicialmente planejado para oferecer ao estudo 90% de poder e nível alfa de 5% (bicaudal). Entretanto, o tamanho da amostra foi recalculado com disponibilidade de dados do estudo, e atualizamos os parâmetros de tamanho de amostra para diferença mais conservadora de tratamento (17,5% vs. 45%). Supondo taxa de desistência potencial de 20%, calculamos que 70 pacientes por grupo (total de 140) seriam necessários para fornecer ao estudo poder de 90% para detectar essa diferença de tratamento atualizada. Cálculos de tamanho de amostra foram realizados com a

Plataforma (<https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>).

Sequência de randomização, ocultação da alocação

Usamos sequência de randomização 1:1, gerada por computador, ocultada centralmente. Um investigador independente não envolvido na cirurgia do paciente ou seguimento gerou a lista de sequência aleatória e alocou aleatoriamente os pacientes em dois grupos usando técnica de envelopes selados opacos numerados sequencialmente (SNOSE). Seringas contendo ondansetrona ou placebo eram preparadas centralmente pelo mesmo investigador, pré-codificadas e enviadas em sequência à sala de cirurgia logo após sua administração.

Processo Cego

Este estudo foi duplo cego para pacientes, provedores de cuidado e avaliadores de desfecho. Anestesiologistas, cirurgiões e equipe de cirurgia não conheciam que tratamento do estudo estava sendo usado. As seringas eram idênticas em termos de volume, cor, viscosidade e odor.

Métodos estatísticos

As hipóteses de normalidade foram avaliadas pelo teste Shapiro-Wilk. Diferenças entre grupos na linha de base foram examinadas com os testes qui-quadrado ou Fisher Exact para desfechos binários e categóricos. Variáveis contínuas foram comparadas via teste *t* de Student. Um modelo de regressão logística foi ajustado com variáveis binárias dependentes e estratificadas de acordo com a idade. Usamos modelos de efeitos-mistos lineares para examinar o efeito de ondansetrona contra placebo no tempo. Efeitos fixos foram tempo e grupo de tratamento. O tempo foi incluído nos modelos como variável categórica. Os modelos foram construídos com termos de interação entre tempo e grupo de tratamento e tinham um intercepto aleatório para cada paciente. A correção de Holm-Šidák foi aplicada para comparações múltiplas. Em análise não pré-especificada, ajustamos os mesmos modelos com termos de interação para tempo, tratamento e idade, definindo variável binária (≥ 60 anos vs. < 60 anos).¹⁵ Um *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram baseadas no princípio intenção de tratar (ITT), em que todos os pacientes randomizados foram incluídos nas análises como randomizados e contribuíram para as análises. Os resultados estão resumidos como média (desvio padrão, [DP]), média (intervalo de confiança [IC]) de 95%, diferença de média (IC 95%), contagens (porcentagens) ou razão de chances (OR) com IC 95%. Todas as análises foram realizadas com Stata 16.0 (CollegeStation, TX, EUA).

Análises por subgrupo

Com base na clínica, realizamos análise por subgrupo não pré-especificado comparando pacientes idosos (60 anos de idade ou mais) a pacientes não idosos (< 60 anos de idade).

Resultado

De julho de 2019 até dezembro de 2019, triamos um total de 188 pacientes quanto a elegibilidade. Desses, 144 obedeciam aos critérios de inclusão e foram randomizados (72 por grupo). Quatro pacientes no grupo placebo receberam a dose de bupivacaína hiperbárica abaixo da recomendada pelo protocolo do estudo, mas foram incluídos na análise ITT (Figura 1). De forma geral, ambos os grupos eram comparáveis com relação às características demográficas e clínicas de base (Tabela 1). Não ocorreu nenhum óbito ou complicação grave.

Desfechos primários

O risco de hipotensão foi 27,8% (20 dos 72 pacientes) no grupo ondansetrona e 50% (36 de 72 pacientes) no grupo placebo (OR 0,38; IC 95% 0,19 a 0,77; $p = 0,007$) (Tabela 2).

Desfechos secundários

Menos pacientes do grupo ondansetrona necessitaram de efedrina em comparação ao grupo placebo (13,9% [10 de 72 pacientes] vs. 27,8% [20 de 72 pacientes]; OR 0,42; IC 95% 0,18 a 0,98; $p = 0,04$) (Tabela 2). Outros desfechos secundários pré-especificados, tais como níveis de pressão arterial 5,10,15, 20, e 30 minutos após ansiólise, não apresentaram diferença substancial entre os dois grupos (Tabela 2). Nenhum desfecho secundário permaneceu estatisticamente significativo após a correção teste múltiplo de Holm-Šidák.

Análises por subgrupo

Para o desfecho primário, os pacientes idosos apresentaram maior benefício com ondansetrona em comparação aos pacientes mais jovens ($p = 0,03$ para interação) (Figura 2). Hipotensão ocorreu em 5 de 18 pacientes idosos (27,8%) no grupo ondansetrona e em 19 de 25 pacientes idosos no grupo placebo (76%) (OR 0,12; IC 95% 0,03 a 0,48; $p = 0,003$). No subgrupo não idoso, houve hipotensão em 15 de 54 pacientes (27,8%) no grupo ondansetrona e em 17 de 47 pacientes (36,2%) no grupo placebo (OR 0,68; IC 95% 0,29 a 1,58; $p = 0,37$) (Tabelas Suplementares S1 e S2). O efeito de interação associado a idade não foi observado em nenhum desfecho secundário.

Discussão

No presente estudo randomizado, duplo cego envolvendo pacientes submetidos a cirurgias urgentes ou eletivas de diferentes especialidades médicas, a administração profilática intravenosa de ondansetrona resultou em taxa significativamente mais baixa de hipotensão induzida por raquianestesia em comparação a placebo. Consequentemente, menos pacientes no grupo ondansetrona necessitaram de efedrina durante o procedimento cirúrgico em comparação ao grupo placebo. Embora esse resultado seja marginalmente significativo estatisticamente, clinicamente acreditamos que a diferença observada entre ondansetrona e placebo pode ser de importante relevância clínica. Por exemplo, como medida de impacto projetado, com base na taxa de eventos controle observada de 28%, calculamos que o uso de ondansetrona resultaria na redução de 139 pacientes precisando de efedrina por 1.000 cirurgias (IC 95%: 5 a 213). Interessante, que também notamos que pacientes mais idosos apresentavam maior risco de hipotensão e que a ondansetrona pode ter efeito mais marcante anti-hipotensivo em pacientes idosos em comparação aos mais jovens.

Embora a raquianestesia seja considerada procedimento seguro, pode se associar a complicações tais como hipotensão e bradicardia. Estudos anteriores indicam que a taxa de hipotensão e bradicardia após bloqueio subaracnóide é substancial, variando de 10 a 80%.^{1,2,4} Acredita-se que a hipotensão durante a raquianestesia seja desencadeada pelo reflexo Bezold-Jarisch (BJ), um reflexo cardio-respiratório evocado pela estimulação de mecanoreceptores e quimiorreceptores sensíveis a serotonina (receptores 5-HT₃), mas também receptores 5-HT_{1B/1D}, 5-HT₇ e 5-HT_{2A/2B}. Os receptores estão nas paredes ventriculares, a via aferente está nas fibras-C não mielinizadas vagais para a medula e a via eferente inclui atividade aumentada vagal assim como inibição de fluxo de saída simpático produzindo vasodilatação, bradicardia e hipotensão. Esses receptores podem

ser ativados não só por hipervolemia (i.e., “real” reflexo BJ) mas também por hipovolemia, como a causada por raquianestesia devido às suas propriedades inibidoras de vasoconstrição. Outro mecanismo ocorre durante a raquianestesia, o reflexo Bainbridge reverso.¹⁶ Durante raquianestesia alta e baixa, PA, FC e pressão do átrio direito estão todos diminuídas na mesma proporção, e a intensidade de bradicardia é proporcional à queda na PA. Com relação ao reflexo Bainbridge reverso, a via compartilha a mesma via vagal que o BJ, mas esse BR reverso facilita fluxo de saída vagal e inibe fluxo de saída simpático ao nodo sinoatrial causando bradicardia. Se receptores 5-HT₃ estão associados com cárdioreceptores envolvidos na resposta BR na inibição de neurônios simpáticos no nível do tronco cerebral, outros sistemas estão potencialmente associados à fisiologia da hipotensão/frequência cardíaca baixa durante raquianestesia. O braço medial septo/vertical da banda diagonal complexa (MSDB) influencia o hipocampo através de projeções de neurônios colinérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos, e está envolvido no controle da PA. Receptores 5-HT₃ na MSDB produzem ação tônica inibitória da via simpática que é mediada via a liberação local de angiotensina na MS/vDB.¹⁷ Do ponto de vista fisiológico, durante a raquianestesia, as fibras aferentes cárdio-inibitórias agem como efeito protetor para agir contra o estado redistributivo hipovolêmico e não representam, em senso estrito, reflexo BJ puro. Esses efeitos que podem ocorrer em qualquer momento durante a anestesia podem progredir para parada cardíaca sem tratamento adequado.^{5,8,18} Assim, a identificação das estratégias terapêuticas que eficientemente previnem esses reflexos em pacientes submetidos a raquianestesia podem ser muito valiosos para os anestesiológicos.

No presente trabalho, mostramos que a administração profilática de ondansetrona é atraente alternativa para diminuir a incidência de hipotensão induzida pela raquianestesia em pacientes não-obstétricos. Mais importante, mostramos que o efeito foi significativamente evidente em pacientes idosos (≥ 60 anos). Consistente com relatos anteriores mostrando que a ondansetrona previne complicações relacionadas à raquianestesia em pacientes geriátricos,^{7,19,20} também observamos que a administração de ondansetrona antes da anestesia previne hipotensão sem afetar a frequência cardíaca desses pacientes. Em pacientes mais idosos, a inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial podem levar a aumento na rigidez arterial e a diminuição na distensibilidade vascular. As consequências são níveis mais altos de PAS e pulso, aumento de contração ventricular e pós-carga, assim como redução na perfusão coronariana e preenchimento diastólico do ventrículo esquerdo.²¹ Observamos que pacientes com mais de 60 anos apresentavam níveis de PAS de base mais altos e maior alteração média do que os mais jovens. O envelhecimento também está associado a resposta diminuída a drogas beta-adrenérgicas e aumento no estado parassimpático que, por sua vez, atenua reflexo cardiopulmonar e baroreflexo.²² Estudo anterior em raquianestesia de baixa dose detectou maior queda no índice cardíaco, volume sistólico do ventrículo esquerdo e resistência vascular sistêmica em pacientes mais idosos em comparação aos mais jovens.²⁰ Outra explicação plausível para esses resultados está no fato de que aproximadamente 80% do volume sanguíneo é armazenado nas veias e que o enrijecimento vascular associado a idade pode diminuir a capacidade de amortecer mudanças no volume sanguíneo, como a causada por vasodilatação durante raquianestesia.²³

Ademais, não podemos excluir completamente que o efeito preventivo observado predominantemente no grupo idoso pode ser porque esses pacientes são mais suscetíveis à hipotensão induzida pelo reflexo BJ. Na mesma linha dessa hipótese, reconhece-se que pacientes geriátricos geralmente apresentam fluxo sanguíneo diminuído na veia cava superior e inferior, que gradualmente se intensifica com a progressão da idade.²⁴ A diminuição

no fluxo sanguíneo relacionado à rigidez vascular associada à vasodilatação provocada pelo bloqueio neuroaxial poderia explicar a importante redução na pré-carga em pacientes geriátricos e justificar porque o reflexo BJ é mais ativo nesse grupo de pacientes. Assim, é concebível que a ondansetrona seria mais efetiva na prevenção da hipotensão induzida por raquianestesia em pacientes idosos por bloquear esse reflexo.

Estudos anteriores envolvendo pacientes de obstetrícia observaram que pacientes que receberam 4 mg de ondansetrona antes do bloqueio subaracnóide apresentaram incidência mais baixa de hipotensão e consumo de vasopressores, sugerindo o envolvimento da inibição do reflexo BJ.^{13,25,26} Ainda que nosso estudo tenha sido conduzido com população não-obstétrica, mesmo assim é possível fazer um paralelo entre gestantes e idosos na medida em que ambos apresentam importante redução fisiológica na pré-carga, que reforça a ideia de que a supressão do reflexo BJ explicaria os resultados observados no nosso estudo.

Não obstante, um estudo anterior desafia essa hipótese, mostrando que a ondansetrona previne a hipotensão pós-operatória de pacientes idosos submetidos a anestesia geral.¹⁴ Naquele estudo, pacientes geriátricos receberam indução anestésica padrão que foi mantida com anestésicos inalatórios. Impressionante que, enquanto 45% dos pacientes controle apresentou hipotensão pós-operatória, essa complicação foi observada em somente 16% dos pacientes recebendo 4 mg de ondansetrona intravenosa. O mecanismo exato desse efeito após anestesia geral permanece a ser determinado e não pode ser explicado pela supressão do reflexo BJ. Portanto, se o efeito profilático na mitigação da hipotensão pós-operatória relacionada à raquianestesia, detectada em nosso estudo, é consequência da inibição do RBJ e/ou outro mecanismo cardiovascular associado a tónus, ainda não é claro.

Uma meta-análise anterior⁶ que incluiu 17 estudos randomizados com um total de 1.604 participantes indicou que antagonistas 5-HT₃ são efetivos na redução da incidência de hipotensão e bradicardia, mas esses efeitos se limitaram só a pacientes submetidos a cesariana, o que aparentemente contradiz o efeito que observamos em nosso estudo. Entretanto, somente 3 de 9 estudos que incluíram pacientes não-obstétricos não impuseram limite de idade para inclusão, aceitando tanto pacientes ASA I quanto II. De forma semelhante, outra meta-análise³ realizada com dados de 14 estudos randomizados, incluindo dados de 1.045 pacientes concluiu que não há evidência sólida para confirmar que a ondansetrona reduz a incidência de hipotensão e bradicardia após anestesia subaracnóide. Digno de nota é que só um de 14 estudos incluídos examinaram o efeito da ondansetrona em pacientes com 60 anos ou mais de idade e, assim, sua conclusão se baseia primariamente em participantes não idosos. Da mesma forma, um estudo mais recente duplo-cego, randomizado, controlado com placebo com pacientes entre 20 e 60 anos de idade, com um total de 140 pacientes, relatou que os participantes que receberam ondansetrona antes do bloqueio neuroaxial apresentaram pressão arterial e frequência cardíaca semelhante aos do grupo placebo.²⁷ Nosso estudo também não observou nenhum efeito na hipotensão e bradicardia em casos não-obstétricos em jovens que receberam ondansetrona. É provável que, apesar do bloqueio simpático, o retorno venoso adequado desses pacientes, por efetiva venoconstrição, seria capaz de manter a pré-carga, tornando o reflexo Bezold Jarish menos relevante nessa população de pacientes.

Apesar dos nossos achados, este estudo tem algumas limitações que vale a pena mencionar. Primeiro, não avaliamos desfechos clínicos que ocorreram fora da sala de cirurgia, portanto, não é possível inferir se a administração intravenosa de ondansetrona antes da raquianestesia também resulta em desfechos clínicos melhores após cirurgia. Segundo, náusea e vômito no pós-operatório (NVPO) é *endpoint* relevante associado ao

paciente, mas esses desfechos não foram considerados neste estudo porque a efetividade da ondansetrona na profilaxia de NVPO já foi estabelecida.²⁸⁻³⁰ Terceiro, a generalização de nossos resultados para a população idosa pode ser limitada, já que pacientes mais idosos representaram aproximadamente só um terço de nossos pacientes. Quarto, o tamanho da amostra para a análise de subgrupo não pré-especificado (idoso vs. não-idoso) foi relativamente pequeno. Esse tamanho reduzido de amostra para cada subgrupo restringe as conclusões que podem ser tiradas de nosso estudo. Assim, nossos achados sugerindo interação tratamento-por-idade devem ser vistos somente como exploratórios, e estudos maiores são necessários para elucidar o papel da ondansetrona na prevenção da hipotensão induzida por raquianestesia especificamente em populações mais idosas.

Conclusão

Concluindo, a administração profilática de ondansetrona resultou em taxas significativamente mais baixas de hipotensão induzida por raquianestesia quando comparadas a placebo, especialmente em pacientes com 60 anos ou mais. Nossos resultados indicam, não só que o uso profilático de ondansetrona possa reduzir o uso de efedrina durante procedimentos cirúrgicos gerais não obstétricos que demandam raquianestesia, mas também que a ondansetrona pode ajudar a limitar os efeitos colaterais relacionados a raquianestesia, particularmente em pacientes idosos.

Contribuições dos autores

FTM concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos resultados, redação do manuscrito, revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação final do trabalho; LCCJ, RCG e KCA obtenção dos dados, análise e interpretação dos resultados, redação do manuscrito, revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação final do trabalho;

Assistência com o estudo: Gostaríamos de agradecer todos os colegas do Departamento de Anestesiologia do Hospital de Base do Distrito Federal, especialmente a Dra. Nadja Glória Correa Graça, pelo apoio ao estudo.

Apresentação

Os dados preliminares deste estudo foram apresentados no Congresso Brasileiro de Anestesiologia (CBA) em novembro de 2019.

Referências

1. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, et al. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1992;76(6):906-16;
2. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2001;94(5):888-906;
3. Terkawi AS, Mavridis D, Flood P, et al. Does Ondansetron Modify Sympathectomy Due to Subarachnoid Anesthesia?: Meta-analysis, Meta-regression, and Trial Sequential Analysis. *Anesthesiology*. 2016;124(4):846-69;
4. Pereira IDF, Grando MM, Vianna PTG, et al. Retrospective analysis of risk factors and predictors of intraoperative complications in neuraxial blocks at Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(5):574-81;
5. Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1250-60;

6. Heesen M, Klimek M, Hoeks SE, et al. Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension During Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis and Meta-regression. *Anesth Analg*. 2016;123(4):977-88;
7. Owczuk R, Wenski W, Twardowski P, et al. Ondansetron attenuates the decrease in blood pressure due to spinal anesthesia in the elderly: a double blind, placebo-controlled study. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(6):598-607;
8. Kashiwara K. Roles of arterial baroreceptor reflex during bezold-jarisch reflex. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(4):263-7;
9. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013;119(3):507-15;
10. Tyers MB, Freeman AJ. Mechanism of the anti-emetic activity of 5-HT₃ receptor antagonists. *Oncology*. 1992;49(4):263-8;
11. Owczuk R, Wenski W, Polak-Krzeminska A, et al. Ondansetron given intravenously attenuates arterial blood pressure drop due to spinal anesthesia: a double-blind, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33(4):332-9;
12. Wang M, Zhuo L, Wang Q, et al. Efficacy of prophylactic intravenous ondansetron on the prevention of hypotension during cesarean delivery: a dose-dependent study. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5210-6;
13. Trabelsi W, Romdhani C, Elaskri H, et al. Effect of Ondansetron on the Occurrence of Hypotension and on Neonatal Parameters during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Anesthesiol Res Pract*. 2015;2015:158061;
14. Golparvar M, Saghaei M, Saadati MA, Farsaei S. Effect of ondansetron on prevention of post-induction hypotension in elderly patients undergoing general anesthesia: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *Saudi J Anaesth*. 2015;9(4):365-9;
15. Carmona MJC, Simões CM. Paciente 4.0 - O desafio do cuidado aos pacientes muito idosos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2020;70(1):1-2;
16. Crystal GJ, Salem MR. The Bainbridge and the "Reverse" Bainbridge Reflexes: History, Physiology, and Clinical Relevance. *Anesth Analg*. 2012;114(3):520-32;
17. Urzedo-Rodrigues LS, Ferreira HS, Almeida DO, et al. Blockade of 5-HT₃ receptors at septal area increase blood pressure in unanaesthetized rats. *Auton Neurosci*. 2011;159(1-2):51-61;
18. Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J Anaesth*. 2001;86(6):859-68;
19. Raghu K, Kumar S, Rajaram G, et al. Effect of ondansetron in the prevention of spinal anesthesia-induced hypotension. *J Sci Soc*. 2018;45(3):125;
20. Lairez O, Ferré F, Portet N, et al. Cardiovascular effects of low-dose spinal anaesthesia as a function of age: An observational study using echocardiography. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(5):271-6;
21. Wu J, Xia S, Kalionis B, Wan W, Sun T. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Aging. *Biomed Res Int*. 2014;2014;
22. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):R3-R12;
23. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):447-56;
24. Wehrum T, Lodemann T, Hagenlocher P, et al. Age-related changes of right atrial morphology and inflow pattern assessed using 4D flow cardiovascular magnetic resonance:

- results of a population-based study. *J Cardiovasc Magnetic Res.* 2018;20(1):38;
25. Rashad MM, Farmawy MS. Effects of intravenous ondansetron and granisetron on hemodynamic changes and motor and sensory blockade induced by spinal anesthesia in parturients undergoing cesarean section. *Egypt J Anaesth.* 2013;29(4):369-74;
 26. Marciniak A, Owczuk R, Wujtewicz M, et al. The influence of intravenous ondansetron on maternal blood haemodynamics after spinal anaesthesia for caesarean section: a double-blind, placebo-controlled study. *Ginekol Pol.* 2015;86(6):461-7;
 27. Tatikonda CM, Rajappa GC, Rath P, et al. Effect of Intravenous Ondansetron on Spinal Anesthesia-Induced Hypotension and Bradycardia: A Randomized Controlled Double-Blinded Study. *Anesth Essays Res.* 2019;13(2):340-6;
 28. Figueredo ED, Canosa LG. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 1998;10(3):211-21;
 29. Cox F. Systematic Review of Ondansetron for the Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting in Adults. *Brit J Theat Nurs.* 1999;9(12):556-66;
 30. Bataille A, Letourneux J-F, Charneau A, et al. Impact of a prophylactic combination of dexamethasone-ondansetron on postoperative nausea and vomiting in obese adult patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy during closed-loop propofol-remifentanil anaesthesia: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(12):898-905.

Figura 1. Fluxograma do estudo (padrão CONSORT)

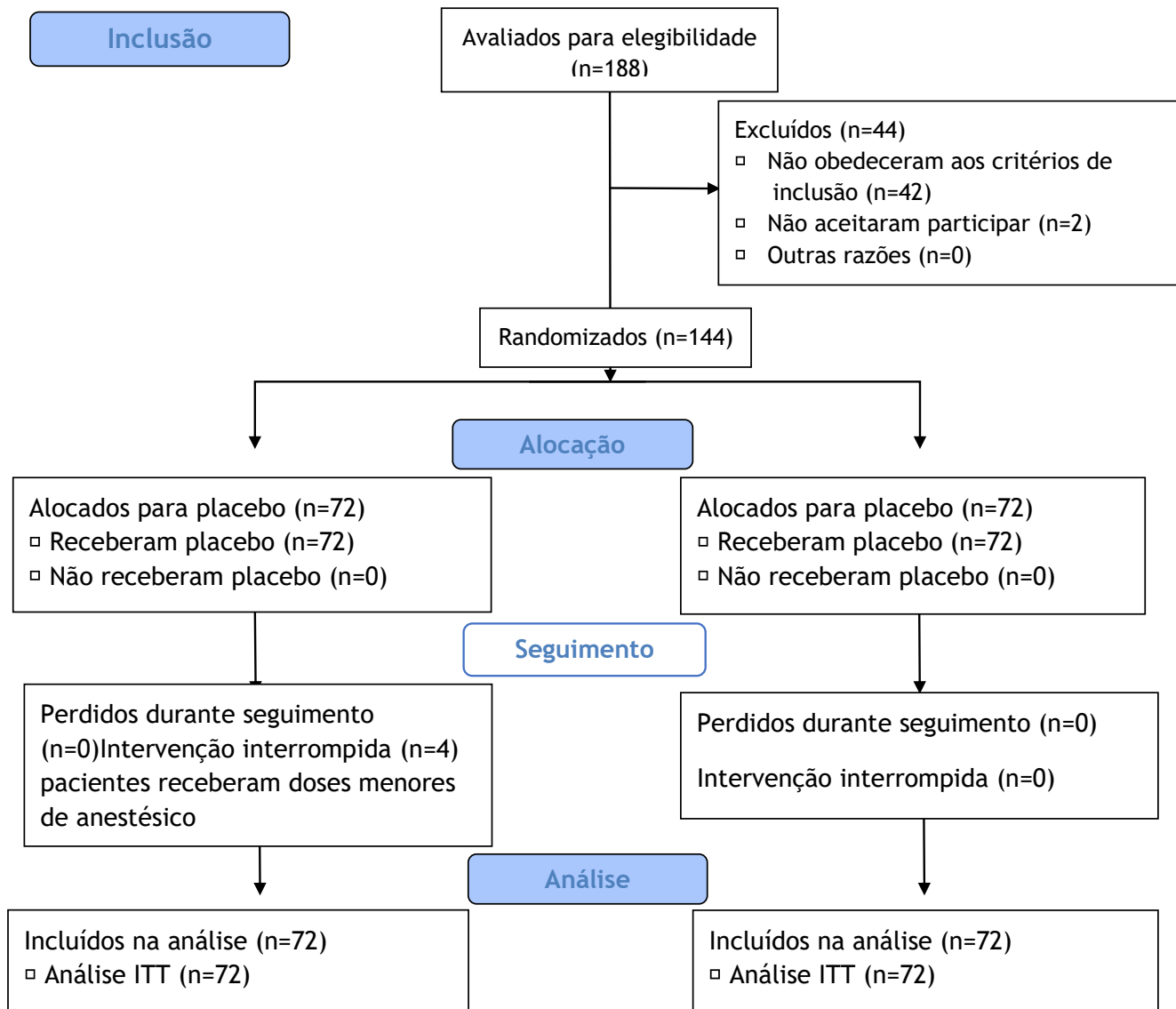


Tabela 1. Características demográficas e clínicas de base dos participantes do estudo.

	Placebo (N = 72)	Ondansetrona (N = 72)
Idade, média (DP), y	51,0 (17,3)	47,4 (16,5)
Altura, média (DP), cm	166,7 (8,8)	169,7 (9,5)
Peso, média (DP), kg	72,9 (17,8)	72,7 (13,5)
Homens, No. (%)	41 (56,9)	49 (68,1)
ASA, No. (%)		
I	14 (19,4)	21 (29,2)
II	46 (63,4)	40 (55,6)
III	12 (16,7)	11 (15,3)
Hipertensão, No. (%)	25 (34,7)	23 (31,9)
Uso de inibidores de ECA ou BRA, No. (%)	23 (31,9)	18 (25,0)
Type-2 diabetes, No. (%)	13 (18,1)	11 (15,3)
Obesidade, No. (%)	8 (11,1)	10 (13,9)
Idoso, No. (%)	25 (34,7)	18 (25,0)
Especialidade médica, No. (%)		
Cirurgia geral	4 (5,6)	2 (2,8)
Cirurgia oncológica	3 (4,2)	2 (2,8)
Cirurgia vascular	13 (18,1)	7 (9,7)
Urologia	13 (18,1)	20 (27,8)
Proctologia	6 (8,3)	4 (5,6)
Ginecologia	2 (2,8)	3 (4,2)
Ortopedia	31 (43,1)	34 (47,2)
Bupivacaína, média (DP), mg	15,4 (2,7)	16,0 (2,6)
Uso de morfina, No. (%)	61 (84,7)	61 (84,7)
Dose de morfina, média (DP), mcg	94,4 (24,4)	92,3 (16,1)
Nível de analgesia, No. (%)		
T4	5 (6,9)	2 (2,8)
T6	21 (29,2)	19 (26,4)
T8	20 (27,8)	18 (25)
T10	24 (33,3)	23 (31,9)
T12	2 (2,8)	10 (13,9)

ASA, Sistema de classificação de estado físico da American Society of Anesthesiologists. DP, desvio-padrão. ECA, enzima conversora da angiotensina. BRA, bloqueador de receptor da angiotensina.

Tabela 2. Desfechos primário e secundários.

	Placebo (N=72)	Ondansetrona (N=72)	DM ou OR (IC 95%)	P
Desfecho primário				
Hipotensão, No. (%)	36 (50)	20 (27,8)	0,38 (0,19 a 0,77)	0,007*
Desfechos secundários - Pressão arterial sistólica (PAS)				
Uso de efedrina, No. (%)	20 (27,8)	10 (13,9)	0,42 (0,18 a 0,98)	0,04*
Dose de efedrina, média (SD), mcg	17,0 (10,1)	16,5 (13,8)	-0,57 (-1,26 a 0,26)	0,17
PAS, média (IC 95%), mmHg				
Base	139,8 (135,2 a 144,4)	137,5 (132,8 a 142,1)	-2,34 (-8,9 a 4,2)	0,48
Após ansiolise	129,7 (125,0 a 134,3)	125,3 (120,6 a 130,0)	-4,37 (-10,9 a 2,2)	0,19
Após 5 min	119,4 (114,8 a 124,0)	117,9 (113,3 a 122,6)	-1,46 (-8,0 a 5,10)	0,66
Após 10 min	117,0 (112,4 a 121,6)	114,5 (109,8 a 119,2)	-2,49 (-9,1 a 4,1)	0,46
Após 15 min	113,1 (108,5 a 117,8)	109,5 (104,9 a 114,2)	-3,58 (-10,1 a 3,)	0,29
Após 20 min	111,8 (107,2 a 116,4)	106,5 (101,8 a 111,1)	-5,34 (-11,9 a 1,2)	0,11
Após 30 min	106,8 (102,2 a 111,4)	106,4 (101,7 a 111,0)	-0,44 (-7,0 a 6,1)	0,89
Alteração na PAS	-32,9 (-38,3 a -27,6)	-30,3 (-35,7 a -25,0)	2,6 (-4,9 a 10,1)	0,49
Menor PAS	102,7 (98,6 a 106,7)	102,6 (98,0 a 107,3)	-0,02 (-6,1 a 6,1)	0,99
Desfechos secundários - Frequência cardíaca (FC)				
Bradycardia, No. (%)	6 (8,3)	7 (9,7)	1,18 (0,38 a 3,71)	0,77
Uso de atropina, No. (%)	4 (5,6)	2 (2,8)	0,49 (0,09 a 2,74)	0,41
Frequência cardíaca, média (95% CI), bpm				
Base	85,1 (81,5 a 88,7)	79,8 (76,2 a 83,4)	-5,3 (-10,4 a -0,1)	0,04*
Após ansiolise	83,9 (80,2 a 87,5)	79,9 (76,3 a 83,6)	-3,9 (-9,1 a 1,21)	0,13
Após 5 min	82,7 (79,0 a 86,3)	79,7 (76,0 a 83,3)	-3,0 (-8,2 a 2,2)	0,26
Após 10 min	81,1 (77,4 a 84,8)	80,2 (76,5 a 83,8)	-0,9 (-6,1 a 4,3)	0,73
Após 15 min	79,0 (75,4 a 82,7)	77,9 (74,3 a 81,6)	-1,1 (-6,3 a 4,0)	0,67
Após 20 min	76,4 (72,8 a 80,1)	74,6 (70,9 a 78,2)	-1,9 (-7,0 a 3,3)	0,48
Após 30 min	72,9 (69,2 a 76,5)	71,5 (67,9 a 75,2)	-1,3 (-6,5 a 3,9)	0,61
Alteração na FC	-11,3 (-14,2 a -8,4)	-7,9 (-10,4 a -7,7)	3,4 (-0,4 a 7,1)	0,08
Menor FC	71,1 (68,0 a 74,2)	69,1 (65,7 a 72,5)	-2,0 (-6,5 a 2,5)	0,39

DM, diferença média. OR, odds ratio. DP, desvio-padrão.