

**Vinícius Pereira de Souza**

**EFEITOS DA INFUSÃO PROFILÁTICA CONTÍNUA DE FENILEFRINA  
SOBRE A ESTRATÉGIA DE REDUÇÃO DA MASSA DE ANESTÉSICO  
LOCAL EM PACIENTES SUBMETIDAS À RAQUIANESTESIA PARA  
CESARIANA**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo / Escola Paulista de Medicina  
para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.

**São Paulo**

**2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Vinícius Pereira de Souza**

**EFEITOS DA INFUSÃO PROFILÁTICA CONTÍNUA DE FENILEFRINA  
SOBRE A ESTRATÉGIA DE REDUÇÃO DA MASSA DE ANESTÉSICO  
LOCAL EM PACIENTES SUBMETIDAS À RAQUIANESTESIA PARA  
CESARIANA**

Tese apresentada à Universidade Federal  
de São Paulo / Escola Paulista de Medicina  
para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências.

Orientador: Dr. José Luiz Gomes do Amaral

Co-orientador: Dra. Maria Ângela Tardelli

**São Paulo**

**2010**

Souza, Vinícius Pereira de

**Efeitos da infusão profilática contínua de fenilefrina sobre a estratégia de redução da massa de anestésico local em pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana.** / Vinícius Pereira de Souza. --São Paulo, 2010.

xii, 69f.

Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Programa de pós-graduação em Cirurgia.

**Effects of prophylactic continuous infusion of phenylephrine on the strategic use of reduced dose of local anesthetics in elective cesarean patients undergoing spinal anesthesia.**

1. Cesariana. 2. Raquianestesia 3. Hipotensão 4. Fenilefrina

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA / CIRURGIA**

Chefe do Departamento: Dra. Lídia Masako Ferreira

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Dr. Fausto Miranda Júnior

**Vinícius Pereira de Souza**

**EFEITOS DA INFUSÃO PROFILÁTICA CONTÍNUA DE FENILEFRINA  
SOBRE A ESTRATÉGIA DE REDUÇÃO DA MASSA DE ANESTÉSICO  
LOCAL EM PACIENTES SUBMETIDAS À RAQUIANESTESIA PARA  
CESARIANA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Américo Massafuni Yamashita

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Luiz Antônio Vane

Prof. Dra. Rosa Inês Costa Pereira

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação à minha esposa Lívia, companheira incansável e incondicional para a transformação de projetos e sonhos em realidade, no dia-a-dia.

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus orientadores, professores da UNIFESP: Dr. José Luiz Gomes do Amaral pela objetividade, experiência e bom humor, mesmo com uma agenda repleta; Dra Maria Ângela Tardelli pela paciência, competência e dedicação, em prol do ensino e do aprimoramento profissional.

Agradeço à banca examinadora desta dissertação: Dr. Américo Massafuni Yamashita por compartilhar o seu profundo conhecimento e experiência em Anestesia Obstétrica; Dr. Luiz Antônio Vane pelo exemplo e postura profissional; Dra. Rosa Inês Costa Pereira pela atenção e simpatia na análise deste projeto; e Dr. Tolomeu Arthur Assunção Casalli pela atenção e prestatividade.

Agradeço à Diretoria do Hospital Mater Dei, particularmente à Dra. Márcia Salvador Géó, pelo incentivo, apoio e confiança para a condução deste projeto.

Agradeço aos Drs. Arthur Palhares Neto e José Elísio Corrêa Lima, pelo fundamental auxílio durante a coleta de dados.

Por fim, agradeço às Secretárias da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva e do Centro de Pós-graduação da UNIFESP, Márcia, Cléa e Solange, pela boa vontade e eficiência em suas informações.

## Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Sumário.....	vii
Lista de gráficos.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Lista de quadros.....	xi
Resumo.....	xii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 Complicações das técnicas de bloqueio para cesariana.....	4
2.2 Raquianestesia e hipotensão arterial.....	6
2.2.1 Fisiopatologia da hipotensão arterial pós-raquianestesia na gestante.....	7
2.3 Estratégias para abordagem da hipotensão arterial pós-raquianestesia.....	9
2.3.1 Fatores que interferem na dispersão subaracnóidea do anestésico local.....	9
2.3.1.1 Massa de anestésico local para raquianestesia.....	9
2.3.1.2 Posicionamento e baricidade da solução anestésica.....	13
2.3.1.3 Velocidade de injeção.....	14
2.4 Prevenção da hipotensão arterial pós-raquianestesia.....	15
2.5 O papel dos vasopressores.....	16
2.5.1 Efedrina.....	16
2.5.2 Agonistas alfa <sub>1</sub> -adrenérgicos: fenilefrina.....	18
2.5.2.1 Modos de administração de fenilefrina e controle da hipotensão pós-raquianestesia em gestantes.....	19
3 MÉTODOS.....	22
3.1 Pacientes.....	22
3.2 Anestesia.....	22
3.2.1 Monitorização.....	22
3.2.2 Técnica Anestésica.....	22

3.2.3	Controle hemodinâmico.....	23
3.3	Complementação anestésica .....	24
3.4	Colheita de amostras .....	24
3.5	Parâmetros avaliados.....	24
3.5.1	Anestesia.....	24
3.5.2	Maternos.....	24
3.5.3	Conceptuais.....	25
3.6	Análise estatística .....	25
4	RESULTADOS .....	26
5	DISCUSSÃO .....	33
6	CONCLUSÕES .....	42
7	REFERÊNCIAS.....	43
8	ANEXOS .....	54
8.1	Termo de consentimento livre e esclarecido.....	54
8.2	Ficha de coleta de dados .....	55
8.3	Dados coletados.....	56
8.3.1	Características das pacientes.....	56
8.3.2	Tempos cirúrgicos e consumo de fenilefrina .....	59
8.3.3	Dados dos recém-nascidos .....	62
	Abstract.....	68
	BIBLIOGRAFIA CONSULTADA .....	68

## Lista de gráficos

Gráfico 1 – Nível sensitivo de bloqueio anestésico, após 5 minutos da injeção subaracnóidea nos grupos $G_{12}$ e $G_8$ . .....	27
Gráfico 2 – Nível sensitivo de bloqueio anestésico, após 10 minutos da injeção subaracnóidea nos grupos $G_{12}$ e $G_8$ . .....	27
Gráfico 3 – Tempo de bloqueio-nascimento (minutos) nos grupos $G_{12}$ e $G_8$ . .....	28
Gráfico 4 – Tempo de uterotomia-nascimento (segundos) nos grupos $G_{12}$ e $G_8$ . .....	28
Gráfico 5– Consumo total de fenilefrina (mcg) nos grupos $G_{12}$ e $G_8$ . .....	29
Gráfico 6– Relação entre a massa total de fenilefrina administrada pelo tempo de infusão do fármaco (tempo de bloqueio-nascimento) nos grupos $G_{12}$ e $G_8$ . .....	29
Gráfico 7 – Evolução das médias da pressão arterial sistólica (mmHg) e da frequência cardíaca (bpm) ao longo do tempo (min) no $G_{12}$ e $G_8$ . .....	30

## Lista de tabelas

Tabela 1 – Indicações de cesariana.....	26
Tabela 2 – Características das pacientes.....	26
Tabela 3 – Nível sensitivo de bloqueio anestésico.....	27
Tabela 4 – Tempos anestésico-cirúrgicos.....	28
Tabela 5 – Consumo de vasopressores e variáveis hemodinâmicas.....	29
Tabela 6 – Valores de pressão arterial e frequência cardíaca máxima e mínimas nos grupos G <sub>12</sub> e G <sub>8</sub> .....	30
Tabela 7 - Eventos Maternos Adversos.....	31
Tabela 8 – Características dos recém-nascidos.....	31

## Lista de quadros

Quadro 1 - Idade, peso, altura, pressão arterial sistólica basal e frequência cardíaca basal .....	56
Quadro 2 - Tempos bloqueio-nascimento, uterotomia-nascimento e consumo total de fenilefrina .....	59
Quadro 3 - Peso, gasometria e dosagem de lactato em veia umbilical.....	62
Quadro 4 - Gasometria e dosagem de lactato em artéria umbilical .....	65

## Resumo

A redução da massa de anestésico local é utilizada para minimizar os efeitos da hipotensão arterial, relacionados com raquianestesia para cesariana, diminuindo a incidência de eventos adversos maternos e preservando o bem-estar fetal. Esta estratégia tem o risco de resultar em anestesia insuficiente. Por outro lado, a hipotensão associada às maiores massas de anestésico local no espaço subaracnóideo pode ser controlada com infusão contínua profilática de fenilefrina.

**Objetivo:** Avaliar os efeitos da infusão contínua e profilática de fenilefrina para controle pressórico sobre os eventos adversos maternos e conceptuais em cesarianas com diferentes doses de bupivacaína na raquianestesia. **Métodos:** Foi realizado um estudo clínico prospectivo, não-aleatório, com 60 gestantes a termo, admitidas para cesariana eletiva. Todas as pacientes receberam raquianestesia com bupivacaína hiperbárica, acrescida de 5 mcg de sufentanil e 100 mcg de morfina. Foram alocadas em dois grupos, G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>, na dependência da dose de bupivacaína hiperbárica administrada, 12 ou 8 mg, respectivamente. Foi realizada hidratação com 10 ml/Kg de solução de Ringer Lactato, 10 a 15 minutos antes da realização do bloqueio. Logo após, iniciou-se infusão contínua de 100 mcg/min de fenilefrina, com o objetivo de manter a pressão arterial dentro de limites estritos. Foram avaliados níveis sensitivos de bloqueio anestésico, consumo de vasopressores, incidência de eventos adversos maternos e condições do recém-nascido. **Resultados:** Os dados maternos mostraram que os dois grupos foram semelhantes, quanto ao nível de bloqueio anestésico, consumo de fenilefrina por unidade de tempo e incidências de hipotensão e hipertensão arterial, bradicardia, náuseas, vômitos, dispnéia, dor e tremores. Os dados conceptuais evidenciaram que os grupos foram semelhantes quanto à gasometria de artéria e veia umbilicais e lactato arterial e venoso. Todos os RN apresentaram pH > 7,2 e apenas 1 obteve pontuação < 7 no Apgar do primeiro minuto. **Conclusões:** Quando a pressão arterial é mantida dentro de controle rígido, por meio da infusão profilática contínua de fenilefrina, a incidência de eventos adversos maternos e conceptuais não difere quando a raquianestesia é realizada com 12 mg ou 8 mg de bupivacaína hiperbárica.

PALAVRAS-CHAVE: CESARIANA, RAQUIANESTESIA, HIPOTENSÃO, FENILEFRINA

# 1 INTRODUÇÃO

Entre as diversas técnicas anestésicas existentes para a realização de cesariana, a raquianestesia destaca-se como a mais utilizada em todo o mundo. O advento de agulhas de fino calibre e com novas configurações de ponta reduziu a incidência de complicações relacionadas com esta técnica permitindo sua popularização (Ng et al., 2004). Atualmente, em cesariana eletiva, a anestesia subaracnóidea é técnica de escolha em mais de 90% dos casos no Reino Unido (Jenkins e Khan, 2003; Scott e Tunstall, 1995), EUA (Hawkins et al., 1997), Alemanha (Stamer et al., 1998), Austrália, Áustria e Suíça (Bartussek et al., 2004).

A principal complicação da raquianestesia, atualmente, é hipotensão arterial. Sua incidência na literatura médica varia de 50% a 80%, dependendo do critério adotado para sua conceituação (Cyna et al., 2006). A hipotensão arterial está associada com repercussões negativas para o binômio materno-fetal. Para a mãe, a hipotensão arterial pode causar náuseas, vômitos, dispnéia e mal-estar e em casos graves pode levar à perda de consciência materna, aspiração pulmonar e parada cardíaca. Já o feto sofre os efeitos da hipotensão arterial, pela dependência que há do fluxo sanguíneo útero-placentário da pressão arterial materna. A redução persistente do fluxo sanguíneo uterino pode causar sofrimento fetal, acidemia, dano neurológico e morte fetal (Cooper e McClure, 2005; Rout e Rocke, 1994). Em modelos animais com ovelhas prenhas, a redução de 65% do fluxo sanguíneo uterino por um período de 10 minutos causa acidose fetal (Skillman et al., 1985).

Para prevenção e tratamento da hipotensão arterial relacionada ao bloqueio subaracnóideo em cesariana são descritas várias estratégias na literatura médica (Wong, 2008). A massa de anestésico local é o principal fator relacionado à incidência, gravidade e duração da hipotensão arterial (Roofthoof e Van De Velde, 2008). A associação de analgésicos opióides lipossolúveis aos anestésicos locais permitiu reduzir a massa de anestésico local administrada, com melhoria na qualidade do bloqueio anestésico e diminuição das repercussões hemodinâmicas da raquianestesia (Dahl et al., 1999; Rathmell et al., 2005).

Por outro lado, a diminuição da massa de anestésico local pode acarretar níveis insuficientes de bloqueio anestésico para realização da cesariana, além de reduzir o

tempo de duração dos bloqueios sensitivo e motor (Van De Velde, 2001; Van De Velde, 2006; Vercauteren et al., 1998). Tal estratégia poderá resultar em queixas de dor e desconforto pelas pacientes, com menores índices de satisfação materna com a assistência médica realizada.

Recentemente, foi descrita a administração profilática de vasopressores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, particularmente a fenilefrina, para prevenção da hipotensão arterial pós-raquianestesia (Ngan Kee et al., 2004; Ngan Kee et al., 2005). A infusão de fenilefrina é iniciada logo após realização do bloqueio subaracnóideo e tem como objetivos permitir mínimas diminuições de pressão arterial, reduzir incidência de eventos adversos maternos e melhorar condições fetais, a despeito da maior massa de vasopressores administrada.

Este estudo visa avaliar os efeitos da utilização da infusão profilática e contínua de fenilefrina para controle pressórico estrito sobre os resultados maternos e conceptuais da raquianestesia para cesariana, na situação de duas diferentes massas de bupivacaína hiperbárica, 12 e 8 mg.

## **1.1 Objetivo**

Avaliar em pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana eletiva com 12 mg e 8 mg de bupivacaína hiperbárica e sob controle pressórico estrito, por meio da infusão contínua e profilática de fenilefrina:

- 1) incidência de eventos adversos maternos;
- 2) qualidade do bloqueio subaracnóideo, até o término da operação;
- 3) avaliação clínica e gasométrica do conceito.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Diferentes técnicas anestésicas são descritas na literatura médica para realização de cesariana, destacando-se raquianestesia, anestesia peridural, bloqueio combinado e anestesia geral.

Até a década de 70, a anestesia geral era considerada técnica de escolha para cesariana; a anestesia representava a terceira causa de óbitos maternos. Hawkins et al. (1997) relataram que, dentre as causas de óbitos maternos relacionados com anestesia, 50% foram associadas à anestesia geral. Dos óbitos restantes, as técnicas peridural e raquidiana foram associadas em 30% e 20% dos casos, respectivamente.

As principais complicações relacionadas com anestesia geral na gestante são decorrentes de falhas no controle das vias aéreas e na intubação traqueal (Gulur et al., 2006). Atualmente, a falta de treinamento dos profissionais em anestesia geral para parturientes (Searle e Lyons, 2008) e as restritas indicações para sua realização (Landau e Chassard, 2006), muitas vezes em situações de urgência/emergência, contribuem para a morbi-mortalidade relacionada com esta técnica.

Considerados os riscos da anestesia geral, os bloqueios do neuro-eixo tornaram-se técnicas de escolha para realização de cesarianas, reduzindo a mortalidade materna associada à anestesia. Entre 2002 e 2005, a anestesia representou a oitava causa de óbitos maternos no Reino Unido (Cooper e McClure, 2008).

### 2.1 Complicações das técnicas de bloqueio para cesariana

Ng et al. (2004) compararam a eficácia das anestésias raquidiana e peridural, para a realização de cesariana. Os autores realizaram metanálise, avaliando 10 publicações, com total de 751 pacientes. Não foram evidenciadas diferenças em relação às taxas de falha de bloqueio e conversão para anestesia geral, analgesia intra e pós-operatória, satisfação materna e intervenções neonatais. A raquianestesia apresentou menor tempo de latência para instalação do bloqueio, em relação à técnica peridural, mas resultou em maior incidência de hipotensão arterial. Os autores relatam necessidade de novos estudos sobre ocorrência de eventos adversos intra-operatórios,

pois estes apresentaram baixa incidência e/ou não foram relatados nas publicações analisadas.

Salientam ainda que a raquianestesia destaca-se pela simplicidade técnica e facilidade de administração, boa qualidade da anestesia, início rápido de ação, reduzido risco de toxicidade sistêmica, sendo segura e de baixo custo, para realização de cesariana.

Posteriormente à metanálise citada, Wee et al. (2005) publicaram índices de falhas de bloqueios do neuro-eixo em cesarianas no Reino Unido. Houve falha de raquianestesia em 1,8% dos casos. Já o bloqueio combinado e a anestesia peridural falharam em 2% e 7% dos casos, respectivamente. Kinsella (2008) realizou estudo retrospectivo analisando o índice de falhas em 5080 cesarianas no Reino Unido. Definiu-se como falha a presença de dor no período intra-operatório. Evidenciou-se índice de falhas em 6%, 18% e 24% das cesarianas realizadas com raquianestesia, bloqueio combinado e peridural, respectivamente. As falhas em bloqueios do neuro-eixo correspondem a 10% das indicações de anestesia geral em cesariana (Wee et al., 2005).

Moen et al. (2004) publicaram estudo retrospectivo sobre a incidência de complicações neurológicas graves, associadas aos bloqueios do neuro-eixo na Suécia, entre os anos de 1990 e 1999. Foram analisados 255.000 bloqueios, realizados em pacientes obstétricas, registrando-se dez casos de complicações neurológicas graves. A raquianestesia foi associada a um caso de hematoma espinhal e um caso de lesão medular por trauma da agulha de punção. Já o bloqueio peridural foi associado a 8 casos com lesões neurológicas graves. Os casos de hematoma espinhal relatados com as duas técnicas ocorreram em pacientes com *Hellp* Síndrome, em que as contra-indicações para realização de bloqueio do neuro-eixo não haviam sido observadas.

Moen e Irestedt (2008) descreveram 51 casos de hematoma espinhal, relacionados com bloqueio peridural e 18 casos relacionados com raquianestesia nos EUA e na Suécia, em diversas áreas da anestesiologia. Os bloqueios realizados em pacientes obstétricas associaram-se a três casos de hematoma espinhal nos EUA e dois na Suécia. Ruppen et al. (2006) relataram incidência de um caso de hematoma espinhal para 168.000 anestésias peridurais. Com raquianestesia, a incidência desta complicação é desconhecida em obstetrícia. O bloqueio subaracnóideo apresenta

reduzido risco de toxicidade sistêmica. A anestesia peridural, por sua vez, apresenta complicações imediatas, relacionadas com a injeção de anestésico local. Jenkins (2005) relata incidências de injeções intravascular, subaracnóidea, subdural e raqui total relacionadas à peridural em 0,02%, 0,035%, 0,024% e 0,006%, respectivamente.

Outra complicação neurológica descrita em raquianestesia para cesariana é a meningite. A sua incidência é baixa, variando de 1:3000 a 1:5000 bloqueios (Moen e Irestedt, 2008). O principal agente isolado em cultura destes casos é *Streptococcus alfa hemolítico* do grupo A. Estas bactérias são comensais, isoladas em narinas dos profissionais que realizaram bloqueio anestésico sem a correta utilização de máscaras cirúrgicas. Estes casos resultaram, portanto, de falta de cuidados adequados para realização do bloqueio subaracnóideo. Já em pacientes imunossuprimidos, fungos *Aspergillus* constituem-se nos principais agentes isolados.

A raquianestesia constitui a técnica anestésica mais utilizada em todo o mundo para cesariana eletiva (Hawkins et al., 1997; Jenkins e Khan, 2003). Em cesarianas realizadas em caráter de urgência, por sua vez, a frequência de utilização dos bloqueios subaracnóideo e peridural é próxima, em função da maior utilização da injeção em cateteres peridurais previamente instalados para analgesia durante o primeiro estágio do trabalho de parto (Jenkins e Khan, 2003) .

## **2.2 Raquianestesia e hipotensão arterial**

Em anestesia obstétrica, a pressão arterial constitui-se parâmetro hemodinâmico fundamental para aferição das condições clínicas do binômio materno-fetal. Entretanto, a presença de níveis pressóricos adequados não é sinônima de perfusão satisfatória nos diversos órgãos e sistemas, visto que alterações da microcirculação podem existir em diversas enfermidades.

A incidência de hipotensão arterial, após realização de raquianestesia para cesariana, varia de 50% a 80% na literatura médica, dependendo do critério adotado para a sua conceituação; reduções maiores que 10, 20 ou 30% dos valores basais de pressão arterial são descritas na literatura médica (Cyna et al., 2006; Khaw K. S, 2006; Mueller et al., 1997; Roberts et al., 1995). A hipotensão arterial apresenta consequências deletérias para mãe e feto. Na mãe, acompanham-se de náuseas, vômitos, dispnéia e fraqueza. Em casos extremos, a hipotensão arterial associa-se à

perda de consciência, aspiração pulmonar e parada cardíaca. Por sua vez, a hipotensão arterial leva à hipoperfusão útero-placentária e redução da oferta de oxigênio e nutrientes ao feto, causando-lhe acidemia, dano neurológico e morte (Macarthur e Riley, 2007).

A presença de náuseas e/ou vômitos no período intra-operatório, em pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana, decorre em mais de 80% dos casos de hipotensão arterial (Balki e Carvalho, 2005). Entre outras causas, encontram-se administração de opióides e fármacos uterotônicos, tração peritoneal e manipulação de vísceras abdominais, manobras de exteriorização uterina.

Carvalho et al. (2005) evidenciaram que a presença de náuseas e/ou vômitos no período intra-operatório interfere negativamente com a satisfação das pacientes em relação à qualidade da assistência anestesiológica oferecida.

### **2.2.1 Fisiopatologia da hipotensão arterial pós-raquianestesia na gestante**

O nível superior de bloqueio subaracnóideo necessário para realização de cesariana atinge obrigatoriamente dermatômos torácicos entre T<sub>4</sub> e T<sub>6</sub> (Yentis, 2006). Neste nível, observa-se bloqueio da cadeia simpática tóraco-lombar, equivalente a uma simpatectomia farmacológica total (Macarthur e Riley, 2007).

O bloqueio simpático promove dilatação dos vasos de capacitância e redução da resistência vascular sistêmica. A venodilatação resulta em aumento do continente, com diminuições do retorno venoso, da pré-carga e das pressões de enchimento das câmaras cardíacas. Acarreta, ainda, redução do débito cardíaco e, indiretamente, da pressão arterial sistêmica. Já a dilatação arteriolar promove a diminuição da resistência vascular sistêmica, com conseqüente hipotensão arterial direta. Níveis altos de bloqueio simpático (T<sub>1</sub> a T<sub>4</sub>) promovem, também, bloqueio das fibras cardioaceleradoras, com redução da frequência cardíaca e da pressão arterial.

O fluxo sanguíneo útero-placentário, por sua vez, é alterado pela diminuição do débito cardíaco materno, uma vez que não existe auto-regulação neste leito vascular. A redução do fluxo sanguíneo útero-placentário causa diminuição na oferta de sangue, oxigênio e nutrientes ao concepto (Ueland, 1968; Yamashita, 2004).

A monitorização hemodinâmica invasiva materna evidencia as alterações decorrentes do bloqueio espinhal extenso. Demonstrou-se que, logo após a administração do anestésico local no espaço subaracnóideo, ocorre diminuição marcante do volume sistólico, provavelmente decorrente de vasodilatação periférica e aumento do território dos vasos de capacitância. Compensatoriamente, pode ocorrer aumento da frequência cardíaca para manutenção do débito cardíaco e da pressão arterial. Tais mecanismos, entretanto, tornam-se significativamente comprometidos quando o bloqueio atinge segmentos torácicos superiores, onde se encontram fibras simpáticas cardioaceleradoras. Neste momento, a gestante não consegue mais compensar a diminuição da pré-carga, sobrevivendo, inexoravelmente, diminuições do débito cardíaco e da pressão arterial (Cardoso, 2007).

As alterações hemodinâmicas ocorrem de forma precoce, intensa e dinâmica. Aproximadamente, 4 minutos após a instalação do bloqueio, observa-se a redução máxima do volume sistólico (Cardoso, 2007). O ápice da redução da pressão arterial acontece cerca de 6 a 8 minutos, após o início da anestesia, com o estabelecimento do bloqueio na região torácica (Cooper e McClure, 2005).

Rotineiramente, a monitorização das pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana é realizada por meio de cardioscopia, oximetria de pulso e pressão arterial não-invasiva. A redução do volume sistólico antecede a diminuição da pressão arterial. Qualquer diminuição observada neste último parâmetro, obtida por meio de mecanismos indiretos de aferição, justifica a sua correção imediata com administração de fármacos vasopressores.

As alterações anátomo-fisiológicas da gestação predispõem as gestantes ao desenvolvimento de hipotensão arterial após bloqueio subaracnóideo. As parturientes apresentam uma atividade simpática basal elevada, quando comparadas às pacientes não-obstétricas (Eneroth et al., 1999; Lewinsky e Riskin-Mashiah, 1998; Vallejo e Ramanathan, 2003). Observam-se maiores incidências e gravidade dos episódios de hipotensão arterial secundária à simpatectomia por meio dos altos níveis de bloqueio espinhal necessários à realização de cesariana. Além disso, gestantes com atividade simpática basal intensa são mais susceptíveis ao desenvolvimento de hipotensão durante anestesia regional (Chamchad et al., 2004; Frolich e Caton, 2002; Hanss et al., 2006; Hanss et al., 2005; Hanss et al., 2007).

O aumento do volume uterino, com o decorrer da gestação, também contribui para hipotensão arterial. A partir da vigésima semana de gestação, evidencia-se compressão mecânica do útero gravídico sobre vasos pélvicos, veia cava inferior e artéria aorta (compressão aorto-cava), reduzindo retorno venoso ao coração e, conseqüentemente, limitando o volume sistólico e o débito cardíaco materno. Esta alteração intensifica-se até o final do terceiro trimestre da gestação (Ueland, 1968; Marx, 1974 ; Yamashita, 2004).

O deslocamento uterino para a esquerda, manual ou por meio de cunhas/coxins, impõe-se quando as pacientes assumem a posição de decúbito dorsal. Quando o desvio uterino não é adequadamente realizado, sobrevirá inevitavelmente redução do débito cardíaco materno e hipotensão arterial com todas as suas repercussões (Macarthur e Riley, 2007; Yamashita, 2004).

### **2.3 Estratégias para abordagem da hipotensão arterial pós-raquianestesia**

Das estratégias descritas na literatura para prevenção da hipotensão arterial, após realização de bloqueio subaracnóideo, destacam-se a manipulação dos fatores que interferem na dispersão subaracnóidea do anestésico local, assim como métodos físicos, expansão volêmica e administração de vasopressores.

Entre os fatores relacionados com a dispersão subaracnóidea do anestésico local, tem-se: massa de anestésico local, baricidade da solução anestésica e posicionamento da paciente durante a injeção. Com relação à velocidade de injeção da solução anestésica há controvérsias na literatura.

#### **2.3.1 Fatores que interferem na dispersão subaracnóidea do anestésico local**

##### **2.3.1.1 Massa de anestésico local para raquianestesia**

O principal fator relacionado com incidência de hipotensão arterial pós-raquianestesia é a massa de anestésico local administrada. Tradicionalmente, utiliza-se injeção de 12,5 mg de bupivacaína hiperbárica para realização de raquianestesia para cesariana (Mueller et al., 1997). As alterações fisiológicas maternas, associadas ao aumento de pressão intra-abdominal, promovem ingurgitamento dos vasos peridurais e aumento na dispersão céfalo-caudal de anestésico local subaracnóideo. As gestantes

necessitam, por conseguinte, de menor massa de anestésico local para atingir níveis semelhantes de bloqueio anestésico, quando comparadas às pacientes não-obstétricas (Hocking e Wildsmith, 2004).

Na cesariana, estímulos cirúrgicos como tração peritoneal e manipulação de estruturas e vísceras intra-abdominais, são transmitidas por fibras C não-mielinizadas, responsáveis pela transmissão dolorosa do tipo visceral. A dor visceral apresenta característica difusa, sendo mal localizada. Pode ser acompanhada de náuseas e vômitos. Alahuhta et al. (1990) evidenciaram que a realização de bloqueio do neuro-eixo somente com soluções de anestésicos locais não bloqueia a condução dolorosa visceral em mais de 50% das pacientes submetidas à cesariana.

A adição de analgésicos opióides lipossolúveis à solução anestésica em raquianestesia permitiu a redução da massa de anestésico utilizada. Os opióides atuam em receptores  $\mu$ , localizados na lâmina II da substância cinzenta do corno dorsal da medula espinhal e em fibras C não-mielinizadas, envolvidas na transmissão dolorosa do tipo visceral.

Dyer e Joubert, (2004) relatam que raquianestesia em punção única pode ser realizada com injeção de doses de bupivacaína hiperbárica até 8 mg, desde que associadas a analgésicos opióides lipossolúveis. A administração de doses de bupivacaína inferiores a 8 mg poderá ainda ser realizada por meio do bloqueio combinado, ou seja, que inclui um cateter peridural para complementação do bloqueio anestésico.

Roofthoof e Van De Velde, (2008) relatam que massas de bupivacaína hiperbárica entre 5 mg e 7 mg associada à opióides lipossolúveis, promovem bloqueio anestésico satisfatório para cirurgias de cesarianas com duração entre 50 e 70 minutos. Entretanto, para tais massas, um cateter peridural deverá obrigatoriamente ser colocado. Esses autores também relatam maior estabilidade hemodinâmica com a utilização de baixas doses de anestésico local.

Recentemente, Choi et al. (2006) compararam os níveis de bloqueio anestésico e as incidências de hipotensão arterial e eventos adversos maternos em pacientes submetidas à raquianestesia e bloqueio combinado. A raquianestesia e o bloqueio combinado foram realizadas com injeção de 9 mg e 6 mg bupivacaína hiperbárica

subaracnóidea, respectivamente. Nos dois grupos, foram acrescentados 20 mcg de fentanil à solução anestésica subaracnóidea. Foi definida hipotensão arterial à redução de 20% da pressão arterial sistólica inicial e/ou registro de pressão arterial sistólica inferior a 95 mmHg. Os episódios de hipotensão foram tratados com efedrina. O nível máximo de bloqueio anestésico foi o mesmo para os dois grupos. Entretanto, as incidências de hipotensão arterial, náuseas e vômitos foram maiores no grupo da raquianestesia, em função da maior massa de anestésico local administrada.

Teoh et al. (2006) realizaram estudo aleatório, duplo cego, em pacientes submetidas à cesariana eletiva, comparando duas massas de anestésico local em bloqueio combinado. Alocaram-se as 44 pacientes em dois grupos. O primeiro grupo recebeu injeção subaracnóidea de bupivacaína hiperbárica 3,75 mg e o segundo, 9 mg. Nos dois grupos, foram acrescentados 25 mcg de fentanil e 100 mcg de morfina à solução anestésica subaracnóidea. No cateter peridural foi administrada dose-teste de 3 ml de lidocaína 1,5%. Foi definida como hipotensão arterial a diminuição da pressão arterial superior a 20% da pressão sistólica basal. Os episódios de hipotensão foram tratados com 5 mg de efedrina intravenosa. A incidência de hipotensão arterial equivaleu a 14% e 73% para os grupos com menor e maior massa de bupivacaína, respectivamente ( $p < 0,001$ ). O consumo de efedrina foi menor no grupo de menor massa (0,68 mg e 17,5 mg, respectivamente). Não existiu diferença entre os grupos em relação à necessidade de complementação anestésica, às condições cirúrgicas e em relação à incidência de outros eventos adversos maternos, como tremores e prurido. O grupo com massa de 3,75 mg de bupivacaína apresentou menor duração do bloqueio motor.

Chen et al. (2006) avaliaram os efeitos da dose de ropivacaína hiperbárica sobre a pressão arterial em 60 pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana eletiva. As pacientes foram alocadas aleatoriamente em quatro grupos, na dependência da dose de ropivacaína injetada: 10,5 mg, 12 mg, 13,5 mg e 15 mg. Foi realizada hidratação, antes da realização da raquianestesia com 1000 ml de solução de Ringer Lactato. Os autores demonstraram maior incidência de hipotensão arterial e níveis sensitivos de bloqueio mais elevados, nos grupos com maiores massas.

Fan et al. (1994) avaliaram os efeitos de diferentes doses de bupivacaína subaracnóidea como parte do bloqueio combinado raqui-peridural, em 80 pacientes

submetidas à cesariana eletiva. Todas receberam 1000 ml de solução de Ringer Lactato, antes da realização do bloqueio anestésico. As pacientes foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos, de acordo com a massa de bupivacaína administrada: grupo A (2,5 mg), grupo B (5 mg), grupo C (7,5 mg) e grupo D (10 mg). Foi definida hipotensão no registro da pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg ou redução superior a 30% dos valores pressóricos iniciais. Os episódios de hipotensão foram tratados com administração de 5 ou 10 mg de efedrina intravenosa. Verificou-se incidência de hipotensão em 5% das pacientes, nos grupos A e B, 35%, no grupo C e 50% no grupo D. Os grupos A, B e C apresentaram menor consumo de efedrina quando comparados ao grupo D. A incidência de náuseas e vômitos foi maior nos grupos C e D.

Ben-David et al. (2000) avaliaram os efeitos da utilização de baixas doses de bupivacaína subaracnóidea sobre as incidências de hipotensão arterial e eventos adversos maternos e sobre consumo de vasopressores. Foram alocadas aleatoriamente 32 pacientes, em dois grupos: o primeiro recebeu 10 mg de bupivacaína isobárica e o segundo recebeu 5 mg de bupivacaína isobárica, associada com 25 mcg de fentanil. Definiu-se hipotensão como queda da pressão arterial sistólica abaixo de 95 mmHg ou uma redução superior a 25% da pressão arterial inicial. Os episódios de hipotensão foram tratados com 5 mg de efedrina intravenosa. Todas as pacientes apresentaram boa qualidade no uso da anestesia, embora o grupo de 5 mg tenha apresentado algum desconforto no momento da extração do concepto. A incidência de náuseas, vômitos, hipotensão arterial e a média do consumo de efedrina foi maior no grupo de 10 mg de bupivacaína em relação ao grupo de 5 mg com fentanil.

Kaya et al. (2007) avaliaram a combinação dos efeitos da redução da massa de bupivacaína, associada ou não à hidratação antes da realização do bloqueio e ao enfaixamento de membros inferiores com faixa de Esmarch. Alocaram-se, aleatoriamente, 120 pacientes, divididas em 4 grupos. No primeiro grupo foram administrados 10 mg de bupivacaína subaracnóidea e 500 ml de Ringer Lactato antes do bloqueio. No segundo administrou-se 4 mg de bupivacaína com 25 mcg de fentanil e 500 ml de solução de Ringer Lactato antes do bloqueio. O terceiro grupo recebeu a mesma solução anestésica subaracnóidea do grupo anterior e 500 ml de solução colóide, antes do bloqueio. Já o quarto grupo recebeu o mesmo tratamento do terceiro

grupo, associado ao enfaixamento de membros inferiores com faixa de Esmarch. Os autores evidenciaram que a redução da massa de anestésico local reduziu a incidência de hipotensão arterial. Os melhores resultados ocorreram, porém, com a associação de todas as estratégias descritas.

Com relação à qualidade do bloqueio anestésico Fan et al. (1994) e Ben-David et al. (2000) relataram maior incidência de dor com a utilização de massas de bupivacaína iguais ou inferiores a 5 mg. Outros estudos (Choi et al., 2006; Coppejans et al., 2006; Vercauteren et al., 2000; Vercauteren et al., 1998) evidenciaram excelentes condições anestésicas com a utilização de doses de 6 mg e 7 mg de bupivacaína, combinada aos opióides. Entretanto, estes autores somente utilizaram a técnica combinada de bloqueio anestésico, o que permite a extensão do bloqueio pelo cateter peridural em caso de queixa da paciente ou de prolongamento do tempo cirúrgico. Mcnaught e Stocks (2007) concluíram que a utilização de baixas doses subaracnóidea de anestésicos locais aumenta o risco de dor intra-operatória, assim como reduz o tempo de duração do bloqueio anestésico.

Bryson et al. (2007) compararam a realização de raquianestesia com baixas doses de anestésicos locais em injeção única com doses habitualmente utilizadas. Alocaram-se 52 gestantes, a termo submetidas à cesariana eletiva, em dois grupos. Nos grupos 1 e 2 foram realizadas injeções subaracnóideas de 4,5 mg e 12 mg de bupivacaína isobárica, respectivamente. Nos dois grupos foram associados 50 mcg de fentanil e 200 mcg de morfina à solução anestésica. Realizou-se hidratação antes do bloqueio, com 500 ml de solução de Ringer Lactato. Foi definida como hipotensão arterial à redução da pressão arterial sistólica abaixo de 95 mmHg ou uma redução de 25% da pressão arterial inicial. Queixas de dor ou desconforto foram tratadas com 1,5 mcg/Kg de fentanil e 0,2 mg/Kg de Cetamina, por via intravenosa. O nível sensitivo de bloqueio anestésico foi de C<sub>8</sub> para ambos os grupos, com menor duração de bloqueio motor no grupo de menor massa. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos em relação à necessidade de suplementação analgésica, incidência de eventos adversos maternos, consumo total de efedrina e satisfação das pacientes.

### **2.3.1.2 Posicionamento e baricidade da solução anestésica**

Outros fatores que afetam a dispersão subaracnóidea de anestésico local são a baricidade da solução anestésica, o posicionamento da paciente e a velocidade de injeção do anestésico local. Tais fatores, entretanto, apresentam menor importância, quando comparados à massa de anestésico local (Hocking e Wildsmith, 2004).

Hallworth et al. (2005) estudaram os efeitos do posicionamento da paciente e da baricidade da solução anestésica em 150 pacientes submetidas à cesariana eletiva sob bloqueio combinado. As pacientes foram alocadas em 6 grupos, injetando-se soluções de bupivacaína 10 mg hiperbárica, isobárica e hipobárica nas posições sentada e em decúbito lateral. Foi realizada hidratação antes do bloqueio com 1000 ml de solução de NaCl 0,9%. Definiu-se hipotensão arterial como queda da pressão arterial sistólica inferior a 95 mmHg ou queda de 20% dos valores da pressão arterial inicial. Os episódios de hipotensão foram tratados com 6 mg de efedrina. Em posição lateral, a baricidade não exerceu efeito sobre a dispersão do anestésico local. Entretanto, em posição sentada, as pacientes que receberam soluções hipobáricas apresentaram níveis mais altos de bloqueio sensitivo, quando comparadas àquelas que receberam soluções hiperbáricas. A diferença entre o nível máximo de bloqueio sensitivo anestésico foi de apenas um dermatomo entre as soluções anestésicas. O nível máximo de bloqueio sensitivo foi de T<sub>3</sub> para soluções hiperbáricas e T<sub>2</sub>, para soluções iso e hipobáricas. A incidência de hipotensão arterial e o consumo de efedrina foram maiores com administração de soluções com menor baricidade. A injeção de soluções hipobáricas na posição sentada apresentou as maiores incidências de hipotensão arterial (76%), tendo sido observados níveis de bloqueio anestésico em dermatomos cervicais em 24% dos casos.

### **2.3.1.3 Velocidade de injeção**

O papel da velocidade de injeção subaracnóidea da solução anestésica sobre a dispersão do anestésico na gestante permanece controverso na literatura médica.

Bouchnak et al. (2006) realizaram estudo prospectivo, aleatório, sobre os efeitos da velocidade de injeção de solução (20 ou 60 segundos) de 10 mg de bupivacaína hiperbárica, associada a 25 mcg de fentanil e 100 mcg de morfina em raquianestesia para cesariana. Não foram evidenciadas diferenças entre os grupos, em relação aos níveis sensitivo e motor de bloqueio anestésico, incidência de eventos adversos

maternos, quedas de pressão arterial sistólica abaixo de 30% da pressão inicial e consumo de efedrina. Entretanto, o número de pacientes com pressão sistólica abaixo de 100 mmHg foi significativamente maior no grupo com injeção rápida ( $p=0,04$ ). Os autores concluíram que injeções lentas subaracnóideas apresentam menor incidência de hipotensão arterial.

Por outro lado, Singh et al. (2007) realizaram estudo prospectivo, aleatório e duplo cego em 90 gestantes a termo submetidas à cesariana eletiva. A raquianestesia foi realizada com injeção de 12 mg de bupivacaína 0,75%, associada a 200 mcg de morfina. Alocaram-se as pacientes em dois grupos, de acordo com a velocidade de injeção da solução em 4 segundos ou 40 segundos. Os autores não evidenciaram diferenças entre os grupos em relação ao nível máximo de bloqueio anestésico sensitivo, incidência de hipotensão arterial, náuseas maternas e consumo de vasopressores. Os autores evidenciaram que a injeção rápida de anestésico local não altera a dispersão de anestésico subaracnóidea, nem as incidências de hipotensão arterial e náuseas em parturientes.

#### **2.4 Prevenção da hipotensão arterial pós-raquianestesia**

As condutas médicas para a prevenção e tratamento da hipotensão arterial pós-raquianestesia na gestante apresentaram várias mudanças de paradigmas nos últimos anos. São adotadas estratégias profiláticas e terapêuticas para o controle da pressão arterial, empregando-se métodos físicos, expansores volêmicos e vasopressores. Estratégias terapêuticas de administração de vasopressores ainda são as mais utilizadas na literatura médica.

Cyna et al. (2006) realizaram uma metanálise sobre os efeitos das intervenções profiláticas para prevenção de hipotensão arterial pós-raquianestesia. Foram analisados 75 estudos, num total de 4624 pacientes. Em relação aos métodos físicos para prevenção de hipotensão arterial, a compressão de membros inferiores foi mais eficaz que a não compressão dos mesmos (risco relativo [RR] 0,69; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,53 – 0,9). Os autores evidenciaram grande heterogeneidade dos métodos de compressão de membros inferiores relatados, sugerindo aguardar novos trabalhos para conclusões mais precisas sobre esses métodos.

A elevação dos membros inferiores, após o bloqueio, as posições de decúbito lateral e supina com coxim abaixo do quadril, a posição de céfalo-ative após o bloqueio e o desvio uterino manual ou com coxim não apresentaram impacto para prevenção da hipotensão.

Cyna et al. (2006) também avaliaram os efeitos da administração de cristalóides para a prevenção de hipotensão. Os autores demonstraram que a expansão volêmica com cristalóides foi mais eficaz que a não administração de líquidos (RR 0,78; IC 95%: 0,6 - 1,0); os colóides, por sua vez, foram mais eficazes que os cristalóides (RR:0,68 IC 95%: 0,52 – 0,89). Não houve diferenças em relação ao volume total a ser infundido, assim como em relação ao momento de sua administração, isto é, se antes, durante ou após a realização do bloqueio anestésico. Novos estudos são necessários para esta definição.

## **2.5 O papel dos vasopressores**

Os fármacos vasopressores são utilizados para prevenção e tratamento da hipotensão arterial, após bloqueio subaracnóideo. Podem ser utilizados fármacos com ação sobre receptores alfa e/ou beta-adrenérgicos. Entre os vasopressores mais utilizados, destacam-se: efedrina, fenilefrina e metaraminol.

A administração profilática de fármacos vasopressores alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos exerce um papel central nesta abordagem, buscando melhorar resultados maternos e fetais (Ngan Kee e Khaw, 2006).

### **2.5.1 Efedrina**

A efedrina é um agente simpatomimético, não-catecolamina, sintético, de ação mista: direta e indireta. A sua ação direta estimula receptores adrenérgicos; já a sua ação indireta promove liberação endógena de noradrenalina nos terminais neuronais pré-sinápticos.

A efedrina é resistente ao metabolismo da monoaminoxidase (MAO) e da catecol-o-metiltransferase (COMT), resultando em duração de ação prolongada.

Os efeitos cardiovasculares da efedrina assemelham-se aos da adrenalina, sendo, porém, cerca de 250 vezes menos potentes que esta. A elevação da pressão

arterial, por sua vez, é menos intensa; já a meia-vida da efedrina é dez vezes maior que a da adrenalina. A sua administração intravenosa resulta no aumento da frequência ( $\beta_1$ ) e do débito cardíacos. Atua, também, em receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, promovendo vasoconstrição no leito arterial, com aumento da pós-carga e venoconstrição, com aumento no retorno venoso e, conseqüentemente, do débito cardíaco (Stoelting, 1999).

A efedrina causa diminuição do fluxo renal e esplâncnico, além de aumento no fluxo coronariano e na musculatura esquelética. A resistência vascular periférica sofre discretas alterações, uma vez que a vasoconstrição inicial é compensada pelo estímulo nos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, que promovem dilatação de outros leitos vasculares. Nos pulmões, causa broncodilatação, sendo vasopressor de escolha na gestante asmática em crise. O principal efeito cardiovascular da efedrina é o aumento da contratilidade miocárdica, devido aos estímulos nos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos.

A administração de uma segunda dose de efedrina, porém, pode produzir efeito sistêmico menor que a primeira. Este fenômeno é denominado taquifilaxia, e também pode ocorrer com diversos fármacos com atividade simpaticomimética. A taquifilaxia é causada pela meia-vida prolongada da efedrina que, promovendo bloqueio persistente dos receptores adrenérgicos, permite retorno da pressão arterial aos níveis anteriores à primeira dose administrada. Quando se administra uma segunda dose, os receptores ainda estão ocupados pelo fármaco e respondem com menor intensidade. O esgotamento dos estoques de noradrenalina nos terminais nervosos pré-sinápticos também pode ser responsável pela taquifilaxia.

A efedrina apresenta efeito mínimo sobre o fluxo sanguíneo uterino. Ela rapidamente atravessa a placenta, causando elevações dos níveis séricos de catecolaminas fetais, da contratilidade miocárdica e frequência cardíaca fetais. A atividade metabólica fetal aumentada pode causar diminuição de pH, comparando-se com vasopressores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. A relevância clínica deste fato ainda não foi estabelecida (Ngan Kee et al., 2004; Riley, 2004).

Para prevenção da hipotensão arterial pós-raquianestesia são necessárias altas doses de efedrina. Estas doses são de aproximadamente 20 mg e estão associadas com taquicardia e arritmias cardíacas, segundo metanálise publicada por Lee et al., (2004). A dose de efedrina, com a melhor relação custo-benefício para prevenção da

hipotensão arterial e redução de seus efeitos colaterais é de 12 mg, ou seja, uma dose maior que a empregada habitualmente na prática clínica.

### **2.5.2 Agonistas alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos: fenilefrina**

Estudos animais, datados das décadas de 60 e 70, contra-indicaram, por vários anos, a administração de fármacos alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos em gestantes, devido à suspeita de potente efeito vasoconstritor sobre a circulação útero-placentária, com possíveis efeitos deletérios para o feto. A partir da década de 90, no entanto, a segurança para a utilização de fármacos alfa<sub>1</sub> adrenérgicos, particularmente a fenilefrina, foi demonstrada. Lee et al. (2002) publicaram uma revisão, comparando os efeitos da administração da efedrina e da fenilefrina em cesariana. Os autores não evidenciaram diferenças em relação à prevenção e tratamento de hipotensão arterial. Os conceitos em que a fenilefrina foi administrada para o controle pressórico apresentaram maior pH da artéria umbilical (0,03 unidades) e maior excesso de base em relação àqueles em que a efedrina foi administrada.

Entre os vasopressores adrenérgicos alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos destacam-se fenilefrina e metaraminol. A fenilefrina constitui-se em fármaco vasoconstritor sintético, com efeitos semelhantes à noradrenalina, embora com potência inferior a essa (Tisdale et al., 1995). Exerce sua ação diretamente sobre receptores alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos na circulação periférica, promovendo venoconstrição (principal efeito do fármaco) e aumento da resistência vascular sistêmica. A constrição dos vasos de capacitância aumenta o retorno venoso e as pressões de enchimento cardíacas (pré-carga). O aumento da resistência vascular sistêmica, por sua vez, promove aumento da pós-carga. Seu mecanismo de ação contrapõe-se aos efeitos simpaticolíticos dos bloqueios do neuro-eixo, particularmente o bloqueio subaracnóideo, facilitando o controle pressórico pós-raquianestesia.

A fenilefrina apresenta efeitos mínimos em receptores beta-adrenérgicos e não tem efeito cronotrópico positivo como a efedrina (Reidy e Douglas, 2008). Tende a apresentar um efeito cronotrópico negativo secundário ao aumento da pós-carga, com diminuição do débito cardíaco (Khaw K. S, 2006). A bradicardia secundária à administração de fenilefrina pode necessitar de tratamento com fármacos antagonistas dos receptores M<sub>2</sub>-muscarínicos, como a atropina. Estudos em animais evidenciam

aumento no período refratário efetivo do miocárdio com administração de fenilefrina, o que protegeria o coração contra arritmias cardíacas (Tisdale et al., 1995). Lai e Jenkins (2007) relataram, entretanto, um caso de bigeminismo ventricular durante a infusão de fenilefrina em anestesia raquidiana para cesariana, porém sem comprometimento cardiovascular significativo.

A fenilefrina apresenta meia-vida curta, sendo rapidamente metabolizada pela catecol-o-metil-transferase (o que não ocorre com a efedrina) e pela monoaminoxidase (Macarthur e Riley, 2007). Pode ser administrada em *bolus* ou em infusão contínua, sendo comercializada em nosso meio em apresentação de 10 mg/ml.

A resposta dos diversos leitos vasculares à infusão de fenilefrina apresenta diferenças. Magness e Rosenfeld (1986) demonstraram que, a artéria uterina de ovelha prenha é menos responsiva que a artéria de ovelha não-prenha. Os autores evidenciaram efeito vasoconstritor em artérias de grande calibre, como artéria femoral, sem redução significativa do fluxo sanguíneo placentário. A fenilefrina apresenta constrição seletiva nos diversos leitos vasculares.

Macarthur e Riley (2007) relatam que medidas para maximizar a pressão de perfusão placentária, após realização de raquianestesia para cesariana, são mais importantes que os efeitos isolados de fármacos vasopressores sobre o fluxo sanguíneo uterino. Propõe-se, portanto, uma mudança de paradigma, em que os efeitos sistêmicos da administração de fármacos alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos melhoram a perfusão placentária e as condições do binômio materno-fetal.

Tanaka et al. (2009) estimaram a dose efetiva (DE<sub>95</sub>) de fenilefrina em *bolus* para prevenção de hipotensão arterial em 135 mcg. No caso de prevenção de náuseas, vômitos e hipotensão arterial, a DE<sub>95</sub> obtida foi de 159 mcg. Tais doses são maiores que as habitualmente empregadas na prática clínica, podendo também resultar em hipertensão arterial, em aproximadamente 28% dos casos.

#### **2.5.2.1 Modos de administração de fenilefrina e controle da hipotensão pós-raquianestesia em gestantes**

A maioria dos estudos com infusão de fenilefrina para prevenção de hipotensão arterial pós-raquianestesia avalia este fármaco por meio de infusão contínua (Ngan Kee

et al., 2005; Saravanan et al., 2006), antecedido ou não por uma administração em *bolus* (Ngan Kee et al., 2004; Ngan Kee et al., 2004). Em decorrência das suas características farmacológicas e elevada potência, são raros os relatos da utilização da fenilefrina apenas em *bolus* para a profilaxia da hipotensão. Em estudo recentemente publicado, Magalhães et al. (2009) compararam a eficácia da fenilefrina (80 mcg) e efedrina (10 mg), ambas em *bolus*, com a finalidade de evitar hipotensão arterial materna. A efedrina mostrou-se superior para prevenção da hipotensão arterial. Entretanto, as repercussões fetais avaliadas pelo pH do cordão umbilical e pelo escore de Apgar no primeiro minuto obtiveram melhores resultados com a fenilefrina.

A infusão preconizada de fenilefrina na literatura varia entre 40 e 100 mcg/min (Ngan Kee et al., 2004; Ngan Kee et al., 2004; Saravanan et al., 2006) Quando se utiliza um *bolus* inicial antes desta infusão, a dose média é de aproximadamente 100 mcg (Ngan Kee et al., 2004; Ngan Kee et al., 2004).

Ngan Kee et al. (2004) titularam infusão de fenilefrina para manutenção do nível pressórico em 100%, 90% e 80% dos valores pressóricos iniciais, alocando-se as pacientes em 3 grupos: G<sub>100</sub>, G<sub>90</sub>, G<sub>80</sub>, respectivamente. As pacientes foram submetidas à raquianestesia com 10 mg de bupivacaína hiperbárica para cesariana eletiva. A massa total de fenilefrina administrada foi de 1520 mcg para G<sub>100</sub>, 1070 mcg para G<sub>90</sub> e 790 mcg para G<sub>80</sub>. Estas doses altas de fenilefrina mostraram-se seguras clinicamente para mãe e recém-nascidos. A incidência de náuseas e vômitos foi aumentada de 4% para 16% e 40% nos grupos G<sub>100</sub>, G<sub>90</sub> e G<sub>80</sub>, respectivamente. Os conceitos, por sua vez, apresentaram média de pH da artéria umbilical de  $7,32 \pm 0,04$  no G<sub>100</sub> e  $7,30 \pm 0,03$  nos demais grupos, sugerindo que infusão de fenilefrina não reduz a oferta de nutrientes ao feto. Os autores concluem que a infusão de fenilefrina titulada para manutenção da pressão arterial próxima aos seus valores basais melhorou os resultados maternos e o estado ácido-base fetal.

Entretanto, somente a administração e titulação de fenilefrina são insuficientes para a prevenção da hipotensão arterial após o bloqueio subaracnóideo (Ngan Kee e Khaw, 2006). Ngan Kee et al. (2005) estudaram a incidência de hipotensão arterial com a infusão profilática de fenilefrina de 100 mcg/min, associadas ou não à hidratação iniciada no momento da realização do bloqueio anestésico com 2000 ml de solução de Ringer Lactato em pacientes submetidas à cesariana eletiva. Foram alocadas 102

pacientes, distribuídas aleatoriamente em 2 grupos. A incidência de hipotensão arterial foi de 28% e 1,9% para os grupos que receberam somente fenilefrina e fenilefrina associada a 2000 ml de Ringer Lactato, antes do bloqueio, respectivamente. Os resultados maternos e conceptuais não apresentaram diferenças entre os grupos. A incidência de hipertensão arterial, por sua vez, foi de 47% em ambos os grupos, sugerindo excesso na titulação da infusão contínua de fenilefrina. Os autores concluem que a combinação de fenilefrina em altas doses com infusão rápida de cristalóides se traduz em técnica efetiva para a prevenção de hipotensão arterial consequente à raquianestesia, a despeito da grande incidência de hipertensão arterial

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Pacientes**

Após a aprovação dos Conselhos de Ética do Hospital Mater Dei em Belo Horizonte/MG e da UNIFESP em São Paulo/SP e da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelas pacientes, foi realizado um ensaio clínico, prospectivo, não aleatório, com 60 gestantes a termo (gestação com mais de 37 semanas), estado físico 1 e 2 pela Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), admitidas para cirurgia de cesariana eletiva.

Constituíram-se critérios de exclusão obesidade com índice de massa corpórea maior que 30 Kg/m<sup>2</sup>; história de pré-eclâmpsia e/ou hipertensão arterial prévia; presença de doenças cardíacas ou cerebrovasculares; rotura da bolsa amniótica; presença de sinais indicativos de início de trabalho de parto e situações que envolviam contra-indicações para a realização de anestesia subaracnóidea.

As pacientes foram distribuídas em dois grupos, G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>, dependendo da dose de bupivacaína hiperbárica injetada na raquianestesia.

### **3.2 Anestesia**

#### **3.2.1 Monitorização**

A monitorização incluiu cardioscopia, oximetria de pulso e pressão arterial não-invasiva. A venóclise foi realizada com cateter intravascular 18 G. Sondagem vesical de demora a critério da equipe cirúrgica.

#### **3.2.2 Técnica Anestésica**

Todas as pacientes receberam expansão volêmica com solução de Ringer Lactato, na dose de 10 ml/Kg, administrada 10 a 15 minutos antes da realização do bloqueio anestésico, com volume total de 1000 ml até o nascimento.

A raquianestesia foi realizada com a paciente em posição sentada, punção entre a 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> vértebras lombares, com agulha 27 G, ponta de lápis. Após a

punção, a paciente foi posicionada em decúbito dorsal, com desvio uterino para a esquerda por meio de coxim posicionado abaixo do quadril direito.

No grupo G<sub>12</sub>, foram injetadas 12 mg de bupivacaína hiperbárica e no grupo G<sub>8</sub>, 8 mg. Nos dois grupos foram acrescentados 5 mcg de sufentanil e 100 mcg de morfina à solução anestésica. A velocidade de injeção foi de um mililitro a cada 10 segundos.

A pressão arterial foi obtida por meio de método oscilométrico, com manguito de pressão colocado no braço esquerdo. A pressão inicial, considerada basal, foi obtida após a entrada da paciente na sala de cirurgia, em decúbito dorsal, sem coxim abaixo do quadril. Após o bloqueio do neuro-eixo, aferiu-se a pressão arterial, automaticamente, a cada 3 minutos até o nascimento.

### 3.2.3 Controle hemodinâmico

A infusão contínua de fenilefrina foi realizada em bomba de seringa iniciada imediatamente após a raquianestesia. A velocidade de infusão inicial de fenilefrina foi de 100 mcg/min, seguida de ajustes para manter a pressão arterial da paciente nos valores obtidos antes da realização do bloqueio. A infusão do vasopressor foi interrompida após extração fetal, imediatamente após o pinçamento do cordão umbilical.

Na presença de queda da pressão arterial abaixo de 10% da pressão inicial, administrou-se *bolus* de 50 mcg de fenilefrina. A hipotensão arterial foi definida como redução, além de 20% na pressão arterial sistólica inicial.

A hipertensão arterial, por sua vez, foi definida como aumento da pressão arterial sistólica acima de 20% da pressão inicial. Na presença de hipertensão, interrompia-se a infusão de fenilefrina, reiniciando-a imediatamente após a primeira medida pressórica que indicava o retorno da pressão arterial ao seu nível basal.

A bradicardia foi definida como a redução da frequência cardíaca abaixo de 50 bpm. Quando a bradicardia era acompanhada de pressão arterial normal e/ou hipertensão, interrompia-se a infusão de fenilefrina. Se a bradicardia fosse acompanhada de hipotensão arterial, administrava-se 1,0 mg de atropina por via venosa.

### **3.3 Complementação anestésica**

Em caso de queixa de dor e desconforto pela paciente, em qualquer momento do ato cirúrgico, administrava-se bolus endovenoso de 10 mcg de sufentanil, associado à cetamina 0,2 mg/Kg.

### **3.4 Colheita de amostras**

Imediatamente após o nascimento, era realizado o duplo pinçamento de um segmento de 10 a 15 cm de cordão umbilical para coleta de amostra de sangue da veia e da artéria umbilical do concepto, para a realização de gasometria e dosagem de lactato, em seringa heparinizada. As amostras foram examinadas em até 60 minutos, após a coleta.

### **3.5 Parâmetros avaliados**

#### **3.5.1 Anestesia**

O processo de anestesia previu níveis de bloqueio anestésico sensitivo, obtidos 5 e 10 minutos após a realização do bloqueio subaracnóideo, em ambas as linhas axilares médias, por meio de *pinprick-test*.

Os intervalos de tempo registrados durante a anestesia perfizeram:

- a) tempo entre o término da realização do bloqueio subaracnóideo e o nascimento, em minutos;
- b) tempo entre a uterotomia e o nascimento, em segundos;
- c) tempo entre o término da realização do bloqueio anestésico e o término da cesariana, em minutos.

#### **3.5.2 Maternos**

Observou-se:

- a massa total infundida de vasopressor.
- o número de episódios de hipotensão e hipertensão arterial e bradicardia.

- a necessidade de administração de atropina.
- os eventos adversos como náuseas, vômitos, dispnéia, dor e desconforto e tremores.
- a necessidade de complementação anestésica até o final da cesariana.

### 3.5.3 Conceptuais

Analisou-se:

- o índice de Apgar no primeiro e quinto minutos.
- a gasometria e dosagem de lactato de artéria e veia umbilicais.
- o peso do recém-nascido.

### 3.6 Análise estatística

Considerou-se um nível de significância de 0,05%.

A análise estatística empregada para as variáveis numéricas contínuas foi o teste-t de *Student*, estudando-se a homogeneidade dos grupos em relação à idade, idade gestacional, peso, pressão arterial sistólica inicial e frequência cardíaca inicial, volume e massa total de vasopressores administradas e os valores gasométricos e dosagem de lactato dos vasos umbilicais. Os tempos entre o bloqueio anestésico e o nascimento e entre a uterotomia e o nascimento foram avaliados pelo teste Mann-Whitney.

As diferenças entre os grupos em relação ao nível de bloqueio anestésico sensitivo foram analisadas pelo teste Qui-quadrado de tendência. A incidência de eventos adversos maternos e a necessidade de administração de atropina foram analisadas pelo teste exato de Fisher e pelo teste Qui-quadrado.

Os softwares de estatística utilizados foram Excel 97-2003 e SPSS 16.0.

Considerando o nível de significância de 5%, poder de 80% e o objetivo primário de controle da pressão arterial pela ocorrência de náuseas e vômitos, calculou-se o tamanho amostral em 23 pacientes, em cada grupo. Foram estudadas 30 pacientes em cada grupo, em virtude da coleta de dados ter sido realizada previamente ao cálculo amostral.

## 4 RESULTADOS

As principais indicações para realização de cesariana foram: presença de cesariana prévia, desproporção céfalo-pélvica e pedido materno para realização do parto cesáreo (Tabela 1).

**Tabela 1 – Indicações de cesariana.** Os valores são apresentados como número de pacientes.

Indicações de cesariana	G <sub>12</sub> (n)	G <sub>8</sub> (n)
Cesariana prévia	13	15
Desproporção céfalo-pélvica	11	9
Pedido materno	4	2
Outras*	2	4

\*Outras: Miomatose uterina, oligohidrânio, macrossomia fetal.

Em relação ao estado físico das pacientes, observou-se que nos grupos G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub> 73,3% e 86,7% das pacientes eram ASA1 e 22,7%, e 13,3% era ASA 2 das pacientes, respectivamente.

Os grupos foram homogêneos, não havendo diferença significativa em relação à idade, peso, altura, idade gestacional, pressão arterial sistólica e frequência cardíaca iniciais. (Tabela 2).

**Tabela 2 – Características das pacientes.** Os valores são apresentados como média ± desvio padrão e (valor mínimo – valor máximo).

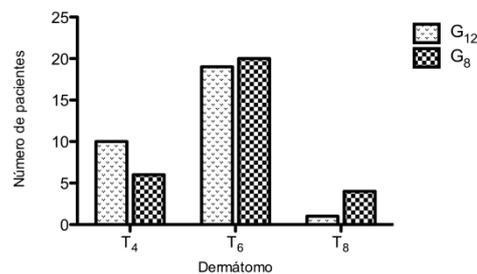
	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	p
Idade (anos)	31 ± 6,2 (16-43)	31,1 ± 5,8 (23-43)	0,931
Peso (Kg)	73,3 ± 10 (60-95)	74,5 ± 11,8 (54-104)	0,672
Altura (cm)	161,1 ± 20 (160-176)	163 ± 5,1 (153-171)	0,628
Idade gestacional (semanas)	38,6 ± 0,9	38,3 ± 0,7	0,154
Pressão sistólica basal (mmHg)	122,3 ± 10,3 (105-142)	121,7 ± 10,6 (100-141)	0,825
Frequência cardíaca basal (bpm)	87,3 ± 12,3 (64-108)	87,9 ± 13,9 (60-115)	0,875

Não houve diferenças entre os grupos com relação aos níveis sensitivos de bloqueio anestésico, após 5 e 10 minutos da injeção subaracnóidea (Tabela 3). Nos

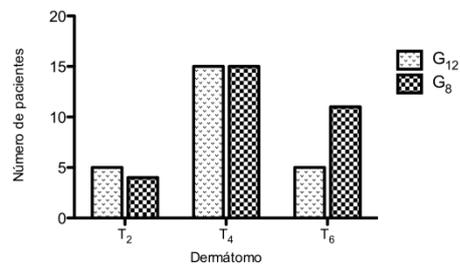
dois grupos, a maior frequência do nível do bloqueio sensitivo, após 5 e 10 minutos da injeção de anestésico local, foi em T<sub>6</sub> e T<sub>4</sub>, respectivamente (Tabela 3, Gráficos 1 e 2)

**Tabela 3 – Nível sensitivo de bloqueio anestésico.** Os valores são apresentados como número de pacientes (percentagem).

Nível sensitivo de bloqueio anestésico	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	<i>p</i>
Após 5 minutos da injeção			0,108
T <sub>2</sub>	0 (0%)	0 (0%)	
T <sub>4</sub>	10 (33,3%)	6 (20%)	
T <sub>6</sub>	19 (63,3%)	20 (66,7%)	
T <sub>8</sub>	1 (3,3)	4 (13,3%)	
Após 10 minutos da injeção			0,193
T <sub>2</sub>	5 (16,6%)	4 (13,3%)	
T <sub>4</sub>	20 (63,3%)	15 (50%)	
T <sub>6</sub>	5 (16,6%)	11 (33,7%)	
T <sub>8</sub>	0 (0%)	0 (0%)	



**Gráfico 1 – Nível sensitivo de bloqueio anestésico, após 5 minutos da injeção subaracnóidea nos grupos G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>.**



**Gráfico 2 – Nível sensitivo de bloqueio anestésico, após 10 minutos da injeção subaracnóidea nos grupos G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>.**

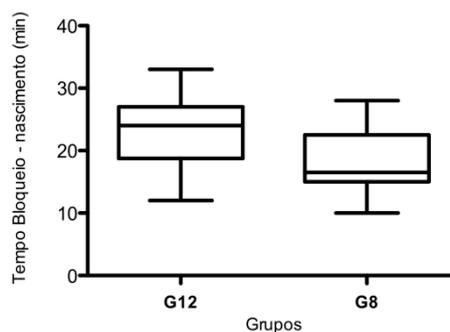
As médias para o tempo de bloqueio-nascimento foram de 23,3 minutos para G<sub>12</sub> e 18,6 minutos para G<sub>8</sub> (Tabela 4), com diferença significativa entre grupos

( $p=0,0009$ ). (Gráfico 3) O tempo de uterotomia-nascimento não apresentou diferença significativa entre os grupos ( $p=0,695$ ), registrando-se médias de 75,0 segundos para o grupo  $G_{12}$  e 73,9 segundos para o  $G_8$ . (Gráfico 4) A duração total do procedimento, medida pelo tempo de bloqueio-término da cirurgia, apresentou médias de 72,44 minutos e 67,33 minutos no  $G_{12}$  e  $G_8$ , respectivamente, sem diferença significativa entre os grupos ( $p=0,171$ ). (Tabela 4)

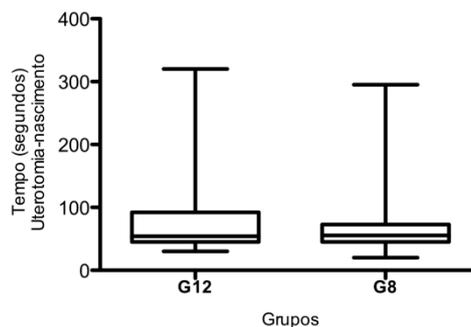
**Tabela 4 – Tempos anestésico-cirúrgicos.** Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão.

	$G_{12}$	$G_8$	$p$
Bloqueio-nascimento (minutos)	23,3 $\pm$ 5,6	18,6 $\pm$ 4,7	0,0009*
Uterotomia-nascimento (segundos)	75 $\pm$ 53,6	73,9 $\pm$ 60,8	0,695
Bloqueio-término da cirurgia (minutos)	72,44 $\pm$ 15,70	67,33 $\pm$ 12,74	0,171

\*Estatisticamente significativo:  $p < 0,05$



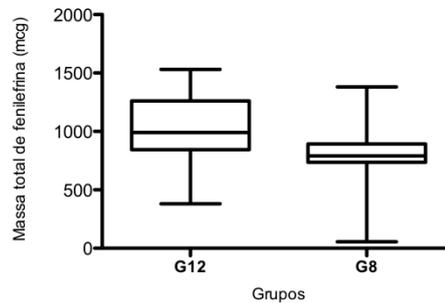
**Gráfico 3 – Tempo de bloqueio-nascimento (minutos) nos grupos  $G_{12}$  e  $G_8$ .** Os valores apresentados são valor máximo, valor mínimo, média e desvio-padrão.



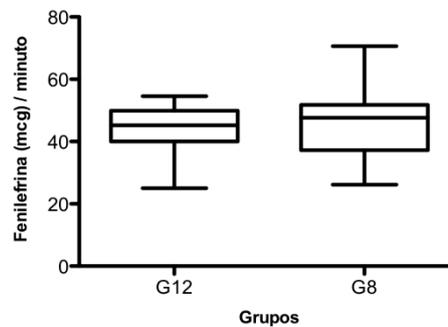
**Gráfico 4 – Tempo de uterotomia-nascimento (segundos) nos grupos  $G_{12}$  e  $G_8$ .** Os valores apresentados são valor máximo, valor mínimo, média e desvio-padrão.

A massa total de fenilefrina administrada apresentou diferença significativa ( $p=0,0023$ ) entre  $G_{12}$  (média de 1024,3 mcg) e  $G_8$  (média de 794,2 mcg). (Gráfico 5, Tabela 5) Comparando-se a relação entre massa total de fenilefrina administrada pelo

tempo de anestesia-nascimento (tempo de infusão de fenilefrina) não foram evidenciadas diferenças entre os grupos ( $p=0,9753$ ). (Gráfico 6, Tabela 5)



**Gráfico 5– Consumo total de fenilefrina (mcg) nos grupos G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>.** Os valores apresentados são valor máximo, valor mínimo, média e desvio-padrão.



**Gráfico 6– Relação entre a massa total de fenilefrina administrada pelo tempo de infusão do fármaco (tempo de bloqueio-nascimento) nos grupos G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>.** Os valores apresentados são valor máximo, valor mínimo, média e desvio-padrão.

**Tabela 5 – Consumo de vasopressores e variáveis hemodinâmicas.** Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão para o consumo de fenilefrina. Os outros dados (\*\*) são apresentados como n e (%).

	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	<i>p</i>
Massa total de fenilefrina administrada (mcg)	1024,3 $\pm$ 277,4	794,4 $\pm$ 281,1	0,0023*
Massa de fenilefrina/tempo de infusão (mcg/min)	44,06 $\pm$ 6,63	44,18 $\pm$ 13,97	0,957
Incidência de Hipotensão Arterial**	7 (23%)	2 (6,6%)	0,145
Incidência de Hipertensão Arterial**	11 (33,6%)	5 (16,7%)	0,144
Bradicardia**	4 (13,4%)	5 (16,7%)	0,735
Administração de atropina**	0 (0%)	0 (0%)	1

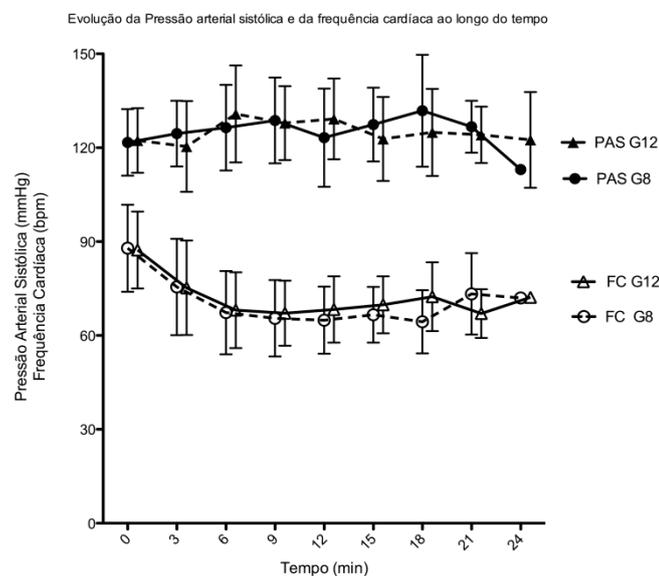
\*Estatisticamente significativo:  $p < 0,05$

Não houve diferença entre os grupos, com relação às incidências de hipotensão e hipertensão arterial. A incidência de bradicardia foi igual nos dois grupos e não houve necessidade de administração de atropina. (Tabela 5)

O maior e o menor valor de pressão arterial sistólica e de frequência cardíaca registrados não foram diferentes entre os grupos (Tabela 6). Não houve diferenças em relação às evoluções dos valores da pressão arterial e da frequência cardíaca entre os grupos. (Gráfico 7).

**Tabela 6 – Valores de pressão arterial e frequência cardíaca máxima e mínimas nos grupos G12 e G8.** Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão (máximo e mínimo).

	G <sub>12</sub>	G <sub>8</sub>	p
Pressão arterial sistólica Máxima (mmHg)	140,4 $\pm$ 10,8 (122-167)	137,2 $\pm$ 11,0 (115-155)	0,25
Pressão arterial sistólica Mínima (mmHg)	108,5 $\pm$ 12,0 (77-140)	112,7 $\pm$ 10,3 (91-134)	0,15
Frequência cardíaca Máxima (bpm)	90,1 $\pm$ 11,8 (66-115)	89,6 $\pm$ 13,1 (66-112)	0,88
Frequência cardíaca Mínima (bpm)	60,7 $\pm$ 7,9 (48-75)	60,8 $\pm$ 10,2 (46-89)	0,98



**Gráfico 7 – Evolução das médias da pressão arterial sistólica (mmHg) e da frequência cardíaca (bpm) ao longo do tempo (min) no G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>.** (PAS: Pressão arterial sistólica; FC: Frequência cardíaca).

Não houve diferenças na incidência de eventos adversos maternos entre os grupos. (Tabela 7) Apenas uma paciente (3,3%) do G<sub>12</sub> apresentou náuseas e uma paciente (3,3%) do G<sub>8</sub> apresentou dispnéia. Nenhuma paciente queixou-se de dor,

desconforto ou apresentou vômitos até o final da operação. Não foi necessária complementação anestésica nas pacientes estudadas.

**Tabela 7 - Eventos Maternos Adversos.** Os valores apresentados são os números de episódios (percentagem)

	<b>G<sub>12</sub></b>	<b>G<sub>8</sub></b>	<b>p</b>
Náuseas	1 (3,3%)	0 (0%)	1
Vômitos	0 (0%)	0 (0%)	1
Dor	0 (0%)	0 (0%)	1
Dispneia	0 (0%)	1 (3,3%)	1
Tremores	4 (13,3%)	6 (20%)	0,729

**Tabela 8 – Características dos recém-nascidos.** Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão.

	<b>G<sub>12</sub></b>	<b>G<sub>8</sub></b>	<b>p</b>
Peso (g)	3137,6 $\pm$ 352,9	3206,1 $\pm$ 405,2	0,488
APGAR 1min < 7	1 (3,3%) *	0 (0%) *	1
APGAR 5 min <7	0 (0%) *	0 (0%) *	1
Gasometria Artéria Umbilical:			
pH	7,33 $\pm$ 0,04	7,33 $\pm$ 0,04	0,839
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	45,8 $\pm$ 8,1	45,9 $\pm$ 6,9	0,925
Bicarbonato (mmol/L)	24 $\pm$ 4,5	23,8 $\pm$ 2,0	0,819
BE (mmol/L)	-1,2 $\pm$ 1,4	-1,3 $\pm$ 1,7	0,941
Lactato arterial (mmol/L)	1,8 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,5	0,781
Gasometria Veia Umbilical:			
pH	7,35 $\pm$ 0,04	7,35 $\pm$ 0,05	0,839
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	42,7 $\pm$ 6,1	42,7 $\pm$ 6,9	0,955
Bicarbonato (mmol/L)	23,6 $\pm$ 3,4	22,8 $\pm$ 1,9	0,275
BE (mmol/L)	-1,7 $\pm$ 1,3	-2,1 $\pm$ 1,7	0,412
Lactato venoso (mmol/L)	1,8 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,6	0,361
Acidose fetal (ph < 7,2)	0 (0%)*	0 (0%)*	1

\* Valores são apresentados como número de pacientes e percentagem.

Os dados dos recém-nascidos dos dois grupos foram homogêneos quanto ao peso e quanto às condições de nascimento avaliadas pelo índice de Apgar no primeiro

e quinto minutos, gasometria (pH, pCO<sub>2</sub>, bicarbonato, BE) e dosagem de lactato da artéria e veia umbilical. Apenas um recém-nascido do G<sub>12</sub> apresentou Apgar igual a 3 no primeiro minuto. Todos os outros apresentaram pontuação maior que 7 no Apgar do primeiro minuto. Aos 5 minutos, a pontuação deste índice foi maior que 7 em todos os recém-nascidos. (Tabela 8)

As médias de tempo entre a coleta de sangue da veia e artéria umbilical e a realização dos exames gasométricos e dosagens de lactato foram de 20,29 minutos e 19,71 minutos para G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>, respectivamente. Os maiores intervalos de tempo entre a coleta de sangue e a realização dos exames foram de 42 e 43 minutos para G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>, respectivamente.

## 5 DISCUSSÃO

O benefício hemodinâmico que acompanha a realização de raquianestesia com baixas massas de anestésico local pode associar-se a bloqueio anestésico com nível insuficiente e de curta duração. Torna-se necessária complementação analgésica por meio de administração de anestésicos em cateter peridural e até mesmo realização de anestesia geral, com todos os riscos já estabelecidos para o binômio materno-fetal.

Na prática clínica, a escolha da massa de anestésico local subaracnóidea administrada é realizada de maneira intuitiva pelos profissionais, de acordo com agilidade e experiência das equipes cirúrgicas, considerando a maior dispersão dos anestésicos em parturientes. Optou-se por administrar maior e menor massa de anestésico, 12 mg ou 8 mg de bupivacaína hiperbárica para aquelas equipes cirúrgicas previamente conhecidas com maior e menor tempo cirúrgico, respectivamente. A homogeneidade de características das amostras e dos grupos estudados diminuiu o viés decorrente da seleção não aleatória dos grupos.

A opção pela injeção subaracnóidea de 12 mg de bupivacaína hiperbárica justifica-se por ser dose tradicionalmente administrada em raquianestesia para cesariana na prática clínica. Já a dose de 8 mg, associada à opióides lipossolúveis, representa uma redução de 33,33% da massa total de bupivacaína administrada, e pode ser utilizada com segurança para realização de raquianestesia para cesariana. Esta dose de anestésico local está em conformidade com estudos de Dyer e Joubert (2004) que relatam segurança com redução da dose de bupivacaína hiperbárica até 8 mg em raquianestesia com punção única, desde que seja associado um fármaco opióide lipossolúvel à solução anestésica. Sem associação de opióides, os autores relatam que 10 mg de bupivacaína hiperbárica seria a dose mínima administrada em raquianestesia para cesariana. Ben-David et al. (2000) também justificam administração de 8 mg de bupivacaína hiperbárica por meio de estudo que evidenciou a segurança da utilização de massa anestésica de até 7,5 mg de bupivacaína hiperbárica para raquianestesia em punção única para cesariana, acrescidas de opióides lipossolúveis, sem necessidade de complementação analgésica. A dose de 8 mg está acima da massa mínima sugerida pelos autores. Roofthoof e Van De Velde (2008) também relatam que doses entre 5 mg e 7 mg de bupivacaína hiperbárica, associadas aos opióides, podem ser utilizadas somente por meio de um bloqueio

combinado, sendo obrigatória a presença do cateter peridural para complementação analgésica. A dose de 8 mg utilizada em nosso estudo encontra-se acima do limite mínimo preconizado pelos autores, podendo ser administrada com segurança em raquianestesia com punção única, sem necessidade de bloqueio combinado.

Apenas um estudo publicado por Bryson et al. (2007) evidenciou a segurança da utilização de doses de bupivacaína inferiores a 7 mg em raquianestesia para cesariana eletiva. Os autores compararam os resultados da administração de 12 mg de bupivacaína hiperbárica com 4,5 mg de bupivacaína isobárica, associadas a 50 mcg de fentanil e 200 mcg de morfina. Não houve diferenças entre os grupos em relação ao nível (C<sub>8</sub>) e qualidade do bloqueio anestésico, necessidade de complementação analgésica e incidência de eventos adversos maternos e consumo de vasopressores. Entretanto, trata-se de apenas um estudo publicado com esta formatação, sendo necessária a repetição destes dados para alterações de condutas na prática clínica.

A associação de opióides lipossolúveis ao anestésico local em raquianestesia para cesariana promove melhoria da qualidade do bloqueio anestésico, com eficaz redução do componente visceral da dor durante a cesariana (Balki e Carvalho, 2005). Doses subaracnóideas maiores que 5 mcg de sufentanil associam-se a uma melhoria na qualidade do bloqueio anestésico, mas aumenta significativamente a incidência de efeitos colaterais, como o prurido (Braga *et al.*, 2003; Balki e Carvalho, 2005). A associação de sufentanil em solução de raquianestesia reduz o período de latência do bloqueio anestésico, melhora a sua qualidade no período intra-operatório e proporciona analgesia no pós-operatório imediato com duração em torno de 6 horas (Gordon, 1997)

Foi associada morfina à solução anestésica de raquianestesia para proporcionar uma analgesia de maior duração no período pós-operatório imediato. Tratando-se de opióide hidrossolúvel, a morfina apresenta início de ação mais lento que os opióides lipossolúveis e maior duração de ação (Rathmell et al., 2005). Foi padronizada a dose de 100 mcg de morfina, porque os estudos relatam que doses maiores não adicionam benefícios e estão associadas à maior incidência de prurido (Palmer et al., 1999; Dahl et al., 1999; Sarvela et al., 2002). Palmer et al. (1999) relatam que não existe justificativa para utilização de doses acima de 100 mcg, evidenciando um efeito teto da morfina em 75 mcg. Doses acima de 100 mcg aumentaram sobremaneira a incidência de efeitos colaterais deste fármaco. Dahl et al. (1999), comparando 100 mcg e 200 mcg de morfina subaracnóidea, relatam que o aumento na dose de morfina aumenta significativamente a incidência de prurido, embora tenha prolongado a analgesia pós-

operatória por até 27 horas. Sarvela et al. (2002) também sugerem 100 mcg de morfina como dose ótima para raquianestesia para cesariana.

Uma das principais mudanças de conceitos relacionadas à administração de raquianestesia para cesariana está relacionada à prevenção da hipotensão arterial pós-raquianestesia, por meio da infusão profilática de fármacos alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos, objetivando mínimas reduções de pressão arterial. Ngan Kee et al. (2004) relatam redução da incidência de náuseas e vômitos maternos e um maior pH de vasos umbilicais, quando da administração profilática contínua de fenilefrina, visando à manutenção dos níveis pressóricos basais das pacientes. Optou-se, neste estudo, pela infusão profilática de fenilefrina para controle hemodinâmico, objetivando-se mínimas quedas de pressão arterial. Esta estratégia está associada com a melhoria dos resultados maternos e conceptuais.

Várias publicações na literatura médica demonstraram os benefícios da redução da massa de anestésico local em raquianestesia para cesariana, com diminuição das incidências de hipotensão arterial, náuseas e vômitos maternos, além do menor consumo de vasopressores (Ben-David et al., 2000; Bryson et al., 2007; Chen et al., 2006; Choi et al., 2006; Fan et al., 1994). Estes estudos adotaram, porém, estratégia terapêutica de administração de vasopressores, diante da redução maior ou igual a 30% da pressão arterial sistólica inicial ou diminuição da pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg, após a realização da raquianestesia (Fan, Susetio et al. 1994; Ben-David, Miller et al. 2000; Chen et al. 2006; Choi et al., 2006). Tal estratégia, entretanto, já não representa atualmente o “padrão ouro” de raquianestesia para cesariana.

Por outro lado, os estudos que utilizaram a estratégia profilática de fenilefrina para controle pressórico são escassos neste contexto de redução da massa de anestésico local, tendo em vista que o seu foco encontrava-se basicamente na perspectiva de comparação de modos diferentes de administração de fenilefrina. Assim, adotava-se uma dose fixa de anestésico local, variando o modo de administração deste vasopressor (Ngan Kee et al., 2005).

Na presente dissertação, os níveis sensitivos de bloqueio anestésico foram medidos após 5 e 10 minutos da injeção subaracnóidea e sugerem igual dispersão dos anestésicos nos dois grupos estudados. Após 10 minutos de bloqueio anestésico, o nível sensitivo atingiu T<sub>6</sub> nos dois grupos. A documentação deste nível mínimo de

bloqueio anestésico é relatada por Yentis (2006), que o considera seguro para autorização do início da cirurgia de cesariana.

Hocking e Wildsmith (2004) relatam diferença entre os níveis sensitivos de bloqueio anestésico e os níveis de bloqueio autonômico, particularmente do bloqueio das fibras do sistema nervoso simpático. O bloqueio simpático pode atingir até 4 dermatômos acima do nível sensitivo de bloqueio. O nível de bloqueio evidenciado após 10 minutos (T6 em ambos os grupos) de realização da raquianestesia causa um bloqueio de praticamente toda a cadeia simpática dos dois grupos. Embora a dispersão de anestésicos locais no espaço subaracnóideo possa estender-se por até 20 a 25 minutos, após a injeção subaracnóidea, conforme relatado por Hocking e Wildsmith, (2004). A dispersão adicional do anestésico, após 10 minutos, porém, não influenciou a incidência de hipotensão arterial e o consumo de vasopressores.

O consumo total de fenilefrina foi maior no G<sub>12</sub> que no G<sub>8</sub>. Tal diferença justifica-se pela escolha não aleatória dos grupos estudados, sendo que maior massa de anestésico local foi administrada para aquelas equipes cirúrgicas que apresentavam maior tempo cirúrgico. O grupo da massa de 12 mg de bupivacaína hiperbárica apresentou um maior intervalo de tempo entre a realização do bloqueio e a extração do concepto e, por conseguinte, maiores tempo de infusão e consumo total de fenilefrina.

A diferença, em relação ao consumo total de fenilefrina, não pode ser atribuída às diferenças de nível sensitivo de bloqueio anestésico, em virtude da homogeneidade dos níveis de bloqueio anestésico, que não apresentaram diferenças entre os grupos.

O maior consumo total de fenilefrina foi de 1024 mcg no G<sub>12</sub> e mostrou-se seguro para utilização em raquianestesia para cesariana. Tal dado está em conformidade com estudos de Ngan Kee et al. (2004) que evidenciaram a segurança da administração de massa total de fenilefrina de até 1500 mcg, sem efeitos adversos para a mãe e para o feto. A fenilefrina é atualmente um fármaco de primeira linha para prevenção da hipotensão arterial pós-raquianestesia, conforme relata (Ngan Kee, 2010).

A massa de anestésico local administrada não apresentou impacto para redução ou aumento do consumo de vasopressor por unidade de tempo. Ajustando-se o consumo total de fenilefrina pelo tempo de infusão do fármaco (mcg/min), não foram evidenciadas diferenças entre os grupos estudados, confirmando que o maior consumo total observado no G<sub>12</sub> foi decorrente do maior tempo de infusão. Tais dados estão em concordância com estudo publicado por Bryson et al. (2007), que não evidenciaram

diferença no consumo de vasopressores com a diminuição da massa de anestésico local. Entretanto, estes autores utilizaram a efedrina como vasopressor para tratamento de hipotensão arterial. Outros estudos, utilizando o vasopressor de modo terapêutico, evidenciaram que a redução da massa de anestésico local relaciona-se com redução concomitante do consumo de vasopressores (Ben-David et al., 2000; Choi et al., 2006; Fan et al., 1994; Vercauteren et al., 2000; Vercauteren et al., 1998).

Várias publicações fixam a dose de anestésico local e avaliam as diferentes doses e modos de administração de fenilefrina isoladamente ou em conjunto com outros fármacos vasopressores, analisando a segurança e os efeitos adversos de sua administração (Ngan Kee et al., 2004; Ngan Kee et al., 2005; Ngan Kee e Khaw, 2009; Thomas 1996). Recentemente, Langesaeter et al. (2008) observaram os efeitos da infusão profilática de fenilefrina em 80 pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana com 10 mg ou 7 mg de bupivacaína isobárica associadas a 4 mcg de sufentanil. A velocidade de infusão de fenilefrina foi inferior à velocidade de infusão desta dissertação. Os autores evidenciaram que as menores alterações hemodinâmicas estão associadas com administração de baixas doses de anestésico local, concomitante com infusão contínua de fenilefrina.

A incidência de hipotensão arterial encontrada com utilização do protocolo de administração profilática de fenilefrina está em concordância com os trabalhos de Ngan Kee et al. (2004), quando foi observada incidência de hipotensão arterial de 16%, definindo hipotensão como queda superior a 20% da pressão arterial sistólica basal, na vigência de 10 mg de bupivacaína subaracnóidea. Ressalta-se que as doses de bupivacaína utilizadas nesta seção e a incidência de hipotensão arterial evidenciada, a dose de 10 mg representa a média das doses do presente trabalho. A incidência de hipotensão também ficou entre os valores que registramos, ou seja, 23% e 7% para 12 mg e 8 mg, respectivamente, e 16% para 10 mg.

Observou-se pequena sobreposição dos intervalos de confiança entre os grupos, sugerindo que poderia não existir equivalência em relação à incidência de hipotensão. Entretanto, as diferenças não foram significativas ( $p = 0,145$ ). Embora tenhamos registrado uma baixa incidência de hipotensão arterial no G<sub>8</sub>, Ngan Kee et al. (2005) evidenciaram uma incidência ainda menor de hipotensão arterial, 1,2%. Tal diferença pode ser explicada pela infusão de grande volume de cristalóide (2000 ml de solução de Ringer Lactato), previamente à administração do bloqueio anestésico neste

artigo citado, em contrapartida com o volume máximo de 1000 ml de Ringer Lactato administrado até a extração fetal desta dissertação.

Os principais efeitos adversos causados pela infusão contínua de fenilefrina foram hipertensão arterial e bradicardia. Verificou-se incidência média de hipertensão arterial em ambos os grupos inferior aos resultados relatados por Ngan Kee et al. (2005), cuja incidência de hipertensão arterial atingiu 47%, sem causar repercussões maternas e neonatais negativas. O consumo total de fenilefrina neste estudo citado atingiu 1500 mcg em pacientes submetidas à raquianestesia com 10 mg de bupivacaína hiperbárica, em contrapartida com consumo máximo de 1024 mcg no grupo com maior massa de nosso estudo. A fenilefrina, atuando em receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, causa aumento da resistência vascular sistêmica e pode provocar hipertensão arterial. Langesaeter et al. (2008) também relatam uma redução na incidência de hipertensão arterial reativa à infusão de fenilefrina com a redução da velocidade de infusão do fármaco em raquianestesia realizadas com 10 mg e 7 mg de bupivacaína isobárica, associadas a 4 mcg de sufentanil.

Na literatura, a incidência de bradicardia com infusão de fenilefrina pode chegar a 25% (Mercier et al., 2007; Vercauteren et al., 2000), podendo necessitar de administração de atropina. A bradicardia pode resultar do aumento da resistência vascular periférica causado pela fenilefrina, que leva ao aumento de pós-carga do ventrículo esquerdo e redução da frequência cardíaca (Macarthur e Riley, 2007). O presente estudo evidenciou maior incidência de bradicardia no grupo de 8 mg (16,7%), sendo esta também inferior à evidenciada por Ngan Kee et al. (2005), que apresentaram 24,8% de bradicardia, diante da infusão de até 1400 mcg de fenilefrina. Os episódios de bradicardia não foram acompanhados de repercussões hemodinâmicas (hipotensão) e não necessitaram de administração de atropina, sendo tratados com a interrupção da infusão de vasopressor. Estes dados também estão em concordância com os autores citados (Vercauteren et al., 2000; Mercier et al., 2007; Ngan Kee et al., 2005). Outras arritmias cardíacas, como o bigeminismo ventricular relatadas por Lai e Jenkins (2007) não foram aqui observadas.

A incidência de eventos adversos maternos foi mínima; apenas 1/30 (3,3%) apresentou um episódio de náuseas no grupo de maior massa de anestésico local. Este episódio de náusea ocorreu concomitantemente com um episódio de hipotensão arterial, registrando-se redução da pressão arterial sistólica de 115 mmHg para 90 mmHg. A baixa incidência de náuseas registrada nos dois grupos foi menor que a

relatada por Ngan Kee et al. (2004), cuja incidência de náuseas/vômitos foi de 16%. A velocidade de infusão de fenilefrina equivaleu a 100 mcg/min e o consumo total deste fármaco foi de 1024 mcg, estando em concordância com os dados apresentados em nesta dissertação. A raquianestesia, no entanto, foi realizada com 10 mg de bupivacaína hiperbárica associada a 15 mcg de fentanil.

As baixas incidências de náuseas e vômitos evidenciadas neste trabalho decorrem da associação do controle pressórico estrito com a associação de opióides lipossolúveis à solução de raquianestesia. Balki e Carvalho (2005) relatam que cerca de 80% dos episódios intra-operatórios de náuseas e vômitos decorrem de hipotensão arterial. O rígido controle pressórico contribuiu para a redução desta incidência. Outras causas de náuseas e vômitos intra-operatórios são estímulos cirúrgicos como a manipulação e tração do peritônio e de órgãos intra-abdominais. A adição de analgésicos subaracnóideos à solução de anestésicos locais melhora a qualidade do bloqueio anestésico e reduz a incidência de náuseas e vômitos intra-operatórios (Balki e Carvalho, 2005).

Estratégias não-profiláticas de controle pressórico pós-raquianestesia apresentam maiores incidências de eventos adversos maternos como náuseas e vômitos, que podem acometer até 40% das pacientes (Ben-David et al., 2000; Fan et al., 1994; Macarthur e Riley, 2007; Ngan Kee et al., 2004).

Nenhuma das pacientes queixou-se de dor e/ou desconforto durante a realização do procedimento cirúrgico e necessitou de complementação anestésica, evidenciando a segurança na utilização da dose de 8 mg de bupivacaína hiperbárica em raquianestesia com punção única, associada a 5 mcg de sufentanil e 100 mcg de morfina, para cesarianas com duração média de 67 minutos. Estes dados estão em concordância com relatos de Roofthoof e Van De Velde (2008), que sugerem tempo de anestesia entre de 50 e 70 minutos para doses de 5 mg e 7 mg de bupivacaína hiperbárica. Estes autores recomendam, no entanto, a realização de um bloqueio combinado para tais doses.

Os resultados conceptuais não apresentaram diferença significativa diante da redução da massa de 12 mg para 8 mg. Apenas um recém-nascido no grupo de 12 mg apresentou pontuação 3 no índice de Apgar no primeiro minuto. O tempo de uterotomia-nascimento desta cesárea foi de 5 minutos e 33 segundos, o que resultou em maior período de isquemia, justificando a baixa pontuação inicial. O pH da artéria e

da veia umbilical deste conceito, contudo, foi superior a 7,20 e a pontuação de Apgar no quinto minutos foi de 9, sem evidências de sofrimento fetal.

As médias registradas de pH arterial e venoso umbilicais foram de 7,33 e 7,35 nos dois grupos estudados. Estes valores encontram-se em níveis mais elevados que outros resultados da literatura Ngan Kee et al. (2004) e confronta a metanálise publicada por Reynolds e Seed (2005) em que a raquianestesia para cesariana estaria associada à piora do estado ácido-base fetal, quando comparadas às anestésias peridural e geral. Os autores avaliaram 27 estudos e evidenciaram que as pacientes submetidas à raquianestesia apresentaram pH inferior ao pH das pacientes submetidas à anestesia geral e peridural, sendo tal diferença de 0,015. Reynolds e Seed (2005) incluíram trabalhos publicados desde a década de 60. A raquianestesia realizada nesta época apresentava conceitos e estratégias diferentes daquelas que hoje se apresentam e a administração de efedrina poderia ser a responsável por estes achados. A efedrina, ultrapassando a barreira placentária, aumentaria o metabolismo fetal e a liberação de catecolaminas (Cooper et al., 2002; Ngan Kee et al., 2000; Ngan Kee et al., 2008; Ramin et al., 1994). Ngan Kee et al. (2009) comprovaram a grande transferência placentária de efedrina comparada com a fenilefrina e as suas repercussões para o feto, com grande aumento na concentração de catecolaminas circulantes. Evidencia-se a segurança da utilização de fenilefrina em raquianestesia para cesariana eletiva, resultados confirmados por vários artigos clínicos e experimentais (Erkinaro et al., 2006; Lee et al., 2002; Magness e Rosenfeld, 1986; Reidy e Douglas, 2008). A utilização de fármacos alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos mostrou-se segura e eficaz para utilização, sendo que o pH da artéria e veia umbilicais foi de 7,33 e 7,35 nos grupos G<sub>12</sub> e G<sub>8</sub>, respectivamente. Este pH revela boas condições de nascimento, relacionadas com raquianestesia, assim como a segurança da administração de fenilefrina sobre o estado ácido-base fetal (Ngan Kee, 2010).

A colheita do sangue da veia e da artéria umbilical efetuou-se por meio da técnica de duplo pinçamento do cordão umbilical, em seringa previamente heparinizada e todas as amostras foram analisadas com menos de 60 minutos, após a colheita. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda análise das amostras em até 60 minutos após a coleta (ACGO, 2006). Valenzuela e Guijarro (2006) estudaram os efeitos do tempo de exame sobre os resultados da gasometria da artéria e veia do cordão umbilical. Os autores evidenciaram que após 60 minutos da colheita da amostra os valores de pH não se alteraram; entretanto, os valores de pCO<sub>2</sub> diminuíram

significativamente, enquanto os de  $pO_2$  aumentaram. A análise do sangue coletado deverá ser realizada em até 60 minutos. A coleta de sangue será realizada em seringa previamente heparinizada.

O estudo questiona, por fim, a eficácia da utilização da estratégia de redução da massa de anestésico local sobre os resultados maternos e conceptuais, em pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana eletiva, adotando-se um controle da pressão arterial estrito, com infusão de fenilefrina. A prevenção da hipotensão arterial com utilização de uma estratégia profilática de infusão de vasopressores minimiza os eventuais efeitos benéficos da redução da massa de anestésico local sobre os resultados maternos e conceptuais.

Esta dissertação, porém, não avaliou as diferenças entre os resultados maternos que poderiam ter sido observados após a extração fetal como o tempo de regressão do bloqueio motor, a utilização de fármacos uterotônicos e a analgesia pós-operatória; estes dados também estariam relacionados com a satisfação materna (Bryson et al., 2007; Carvalho et al., 2005). Por fim, utilizaram-se doses de bupivacaína hiperbárica de 12 e 8 mg. As possíveis diferenças existentes com utilização de massas de anestésicos locais inferiores ou superiores às descritas não foram contempladas neste estudo.

## 6 CONCLUSÕES

Conclui-se, que em pacientes submetidas à raquianestesia para cesariana eletiva com controle pressórico estrito com fenilefrina, a variação da massa de bupivacaína hiperbárica de 12 mg para 8 mg:

1. não se associa a diferenças na incidência de eventos adversos maternos;
2. não se associa a diferenças na qualidade do bloqueio anestésico, até o término da operação;
3. não se associa a diferenças nas condições de nascimento conceptuais.

## 7 REFERÊNCIAS

ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006 Nov;108(5):1319-22.

Alahuhta, S., Kangas-Saarela, T., Hollmen, A. I., Edstrom, H. H. Visceral pain during caesarean section under spinal and epidural anaesthesia with bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990 Feb;34(2):95-8.

Balki, M., Carvalho, J. C. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2005 Jul;14(3):230-41.

Bartussek, E., Fatehi, S., Motsch, J., Grau, T. [Survey on practice of regional anaesthesia in Germany, Austria, and Switzerland. Part 3: Methods in obstetric anaesthesia]. *Anaesthesist.* 2004 Oct;53(10):993-1000.

Ben-David, B., Miller, G., Gavriel, R., Gurevitch, A. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med.* 2000 May-Jun;25(3):235-9.

Bouchnak, M., Belhadj, N., Chaaoua, T., Azaiez, W., Hamdi, M., Maghrebi, H. [Spinal anaesthesia for Caesarean section: dose injection speed have an effect on the incidence of hypotension?]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006 Jan;25(1):17-9.

Braga Ade F, Braga FS, Poterio GM, Pereira RI, Reis E, Cremonesi E: Sufentanil added to hyperbaric bupivacaine for subarachnoid block in Caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 631-5

Bryson, G. L., Macneil, R., Jeyaraj, L. M., Rosaeg, O. P. Small dose spinal bupivacaine for Cesarean delivery does not reduce hypotension but accelerates motor recovery. *Can J Anaesth.* 2007 Jul;54(7):531-7.

Cardoso, M. P. R., M.C. Amaro, A.R. Vasopressores em anestesia regional durante raquianestesia para cesariana. *Atualização em Anestesiologia*. 2007;XII:203 - 210.

Carvalho, B., Cohen, S. E., Lipman, S. S., Fuller, A., Mathusamy, A. D., Macario, A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2005 Oct;101(4):1182-7.

Chamchad, D., Arkoosh, V. A., Horrow, J. C., Buxbaum, J. L., Izrailtyan, I., Nakhamchik, L., et al. Using heart rate variability to stratify risk of obstetric patients undergoing spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2004 Dec;99(6):1818-21, table of contents.

Chen, X. Z., Chen, H., Lou, A. F., Lu, C. C. Dose-response study of spinal hyperbaric ropivacaine for cesarean section. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006 Dec;7(12):992-7.

Choi, D. H., Ahn, H. J., Kim, J. A. Combined low-dose spinal-epidural anesthesia versus single-shot spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2006 Jan;15(1):13-7.

Cooper, D. W., Carpenter, M., Mowbray, P., Desira, W. R., Ryall, D. M., Kokri, M. S. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2002 Dec;97(6):1582-90.

Cooper, G. M., McClure, J. H. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from *Why Mothers Die 2000-2002, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom: Chapter 9: Anaesthesia*. *Br J Anaesth*. 2005 Apr;94(4):417-23.

Cooper, G. M., McClure, J. H. Anaesthesia chapter from *Saving mothers' lives; reviewing maternal deaths to make pregnancy safer*. *Br J Anaesth*. 2008 Jan;100(1):17-22.

Coppejans, H. C., Hendrickx, E., Goossens, J., Vercauteren, M. P. The sitting versus right lateral position during combined spinal-epidural anesthesia for cesarean

delivery: block characteristics and severity of hypotension. *Anesth Analg*. 2006 Jan;102(1):243-7.

Cyna, A. M., Andrew, M., Emmett, R. S., Middleton, P., Simmons, S. W. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD002251.

Dahl, J. B., Jeppesen, I. S., Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 1999 Dec;91(6):1919-27.

Dyer, R. A., Joubert, I. A. Low-dose spinal anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004 Aug;17(4):301-8.

Eneroth, E., Westgren, M., Ericsson, M., Lindblad, L. E., Storck, N. 24-hour ECG frequency-domain measures in preeclamptic and healthy pregnant women during and after pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 1999;18(1):1-9.

Erkinaro, T., Kavasmaa, T., Pakkila, M., Acharya, G., Makikallio, K., Alahuhta, S., et al. Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance. *Br J Anaesth*. 2006 Feb;96(2):231-7.

Fan, S. Z., Susetio, L., Wang, Y. P., Cheng, Y. J., Liu, C. C. Low dose of intrathecal hyperbaric bupivacaine combined with epidural lidocaine for cesarean section--a balance block technique. *Anesth Analg*. 1994 Mar;78(3):474-7.

Frolich, M. A., Caton, D. Baseline heart rate may predict hypotension after spinal anesthesia in prehydrated obstetrical patients. *Can J Anaesth*. 2002 Feb;49(2):185-9.

Gordon, K. L., Yamashita, A.M. Anestesia Subaracnoidea para Cesariana com Bupivacaina Hiperbarica a 0,5% Associada a Sufentanil e Fentanil. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 1997;47(3): 8.

Gulur, P., Nishimori, M., Ballantyne, J. C. Regional anaesthesia versus general anaesthesia, morbidity and mortality. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006 Jun;20(2):249-63.

Hallworth, S. P., Fernando, R., Columb, M. O., Stocks, G. M. The effect of posture and baricity on the spread of intrathecal bupivacaine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2005 Apr;100(4):1159-65.

Hanss, R., Bein, B., Francksen, H., Scherkl, W., Bauer, M., Doerges, V., et al. Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2006 Apr;104(4):635-43.

Hanss, R., Bein, B., Ledowski, T., Lehmkuhl, M., Ohnesorge, H., Scherkl, W., et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2005 Jun;102(6):1086-93.

Hanss, R., Ohnesorge, H., Kaufmann, M., Gaupp, R., Ledowski, T., Steinfath, M., et al. Changes in heart rate variability may reflect sympatholysis during spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Nov;51(10):1297-304.

Hawkins, J. L., Gibbs, C. P., Orleans, M., Martin-Salvaj, G., Beaty, B. Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992. *Anesthesiology.* 1997 Jul;87(1):135-43.

Hawkins, J. L., Koonin, L. M., Palmer, S. K., Gibbs, C. P. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology.* 1997 Feb;86(2):277-84.

Hocking, G., Wildsmith, J. A. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth.* 2004 Oct;93(4):568-78.

Jenkins, J. G. Some immediate serious complications of obstetric epidural analgesia and anaesthesia: a prospective study of 145,550 epidurals. *Int J Obstet Anesth.* 2005 Jan;14(1):37-42.

Jenkins, J. G., Khan, M. M. Anaesthesia for Caesarean section: a survey in a UK region from 1992 to 2002. *Anaesthesia*. 2003 Nov;58(11):1114-8.

Kaya, S., Karaman, H., Erdogan, H., Akyilmaz, A., Turhanoglu, S. Combined use of low-dose bupivacaine, colloid preload and wrapping of the legs for preventing hypotension in spinal anaesthesia for caesarean section. *J Int Med Res*. 2007 Sep-Oct;35(5):615-25.

Khaw K. S, N. K. W., Lee SWY. Hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: implications, detection, prevention and treatment. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2006;17(2).

Kinsella, S. M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. *Anaesthesia*. 2008 Aug;63(8):822-32.

Lai, F. M., Jenkins, J. G. Ventricular bigeminy during phenylephrine infusion used to maintain normotension during caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2007 Jul;16(3):288-90.

Landau, R., Chassard, D. [Initial training in obstetric anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006 Jun;25(6):589-92.

Langesaeter, E., Rosseland, L. A., Stubhaug, A. Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology*. 2008 Nov;109(5):856-63.

Lee, A., Ngan Kee, W. D., Gin, T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2002 Apr;94(4):920-6.

Lee, A., Ngan Kee, W. D., Gin, T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2004 Feb;98(2):483-90.

Lewinsky, R. M., Riskin-Mashiah, S. Autonomic imbalance in preeclampsia: evidence for increased sympathetic tone in response to the supine-pressor test. *Obstet Gynecol.* 1998 Jun;91(6):935-9.

Macarthur, A., Riley, E. T. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin.* 2007 Winter;45(1):115-32.

Magalhães E, G. C., Ladeira LA, et al Efedrina versus fenilefrina: Prevenção de hipotensão arterial durante anestesia raquídea para cesariana e efeitos sobre o feto. . *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2009;59:10.

Magness, R. R., Rosenfeld, C. R. Systemic and uterine responses to alpha-adrenergic stimulation in pregnant and nonpregnant ewes. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Oct;155(4):897-904.

Marx, G. F. Aortic caval compression; incidence and prevention. *Bull N Y Acad Med.* 1974;50:443.

McNaught, A. F., Stocks, G. M. Epidural volume extension and low-dose sequential combined spinal-epidural blockade: two ways to reduce spinal dose requirement for caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2007 Oct;16(4):346-53.

Mercier, F. J., Bonnet, M. P., De la Dorie, A., Moufouki, M., Banu, F., Hanaf, A., et al. [Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007 Jul-Aug;26(7-8):688-93.

Moen, V., Dahlgren, N., Irestedt, L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology.* 2004 Oct;101(4):950-9.

Moen, V., Irestedt, L. Neurological complications following central neuraxial blockades in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Jun;21(3):275-80.

Mueller, M. D., Bruhwiler, H., Schupfer, G. K., Luscher, K. P. Higher rate of fetal acidemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1997 Jul;90(1):131-4.

Ng, K., Parsons, J., Cyna, A. M., Middleton, P. Spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD003765.

Ngan Kee, W. D. Prevention of maternal hypotension after regional anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Jun;23(3):304-9.

Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S. Vasopressors in obstetrics: what should we be using? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006 Jun;19(3):238-43.

Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S. Low-dose spinal anesthesia with low-dose phenylephrine infusions for cesarean delivery: better but not necessarily best. *Anesthesiology.* 2009 Jul;111(1):210-1; author reply 213-6.

Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S., Lee, B. B., Lau, T. K., Gin, T. A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2000 Jun;90(6):1390-5.

Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S., Ng, F. F. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2004 Apr;92(4):469-74.

Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S., Ng, F. F. Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology.* 2005 Oct;103(4):744-50.

Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S., Ng, F. F., Lee, B. B. Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2004 Mar;98(3):815-21.

Ngan Kee, W. D., Khaw, K. S., Tan, P. E., Ng, F. F., Karmakar, M. K. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2009 Sep;111(3):506-12.

Ngan Kee, W. D., Lee, A., Khaw, K. S., Ng, F. F., Karmakar, M. K., Gin, T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg*. 2008 Oct;107(4):1295-302.

Palmer, C. M., Emerson, S., Volgoropolous, D., Alves, D. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*. 1999 Feb;90(2):437-44.

Ramin, S. M., Ramin, K. D., Cox, K., Magness, R. R., Shearer, V. E., Gant, N. F. Comparison of prophylactic angiotensin II versus ephedrine infusion for prevention of maternal hypotension during spinal anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):734-9.

Rathmell, J. P., Lair, T. R., Nauman, B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5 Suppl):S30-43.

Reidy, J., Douglas, J. Vasopressors in obstetrics. *Anesthesiol Clin*. 2008 Mar;26(1):75-88, vi-vii.

Reynolds, F., Seed, P. T. Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2005 Jul;60(7):636-53.

Riley, E. T. Editorial I: Spinal anaesthesia for Caesarean delivery: keep the pressure up and don't spare the vasoconstrictors. *Br J Anaesth*. 2004 Apr;92(4):459-61.

Roberts, S. W., Leveno, K. J., Sidawi, J. E., Lucas, M. J., Kelly, M. A. Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1995 Jan;85(1):79-83.

Roofthoof, E., Van de Velde, M. Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section to prevent spinal-induced hypotension. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Jun;21(3):259-62.

Rout, C. C., Rocke, D. A. Prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean section. *Int Anesthesiol Clin.* 1994 Spring;32(2):117-35.

Ruppen, W., Derry, S., McQuay, H., Moore, R. A. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology.* 2006 Aug;105(2):394-9.

Saravanan, S., Kocarev, M., Wilson, R. C., Watkins, E., Columb, M. O., Lyons, G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2006 Jan;96(1):95-9.

Sarvela, J., Halonen, P., Soikkeli, A., Korttila, K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002 Aug;95(2):436-40.

Scott, D. B., Tunstall, M. E. Serious complications associated with epidural/spinal blockade in obstetrics: a two-year prospective study. *Int J Obstet Anesth.* 1995 Jul;4(3):133-9.

Searle, R. D., Lyons, G. Vanishing experience in training for obstetric general anaesthesia: an observational study. *Int J Obstet Anesth.* 2008 Jul;17(3):233-7.

Singh, S. I., Morley-Forster, P. K., Shamsah, M., Butler, R. Influence of injection rate of hyperbaric bupivacaine on spinal block in parturients: a randomized trial. *Can J Anaesth.* 2007 Apr;54(4):290-5.

Skillman, C. A., Plessinger, M. A., Woods, J. R., Clark, K. E. Effect of graded reductions in uteroplacental blood flow on the fetal lamb. *Am J Physiol.* 1985 Dec;249(6 Pt 2):H1098-105.

Stamer, U. M., Messerschmidt, A., Wulf, H. Anaesthesia for caesarean section--a German survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 Jul;42(6):678-84.

Tanaka, M., Balki, M., Parkes, R. K., Carvalho, J. C. ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2009 Apr;18(2):125-30.

Teoh, W. H., Thomas, E., Tan, H. M. Ultra-low dose combined spinal-epidural anesthesia with intrathecal bupivacaine 3.75 mg for cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth.* 2006 Oct;15(4):273-8.

Tisdale, J. E., Patel, R. V., Webb, C. R., Borzak, S., Zarowitz, B. J. Proarrhythmic effects of intravenous vasopressors. *Ann Pharmacother.* 1995 Mar;29(3):269-81.

Ueland, K., Novy, M.J., Peterson, E.N. Maternal Cardiovascular dynamics, IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;104:856.

Valenzuela, P., Guijarro, R. The effects of time on pH and gas values in the blood contained in the umbilical cord. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1307-9.

Vallejo, M. C., Ramanathan, S. Should alpha-agonists be used as first line management of spinal hypotension? *Int J Obstet Anesth.* 2003 Oct;12(4):243-5.

Van de Velde, M. Anaesthesia for caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001 Jun;14(3):307-10.

Van De Velde, M. Spinal anesthesia in the obstetric patient: prevention and treatment of hypotension. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2006;57(4):383-6.

Vercauteren, M. P., Coppejans, H. C., Hoffmann, V. H., Mertens, E., Adriaensen, H. A. Prevention of hypotension by a single 5-mg dose of ephedrine during small-dose spinal anesthesia in prehydrated cesarean delivery patients. *Anesth Analg.* 2000 Feb;90(2):324-7.

Vercauteren, M. P., Coppejans, H. C., Hoffmann, V. L., Saldien, V., Adriaensen, H. A. Small-dose hyperbaric versus plain bupivacaine during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg.* 1998 May;86(5):989-93.

Wee, M. Y., Brown, H., Reynolds, F. The National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean sections: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth.* 2005 Apr;14(2):147-58.

Wong, C. A. Introducing focused reviews in obstetric anesthesiology: a new series. *Anesth Analg.* 2008 Sep;107(3):746-7.

Yamashita, A. M. B., C.O. Fisiologia da gestante e enfermidades associadas à gestação. *Anestesiologia Princípios e técnicas.* 2004:299 - 313.

Yentis, S. M. Height of confusion: assessing regional blocks before caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2006 Jan;15(1):2-6.

## 8.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 – Título do projeto: Efeitos da redução da massa de anestésico local sobre as condições materno-fetais em pacientes submetidas à raqui-anestesia para cesariana, mantendo-se rigoroso controle pressórico com infusão contínua de fenilefrina.

2 – O estudo abordará a diferença dos resultados materno-fetais quando da utilização de duas doses diferentes de anestésicos habitualmente utilizados na prática clínica para a anestesia para cesariana. Serão estudadas 100 pacientes, com gestação acima de 37 semanas, sem ou com doenças leves associadas, Estas divididas em dois grupos, com 50 pacientes cada: o primeiro grupo receberá 8 mg de anestésico, enquanto o segundo receberá 12 mg. As doses citadas são amplamente aceitas e seguras pela literatura médica para a realização de cesariana. Os eventos como pressão arterial, frequência cardíaca materna e sintomas apresentados pela mãe durante o ato cirúrgico serão registrados pelo investigador. As condições do recém-nascido também serão registradas. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo verificar as possíveis diferenças de resultados da mãe e do recém-nascido, mantendo-se rigoroso controle da pressão arterial da paciente, independentemente da dose de anestésico utilizada.

3 – Não existem riscos para os participantes do estudo, tendo em vista que a rotina da anestesia realizada está amplamente segura e descrita na literatura médica e na rotina das anestésias para cesariana no Hospital Mater Dei.

4 – O único procedimento a ser realizado fora da rotina habitual da anestesia para cesariana consiste na coleta de 2 ml de sangue da veia e da artéria umbilical do recém-nascido após o corte do cordão umbilical. Trata-se de um procedimento indolor e de rápida execução. As amostras serão encaminhadas ao laboratório do Hospital Mater Dei para a realização dos seguintes exames: gasometria e dosagem de lactato.

5 – Não há benefício direto para a participante do estudo, pois somente após a análise do resultado do estudo poderemos concluir se a redução/ou aumento da dose de anestésico produz uma melhoria de resultados para mãe e/ou recém-nascido.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. Vinicius Pereira de Souza** que pode ser encontrado no Hospital Mater Dei, situado na Rua Gonçalves Dias, nº 2700, Bairro Santo Agostinho, BH/MG, Telefone 9801-9135 e e-mail: [vinicius.ps@terra.com.br](mailto:vinicius.ps@terra.com.br). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – localizado no endereço supracitado.

7 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

8 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 - Despesas: Não existem custos e despesas financeiras para as pacientes participantes deste Estudo, nem tão pouco para a Instituição em que ele será realizado (Hospital Mater Dei) e nem para os planos de Saúde (Convênios). O Estudo será realizado com recursos do Investigador Principal da pesquisa: Dr. Vinicius Pereira de Souza, sendo que os custos da Pesquisa, incluindo exames laboratoriais, são de inteira responsabilidade deste Investigador.

11 – Compensações: não há compensação financeira relacionada à sua participação. .

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa, comprometendo-se a tornar público os resultados encontrados.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li, ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Efeitos da redução da massa de anestésico local sobre as condições materno-fetais em pacientes submetidas à raqui-anestesia para cesariana, mantendo-se rigoroso controle pressórico com infusão contínua de fenilefrina.”

Eu discuti com o Dr. *Vinicius Pereira de Souza*, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( Somente para o responsável pelo projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Dr. Vinicius Pereira de Souza  
CRM – MG: 29329  
Anestesiologista



### 8.3 Dados coletados

#### 8.3.1 Características das pacientes

**Quadro 1 - Idade, peso, altura, pressão arterial sistólica basal e frequência cardíaca basal**

Caso	Grupo	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (cm)	PAS* basal (mmHg)	Fc** (bpm)
1	G <sub>12</sub>	18	62	165	129	86
2	G <sub>12</sub>	19	77	164	120	97
3	G <sub>12</sub>	23	66	162	110	76
4	G <sub>12</sub>	24	91	175	139	81
5	G <sub>12</sub>	25	60	165	122	78
6	G <sub>12</sub>	26	95	167	124	92
7	G <sub>12</sub>	26	69	164	115	70
8	G <sub>12</sub>	26	69	154	120	78
9	G <sub>12</sub>	27	70	165	100	64
10	G <sub>12</sub>	28	64	160	132	94
11	G <sub>12</sub>	29	76	173	134	98
12	G <sub>12</sub>	30	78	167	113	97
13	G <sub>12</sub>	30	86	167	105	108
14	G <sub>12</sub>	30	73	163	130	106
15	G <sub>12</sub>	31	80	172	132	100
16	G <sub>12</sub>	32	70	163	128	80
17	G <sub>12</sub>	33	63	156	115	76
18	G <sub>12</sub>	33	64	160	141	91
19	G <sub>12</sub>	34	79	158	126	77
20	G <sub>12</sub>	35	82	171	126	66
21	G <sub>12</sub>	35	87	165	122	88
22	G <sub>12</sub>	35	61	167	111	74
23	G <sub>12</sub>	36	75	166	118	102
24	G <sub>12</sub>	36	70	156	105	97
25	G <sub>12</sub>	37	83	171	120	76

continua...

<b>Caso</b>	<b>Grupo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>PAS* basal (mmHg)</b>	<b>Fc** (bpm)</b>
26	G <sub>12</sub>	37	69	163	134	106
27	G <sub>12</sub>	37	90	176	125	91
28	G <sub>12</sub>	37	62	165	120	97
29	G <sub>12</sub>	40	69	162	124	94
30	G <sub>12</sub>	43	60	152	118	80
31	G <sub>8</sub>	23	91	165	115	98
32	G <sub>8</sub>	23	72	170	120	86
33	G <sub>8</sub>	24	104	165	110	97
34	G <sub>8</sub>	24	67	171	127	103
35	G <sub>8</sub>	25	82	168	110	99
36	G <sub>8</sub>	26	92	159	134	99
37	G <sub>8</sub>	26	54	157	128	90
38	G <sub>8</sub>	27	60	158	115	60
39	G <sub>8</sub>	27	62	160	112	72
40	G <sub>8</sub>	27	70	165	142	115
41	G <sub>8</sub>	28	67	162	128	100
42	G <sub>8</sub>	28	70	164	117	75
43	G <sub>8</sub>	28	64	156	140	100
44	G <sub>8</sub>	29	83	163	121	68
45	G <sub>8</sub>	29	77	153	129	105
46	G <sub>8</sub>	30	74	170	134	85
47	G <sub>8</sub>	30	79	167	124	76
48	G <sub>8</sub>	32	87	167	116	101
49	G <sub>8</sub>	33	74	154	139	81
50	G <sub>8</sub>	33	56	158	134	88
51	G <sub>8</sub>	35	75	161	109	77
52	G <sub>8</sub>	35	95	166	120	77
53	G <sub>8</sub>	37	63	170	136	90
54	G <sub>8</sub>	37	75	168	121	63
55	G <sub>8</sub>	38	80	160	105	88

<b>Caso</b>	<b>Grupo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>PAS* basal (mmHg)</b>	<b>Fc** (bpm)</b>
56	G <sub>8</sub>	38	72	163	115	98
57	G <sub>8</sub>	38	80	165	116	80
58	G <sub>8</sub>	39	67	155	115	70
59	G <sub>8</sub>	42	73	168	114	90
60	G <sub>8</sub>	43	80	161	106	105

\*PAS: Pressão arterial sistólica

\*\*Fc: Frequência cardíaca

### 8.3.2 Tempos cirúrgicos e consumo de fenilefrina

**Quadro 2 - Tempos bloqueio-nascimento, uterotomia-nascimento e consumo total de fenilefrina**

<b>Caso</b>	<b>Grupo</b>	<b>Tempo de bloqueio-nascimento (minutos)</b>	<b>Tempo uterotomia-nascimento (segundos)</b>	<b>Consumo total de fenilefrina (mcg)</b>
1	G <sub>12</sub>	28	45	975
2	G <sub>12</sub>	17	47	860
3	G <sub>12</sub>	20	91	1005
4	G <sub>12</sub>	26	320	940
5	G <sub>12</sub>	23	52	1015
6	G <sub>12</sub>	19	90	960
7	G <sub>12</sub>	15	90	600
8	G <sub>12</sub>	23	52	1010
9	G <sub>12</sub>	16	60	795
10	G <sub>12</sub>	31	70	1530
11	G <sub>12</sub>	24	110	1250
12	G <sub>12</sub>	20	30	940
13	G <sub>12</sub>	30	53	1240
14	G <sub>12</sub>	26	125	1305
15	G <sub>12</sub>	12	40	380
16	G <sub>12</sub>	24	51	1130
17	G <sub>12</sub>	25	60	1065
18	G <sub>12</sub>	27	50	1345
19	G <sub>12</sub>	18	33	720
20	G <sub>12</sub>	33	95	1500
21	G <sub>12</sub>	25	40	935
22	G <sub>12</sub>	33	101	1480
23	G <sub>12</sub>	27	53	1310
24	G <sub>12</sub>	21	115	880

continua...

<b>Caso</b>	<b>Grupo</b>	<b>Tempo de bloqueio-nascimento (minutos)</b>	<b>Tempo uterotomia-nascimento (segundos)</b>	<b>Consumo total de fenilefrina (mcg)</b>
25	G <sub>12</sub>	27	55	965
26	G <sub>12</sub>	25	45	1290
27	G <sub>12</sub>	23	45	1120
28	G <sub>12</sub>	16	80	760
29	G <sub>12</sub>	15	43	675
30	G <sub>12</sub>	30	110	750
31	G <sub>8</sub>	16	72	835
32	G <sub>8</sub>	10	56	510
33	G <sub>8</sub>	28	105	1005
34	G <sub>8</sub>	17	75	600
35	G <sub>8</sub>	24	30	1010
36	G <sub>8</sub>	28	105	1350
37	G <sub>8</sub>	15	45	775
38	G <sub>8</sub>	25	100	1195
39	G <sub>8</sub>	16	40	900
40	G <sub>8</sub>	21	59	55
41	G <sub>8</sub>	17	50	640
42	G <sub>8</sub>	16	20	880
43	G <sub>8</sub>	15	53	860
44	G <sub>8</sub>	15	55	800
45	G <sub>8</sub>	18	45	775
46	G <sub>8</sub>	14	60	750
47	G <sub>8</sub>	15	255	1060
48	G <sub>8</sub>	16	60	740
49	G <sub>8</sub>	25	60	800
50	G <sub>8</sub>	17	146	565
51	G <sub>8</sub>	28	55	1380
52	G <sub>8</sub>	15	50	720

<b>Caso</b>	<b>Grupo</b>	<b>Tempo de bloqueio-nascimento (minutos)</b>	<b>Tempo uterotomia-nascimento (segundos)</b>	<b>Consumo total de fenilefrina (mcg)</b>
53	G <sub>8</sub>	16	50	720
54	G <sub>8</sub>	15	60	760
55	G <sub>8</sub>	20	30	840
56	G <sub>8</sub>	18	65	890
57	G <sub>8</sub>	22	45	780
58	G <sub>8</sub>	16	25	805
59	G <sub>8</sub>	16	50	760
60	G <sub>8</sub>	24	295	750

### 8.3.3 Dados dos recém-nascidos

**Quadro 3 - Peso, gasometria e dosagem de lactato em veia umbilical**

Caso	Grupo	Peso RN* (Kg)	Gasometria da veia umbilical				
			pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB** (mmol/L)	Bicarbonato (mmol/L)	Lactato (mmol/L)
1	G <sub>12</sub>	3490	7,31	38,4	-0,9	24,4	1,2
2	G <sub>12</sub>	3250	7,28	44,8	-3	24	1,8
3	G <sub>12</sub>	3120	7,37	49,1	-3,2	21,2	1,9
4	G <sub>12</sub>	3885	7,31	53	-2	24	1,5
5	G <sub>12</sub>	3465	7,25	36	-2,8	21,8	1,9
6	G <sub>12</sub>	2835	7,36	47,2	0,9	25,7	1,6
7	G <sub>12</sub>	3250	7,37	40,6	-1,2	23,2	1,5
8	G <sub>12</sub>	3480	7,35	36,9	-0,7	24,1	1,5
9	G <sub>12</sub>	2730	7,35	42,8	-3	22	1,5
10	G <sub>12</sub>	2760	7,36	29,8	-1	23,6	1,6
11	G <sub>12</sub>	3665	7,36	39,6	0,4	25,1	1,4
12	G <sub>12</sub>	2540	7,36	45,1	-1	23,7	1,7
13	G <sub>12</sub>	3055	7,4	44,8	-1,7	22,3	1,4
14	G <sub>12</sub>	3190	7,35	45,9	-3,1	21,5	1,8
15	G <sub>12</sub>	2860	7,34	38,2	0	25	1,6
16	G <sub>12</sub>	3133	7,42	36,9	-5,3	18,3	2,2
17	G <sub>12</sub>	2535	7,31	42,5	-1,2	24,2	3,1
18	G <sub>12</sub>	3040	7,38	42,4	-0,1	24,3	2,2
19	G <sub>12</sub>	3335	7,37	38,4	-1,8	39,6	1,8
20	G <sub>12</sub>	3470	7,39	41,5	-1,2	23	1,5
21	G <sub>12</sub>	3000	7,24	46,4	-0,5	25,9	2,6
22	G <sub>12</sub>	3160	7,34	49,4	-0,9	24	2
23	G <sub>12</sub>	3600	7,4	39,9	-0,8	23,4	1,5
24	G <sub>12</sub>	2875	7,37	40,4	-1,4	23	1,5
25	G <sub>12</sub>	3360	7,39	61,3	-1,8	22,3	1,5

continua...

Caso	Grupo	Peso RN* (Kg)	Gasometria da veia umbilical				
			pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB** (mmol/L)	Bicarbonato (mmol/L)	Lactato (mmol/L)
26	G <sub>12</sub>	2995	7,38	37,8	-2,4	21,9	1,7
27	G <sub>12</sub>	3460	7,3	37,7	-3,3	22,1	2,1
28	G <sub>12</sub>	3200	7,36	39,8	-2,1	22,4	1,7
29	G <sub>12</sub>	2980	7,32	43	-3,1	22,7	1,9
30	G <sub>12</sub>	2410	7,35	50	-4,2	20,3	1,8
31	G <sub>8</sub>	3560	7,39	35,4	-1,9	22,3	1,5
32	G <sub>8</sub>	3415	7,35	45	-1	23,8	1,6
33	G <sub>8</sub>	3575	7,36	39	-2,3	22,3	1,6
34	G <sub>8</sub>	3345	7,27	40,1	-3,1	22,7	1,8
35	G <sub>8</sub>	3045	7,4	41,2	-4,2	19,7	1,6
36	G <sub>8</sub>	2645	7,39	43	-1,7	22,5	1,7
37	G <sub>8</sub>	3345	7,39	41,2	0,2	24,5	1,6
38	G <sub>8</sub>	2900	7,41	50,2	-1,6	22,3	1,7
39	G <sub>8</sub>	3290	7,27	37,9	-0,6	25,3	3
40	G <sub>8</sub>	3275	7,34	45,5	-1,4	23,5	2,9
41	G <sub>8</sub>	2535	7,37	37,4	-0,7	23,7	1,8
42	G <sub>8</sub>	3170	7,39	43,9	-5	19,1	3,1
43	G <sub>8</sub>	3635	7,26	37,9	-2,1	23,9	2,4
44	G <sub>8</sub>	2735	7,27	54	0,3	26,3	1,9
45	G <sub>8</sub>	2835	7,39	55,8	-1,7	22,5	1,6
46	G <sub>8</sub>	3480	7,34	37,9	-2,1	22,7	1,5
47	G <sub>8</sub>	4355	7,31	58,8	-5,1	20	3,9
48	G <sub>8</sub>	3075	7,39	42,2	-3,7	20,3	1,8
49	G <sub>8</sub>	2875	7,37	54,3	-0,61	23,9	1,7
50	G <sub>8</sub>	3745	7,36	46,2	-3	21,5	1,3
51	G <sub>8</sub>	3155	7,3	39,6	-3,6	21,7	2,6
52	G <sub>8</sub>	2840	7,41	41	0,5	24,6	1,3

Caso	Grupo	Peso RN* (Kg)	Gasometria da veia umbilical				
			pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB** (mmol/L)	Bicarbonato (mmol/L)	Lactato (mmol/L)
53	G <sub>8</sub>	2867	7,34	34	-2	22,9	1,4
54	G <sub>8</sub>	3670	7,37	37,9	-0,2	24,3	1,3
55	G <sub>8</sub>	3730	7,36	41,9	0,1	24,9	1,7
56	G <sub>8</sub>	3245	7,35	52	-3,6	21,1	1,5
57	G <sub>8</sub>	3210	7,31	44,1	-6,5	18,6	1,5
58	G <sub>8</sub>	2715	7,34	32	-0,2	24,7	2,1
59	G <sub>8</sub>	2790	7,28	40,9	-1,1	24,7	1,7
60	G <sub>8</sub>	3125	7,29	32,1	-2	24,4	1,2

\*RN: Recém-nascido

\*\*EB: Excesso de base

**Quadro 4 - Gasometria e dosagem de lactato em artéria umbilical**

Caso	Grupo	Gasometria da artéria umbilical				
		pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB* (mmol/L)	Bicarbonato (mmol/L)	Lactato (mmol/L)
1	G <sub>12</sub>	7,28	39	0,6	26,5	1,4
2	G <sub>12</sub>	7,27	46,2	-3	24	1,9
3	G <sub>12</sub>	7,37	56,8	-3	21,4	1,8
4	G <sub>12</sub>	7,29	54	-3	23	1,5
5	G <sub>12</sub>	7,3	44,2	-1,6	29,9	2,2
6	G <sub>12</sub>	7,36	47,1	0,8	25,5	1,6
7	G <sub>12</sub>	7,37	42	-1,1	23,3	1,6
8	G <sub>12</sub>	7,29	42,3	-0,7	26,4	1,6
9	G <sub>12</sub>	7,35	56,2	-2	23	1,7
10	G <sub>12</sub>	7,31	28,5	-0,1	25,2	1,8
11	G <sub>12</sub>	7,36	40,8	0,7	25,5	1,4
12	G <sub>12</sub>	7,36	44,7	-0,9	23,7	1,6
13	G <sub>12</sub>	7,35	55,8	-0,6	24,1	1,6
14	G <sub>12</sub>	7,36	48,2	-3,3	21,2	1,7
15	G <sub>12</sub>	7,34	39,2	0	25	1,7
16	G <sub>12</sub>	7,41	46,8	-4,9	18,8	2,3
17	G <sub>12</sub>	7,27	50,6	-0,4	25,6	3,7
18	G <sub>12</sub>	7,38	42,2	-0,2	24,2	2
19	G <sub>12</sub>	7,37	39	-1,3	40,8	1,9
20	G <sub>12</sub>	7,39	41,1	-0,9	23,3	1,7
21	G <sub>12</sub>	7,21	45,4	-0,1	26,9	2,4
22	G <sub>12</sub>	7,34	57,8	-0,9	24	1,9
23	G <sub>12</sub>	7,39	49,5	-0,5	23,6	1,6
24	G <sub>12</sub>	7,36	40,7	-1,1	23,5	1,6
25	G <sub>12</sub>	7,34	69,3	-0,1	21,8	1,6
26	G <sub>12</sub>	7,38	38,1	-2,2	22,1	1,5
27	G <sub>12</sub>	7,3	37,5	-2,2	23,2	2,0

continua...

Caso	Grupo	Gasometria da artéria umbilical				
		pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB* (mmol/L)	Bicarbonato (mmol/L)	Lactato (mmol/L)
28	G <sub>12</sub>	7,37	38,8	-2,1	22,1	1,6
29	G <sub>12</sub>	7,27	43	-0,5	10,4	2,1
30	G <sub>12</sub>	7,33	48	-3,2	21,8	2,2
31	G <sub>8</sub>	7,39	39,7	-1,5	22,7	1,5
32	G <sub>8</sub>	7,3	45,8	0,3	26	1,8
33	G <sub>8</sub>	7,31	36,7	-0,3	25	1,4
34	G <sub>8</sub>	7,3	50,1	-2,7	22,7	1,9
35	G <sub>8</sub>	7,36	41,4	-2,4	22,2	1,4
36	G <sub>8</sub>	7,35	51	-1,5	23,3	2,0
37	G <sub>8</sub>	7,39	42,9	-0,1	24,1	1,6
38	G <sub>8</sub>	7,35	47,3	-3,2	21,5	2,9
39	G <sub>8</sub>	7,27	38,7	-0,7	25,3	3
40	G <sub>8</sub>	7,34	47,4	-0,9	24	2,7
41	G <sub>8</sub>	7,38	38	-0,4	24,1	1,9
42	G <sub>8</sub>	7,32	53,9	-1,9	23,2	3,1
43	G <sub>8</sub>	7,26	42,7	-2,3	23,7	2,4
44	G <sub>8</sub>	7,25	56	1	27,4	1,9
45	G <sub>8</sub>	7,37	55,9	-1,8	22,6	1,6
46	G <sub>8</sub>	7,3	38,5	-0,6	24,9	1,6
47	G <sub>8</sub>	7,33	63,6	0,3	25,4	1,6
48	G <sub>8</sub>	7,39	42,9	-3,5	20,6	1,6
49	G <sub>8</sub>	7,33	53,5	1,2	26,5	1,6
50	G <sub>8</sub>	7,37	46,1	-2,9	21,5	1,4
51	G <sub>8</sub>	7,29	49,5	-3,4	22,1	2,4
52	G <sub>8</sub>	7,36	40,1	2,4	27,3	1,4
53	G <sub>8</sub>	7,36	34,8	-1,6	23	1,4
54	G <sub>8</sub>	7,37	39,3	-0,1	24,5	1,2
55	G <sub>8</sub>	7,35	51,7	0,3	25,1	1,7

Caso	Grupo	Gasometria da artéria umbilical				
		pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	EB* (mmol/L)	Bicarbonato (mmol/L)	Lactato (mmol/L)
56	G <sub>8</sub>	7,37	53	-3,3	21	2,3
57	G <sub>8</sub>	7,31	45,3	-6,1	19	1,5
58	G <sub>8</sub>	7,35	45,8	-0,1	24,8	2,1
59	G <sub>8</sub>	7,27	48,9	-0,9	25,1	1,7
60	G <sub>8</sub>	7,29	37,8	-2	25	2

\*EB: Excesso de base

## Abstract

**Background:** Reduced local anesthetic dose is used for minimizing hypotension changes related with spinal anesthesia for cesarean section, optimizing both maternal and fetal outcomes. This strategy can result in neuroaxial block failure. On the other hand, the higher doses associated with hypotension can be controlled with continuous prophylactic infusion of phenylephrine. The present study assessed the effects of continuous infusion of phenylephrine under strict blood pressure control and the maternal-fetal outcomes in patients under spinal anesthesia for elective cesarean section with two anesthetic solution. **Methods:** The number of 60 patients, scheduled for elective cesarean section, was allocated into 2 non-randomized groups (30 individuals each) for this prospective clinical study identified as Group 12 ( $G_{12}$ ), who were administered 12 mg hyperbaric bupivacaine and; Group 8 ( $G_8$ ), who were injected with 8 mg hyperbaric bupivacaine. In both groups, the anesthetic solution was added to sufentanyl 5  $\mu\text{g}$  and morphine 100  $\mu\text{g}$ . Pre-hydration with Ringer Lactate solution – 10 ml/Kg. Continuous phenylephrine infusion started at the end of the spinal block, with a infusion rate of 100  $\mu\text{g}/\text{min}$  under strict blood pressure control. Comparatively, sensitive anesthetic block level, vasopressor consumption, adverse maternal and neonate outcomes were evaluated. **Results:** The incidence of maternal adverse effects such as nausea, vomiting, dispnea, pain, tremor, and bradycardly, necessity of atropine, hypotension and hypertension showed no significant difference between groups. In addition, other parameters were evaluated in neonates, pH,  $\text{pCO}_2$ , BE and lactate of umbilical vases and the consumption of phenylephrine per time unit. All neonates showed pH higher than 7.20, as well as the Apgar score higher than 7 at 5'; only one neonate of  $G_{12}$  showed the Apgar score lower than 7 at 1'. **Conclusion:** Strict arterial blood pressure performed with prophylactic continuous infusion of phenylephrine, doesn't change the maternal and fetal outcomes in patients scheduled for elective cesarean section under spinal anesthesia.

**KEYWORDS:** SPINAL ANESTHESIA, CESAREAN, HYPOTENSION, PHENYLEPHRINE



**BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

Rother, E.T.; Braga, M.E.R. – Como elaborar sua tese: estrutura e referências 2ª Ed. Rev. E ampl. / Edna Terezinha Rother e Maria Elisa Rangel Braga - São Paulo 2005. xii, 122p.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)