



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Efeitos do sulfato de magnésio e da milrinona sobre o vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnoidea por aneurisma: estudo randômico



Rabie Soliman* e Gomaa Zohry

Cairo University, Department of Anesthesia, Cairo, Egito

Recebido em 5 de janeiro de 2018; aceito em 4 de setembro de 2018

Disponível na Internet em 6 de novembro de 2018

PALAVRAS-CHAVE

Sulfato de magnésio;
Milrinona;
Hemorragia
subaracnoidea por
aneurisma;
Vasoespasm cerebral

Resumo

Justificativa: A hemorragia subaracnoidea por aneurisma é uma importante causa de morte prematura e de incapacidade em todo o mundo. O sulfato de magnésio mostra um efeito neuroprotetor e reverte o vasoespasm cerebral. A milrinona também é usada no tratamento de vasoespasm cerebral. O objetivo do presente estudo foi comparar o efeito profilático do sulfato de magnésio e da milrinona sobre a incidência de vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnoidea.

Métodos: O estudo incluiu 90 pacientes com hemorragia subaracnoidea por aneurisma randomicamente distribuídos (randomização simples) em dois grupos: sulfato de magnésio foi administrado em infusão de 500mg.dia^{-1} sem dose de ataque durante 21 dias. O Grupo B recebeu milrinona em infusão de $0,5\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ sem dose de ataque durante 21 dias. O vasoespasm cerebral foi diagnosticado pela velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral na artéria cerebral envolvida (velocidade média do fluxo $\geq 120\text{cm.s}^{-1}$), a deterioração neurológica por escala de coma de Glasgow ou angiografia (diminuição do diâmetro da artéria cerebral envolvida $> 25\%$).

Resultados: A velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral diminuiu significativamente no grupo magnésio em comparação com o grupo milrinona nos dias 7, 14 e 21 ($p < 0,001$). A incidência de vasoespasm cerebral diminuiu significativamente com o magnésio em comparação com milrinona ($p = 0,007$). A escala de coma de Glasgow melhorou significativamente no grupo magnésio em comparação com o grupo milrinona nos dias 7, 14 e 21 ($p = 0,036$, $p = 0,012$, $p = 0,016$, respectivamente). A incidência de hipotensão foi maior com milrinona do que com magnésio ($p = 0,012$).

* Autor para correspondência.

E-mail: rabiesoliman@hotmail.com (R. Soliman).

KEYWORDS

Magnesium sulphate;
Milrinone;
Aneurysmal
subarachnoid
hemorrhage;
Cerebral vasospasm

Conclusões: A incidência de vasoespasmo cerebral após hemorragia subaracnoidea por aneurisma foi significativamente menor e a escala de coma de Glasgow significativamente melhor com magnésio em comparação com milrinona. A milrinona foi associada a uma maior incidência de hipotensão e necessidade de dopamina e norepinefrina em comparação com o magnésio.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effect of magnesium sulphate and milrinone on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study**Abstract**

Background: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is an important cause of premature death and disability worldwide. Magnesium sulphate is shown to have a neuroprotective effect and it reverses cerebral vasospasm. Milrinone is also used in the treatment of cerebral vasospasm. The aim of the present study was to compare the effect of prophylactic magnesium sulphate and milrinone on the incidence of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage.

Methods: The study included 90 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage classified randomly (by simple randomization) into two groups: magnesium sulphate was given as an infusion of $500 \text{ mg} \cdot \text{day}^{-1}$ without loading dose for 21 days. Group B: milrinone was given as an infusion of $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ without loading dose for 21 days. The cerebral vasospasm was diagnosed by mean cerebral blood flow velocity in the involved cerebral artery (mean flow velocity $\geq 120 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$), neurological deterioration by Glasgow coma scale, or angiography (the decrease in diameter of the involved cerebral artery $>25\%$).

Results: The mean cerebral blood flow velocity decreased significantly in the magnesium group compared to milrinone group through Day 7, Day 14 and Day 21 ($p < 0.001$). The incidence of cerebral vasospasm decreased significantly with magnesium compared to milrinone ($p = 0.007$). The Glasgow coma scale significantly improved in the magnesium group compared to milrinone group through Day 7, Day 14 and Day 21 ($p = 0.036$, $p = 0.012$, $p = 0.016$, respectively). The incidence of hypotension was higher with milrinone than magnesium ($p = 0.012$).

Conclusions: The incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage was significantly lower and Glasgow coma scale significantly better with magnesium when compared to milrinone. Milrinone was associated with a higher incidence of hypotension and requirement for dopamine and norepinephrine when compared to magnesium.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A incidência de vasoespasmo cerebral após hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma (HSAa) é de aproximadamente 70% e é sintomática em quase 50% dos pacientes.¹ É a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes que sofrem de HSAa por aneurisma.²

Estudos recentes mostraram que a terapia com sulfato de magnésio é segura e reduz a incidência de isquemia cerebral tardia e subsequente ao mau prognóstico após HSAa.^{3,4} O mecanismo de ação do sulfato de magnésio inclui a inibição da liberação de aminoácidos excitatórios e o bloqueio dos receptores de glutamato N-metil-D-aspartato.⁵ O magnésio é também um antagonista não competitivo dos canais de cálcio dependentes de voltagem e tem um efeito dilatatório nas artérias cerebrais. Além disso, o magnésio atenua o efeito de vários vasoconstritores potentes, como a endotelina-1, e bloqueia a formação de espécies reativas de oxigênio.⁶ A hipomagnesemia ocorre em mais de 50% dos pacientes com HSAa.⁷

A milrinona é um inibidor da fosfodiesterase III que afeta as vias de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), produz efeitos inotrópicos e vasodilatadores. Tem sido usada no tratamento do vasoespasmo cerebral em HSAa.^{8,9} Nossa hipótese foi que milrinona proporcionaria um desfecho neurológico melhor aos pacientes com HSAa. Portanto, este estudo comparou o efeito do sulfato de magnésio e da milrinona na incidência de vasoespasmo após HSAa.

Métodos

Após obter as assinaturas em termo de consentimento informado (na admissão à UTI neurocirúrgica) e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa local (14/10/2013. 229/2013), o estudo randômico e duplo-cego incluiu 90 pacientes, com prova angiográfica de aneurisma cerebral, evidência em tomografia computadorizada (TC) de HSAa com graduação de Fisher II-III,¹⁰ internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neurocirúrgica dentro de 24 horas (h) do início

da HSAa e em preparação para o tratamento cirúrgico. Os critérios de exclusão foram HSAa com graduação de Fisher I e IV, HSA não aneurismática, não assinatura em termo de consentimento informado, morte iminente, pacientes com doença cardíaca (bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau no pré-operatório, estenose valvar grave, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica (CMOH, fração de ejeção < 30%), insuficiência renal (creatinina sérica $\geq 1,4 \text{ mg.L}^{-1}$) ou instabilidade hemodinâmica. Na UTI, a monitoração foi feita por meio de oxímetro de pulso, eletrocardiograma (ECG), pressão arterial não invasiva e temperatura nasofaríngea. A canulação venosa central e radial foi feita sob anestesia local. Os pacientes com escore ≤ 8 na Escala de Coma de Glasgow (SCG) no pré-operatório foram intubados e colocados em ventilação mecânica para manter a oxigenação e controlar as pressões arteriais parciais de dióxido de carbono, PaCO_2 entre 30 e 35 mmHg. Os pacientes incluídos foram classificados em dois grupos ($n=45$ cada) e a medicação do estudo foi preparada por um enfermeiro da equipe na farmácia central e entregue ao anestesista cegamente. A designação da alocação foi feita com números aleatórios gerados através do programa Excel. O Grupo MG recebeu sulfato de magnésio em infusão de 500 mg durante 24 h (diariamente), sem dose de ataque após o diagnóstico de HSAa por 21 dias. A concentração sérica de magnésio foi medida diariamente. O Grupo ML recebeu milrinona em infusão de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (por 24 h diariamente), sem dose de ataque por 21 dias. Para todos os pacientes dos dois grupos, 360 mg de nimodipina oral (60 mg.4 h^{-1}) foram administrados após o pinçamento do aneurisma, oralmente ou através da sonda nasogástrica.

A anestesia foi induzida com tiopental sódico e fentanil e atracúrio foram administrados para analgesia e bloqueio neuromuscular, respectivamente. A anestesia foi mantida com infusão de sevoflurano, atracúrio e fentanil. Corticosteroides, diuréticos e manitol foram administrados de acordo com a necessidade. A monitoração usada durante a anestesia incluiu ECG, oximetria de pulso, pressão arterial invasiva, temperatura central, pressão venosa central (PVC), CO_2 final, débito urinário e gasometria arterial. Após a cirurgia, os pacientes foram readmitidos na UTI neurocirúrgica. Os pacientes com bons escores GCS no pós-operatório foram extubados e aqueles com $\text{GCS} \leq 8$ foram mantidos em ventilação mecânica. Os pacientes foram monitorados clínica e radiologicamente com Doppler transcraniano (DTC) (artéria cerebral direita ou esquerda, anterior ou posterior, de acordo com o sítio do aneurisma cerebral; a velocidade média do fluxo foi monitorada com Doppler pulsado, sonda de 2 mHz; TC 2000; EME, Uberlingen, Alemanha), para determinar os efeitos da administração intravenosa de magnésio e milrinona sobre a incidência de vasoespasm cerebral. O vasoespasm cerebral foi diagnosticado pela velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral na artéria cerebral envolvida (velocidade média do fluxo $\geq 120 \text{ cm.s}^{-1}$), onde a velocidade média do fluxo foi igual a (velocidade sistólica de pico + (velocidade diastólica final $\times 2$)/3)¹¹ ou angiografia (diminuição do diâmetro da artéria cerebral envolvida > 25%). A avaliação neurológica por GCS foi feita durante o exame de Doppler transcraniano. Para os pacientes com nível de consciência deteriorado na GCS, uma TC de crânio foi feita para excluir a presença de hidrocefalia, hemorragia subaracnoidea ou intracerebral.

Para todos os pacientes e após o pinçamento cirúrgico, o alvo para a pressão arterial foi > 150/90 mmHg e a hipervolemia foi induzida pela administração de líquidos para manter a PVC em torno de 12–14 mmHg e para induzir a hemodiluição para manter os hematócritos entre 30% e 33%, de acordo com o protocolo de terapia triplo-H. Os pacientes hipertensos foram controlados com drogas anti-hipertensivas (beta-antagonista e infusão de nitroglicerina a $0,5\text{--}10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). A pressão arterial abaixo de 150/90 mmHg foi elevada com infusão de agentes inotrópicos, dopamina ($0,5\text{--}10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e/ou norepinefrina ($0,01\text{--}0,2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) e correção do volume intravascular. Mensurações séricas diárias de sódio, potássio, magnésio, enzimas hepáticas, albumina, ureia e creatinina foram feitas. Para os pacientes com níveis de consciência deteriorados no pós-operatório, uma TC de crânio foi feita para excluir hidrocefalia ou edema cerebral e angiografia cerebral de quatro vasos para diagnosticar vasoespasm cerebral.

O desfecho primário foi a incidência de vasoespasm cerebral com base no Doppler transcraniano (velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral na artéria cerebral envolvida $\geq 120 \text{ cm.s}^{-1}$), deterioração neurológica com base na GCS ou angiografia (diminuição do diâmetro da artéria cerebral envolvida > 25%). O desfecho secundário foi a segurança dos medicamentos do estudo. A segurança foi avaliada pela ocorrência de quaisquer eventos adversos para os pacientes.

A análise de potência foi feita por meio do teste qui-quadrado para amostras independentes sobre a incidência de vasoespasm cerebral após HSAa nos pacientes submetidos ao pinçamento do aneurisma cerebral por ser a principal variável de desfecho no presente estudo. Um estudo piloto foi feito antes de iniciar este estudo (14 pacientes em cada grupo), porque não há dados disponíveis na literatura que tenham comparado o efeito de magnésio e milrinona sobre o vasoespasm cerebral. Os resultados do estudo-piloto mostraram que a incidência de vasoespasm cerebral foi de 22% no grupo magnésio e de 50% no grupo milrinona. Assumindo um poder de 0,8, erro alfa de 0,05 e beta 0,2, o tamanho mínimo da amostra foi calculado em 45 pacientes para cada grupo.

Os dados foram estatisticamente expressos em média $\pm$ desvio-padrão ($\pm \text{SD}$), frequências (número de casos) e mediana e intervalo interquartil (IQR). A comparação das variáveis numéricas entre os grupos foi feita com o teste de análise de variância unidirecional (Anova) com comparações múltiplas *post hoc* dos dois grupos. O teste exato foi usado quando a frequência esperada ficou abaixo de cinco. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todos os cálculos estatísticos foram feitos com o programa SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 15 para Microsoft Windows.

Resultados

Todos os pacientes completaram o estudo. Não houve diferença estatística em relação aos dados demográficos, comorbidades pré-operatórias, localização anatômica dos aneurismas cerebrais e grau de Fisher ($p > 0,05$) (tabela 1).

Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes. Valores expressos em média $\pm$ DP, números

Variáveis	Grupo MG (n = 45)	Grupo ML (n = 45)	p-valor
Idade (anos)	51,10 $\pm$ 8,31	50,62 $\pm$ 9,30	0,796
Gênero			
Masculino/Feminino	23/22	26/19	0,525
Peso (kg)	77,63 $\pm$ 8,70	78,22 $\pm$ 9,59	0,749
Hipertensão	7	9	0,581
Localização anatômica dos aneurismas			
Artéria cerebral média	11	14	0,581
Artéria cerebral anterior	7	4	0,334
Artéria comunicante anterior	15	17	0,659
Artéria comunicante posterior	12	10	0,623
Graus de Fisher			
Grau II/III	29/16	34/11	0,250

Grupo MG, grupo magnésio; Grupo ML, grupo milrinona.

Não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação à frequência cardíaca, pressão arterial média e pressão arterial parcial de gás carbônico ($p > 0,05$) (tabela 2). Na admissão à UTI, a frequência cardíaca e a pressão arterial média estavam elevadas ($FC \geq 100$ bpm e $PAM \geq 110$ mmHg) e foram tratadas com a administração de betabloqueadores,

bloqueadores dos canais de cálcio e reposição do volume. A comparação da PVC entre os dois grupos foi estatisticamente insignificante ($p > 0,05$). O manejo da PVC foi feito com a administração de líquidos para induzir hipervolemia, de acordo com o protocolo de terapia triplo-H após o pinçamento cirúrgico do aneurisma cerebral (tabela 2). A

Tabela 2 Frequência cardíaca, pressão arterial média, pressão venosa central, pressão arterial parcial de dióxido de carbono, valor de hematócrito e nível de magnésio dos pacientes. Valores expressos como em média $\pm$ DP (%)

Variável	Mensurações	Grupo MG (n = 45)	Grupo ML (n = 45)	p-valor
Frequência cardíaca (bpm)	Dia 1	109,45 $\pm$ 8,61	108,61 $\pm$ 7,04	0,613
	Dia 7	93,71 $\pm$ 7,39	92,37 $\pm$ 4,61	0,305
	Dia 14	87,84 $\pm$ 6,46	85,00 $\pm$ 7,58	0,059
	Dia 21	82,75 $\pm$ 8,12	84,07 $\pm$ 6,16	0,387
Pressão arterial média (mmHg)	Dia 1	119,16 $\pm$ 7,60	120,54 $\pm$ 6,43	0,369
	Dia 7	114,21 $\pm$ 6,31	113,10 $\pm$ 7,46	0,448
	Dia 14	113,40 $\pm$ 5,91	112,72 $\pm$ 6,26	0,597
	Dia 21	111,52 $\pm$ 6,31	110,61 $\pm$ 6,57	0,504
Pressão venosa central (mmHg)	Dia 1	7,27 $\pm$ 1,44	7,03 $\pm$ 1,30	0,408
	Dia 7	13,60 $\pm$ 1,13	13,42 $\pm$ 1,14	0,453
	Dia 14	13,91 $\pm$ 1,01	13,83 $\pm$ 0,94	0,698
	Dia 21	13,33 $\pm$ 1,21	13,40 $\pm$ 1,30	0,792
Pressão parcial de dióxido de carbono (mmHg)	Dia 1	37,00 $\pm$ 2,64	37,25 $\pm$ 2,29	0,632
	Dia 7	36,72 $\pm$ 1,78	37,30 $\pm$ 1,60	0,107
	Dia 14	37,11 $\pm$ 1,54	37,52 $\pm$ 1,46	0,198
	Dia 21	36,83 $\pm$ 1,43	36,94 $\pm$ 1,41	0,714
Valor de hematócrito (%)	Dia 1	39,32 $\pm$ 3,15	38,94 $\pm$ 3,32	0,578
	Dia 7	32,36 $\pm$ 1,53	31,74 $\pm$ 1,66	0,068
	Dia 14	32,76 $\pm$ 1,42	33,28 $\pm$ 1,60	0,106
	Dia 21	32,91 $\pm$ 1,80	33,43 $\pm$ 1,72	0,164
Nível de magnésio (mmol.L ⁻¹)	Dia 1	1,13 $\pm$ 0,17	1,15 $\pm$ 0,21	0,620
	Dia 7	2,42 $\pm$ 0,33 ^a	1,23 $\pm$ 0,18	0,001 ^b
	Dia 14	2,34 $\pm$ 0,23 ^a	1,19 $\pm$ 0,21	0,001 ^b
	Dia 21	2,37 $\pm$ 0,28 ^a	1,24 $\pm$ 0,20	0,001 ^b

Grupo MG, grupo magnésio; Grupo ML, grupo milrinona.

Dia 1, primeiro dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 7, sétimo dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 14, 14º dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 21, 21º dia desde o início da hemorragia subaracnoidea.

^a $p < 0,05$ versus fase basal.^b Estatisticamente significativo ($p < 0,05$) entre os dois grupos.

Tabela 3 Escala de Coma de Glasgow e velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral dos pacientes. Valores expressos em média $\pm$ DP

Variável	Mensurações	Grupo MG (n=45)	Grupo ML (n=45)	p-valor
Velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral (cm.s ⁻¹)	Dia 1	90,24 $\pm$ 15,52	88,36 $\pm$ 13,75	0,544
	Dia 7	84,38 $\pm$ 12,68 ^a	108,15 $\pm$ 19,28 ^a	0,001 ^b
	Dia 14	79,30 $\pm$ 9,25 ^a	112,97 $\pm$ 22,76 ^a	0,001 ^b
	Dia 21	77,14 $\pm$ 7,46 ^a	114,71 $\pm$ 25,15 ^a	0,001 ^b
Escala de Coma de Glasgow	Dia 1	11,22 $\pm$ 1,69	11,33 $\pm$ 1,84	0,768
	Dia 7	12,30 $\pm$ 1,49 ^a	11,62 $\pm$ 1,55	0,036 ^b
	Dia 14	12,50 $\pm$ 1,38 ^a	11,68 $\pm$ 1,66	0,012 ^b
	Dia 21	12,41 $\pm$ 1,48 ^a	11,62 $\pm$ 1,58	0,016 ^b

Grupo MG, grupo magnésio; Grupo ML, grupo milrinona.

Dia 1, primeiro dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 7, sétimo dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 14, 14º dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 21, 21º dia desde o início da hemorragia subaracnoidea.

^a $p < 0,05$ versus fase basal.

^b Estatisticamente significativo ($p < 0,05$) entre os dois grupos.

comparação dos valores para hematócritos entre os dois grupos foi estatisticamente insignificante ($p > 0,05$) (tabela 2). Os valores para hematócritos diminuíram para 30-35% por hemodiluição, de acordo com o protocolo de terapia triplo-H. O nível de magnésio no sangue durante os dias 7, 14 e 21 foi maior no grupo magnésio que no grupo milrinona ($p < 0,001$) (tabela 2).

A tabela 3 mostra as alterações na média do fluxo sanguíneo cerebral e GCS dos pacientes. A velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral diminuiu nos pacientes do grupo magnésio e aumentou nos pacientes do grupo milrinona durante os dias 7, 14 e 21, e a comparação entre os dois grupos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (fig. 1A). O aumento da velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral ficou acima de 120 cm.s⁻¹ em cinco pacientes do grupo magnésio e em 13 pacientes do grupo milrinona ($p = 0,035$) (tabela 4). Houve melhoria significativa nos escores GCS do grupo magnésio durante os dias 7, 14 e 21, em comparação com o grupo milrinona (fig. 1B). A variação na GCS (mediana do intervalo interquartil) foi menor no Grupo M do que no Grupo ML e a comparação entre os dois grupos foi significativa ($p < 0,05$) (tabela 3), mas a GCS ficou abaixo de 8 em três pacientes do grupo magnésio e em 10 pacientes do grupo milrinona ($p = 0,036$) (tabela 4); a diminuição na GCS ocorreu durante os dias 5-10 a partir do início da HSA e os pacientes precisaram ser mecanicamente ventilados.

O vasoespasma angiográfico (estreitamento do diâmetro da artéria cerebral envolvida $> 25\%$) foi positivo nesses casos. Além disso, novos sintomas neurológicos foram encontrados em nove pacientes do grupo magnésio e em 21 pacientes do grupo milrinona ($p = 0,007$) (tabela 4). A incidência de novo sangramento após o pinçamento cirúrgico do aneurisma foi insignificante entre os dois grupos ($p = 0,764$) (tabela 4). A incidência de hipotensão (PAS $< 20\%$ abaixo do valor basal) ocorreu em 14 pacientes do grupo milrinona e em cinco pacientes do grupo magnésio ($p = 0,012$) (tabela 4); portanto, a necessidade de dopamina e norepinefrina para manter a pressão arterial elevada foi maior no grupo milrinona em comparação com o grupo magnésio ($p = 0,034$, $p = 0,027$, respectivamente). A incidência de bradicardia foi insignificante entre os dois grupos ($p = 0,936$) (tabela 4). A necessidade

de ventilação mecânica pós-operatória devido aos baixos escores GCS foi menor no grupo magnésio do que no grupo milrinona ($p = 0,035$). A incidência de complicações respiratórias (pneumonia) foi insignificante entre os dois grupos ($p = 0,783$). A incidência de mortalidade foi menor no grupo magnésio do que no grupo milrinona, mas foi estatisticamente insignificante ($p = 0,352$) (tabela 4). O óbito ocorreu após o 21º dia como resultado de pneumonia grave e vasoespasma cerebral.

Discussão

O magnésio diminuiu a incidência de vasoespasma cerebral em comparação com a milrinona. O desfecho neurológico (GCS) foi melhor no grupo magnésio do que no grupo milrinona. Além disso, a incidência de hipotensão foi menor no grupo magnésio em comparação com o grupo milrinona.

Nossos achados estão de acordo com os de um estudo conduzido por Westermaier et al.,¹² no qual o vasoespasma transcraniano detectado por Doppler foi significativamente menor no grupo magnésio em comparação com o grupo placebo ($p = 0,028$) e a incidência de infarto isquêmico tardio foi significativamente menor nos pacientes tratados com magnésio ($p = 0,002$), com um bom resultado neurológico. Em um estudo que envolveu 283 pacientes, 139 receberam infusão de 64 mmol.L⁻¹ de magnésio por dia dentro de quatro dias após HSA e continuaram por 14 dias após a oclusão de um aneurisma. O sulfato de magnésio reduziu a isquemia cerebral tardia e melhorou o resultado neurológico³ e outros estudos mostraram resultados semelhantes.¹³⁻¹⁷

Diferentemente de nossos resultados, Dorhout Mees et al.¹⁸ descobriram em um grande estudo que envolveu oito centros com 1.204 pacientes (606 pacientes designados para o grupo magnésio e 598 pacientes para o grupo placebo, cujos pacientes não receberam sulfato de magnésio), que o magnésio não foi superior ao placebo na redução de desfecho ruim após HSA, mas esse estudo incluiu apenas pacientes com HAS após a ruptura de aneurismas da circulação posterior. O prognóstico para esses tipos de

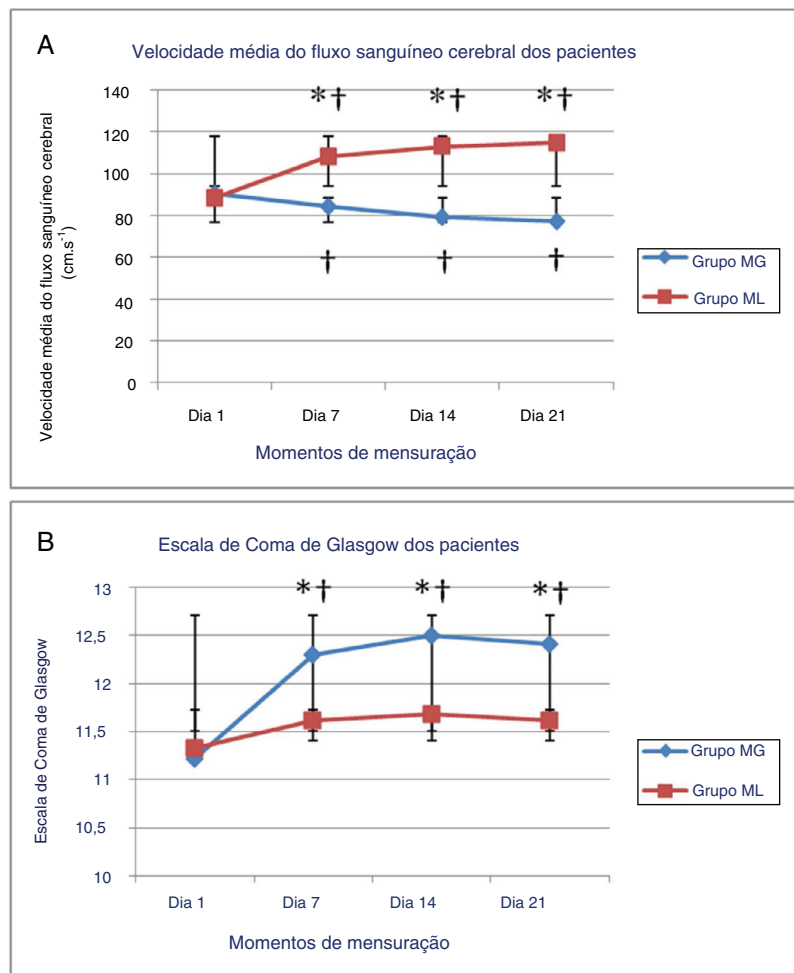


Figura 1 (A) Média da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral dos pacientes e (B) escala de coma de Glasgow dos pacientes. Dia 1, primeiro dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 7, sétimo dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 14, 14º dia desde o início da hemorragia subaracnoidea; Dia 21, 21º dia desde o início da hemorragia subaracnoidea. Grupo MG, grupo magnésio; Grupo ML, grupo milrinona.

*Estatisticamente significativo ($p < 0,05$) entre os dois grupos.

† $p < 0,05$ versus fase basal.

aneurismas é ruim desde o início e envolveu técnicas cirúrgicas difíceis.¹⁹⁻²¹

Metanálises de estudos que investigaram o papel do magnésio mostraram que, apesar de diminuir a incidência de isquemia cerebral tardia em pacientes com HSAA, a profilaxia com magnésio intravenoso não melhora o resultado neurológico ou diminui o infarto cerebral, o vasoespasmo radiográfico ou a taxa de mortalidade.²² A maioria dos estudos incluídos nessa metanálise administrou o magnésio por via oral ou uma dose pequena de magnésio ($360 \text{ mg} \cdot \text{dia}^{-1}$) e o magnésio foi iniciado dentro de 48–94 h após o início da HSAA. Resultados semelhantes foram relatados por outros estudos.^{3,5,23-26}

O presente estudo mostrou que a milrinona não tem efeito sobre a incidência de vasoespasmos cerebrais e que foi associada à hipotensão significativa; portanto, a administração de dopamina e norepinefrina foi mais necessária nos pacientes do grupo milrinona do que nos pacientes do grupo magnésio. Mas, ao contrário dos presentes achados, Arakawa et al.⁸ administraram milrinona a sete

pacientes com vasoespasmo clínico e angiográfico. Os autores usaram uma infusão intra-arterial de milrinona ($5\text{--}15 \text{ mg}$) seguida de uma infusão intravenosa ($0,75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) por duas semanas. Após a infusão intra-arterial, observaram vasodilatação cerebral estatisticamente significante. Fraticelli et al.²⁷ documentaram que a milrinona reverteu o vasoespasmo cerebral após administração intra-arterial no território cerebral envolvido, seguida de infusão intravenosa contínua até o 14º dia após o sangramento inicial. Ghanem et al.²⁸ relataram que milrinona com norepinefrina diminuiu a incidência de vasoespasmo cerebral após HSAA com melhoria na ECG e no resultado neurológico e resultados semelhantes foram mostrados por outros estudos.^{9,29-35}

A maioria dos estudos anteriores usou milrinona por via intra-arterial ou subaracnoidea, seguida de infusão intravenosa para prevenir e diminuir o vasoespasmo cerebral, mas o presente estudo iniciou a administração de milrinona como uma infusão intravenosa sem a administração intra-arterial ou em cisternas subaracnoideas.

Tabela 4 Resultados pós-operatórios. Valores expressos em números

Variáveis	Grupo MG (n = 45)	Grupo ML (n = 45)	p-valor
Escala de Coma de Glasgow ≤ 8	3	10	0,036 ^b
Velocidade média do fluxo aumentada $\geq 150 \text{ cm.s}^{-1}$	5	13	0,035 ^b
Vasoespasma cerebral			
<i>Incidência</i>			
Total	9	21	0,007 ^b
Leve	2	3	0,645
Moderada	2	5	0,237
Grave	5	13	0,035 ^b
<i>Sintomática</i>			
Nova hemorragia	6	7	0,764
Hipotensão	5	14	0,012 ^b
Bradicardia	6	4	0,936
Dopamina	8	17	0,034 ^b
Norepinefrina	4	12	0,027 ^b
Ventilação mecânica pós-operatória	3	10	0,035 ^b
Complicação respiratória (pneumonia)	7	9	0,783
Mortalidade	4	8	0,352

Grupo MG, grupo magnésio; Grupo ML, grupo milrinona.

^a $p < 0,05$ versus fase basal.

^b Estatisticamente significativo ($p < 0,05$) entre os dois grupos.

Existem algumas limitações no presente estudo. Primeiro, foi feito em um único centro com um número limitado de pacientes. Segundo, o nível sanguíneo de milrinona não foi medido, já que os kits para milrinona não estavam disponíveis durante o estudo.

Conclusão

O magnésio diminuiu a incidência de vasoespasma cerebral após HSAa e melhorou significativamente a escala de coma de Glasgow em comparação com milrinona. Milrinona foi associada ao aumento da incidência de hipotensão e necessidade de dopamina e norepinefrina, em comparação com o magnésio.

Editor chefe

Esta pesquisa foi feita na Universidade do Cairo, no Egito. Os autores mostraram interesse em divulgar este artigo na Revista Brasileira de Anestesiologia. Os autores concordam e são responsáveis pelos dados apresentados. Os autores também descrevem ou negam qualquer potencial conflito de interesses, inclusive relações comerciais, como interesses de consulta e de capital. O manuscrito não está sob consideração para publicação em outro lugar.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao apoio dos enfermeiros das equipes do centro cirúrgico e da UTI neurocirúrgica.

Referências

1. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a review. *Neurosurgery*. 2005;56:633–54.
2. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. Triple-H therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4:68–76.
3. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2005;36:1011–5.
4. Stippler M, Crago E, Levy EI, et al. Magnesium infusion for vasospasm prophylaxis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg*. 2006;105:723–9.
5. Johnson JW, Ascher P. Voltage-dependent block by intracellular Mg^{2+} of N-methyl-D-aspartate-activated channels. *Biophys J*. 1990;57:1085–90.
6. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, et al. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52:276–82.
7. Ortega-Gutierrez S, Mayer SA. Is the magnesium era for aneurysmal subarachnoid haemorrhage over? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:420–2.
8. Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: report of seven cases. *Neurosurgery*. 2001;48:723–30.
9. Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, et al. Milrinone reduces cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage grade IV or V. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2004;44:393–401.

10. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1–9.
11. Nicoletto HA, Burkman MH. Transcranial Doppler series part II: performing a transcranial Doppler. *Am J Electroneurodiagn Technol*. 2009;49:14–27.
12. Westermaier T, Stetter C, Vince GH, et al. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med*. 2010;38:1284–90.
13. Chia RY, Hughes RS, Morgan MK. Magnesium: a useful adjunct in the prevention of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2002;9:279–81.
14. Muroi C, Terzic A, Fortunati M, et al. Magnesium sulfate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial. *Surg Neurol*. 2008;69:33–9.
15. Prevedello DM, Cordeiro JG, de Moraes AL, et al. Magnesium sulfate: role as possible attenuating factor in vasospasm morbidity. *Surg Neurol*. 2006;65:S1–20.
16. Yahia AM, Kirmani JF, Qureshi AI, et al. The safety and feasibility of continuous intravenous magnesium sulfate for prevention of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;3:16–23.
17. Zhao XD, Zhou YT, Zhang X, et al. A meta-analysis of treating subarachnoid haemorrhage with magnesium sulfate. *J Clin Neurosci*. 2009;16:1394–7.
18. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:44–9.
19. Golshani K, Ferrell A, Zomorodi A, et al. A review of the management of posterior communicating artery aneurysms in the modern era. *Surg Neurol Int*. 2010;1:88.
20. Taylor CL, Kopitnik TA Jr, Samson DS, et al. Treatment and outcome in 30 patients with posterior cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg*. 2003;99:15–22.
21. Schievink WI, Wijdicks EF, Piepgras DG, et al. The poor prognosis of ruptured intracranial aneurysms of the posterior circulation. *J Neurosurg*. 1995;82:791–5.
22. Golan E, Vasquez D, Ferguson N, et al. Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2013;28:173–81.
23. Wong GK, Poon WS, Chan MT, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*. 2010;41:921–6.
24. Suarez JL. Magnesium sulfate administration in subarachnoid haemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;15:302–7.
25. Reddy D, Fallah A, Petropoulos JA, et al. Prophylactic magnesium sulfate for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2014;21:356–64.
26. Mees S, Algra A, Vandertop W, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2012;380:44–9.
27. Fraticelli AT, Cholley BP, Losser MR, et al. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Stroke*. 2008;39:893–8.
28. Ghanem MA, Shabana AM. Effects of milrinone continuous intravenous infusion on global cerebral oxygenation and cerebral vasospasm after cerebral aneurysm surgical clipping. *Egyptian J Anaesth*. 2014;30:73–82.
29. Romero CM, Morales D, Reccius A, et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11:165–71.
30. Lannes M, Teitelbaum J, del Pilar Cortés M, et al. Milrinone and homeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid haemorrhage: the Montreal Neurological Hospital Protocol. *Neurocrit Care*. 2012;16:354–62.
31. Lasry O, Marcoux J. The use of intravenous milrinone to treat cerebral vasospasm following traumatic subarachnoid haemorrhage. *Springerplus*. 2014;3:1–7.
32. Shankar JJ, dos Santos MP, Deus-Silva L, et al. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 2011;53:123–8.
33. Bouchard M, Verreault S, Gariépy JL, et al. Intra-arterial milrinone for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache*. 2009;49:142–5.
34. Schmidt U, Bittner E, Pivi S, et al. Haemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone. *Anesth Analg*. 2010;110:895–902.
35. Nishiguchi M, Ono S, Iseda K, et al. Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid haemorrhage in vitro and in vivo: effectiveness of cisternal injection of milrinone. *Neurosurgery*. 2010;66:158–64.