

## Uso tópico da adrenalina em diferentes concentrações na cirurgia endoscópica nasal

## Topical use of adrenaline in different concentrations for endoscopic sinus surgery

*Krishnamurti Matos de Araujo Sarmento Junior<sup>1</sup>,  
Sbiro Tomita<sup>2</sup>, Arthur Octavio de Ávila Kós<sup>3</sup>*

Palavras-chave: doenças dos seios paranasais, epinefrina, hemostasia cirúrgica, norepinefrina, pólipos nasais.  
Keywords: paranasal sinus diseases, epinephrine, hemostasis surgical, norepinephrine, nasal polyps.

### Resumo / Summary

A concentração ideal de adrenalina tópica a promover hemostasia adequada sem toxicidade ainda é motivo de controvérsia. **Objetivo:** Comparar soluções tópicas de adrenalina em diferentes concentrações. **Desenho do Estudo:** Prospectivo, duplo-cego, seleção aleatória. **Materiais e Métodos:** 49 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica nasal, divididos em 3 grupos usando exclusivamente adrenalina tópica, nas concentrações de 1:2000, 1:10.000 e 1:50.000. Comparou-se o tempo operatório, o sangramento, as concentrações plasmáticas de adrenalina e noradrenalina e a variação dos parâmetros cardiovasculares. **Resultados:** O tempo operatório por procedimento foi menor no grupo que utilizou adrenalina 1:2000, assim como o sangramento ( $p < 0,0001$ ). As concentrações plasmáticas de adrenalina subiram em todos os 3 grupos, porém mais no grupo que utilizou adrenalina 1:2000. Houve uma tendência de aumento dos níveis tensionais nos pacientes que usaram adrenalina 1:2000 e 1:10.000, com maior ocorrência de picos hipertensivos. **Discussão:** Os benefícios do uso da solução de adrenalina mais concentrada foram evidentes, principalmente em relação ao sangramento. A tendência de aumento dos níveis tensionais pode ter ocorrido por não termos utilizado técnica anestésica intravenosa exclusiva. **Conclusão:** Analisando os prós e contras, sugerimos o uso de solução de adrenalina tópica 1:2000; mais pesquisas que corroborem nossos achados são necessárias.

The ideal adrenaline concentration remains unknown. **Aim:** Compare topical adrenaline solutions in different concentrations. **Study design:** Prospective, double blind, randomized trial. **Patients and methods:** 49 patients divided in 3 groups underwent endoscopic sinus surgery, using only topical solutions of adrenaline in different concentrations (1:2,000, 1:10,000 and 1:50,000). We compared the duration of surgery, intra-operative bleeding, plasmatic levels of catecholamines, hemodynamic parameters and changes in heart rhythm. **Results:** Surgery time was shorter in the group using adrenaline 1:2,000, which also showed less bleeding in all evaluations (objective and subjective -  $p < 0.0001$ ). Plasmatic levels of epinephrine rose in all groups, more sharply in the 1:2,000 group. There was a trend towards elevation of blood pressure in the groups using adrenaline 1:2,000 and 1:10,000, with a greater occurrence of hypertensive peaks. **Discussion:** We found a very significance bleeding difference favoring the 1:2,000. The blood pressure elevation in the 1:2,000 and 1:10,000 groups was progressive but very slow throughout the procedure, which could be associated with the anesthesia technique. **Conclusion:** We favor the use of topical adrenalin 1:2,000 due to a clear superiority in hemostasis. Further investigation is needed to corroborate our findings.

<sup>1</sup> Otorrinolaringologista. Endoscopista per-oral. Mestrando em otorrinolaringologia UFRJ. Coordenador da Residência Médica em Otorrinolaringologia - Hospital Geral de Bonsucesso - RJ.

<sup>2</sup> Professor Titular do Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia da UFRJ.

<sup>3</sup> Professor Emérito de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professor Emérito de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 18 de novembro de 2007. cod.5146  
Artigo aceito em 2 de junho de 2008.

## INTRODUÇÃO

A dificuldade em se manipular instrumentos nas fossas nasais com boa visão do campo cirúrgico sempre foi um fator limitador da cirurgia nasal. Os principais obstáculos à visão do cirurgião são a anatomia estreita e tortuosa das fossas nasais, a dificuldade de iluminação adequada e o sangramento profuso da mucosa devido à rica vascularização local.

O surgimento da cirurgia endoscópica nasal, no início da década de 70, minimizou substancialmente os dois primeiros obstáculos acima mencionados. O endoscópio, com seu alcance, poder de magnificação e suas óticas anguladas, passou a levar a visão do cirurgião a recessos até então inacessíveis.<sup>1</sup> Contudo, o terceiro obstáculo - o sangramento - foi de certa forma maximizado. Como a cirurgia passou a ser guiada pela imagem do endoscópio, qualquer pequeno sangramento pode atingir a diminuta extremidade do aparelho e com isso obscurecer a visão do cirurgião. Por isso a hemostasia da mucosa nasal, que já era importante, passou a ser primordial para uma boa operabilidade.

Com exceção da septoplastia, em que alguns autores sugerem não haver benefício no uso de soluções vasoconstritoras<sup>2,3</sup>, todas as cirurgias nasais utilizam-nas para diminuir o sangramento. Tradicionalmente o uso da cocaína e derivados foi muito difundido. Entretanto, seu alto preço e uso para fins ilícitos ajudou a bani-la de diversos países. A adrenalina passou a ocupar lugar de destaque por ser barata e estar disponível em virtualmente qualquer hospital.

A grande dificuldade no que se refere ao uso da adrenalina é justamente estabelecer a dose da droga que alie segurança e eficácia, não havendo até hoje na literatura uma padronização da concentração a ser utilizada. Além disso, quando se trabalha com aplicação tópica, nem mesmo a quantidade total administrada é de fácil determinação.

Quando mencionadas, as concentrações de adrenalina utilizadas na literatura mundial variam de 1:200.000 até 1:1000 para uso tópico ou de 1:200.000 até 1:50.000 para infiltração.<sup>1,4,5</sup> O conceito de que concentrações mais elevadas de adrenalina são importantes para que se obtenha uma melhor operabilidade na cirurgia endoscópica nasal vem sutilmente se estabelecendo. Isto se deve em boa parte à difusão dos protocolos adotados nos centros com maior experiência em cirurgia endoscópica no mundo, em que se utiliza concentrações tópicas de 1:5000, 1:2000 ou mesmo 1:1000.<sup>6,1</sup>

Apesar de se notar uma tendência mundial para o uso dessas soluções mais concentradas, faltam trabalhos que busquem comprovar seu melhor controle hemostático quando comparadas a outras menos concentradas, bem como sua segurança no que diz respeito ao surgimento

de efeitos adversos sistêmicos. Estes últimos, por sua vez, estão diretamente ligados à absorção sistêmica da adrenalina, que também foi muito pouco estudada.

A proposta do presente estudo é justamente comparar a utilização exclusivamente tópica de soluções de adrenalina em diferentes concentrações na cirurgia endoscópica nasal, avaliando sua eficácia na hemostasia, absorção sistêmica e surgimento de efeitos adversos.

## Pacientes e métodos

Foi realizado estudo prospectivo controlado duplo-cego, com seleção aleatória dos pacientes. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital X, sob o número 207/04 - CEP.

Foram selecionados 54 pacientes consecutivos, maiores de 18 anos, a serem submetidos à cirurgia endoscópica nasal para tratamento de polipose nasossinusal em nosso hospital.

Os critérios de inclusão e exclusão estão listados na Tabela 1. Todos os pacientes foram submetidos no pré-operatório a um eletrocardiograma, exames de tempo de ativação de protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial ativada (PTT) e avaliação de risco cirúrgico com clínico ou cardiologista. Só foram incluídos pacientes classificados como de classe I ou II na avaliação pré-operatória, pela classificação da American Society of Anesthesiology (ASA)<sup>7</sup>. Pacientes que apresentassem sinais de doença cardíaca, hipertensão arterial sistêmica ou discrasia sanguínea eram excluídos. Os pacientes elegíveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Todos os pacientes fizeram uso de prednisona 40 mg/dia por 5 dias no pré-operatório, seguido de retirada gradual no pós-operatório.

O paciente era designado por sorteio para um dos 3 grupos da pesquisa, o que por sua vez determinava a concentração de adrenalina a ser utilizada durante a cirurgia: solução de lidocaína 1% com adrenalina respectivamente nas concentrações de 1:2000, 1:10.000 ou 1:50.000. A solução era preparada por um anestesiológico que não participava do ato cirúrgico. O cirurgião e toda a equipe cirúrgica permaneciam cegos quanto à solução utilizada. O anestesiológico também foi mantido cego, mas se se julgasse necessário poderia solicitar que lhe fosse revelada a concentração de adrenalina utilizada a qualquer momento.

## Anestesia

Em nenhum paciente foi utilizada pré-medicação sedativa. Todos os pacientes do estudo utilizaram na indução anestésica propofol e alfentanil. A manutenção foi feita com propofol e fentanil, em doses repetidas conforme necessário. O relaxante muscular utilizado foi o rocurônio e/ou o atracúrio. Também foi utilizada em todos os casos ventilação controlada por pressão positiva com 33% de

oxigênio em óxido nitroso. O anestésico inalatório utilizado foi o isoflurano.

### **Uso da solução de adrenalina**

As soluções de adrenalina eram de uso tópico. Ela era embebida em tiras de algodão, tendo em seguida o excesso cuidadosamente removido, até que a tira estivesse saturada com a solução, mas sem pingar, mesmo à compressão digital. A remoção era feita com o algodão sobre a mesma cuba onde estava a solução, de modo que o excesso removido fosse coletado novamente. Cada tira terminava por absorver aproximadamente 1ml da solução. As tiras de algodão eram então inseridas nas fossas nasais (uma tira de cada lado) por um período inicial de 4 minutos em todas as cirurgias.

Durante o ato cirúrgico, o cirurgião utilizou novamente as tiras de algodão para controle hemostático, sempre preparadas da mesma forma, totalizando 20 unidades por cirurgia. Após a primeira utilização, cada tira era mantida por um período de 2 minutos de contato na fossa nasal. De modo a não atrasar o andamento da operação, nas reutilizações as tiras de algodão eram colocadas em uma fossa nasal enquanto o cirurgião prosseguia a operação do outro lado. Ao final da cirurgia, haviam sido utilizados sempre 20 mL de solução tópica em tiras de algodão que se mantiveram em contato com a mucosa nasal sempre por 40 minutos em cada caso. Sendo assim, a quantidade total de adrenalina administrada foi de 400 µg para a solução de 1:50.000, 2000 µg (2 mg) para a solução de 1:10.000 e 10.000 µg (10 mg) para a solução de 1:2000.

As cirurgias foram realizadas todas pelo mesmo cirurgião (pesquisador principal). O eletrocautério foi utilizado com parcimônia, de modo a reduzir o dano à mucosa nasal e agilizar a cicatrização no pós-operatório.

### **Avaliação da extensão da doença**

A extensão da polipose nasossinusal foi estimada pelo número de estruturas anatômicas abordadas em cada cirurgia (corneto inferior, corneto médio, bula etmoidal, processo unciforme, etmóide posterior, esfenóide e recesso frontal, contabilizados separadamente em cada fossa nasal), partindo-se do princípio que a necessidade de se abordar um número maior ou menor de estruturas é um indicador direto de doença mais ou menos avançada. Convencionou-se chamar a abordagem de cada estrutura anatômica de procedimento. O número de procedimentos de cada cirurgia foi registrado.

### **Avaliação do sangramento per-operatório**

O sangramento foi avaliado de 3 formas: medida do volume de sangue aspirado, conceito do sangramento dado pelo cirurgião e avaliação do sangramento em escala análogo-visual, também feita pelo cirurgião.

No início de cada cirurgia um tampão de gaze era

posicionado na rinofaringe de modo a bloquear o escoamento do sangramento das fossas nasais para a faringe. O volume de soro utilizado durante a cirurgia era contabilizado. Ao final da cirurgia, media-se o volume total de sangue aspirado. O sangue absorvido pelo tampão de gaze ou pelas tiras de algodão contendo a solução de adrenalina não foi contabilizado, bem como o sangue eventualmente deglutido pelo paciente.

Ao final da cirurgia, o cirurgião classificava subjetivamente o sangramento per-operatório tanto em conceitos de "A" a "D", conforme a Tabela 2, como na marcação em uma escala análogo-visual de 10cm que ia de "nenhum sangramento" a "sangramento extremamente aumentado". Media-se a distância em centímetros, com precisão de uma casa decimal, do extremo esquerdo da escala até o ponto marcado pelo cirurgião, obtendo-se assim uma nota de 0 a 10 para o sangramento.

### **Dosagem de catecolaminas plasmáticas**

Foram feitas 3 dosagens de catecolaminas plasmáticas (adrenalina e noradrenalina) de cada paciente. A primeira era colhida 10 a 15 minutos após a indução anestésica, antes de qualquer estímulo cirúrgico ou utilização de vasoconstritor. A segunda era colhida após a utilização da décima tira de algodão e a terceira amostra após o uso da última tira de algodão, o que coincidia aproximadamente com o término da cirurgia.

Foram utilizados tubos coletores contendo Ácido Etileno Diaminotetra-acético (EDTA-K3) e seringa de 10 mL, ambos resfriados a -4°C antes da coleta. As amostras eram imediatamente centrifugadas a -4°C em 3000 rotações por minuto por 10 minutos. Em seguida, o plasma era separado e mantido congelado a -80°C até o momento da sua análise.

As dosagens de catecolaminas plasmáticas foram feitas através de cromatografia líquida com detecção eletroquímica. A técnica foi descrita detalhadamente por Causon et al. em 1981.<sup>8</sup>

Os valores considerados normais para as análises em questão são até 115pg/ml para a adrenalina e de 70 a 750pg/ml para a noradrenalina.

### **Registro da frequência cardíaca, pressão arterial e ritmo cardíaco**

A pressão arterial foi aferida automaticamente a cada 3 minutos e todos os seus valores registrados, desde a coleta da primeira amostra de sangue até a coleta da terceira amostra. A frequência cardíaca foi medida de forma contínua através do cardioscópio. Para efeito de análises subsequentes foi utilizado o valor da frequência cardíaca medido conjuntamente com a pressão arterial a cada 3 minutos. Entretanto, a qualquer momento durante o tempo da pesquisa em que a frequência cardíaca ultrapassasse 115 batimentos por minuto ou fosse menor

que 55 batimentos por minuto, este valor também seria registrado. O ritmo cardíaco foi monitorado durante toda a cirurgia para identificação de arritmias.

Na análise dos resultados, os valores considerados normais ou elevados de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram definidos de acordo com o 7º consenso do Comitê Americano sobre Hipertensão Arterial Sistêmica.<sup>9,10</sup>

### **Grupo controle**

Como não é possível estabelecer um grupo controle de pacientes submetidos à cirurgia endoscópica nasal sem o uso de soluções vasoconstritoras, foi constituído um grupo controle de 10 pacientes submetidos a amigdalectomias sob anestesia geral, com o mesmo protocolo anestésico, em que não foram utilizadas infiltração ou aplicação tópica de adrenalina. Foram colhidas 3 amostras de sangue de cada paciente durante a cirurgia para dosagem das catecolaminas plasmáticas, além do registro per-operatório dos parâmetros hemodinâmicos.

O grupo controle serviu para comparação com os demais grupos no que se refere aos parâmetros cardiovasculares e às dosagens de catecolaminas plasmáticas. Para as análises relativas ao tempo operatório e sangramento operatório as comparações se restringiram aos 3 grupos do estudo submetidos à cirurgia endoscópica nasal (comparados entre si), uma vez que não faz sentido comparar estes parâmetros em cirurgias distintas.

### **Análise dos dados**

Através de análise multivariada, foi observado se há diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas diferentes medidas de resultado, bem como na distribuição para sexo, idade e gravidade da doença. Para comparação de variáveis numéricas entre três (ou quatro) grupos foi realizada a Análise de Variância “one-way” ou a ANOVA de Kruskal-Wallis (não-paramétrica), pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana).

Na identificação dos grupos que diferem entre si, foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Tukey ou o correspondente não-paramétrico baseado na estatística de Kruskal-Wallis.<sup>11</sup> O teste de comparações múltiplas de Dunnett foi utilizado para identificar os grupos de experimento que diferem do controle. Para comparação de variáveis qualitativas entre grupos foi aplicado o teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou exato de Fisher. Para analisar o comportamento das medidas ao longo do tempo (três ou seis avaliações) separadamente por grupo foi realizada a Análise de Variância para medidas repetidas. O teste de comparações múltiplas de Bonferroni (ajustado para medidas repetidas) foi aplicado para identificar quais os momentos que diferem entre si. Para verificar se o comportamento ao longo do tempo é diferente entre os

grupos foi realizada a Análise de Variância para medidas repetidas com um fator.

O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

## **RESULTADOS**

Dos 54 pacientes, que assinaram o termo de consentimento, 5 foram excluídos posteriormente, sendo 2 por ter sido aplicada inadvertidamente solução de adrenalina nas fossas nasais antes da coleta da primeira amostra de sangue e 3 por manuseio inadequado das amostras de sangue coletadas. Para efeito das análises subsequentes restaram 49 pacientes, alocados aleatoriamente nos 3 grupos, além de 10 pacientes no grupo controle.

Não houve diferença entre os grupos quanto à distribuição por sexo e idade, que variou de 18 a 54 anos, com média de 34,2 anos. Em todos os casos dos grupos de estudo o diagnóstico de polipose nasossinusal foi confirmado pelo exame histopatológico.

Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos no que se refere ao número de procedimentos (estruturas abordadas), o que nos faz supor que tenha havido uma distribuição homogênea da gravidade da doença entre os grupos. A média foi de 10,6 procedimentos por cirurgia.

### **Quanto ao tempo operatório**

O tempo operatório médio foi de 160,2 minutos para o grupo que utilizou adrenalina 1:2000, 171,5 minutos para o grupo que utilizou adrenalina 1:10.000 e 190,1 minutos para o grupo que utilizou adrenalina 1:50.000. Apesar da grande diferença, esta não chegou a alcançar significância estatística ( $p$  valor = 0,075). Isto se deveu ao fato do tempo operatório dentro de cada grupo ser muito variado.

Para contornar esta dificuldade, prosseguiu-se com a análise do tempo operatório por procedimento, obtido dividindo-se o tempo de cada operação pelo número de procedimentos realizados na mesma. O tempo operatório por procedimento foi de 16,1 minutos para o grupo que utilizou adrenalina 1:2000, 18 minutos para o grupo que utilizou adrenalina 1:10.000 e 19,1 minutos para o grupo que utilizou adrenalina 1:50.000. A diferença entre eles foi estatisticamente significativa ( $p$  valor = 0,02), comprovando que a cirurgia no grupo que utilizou adrenalina 1:2000 foi mais rápida.

### **Quanto ao sangramento**

A Tabela 3 fornece a média, desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo da avaliação objetiva de sangramento segundo o grupo, pelo volume de sangue aspirado, bem como o correspondente nível descritivo do teste estatístico ( $p$  valor).

**Tabela 1.** Critérios de inclusão e exclusão

---

**Critérios de Inclusão:**

- 1) Idade igual ou superior a 18 anos.
- 2) Paciente portador de polipose nasossinusal com indicação de tratamento cirúrgico.
- 3) Ter sido classificado como classe I (paciente sem comorbidades) ou classe II (doença sistêmica de pouca gravidade) na avaliação pré-operatória, de acordo com a classificação da American Society of Anesthesiology.<sup>7</sup>

**Critérios de Exclusão:**

- 1) Pacientes legalmente incompetentes ou incapazes de dar o seu consentimento.
- 2) Grávidas.
- 3) Pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica.
- 4) Pacientes portadores de doença coronariana.
- 5) Pacientes portadores de arritmia cardíaca ou que apresentem qualquer anormalidade do ritmo cardíaco no eletrocardiograma pré-operatório.
- 6) Pacientes com doenças vasculares do colágeno.
- 7) Pacientes com insuficiência renal ou hepática, aguda ou crônica.
- 8) Pacientes com distúrbios de coagulação ou discrasias sanguíneas de qualquer espécie.
- 9) Pacientes em uso de simpatomiméticos, alfa-agonistas, beta-agonistas, alfabloqueadores, betabloqueadores, clorpromazina, haloperidol, teofilina, aminofilina, cocaína, quinina, reserpina, imipramina, levodopa ou anticoagulantes.
- 10) Pacientes que não suspenderem o uso de hipoglicemiantes orais pelo menos 48 horas antes da cirurgia ou anti-inflamatórios não-esteroidais pelo menos 4 semanas antes da cirurgia.
- 11) Pacientes que utilizaram, durante o ato anestésico, outros relaxantes musculares, hipnóticos ou agentes anestésicos voláteis que não os estabelecidos no protocolo de pesquisa.

---

**Tabela 2.** Graduação do sangramento per-operatório.

---

Conceito A	Sangramento mínimo.
Conceito B	Sangramento controlável; não atrapalhou o andamento nem a realização do planejado para a cirurgia.
Conceito C	Sangramento aumentado, atrapalhando o andamento cirúrgico, mas não impedindo a realização endoscópica do desejado ou planejado para a cirurgia.
Conceito D	Sangramento muito aumentado, que impediu a realização do procedimento como desejado ou planejado no pré-operatório ou que necessitou de conversão para técnica não endoscópica.

---

**Tabela 3.** Análise estatística das variáveis de sangramento per-operatório (em mililitros) para cada grupo.

---

Grupo	N	Média	D.P.	Mediana	Mínimo	Máximo	p valor <sup>a</sup>	Diferenças significativas <sup>b</sup>
Adrenalina 1:2000	17	140,3	56,7	135	40	270	0,0001	
Adrenalina 1:10.000	16	336,9	20,40	315	85	750		1:2000 ≠ 1:10.000 1:2000 ≠ 1:50.000 1:10.000 ≠ 1:50.000
Adrenalina 1:50.000	16	425,8	25,58	334	100	1100		

---

D.P.:Desvio Padrão p valor: ANOVA de Kruskal-Wallis para os três grupos do experimento.  
dif. sigb: teste de comparações múltiplas de Tukey, ao nível de 5%.

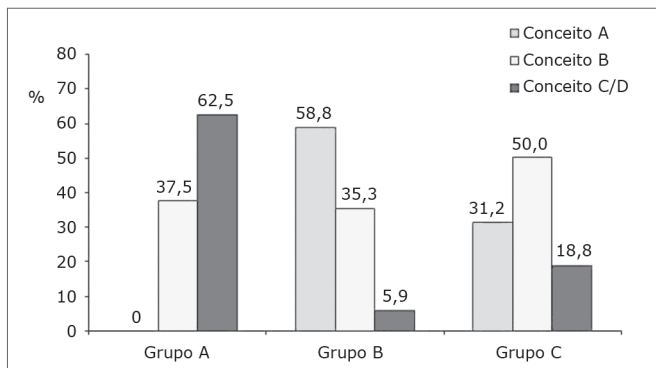


O grupo que utilizou adrenalina na concentração de 1:2000 teve média de sangramento de 140,3ml, o que foi 2,4 vezes menor que o sangramento no grupo que utilizou adrenalina 1:10.000 (média de 336,9 ml) e 3 vezes menor que o sangramento do grupo que utilizou adrenalina 1:50.000 (média de 425,8 ml).

Na avaliação subjetiva por conceito, apenas 2 pacientes foram classificados com conceito "D", definido como "sangramento muito aumentado, que impediu a realização do procedimento como desejado ou que necessitou conversão para técnica não-endoscópica". Ambos os pacientes eram do grupo da solução tópica de adrenalina menos concentrada - 1:50.000. Em um desses casos o sangramento excessivo atrapalhou a abertura do seio esfenoidal (como era planejado) e em outro foi necessário abandonar o endoscópio e realizar parte do procedimento a olho nu com espéculo nasal até que se controlasse melhor o sangramento e fosse possível a reutilização do endoscópio. Devido ao número muito reduzido de pacientes classificados com conceito "D", para fins de análise estatística foram considerados como um único grupo os pacientes de conceito "C" e "D".

Observou-se que o grupo que utilizou solução tópica de adrenalina 1:50.000 apresentou proporção de conceito C/D (62,5%) significativamente maior que o grupo da adrenalina 1:2000 (5,9%) e 1:10.000 (18,8%). Por outro lado, os grupos que utilizaram solução de adrenalina nas concentrações de 1:2000 e 1:10.000 respectivamente apresentaram proporção de conceito A (58,8% e 31,2%, respectivamente) significativamente maior que o da adrenalina 1:50.000 (0%), conforme ilustra o Gráfico 1. As diferenças foram estatisticamente significativas (p valor = 0,0002).

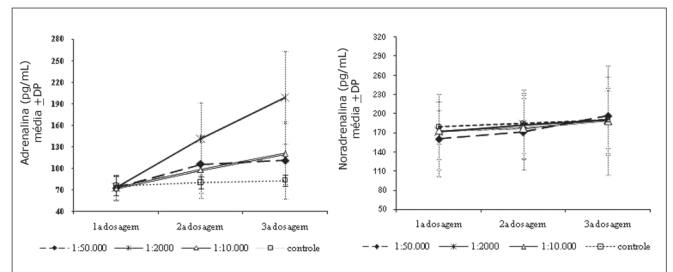
Na avaliação subjetiva por escala análogo-visual, mais uma vez a nota dada ao sangramento no grupo que utilizou adrenalina na concentração 1:2000 (média de 1,5 ± 0,8 DP) foi menor que a do grupo que utilizou adrenalina 1:10.000 (média de 3,3 ± 1,2 DP) que, por sua vez, foi menor que a do grupo que utilizou adrenalina 1:50.000 (média de 5,3 ± 1,2 DP). A diferença entre as notas alcançou significância estatística (p valor = 0,0001).



**Gráfico 1.** Distribuição dos conceitos de sangramento per-operatório (em porcentagem) por grupo.

## Quanto à dosagem das catecolaminas plasmáticas

O Gráfico 2 apresenta a variação dos níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina para os 3 grupos do estudo e grupo controle. Os níveis de adrenalina plasmática aumentaram progressivamente ao longo da cirurgia (e das 3 dosagens) em todos os grupos, à exceção do grupo controle (p valores de 0,0001; 0,0001 e 0,0013 respectivamente para os grupos que usaram adrenalina 1:2000, 1:10.000 e 1:50.000). A análise de variância para medidas repetidas com um fator verificou que o aumento foi maior no grupo que utilizou adrenalina 1:2000 que nos demais grupos (p valor = 0,0001). Neste grupo a concentração plasmática média de adrenalina atingiu 198,6pg/ml (aumento de 192% em relação aos níveis basais e 1,7 vezes acima do limite superior da normalidade), sendo o maior pico registrado de 346pg/ml (mais de 3 vezes o limite máximo normal e aumento de 409% em relação aos níveis basais). No grupo que utilizou adrenalina 1:10.000 a maior média (3ª dosagem) foi de 120,6pg/ml, com maior pico de 265pg/ml. No grupo que utilizou adrenalina 1:50.000 a maior média foi de 111,4pg/ml (aumento de 64% em relação ao nível basal, mas ainda dentro do limite da normalidade), com maior pico de 217pg/ml.



**Gráfico 2.** Variações das médias das dosagens de adrenalina e noradrenalina ao longo da operação para cada grupo. DP=Desvio padrão.

Já as concentrações de noradrenalina não apresentaram variação estatisticamente significativa em nenhuma das 3 dosagens em nenhum dos grupos. Com isso, a relação adrenalina/noradrenalina aumentou ao longo da cirurgia em todos os grupos, a exceção do grupo controle.

## Quanto aos parâmetros cardíacos e hemodinâmicos (cardiovasculares)

Nenhum dos pacientes apresentou arritmias detectáveis pela monitorização cardíaca no per-operatório.

Comparando-se as médias e medianas de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) para cada grupo em qualquer dado momento, elas se mantiveram dentro dos limites da normalidade em todos os grupos.

Ao se observar, contudo, todas as ocorrências de medidas de PAS e PAD acima do normal (picos hipertensivos), constatou-se um maior número delas nos grupos

**Tabela 4.** Distribuição das medidas de parâmetros hemodinâmicos entre valores normais e anormais, para cada grupo.

Parâmetro	Valores	Adrenalina 1:2000	Adrenalina 1:10.000	Adrenalina 1:50.000	Grupo Controle	p valor <sup>a</sup>	diferenças significativas <sup>b</sup>
FC	< 100 bpm	912 (99,2%)	915 (99,9%)	1013 (99,6%)	236 (99,6%)	0,45	Não houve
	100 ~ 119 bpm	7 (0,8%)	1 (0,1%)	4 (0,4%)	1 (0,4%)		
	> ou igual a 120 bpm	0	0	0	0		
PAS	< 140 mmHg	866 (94,2%)	857 (93,6%)	1012 (99,5%)	229 (96,6%)	< 0,0001	140~159 mmHg em 1:2000 e 1:10.000 ≠ 1:50.000 e Controle
	140 ~ 159 mmHg	40 (4,3%)	48 (5,2%)	5 (0,5%)	8 (3,4%)		
	160 ~ 179 mmHg	11 (1,3%)	10 (1,1%)	0	0		
	> ou igual a 180 mmHg	2 (0,2%)	1 (0,1%)	0	0		
	< 90 mmHg	857 (93,3%)	868 (94,8%)	997 (98%)	235 (99,2%)		
PAD	90 ~ 99 mmHg	52 (5,7%)	45 (4,9%)	18 (1,8%)	1 (0,4%)	< 0,0001	90~99 mmHg em 1:2000 e 1:10.000 ≠ 1:50.000 e Controle
	100 ~ 109 mmHg	8 (0,9%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)	1 (0,4%)		
	> ou igual a 110 mmHg	2 (0,1%)	0	0	0		

FC = Frequência cardíaca PAS = Pressão Arterial Sistólica PAD = Pressão Arterial Diastólica

PAM = Pressão Arterial Média p valora: ANOVA para medidas repetidas

dif. sigb: comparações múltiplas de Bonferroni

que utilizaram solução de adrenalina mais concentrada (1:2000 e 1:10.000), conforme demonstra a Tabela 4. No grupo que utilizou adrenalina 1:2000, houve 53 picos hipertensivos para PAS (valores maiores ou iguais a 140 mmHg) e 62 para PAD (valores maiores ou iguais a 90 mmHg), com achados semelhantes no grupo que utilizou adrenalina 1:10.000 (59 para PAS e 48 para PAD). Já no grupo que utilizou adrenalina 1:50.000, as ocorrências de picos de pressão foram de apenas 5 para a PAS e 20 para a PAD. No grupo controle, que não utilizou adrenalina, houve 8 medidas de PAS acima do normal e apenas 1 de PAD. A diferença entre a ocorrência de picos hipertensivos nos grupos da adrenalina 1:2000 e 1:10.000 em relação aos demais foi estatisticamente significativa ( $p = 0,0001$ ). Não se observou quantidade significativa de medidas de FC acima do normal ou maior ocorrência de taquicardia em nenhum dos grupos.

Procurou-se identificar em seguida se tais picos hipertensivos estariam relacionados a uma eventual variação súbita, aguda, da pressão arterial logo após cada aplicação de algodão com solução de adrenalina. Para tanto procuramos correlacioná-los com as medidas de pressão arterial colhidas nos 10 minutos subsequentes à utilização

de cada tira de algodão com adrenalina tópica. Não foi possível estabelecer relação dos picos hipertensivos com as medidas de pressão nesses períodos.

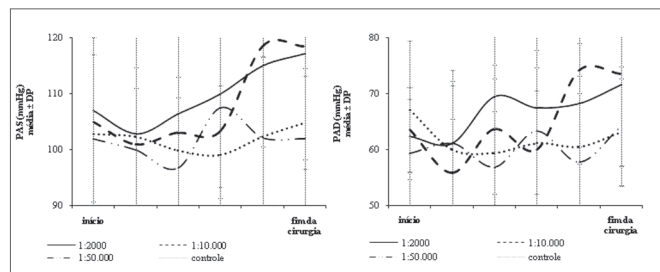
Na análise seguinte, as ocorrências de medidas de pressão arterial acima do normal foram divididas em dois grupos: aquelas que se deram na metade inicial do tempo operatório e as que ocorreram na metade final. A ocorrência de picos hipertensivos na metade final foi ao menos duas vezes maior que na metade inicial nos grupos que utilizaram adrenalina mais concentrada (1:2000 e 1:10.000), conforme demonstra a Tabela 5. Este achado sugere que as alterações dos níveis pressóricos tenderam a ser mais comuns com o passar do tempo operatório.

Com efeito, ao se analisar o comportamento da PAS e PAD ao longo do tempo operatório, observou-se um aumento lento e progressivo dos valores destes parâmetros nos grupos que utilizaram soluções de adrenalina em concentrações de 1:2000 e 1:10.000, que alcançou significância estatística ( $p$  valor de 0,028 e 0,0001 respectivamente - Gráfico 3). Mesmo com o aumento, a média das aferições de PAS e PAD ao final da cirurgia permaneceu dentro do normal em todos os grupos, como já mencionamos. O mesmo não se mostrou verdadeiro em relação à FC.

**Tabela 5.** Distribuição das ocorrências de medidas de parâmetros hemodinâmicos acima dos valores normais, para cada grupo, em relação ao tempo operatório.

Parâmetro	Ocorrências	Concentração de adrenalina	Metade inicial do tempo operatório	Metade final do tempo operatório	p valor <sup>a</sup>	diferenças significativas <sup>b</sup>
FC (≥ 100 bpm)	4	1:2000	5	2	0,71	Não houve
	7	1:10.000	1	-		
	1	1:50.000	1	3		
	1	Controle	1	-		
PAS (≥ 140 mmHg)	5	1:2000	12	41	0,042	Grupos B e C têm mais ocorrências na metade final que grupos A e Controle.
	53	1:10.000	18	41		
	59	1:50.000	2	3		
	8	Controle	3	5		
PAD (≥ 90 mmHg)	20	Grupo B (1:2000)	21	41	< 0,05	Grupos B e C têm mais ocorrências na metade final que grupos A e Controle.
	62	Grupo C (1:10.000)	14	34		
	48	Grupo A (1:50.000)	12	8		
	2	Controle	2	-		

FC = Frequência cardíaca PAS = Pressão Arterial Sistólica PAD = Pressão Arterial Diastólica  
 PAM = Pressão Arterial Média p valor<sup>a</sup>: ANOVA para medidas repetidas  
 dif. sigb: comparações múltiplas de Bonferroni



**Gráfico 3.** Variações da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) ao longo da operação para cada grupo. DP=Desvio Padrão.

## DISCUSSÃO

São poucos os autores que estudaram os efeitos dos vasoconstritores na mucosa nasal. Mesmo nos trabalhos existentes, torna-se muito difícil a comparação dos resultados por lidarem com tipos de cirurgia diferentes (septoplastia<sup>2,3,6</sup>, turbinectomia<sup>5</sup>, cirurgia endoscópica da parede lateral nasal<sup>4,12</sup>), formas de administração diferentes (submucosa, tópica ou associação de ambas<sup>4,6,12,13,14</sup>) e drogas vasoconstritoras diferentes (cocaína, adrenalina, fenilefrina<sup>15</sup>, oximetazolina<sup>12</sup>). Chama muita atenção a tendência nestas pesquisas de associação de mais de um vasoconstritor, frequentemente adrenalina e cocaína<sup>14,16</sup>. Em nossa opinião, não há ainda evidências suficientes do comportamento de cada vasoconstritor isolado na mucosa

nasal, de modo que, para fins de pesquisa, tais associações não são benéficas, por dificultarem a análise dos dados.

Este é o primeiro trabalho de que temos conhecimento a comparar soluções de adrenalina (sem associação com outro vasoconstritor), de uso exclusivamente tópico na mucosa nasal.

É realmente notável a diferença no sangramento entre os 3 grupos, que consideramos extremamente significativa. Na ausência de toxicidade comprovada, uma hemostasia 2,4 vezes mais eficiente da solução de adrenalina 1:2000 em relação à solução 1:10.000 justificaria seu uso sem sombra de dúvida. Mas o que poderíamos dizer sobre a toxicidade da droga em suas diferentes concentrações em uso tópico?

Em primeiro lugar, podemos partir do princípio que os efeitos adversos mais importantes dependem da absorção sistêmica da adrenalina após sua aplicação tópica.

Para estudar a absorção sistêmica não basta apenas constatar o aumento dos níveis plasmáticos de adrenalina. Isto porque a adrenalina (ou epinefrina) não é uma substância sintética, mas sim um hormônio produzido pela medula adrenal, que pode aumentar sua produção em situações de estresse, incluindo o estresse cirúrgico. É preciso, portanto, diferenciar um aumento por produção endógena de uma possível absorção exógena.

Para tanto utilizamos dois recursos. O primeiro parte do princípio que o aumento da produção endógena de adrenalina vem sempre acompanhado de um aumento



do tônus simpático e elevação dos níveis plasmáticos de noradrenalina.<sup>17</sup> Em nosso estudo, a elevação da concentração plasmática de adrenalina não se acompanhou de um aumento nos níveis de noradrenalina, o que indica que ocorreu por absorção exógena da droga. O segundo foi o grupo controle, submetido a estresse cirúrgico e protocolo anestésico semelhantes, mas que não utilizou vasoconstritor. No grupo controle não houve variação da adrenalina plasmática, outra evidência de tratar-se de absorção exógena nos demais grupos.

Observamos um aumento progressivo dos níveis plasmáticos de adrenalina em todos os 3 grupos que a utilizaram, sendo maior no grupo que fez uso de adrenalina 1:2000. Nos 3 grupos, entretanto, o aumento foi muito menor do que os observados em infiltração submucosa nasal por outros trabalhos.<sup>6,18,19</sup> Nessa via de administração a adrenalina atingiu picos plasmáticos até 40 vezes maiores que os níveis basais (mais de 3000 pg/ml) comparados a picos 2 a 3 vezes maiores que os basais em nosso estudo (com o maior valor registrado de 346 pg/ml). Isso demonstra uma provável diferença na absorção da adrenalina quando aplicada por essas duas vias. A absorção tópica, sendo mais lenta, beneficia-se da rápida metabolização da adrenalina, cuja meia vida é de apenas 2 minutos, evitando assim altos picos.

É bem verdade que nossas dosagens foram ao longo de toda a cirurgia e podem ter perdido eventuais variações súbitas nos minutos imediatamente seguintes ao uso de cada tira de algodão. Contudo, o comportamento dos parâmetros hemodinâmicos, que não variaram subitamente após o uso de cada tira de algodão, mas sim apresentaram elevação lenta e progressiva dos níveis tensionais, indica que realmente não ocorreram picos maiores que os registrados. Além disso, van Hasselt et al., comparando o uso de adrenalina submucosa e tópica (ambas associadas à cocaína 10%), já haviam chegado a conclusões semelhantes quanto às diferenças no tempo de absorção e magnitude dos picos atingidos entre as duas vias.<sup>6</sup>

Considerando que todos os pacientes mantiveram as tiras de algodão com adrenalina em contato com a mucosa nasal por um mesmo período de tempo (40 minutos), se dividirmos o aumento médio nos níveis plasmáticos de adrenalina em cada grupo por este tempo, obteremos uma taxa de elevação por minuto de uso da solução tópica. Esta taxa de aumento foi de 3,13pg/ml por minuto de uso das tiras de algodão para o grupo que utilizou adrenalina 1:2000, 1,20 pg/ml por minuto para o grupo que utilizou adrenalina 1:10.000 e 0,95pg/ml por minuto para o grupo que utilizou adrenalina 1:50.000.

Os valores máximos atingidos em cada grupo (346pg/ml para adrenalina 1:2000, 265 pg/ml para adrenalina 1:10.000 e 217pg/ml para adrenalina 1:50.000) estão muito próximos aos atingidos ocasionalmente pelo organismo em determinadas situações. Durante exercício

físico intenso, por exemplo, os níveis plasmáticos de adrenalina alcançam valores em torno de 350pg/ml, sem que isso represente uma ameaça ao indivíduo.<sup>20</sup> Pelo contrário, trata-se de uma adaptação benéfica do organismo à situação. Sendo assim, poder-se-ia concluir que os níveis atingidos em nossa pesquisa não seriam tão danosos. A diferença pode estar, todavia, no tempo em que esses níveis se mantêm acima do normal, que foi bastante longo nas cirurgias.

Em relação aos parâmetros cardiovasculares, nenhum dos pacientes em nossa pesquisa apresentou arritmias cardíacas. O surgimento de arritmias associadas ao uso de adrenalina era comum nos casos em que o halotano era usado como agente anestésico, pois este aumenta a sensibilidade dos receptores adrenérgicos miocárdicos à adrenalina. Com a evolução das técnicas anestésicas, surgiram novos agentes que permitem maior estabilidade hemodinâmica e menor interação com a adrenalina, tornando raros os relatos de arritmias atribuídas à adrenalina.

Assim como a concentração plasmática de adrenalina, os níveis tensionais dos grupos que utilizaram adrenalina mais concentrada (1:2000 e 1:10.000) apresentaram aumento lento e progressivo ao longo da cirurgia, o que faz supor existir uma correlação entre os dois achados. O mesmo não ocorreu no grupo controle e no que utilizou adrenalina 1:50.000 (neste último havendo leve aumento dos níveis tensionais mas que não alcançou significância estatística).

Se dividirmos a média do aumento dos níveis de PAS e PAD pelo tempo de exposição total à solução de adrenalina tópica, chegaríamos a uma taxa de aumento de 0,50 mmHg (PAS) e 0,37 (PAD) mmHg para cada minuto de utilização da adrenalina tópica na concentração de 1:2000. Para a concentração 1:10.000 a taxa seria de 0,34 mmHg (PAS) e 0,25 mmHg por minuto de uso de tira de algodão.

Apesar da média de PAS e PAD ter se mantido dentro dos níveis normais em todos os grupos, mesmo próximo ao fim da cirurgia, a ocorrência de picos hipertensivos foi maior nos mesmos grupos que utilizaram adrenalina mais concentrada.

Nosso protocolo anestésico fez uso de anestesia inalatória combinada à venosa. Há trabalhos que comprovam a superioridade da anestesia venosa total em manter a estabilidade hemodinâmica, o que poderia evitar os picos hipertensivos que encontramos.<sup>21,22</sup> Anderhuber et al., em estudo com 51 pacientes usando solução de adrenalina tópica 1:1000 associada à adrenalina submucosa 1:200.000 (em pacientes sob anestesia geral com técnica venosa total) não notaram aumento dos níveis tensionais ao longo da cirurgia.<sup>4</sup> Mais estudos controlados, preferencialmente com casuística maior e grupos mais homogêneos, serão necessários para que cheguemos a conclusões definitivas.

---

## CONCLUSÃO

---

Nosso estudo demonstra o claro benefício do uso da adrenalina na concentração 1:2000 no que diz respeito à hemostasia. Em relação aos efeitos adversos, houve uma tendência ao aumento progressivo da pressão arterial sistêmica com o uso de soluções mais concentradas, embora não tenha atingido, em média, níveis suprafisiológicos. Neste ponto, o assunto ainda permanece controverso, necessitando de novos estudos.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Stammberger H, Hasler G. Functional endoscopic sinus surgery. 1a ed. Philadelphia: BC Decker. 1991.
2. Thevasagayam MS, Allsop P, Oates J. Does epinephrine infiltration in septal surgery reduce blood loss? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(2):256.
3. Vanniasegaram I. Prospective study of the use of vasoconstrictor and saline in septal surgery for infiltration. *J Laryngol Otol.* 1991;105(8):638-9.
4. Anderhuber W, Walch C, Nemeth E, Semmelrock HJ, Berghold A, Ranfil G et al. Plasma adrenaline concentrations during functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1999;109(2 Pt 1):204-7.
5. Delilkan AE, Gnanapragasam A. Topical cocaine/adrenaline combination in intranasal surgery-is it necessary? *Anaesth Intensive Care.* 1978;6(4):328-32.
6. van Hasselt CA, Low JM, Waldron J, Gibb AG, Oh TE. Plasma catecholamine levels following topical application versus infiltration of adrenaline for nasal surgery. *Anaesth Intensive Care.* 1992;20(3):332-6.
7. Keats AS. The asa classification of physical status: A recapitulation. *Anesthesiology.* 1978;49:233.
8. Causon RC, Carruthers ME, Rodnight R. Assay of plasma catecholamines by liquid chromatography with electrochemical detection. *Anal Biochem.* 1981;116(1):223-6.
9. Aronson S, Fontes ML. Hypertension: A new look at an old problem. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(1):59-64.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *Jama.* 2003;289(19):2560-72.
11. Hollander M, Wolfe DA. Nonparametric statistical methods. Em, editores. New York: John Wiley & Sons. 1973. p.114-37.
12. Riegle EV, Gunter JB, Lusk RP, Muntz HR, Weiss KL. Comparison of vasoconstrictors for functional endoscopic sinus surgery in children. *Laryngoscope.* 1992;102(7):820-3.
13. Cotton BR, Henderson HP, Achola KJ, Smith G. Changes in plasma catecholamine concentrations following infiltration with large volumes of local anaesthetic solution containing adrenaline. *Br J Anaesth.* 1986;58(6):593-7.
14. John G, Low JM, Tan PE, van Hasselt CA. Plasma catecholamine levels during functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995;20(3):213-5.
15. McClymont LG, Crowther JA. Local anaesthetic with vasoconstrictor combinations in septal surgery. *J Laryngol Otol.* 1988;102(9):793-5.
16. Lee WC, Kapur TR, Ramsden WN. Local and regional anesthesia for functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(9):767-9.
17. Brown SA, Lipschitz AH, Kenkel JM, Sorokin E, Shepherd G, Grebe S et al. Pharmacokinetics and safety of epinephrine use in liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(3):756-63.
18. Low JM, Harvey JT, Cooper GM, Prendiville WJ. Plasma concentrations of catecholamines following adrenaline infiltration during gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 1984;56(8):849-53.
19. Taylor S, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine concentrations. The effects of infiltration with local analgesics and vasoconstrictors during nasal operations. *Anaesthesia.* 1984;39(6):520-3.
20. Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympatho-adrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med.* 1980;303(8):436-44.
21. Eberhart LHJ, Folz BJ, Wulf H, Geldner G. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2003;113(8):1369-73.
22. Nair S, Collins M, Hung P, Rees G, Close D, Wormald P-J. The effect of beta-blocker premedication on the surgical field during endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2004;114(6):1042-6.