



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Avaliação comparativa entre metaraminol, fenilefrina e efedrina na profilaxia e no tratamento da hipotensão em cesarianas sob raquianestesia



Fábio Farias de Aragão<sup>a,b,\*</sup>, Pedro Wanderley de Aragão<sup>b</sup>,  
Carlos Alberto de Souza Martins<sup>a,b</sup>, Natalino Salgado Filho<sup>b</sup> e  
Elizabeth de Souza Barcelos Barroqueiro<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

Recebido em 28 de junho de 2013; aceito em 25 de julho de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Anestesia;  
Cesariana;  
Raquianestesia;  
Hipotensão;  
Agentes  
vasoconstritores

**Resumo** Hipotensão materna é uma complicação comum após raquianestesia em cirurgia cesariana, trazendo efeitos deletérios para o feto e a mãe. Entre as estratégias com o objetivo de minimizar os efeitos da hipotensão, a administração de vasopressores é a mais eficiente. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da fenilefrina, metaraminol e efedrina na prevenção e tratamento de hipotensão após raquianestesia em cirurgia cesariana. Noventa gestantes que não estavam em trabalho de parto submetidas à cesariana eletiva foram randomizadas em três grupos para receber um *bolus*, seguido de infusão contínua de vasopressor da seguinte forma: Grupo Fenilefrina (50 µg + 50 µg/min); Grupo Metaraminol (0,25 mg + 0,25 mg/min); Grupo Efedrina (4 mg + 4 mg/min). A dose da infusão foi dobrada quando a pressão arterial sistólica (PAS) decresceu até 80% dos valores basais e um *bolus* foi dado quando a PAS decresceu para valores abaixo de 80%. A dose da infusão foi dividida ao meio quando a PAS aumentou até 120% e foi interrompida quando mais elevada. Foram analisadas as incidências de hipotensão, náuseas e vômitos, hipertensão reativa, bradicardia, taquicardia e escores de Apgar no primeiro e quinto minutos e gases de sangue arterial do cordão umbilical.

Não houve diferenças nas incidências de hipotensão, bradicardia, hipertensão reativa, interrupção da infusão, administração de atropina ou escores de Apgar. A administração de *bolus* de resgate foram superiores apenas no Grupo Efedrina em comparação com Metaraminol. A incidência de náuseas e vômitos e acidose fetal foram superiores no Grupo Efedrina. Os três fármacos foram eficazes na prevenção de hipotensão, mas repercussões fetais foram mais frequentes no Grupo Efedrina, embora transitórias.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [fabio.aragao30@gmail.com](mailto:fabio.aragao30@gmail.com) (F.F. de Aragão).

**KEYWORDS**

Anesthesia;  
 Cesarean section;  
 Spinal anesthesia;  
 Hypotension;  
 Vasoconstrictor  
 agents

### Comparison of metaraminol, phenylephrine and ephedrine in prophylaxis and treatment of hypotension in cesarean section under spinal anesthesia

**Abstract** Maternal hypotension is a common complication after spinal anesthesia for cesarean section, with deleterious effects on the fetus and mother. Among the strategies aimed at minimizing the effects of hypotension, vasopressor administration is the most efficient. The aim of this study was to compare the efficacy of phenylephrine, metaraminol, and ephedrine in the prevention and treatment of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section. Ninety pregnant women, not in labor, undergoing cesarean section were randomized into three groups to receive a bolus followed by continuous infusion of vasopressor as follows: phenylephrine group (50  $\mu$ g + 50  $\mu$ g/min); metaraminol group (0.25 mg + 0.25 mg/min); ephedrine group (4 mg + 4 mg/min). Infusion dose was doubled when systolic blood pressure decreased to 80% of baseline and a bolus was given when systolic blood pressure decreased below 80%. The infusion dose was divided in half when systolic blood pressure increased to 120% and was stopped when it became higher. The incidence of hypotension, nausea and vomiting, reactive hypertension, bradycardia, tachycardia, Apgar scores, and arterial cord blood gases were assessed at the 1st and 5th minutes.

There was no difference in the incidence of hypotension, bradycardia, reactive hypertension, infusion discontinuation, atropine administration or Apgar scores. Rescue boluses were higher only in the ephedrine group compared to metaraminol group. The incidence of nausea and vomiting and fetal acidosis were greater in the ephedrine group. The three drugs were effective in preventing hypotension; however, fetal effects were more frequent in the ephedrine group, although transient.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A hipotensão arterial materna após raquianestesia em cesarianas é uma complicação frequente e pode ocorrer em até 80% dos casos.<sup>1</sup> Quando não tratada prontamente, pode ocasionar efeitos indesejáveis na mãe e no feto.<sup>2</sup> Na mãe, os efeitos mais comuns são náuseas e vômitos, embora possam ocorrer complicações mais graves, tais como colapso circulatório e parada cardíaca, se o tratamento não for rápido e eficiente. No feto, a hipoperfusão placentária pode acarretar sofrimento fetal, o qual se manifestará com acidose fetal, aumento do *base excess* e baixos valores de Apgar.<sup>3</sup>

Várias estratégias têm sido usadas para prevenir ou minimizar a hipotensão, como infusão de fluidos por via venosa, deslocamento uterino para a esquerda e compressão elástica de membros inferiores. Entretanto, essas medidas sozinhas geralmente não são efetivas. É necessário o uso de vasopressores.<sup>4</sup>

O vasopressor ideal deveria compensar os efeitos progressivos do bloqueio simpático ascendente, o que é difícil de alcançar, pois as atividades  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicas podem variar independentemente durante a instalação do bloqueio. Ainda, a alteração da atividade simpática pode ser órgão-específica (inibição das fibras cardíacas), região-específica (inibição na porção inferior do corpo e aumento da atividade na porção superior do corpo) ou sistêmica (inibição da liberação de catecolaminas da medula adrenal). Os vasopressores mais comumente usados (fenilefrina, metaraminol e efedrina) apresentam principalmente efeitos sistêmicos e podem apresentar efeitos indesejáveis em órgãos, nos leitos vasculares ou no feto.<sup>5</sup>

A efedrina é um simpatomimético, não catecolamínico, que estimula os receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos por ação

direta e indireta. Tornou-se o vasopressor de escolha para tratamento e profilaxia da hipotensão após estudo em ovelhas, feito na década de 1970, o qual evidenciou alterações mínimas no fluxo sanguíneo uterino após sua administração, enquanto fármacos que apresentam efeito  $\alpha$ -agonista predominante causavam redução importante no fluxo.<sup>6</sup>

Entretanto, a supremacia da efedrina como vasopressor de escolha em cesarianas passou a ser questionada após ser associada à acidose fetal e a valores de *base excess* mais baixos quando comparada aos vasopressores com efeito  $\alpha$ -agonista predominante. Esse fato é explicável porque a efedrina atravessa a barreira uteroplacentária, age diretamente no feto e aumenta seu metabolismo por meio de receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos.<sup>7</sup> A administração de efedrina em cesarianas, além de causar acidose fetal, passou a ser associada também a maior incidência de náuseas e vômitos maternos.<sup>8</sup>

Este trabalho teve como objetivos comparar a eficácia da fenilefrina, do metaraminol e da efedrina na prevenção e no tratamento da hipotensão arterial materna em cesarianas, avaliar os efeitos adversos relacionados à terapia vasopressora e estudar as alterações fetais por meio do escore de Apgar e das gasometrias arteriais e venosas do sangue do cordão umbilical.

## Metodologia

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra sob o Parecer nº 174/11. As gestantes foram incluídas na pesquisa apenas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi realizado ensaio clínico controlado,

aleatório, duplamente encoberto, que envolveu gestantes com idade gestacional entre 39 semanas e um dia e 40 semanas e seis dias submetidas a parto cesariano eletivo em uma maternidade particular de São Luís (MA).

#### Amostra

O desfecho primário foi o pH da artéria do cordão umbilical, que serviu como base para o cálculo da amostra. Com dados de estudos anteriores, foi calculado que uma amostra de 26 gestantes por grupo teria poder de 90% com nível de significância de 5% de detectar uma diferença de 0,05 unidade no pH da artéria umbilical entre os grupos. Entretanto, com a finalidade de minimizar possíveis perdas, a inclusão foi prevista para 30 gestantes em cada grupo.

#### Crítérios de inclusão, não inclusão e exclusão

Foram incluídas na pesquisa gestantes entre 39 semanas e um dia e 40 semanas e seis dias submetidas a parto cesariana eletivo, com classificação de estado físico ASA 1 (American Society of Anesthesiology), com gestação única e entre 20 e 34 anos, uma vez que essa faixa etária mostra-se indiferente para complicações materno-fetais.<sup>9</sup>

Já é bem documentado que gestantes com idade igual ou superior a 35 anos apresentam maior probabilidade de apresentar rotura prematura de membranas, placenta prévia, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia, além de maior chance de apresentar doenças crônicas, como hipertensão sistêmica,<sup>10</sup> e que gestantes com idade inferior a 20 anos apresentam maior risco de morte fetal.<sup>11</sup>

Os critérios de não inclusão foram recusa da gestante, comorbidades, anormalidades fetais, contra-indicação a raquianestesia e história de hipersensibilidade aos fármacos usados no estudo.

Os critérios de exclusão foram coleta de volume insuficiente de sangue do cordão umbilical para dosagem da gasometria e falha do bloqueio anestésico.

#### Grupos de tratamento

As gestantes foram alocadas de forma aleatória em três grupos: M, as que receberam metaraminol; F, fenilefrina; E, efedrina. O sorteio foi feito por meio de envelopes sequenciais lacrados que continham números gerados previamente por computador. Foi mantido o sigilo quanto à alocação tanto para as gestantes quanto para o anestesiológico que atuou nas cirurgias.

#### Preparo dos vasopressores

Foi feito por um segundo anestesista, o qual não participou da cirurgia. As soluções foram preparadas em uma seringa de 20 mL da seguinte forma:

- Grupo F: fenilefrina a 100 µg/mL;
- Grupo M: metaraminol a 0,5 mg/mL;
- Grupo E: efedrina a 8 mg/mL.

#### Técnica anestésica

As pacientes foram monitoradas com eletrocardiograma contínuo, pressão arterial não invasiva e oxímetro de pulso, com aparelho de monitoração modelo Infinity Delta (Drägerwerk AG & Co. KgaA, 2009).

A venóclise com Jelco 18G foi feita e em seguida as gestantes foram colocadas em decúbito dorsal, com

**Tabela 1** Velocidade de infusão dos vasopressores

Valores de PAS (em %)	Conduta
Acima 120%	Interrupção da infusão até retorno de PAS < 120%
100 e 120%	Redução da velocidade de infusão para 15mL/hora
Em torno de 100%	Manutenção da velocidade de infusão em 30mL/hora
80 e 100%	Aumento da velocidade de infusão para 60mL/hora
Abaixo 80%	<i>Bolus</i> de 1 mL da solução (dose de resgate) e aumento da infusão para 60mL/hora

deslocamento do útero para a esquerda durante alguns minutos. Em seguida foi aferida a pressão arterial três vezes, com intervalos de três minutos, e calculada a média aritmética dos valores, que foi considerada a pressão basal da gestante e registrada na ficha de coleta de dados. Em seguida, com a paciente sentada, foi feita raquianestesia com agulha 27 G do tipo Whitacre entre a terceira e a quarta vértebras lombares. Foram injetados 10 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica, associada a 100 µg de morfina, na velocidade de 1 mL a cada 15 segundos.<sup>12</sup> Imediatamente após o bloqueio foi iniciada hidratação concomitante de solução de Ringer lactato 10 mL.kg<sup>-1</sup>.<sup>13</sup>

Após o bloqueio, a medida da pressão arterial sistólica (PAS) da gestante foi registrada em ficha de coleta de dados minuto a minuto, até a extração do feto. Com agulha foi avaliado o nível de bloqueio sensitivo a cada minuto após a punção, por meio de estímulo doloroso, até que esse atingiu o nível do dermatomo da quinta raiz nervosa torácica (T5). Foi então autorizado o início da cirurgia. Foram registrados ainda os tempos decorridos do bloqueio até a incisão da pele, a incisão uterina e a retirada do feto.<sup>12</sup>

#### Protocolo de administração dos vasopressores

Imediatamente após o bloqueio, as gestantes receberam um *bolus* de 0,5 mL da solução, o que correspondia a 50 µg de fenilefrina, 250 µg de metaraminol e 4 mg de efedrina, seguido das seguintes doses em infusão venosa contínua com bomba de seringa (Samtronic Saúde e Tecnologia, modelo 670) programada para uma velocidade de infusão de 30 mL/hora, de forma que todas recebessem as doses previamente estabelecidas:

- Grupo F: fenilefrina 50 µg/min<sup>-1</sup>;<sup>14</sup>
- Grupo M: metaraminol 250 µg/min<sup>-1</sup>;<sup>15</sup>
- Grupo E: efedrina 4 mg µg/min<sup>-1</sup>.<sup>16</sup>

Apesar da infusão com velocidades fixas apresentar maior facilidade de execução, foi usada infusão com velocidades variáveis de acordo com os valores da PAS, a fim de permitir maior eficácia no controle da pressão arterial.<sup>17</sup> Dessa forma, a velocidade de infusão dos vasopressores foi ajustada de acordo com o protocolo descrito na [tabela 1](#).

Hipertensão arterial reativa após uso do vasopressor foi caracterizada como pressão arterial sistólica 20% maior do

que o valor basal e, quando ocorreu, foi tratada com a interrupção da infusão até quando a pressão arterial atingia valores inferiores a 120% da pressão basal, quando era reiniciada a infusão. Quando a gestante apresentou mais de dois episódios de hipertensão reativa, a infusão foi suspensa em definitivo (o que foi registrado) e episódios de hipotensão subsequentes foram tratados com *bolus* de 1 mL da solução em infusão. Foi considerada bradicardia quando a frequência cardíaca assumiu valores inferiores a 50 batimentos por minuto e, quando acompanhada de hipotensão arterial, foi tratada com 0,5 mg de atropina. Foi considerado taquicardia valor superior a 100 batimentos por minuto.<sup>12</sup> Foram considerados hipotensão arterial valores da PAS inferiores a 100% da PAS basal.

### Avaliação da gestante

Foram registradas as PAS maternas de minuto a minuto na ficha de coleta de dados. Foram anotados episódios de hipotensão, hipertensão, bradicardia e taquicardia, a necessidade de doses de resgate do vasopressor, de interrupção da infusão e administração de atropina até o nascimento. Foram anotados também episódios de náuseas e vômitos até o fim da cesariana e, quando ocorreram, foram tratados com 4 mg de ondanzetrona endovenosa.

### Avaliação do recém-nascido

Amostras de sangue arterial do cordão umbilical fetal foram coletadas logo após o nascimento e foi solicitando que o cirurgião, durante o clampeamento, retirasse um fragmento com cerca de 10 cm de comprimento para a punção arterial. Foram analisadas na própria sala de cirurgia gasometria, lactato e glicemia, por meio de aparelho de gasometria portátil (Epoc, Epocal Inc., Ottawa, Canada). Foi considerado acidose fetal pH umbilical menor do que 7,2.<sup>18</sup>

Os recém-nascidos foram avaliados por meio do escore de Apgar no primeiro e no quinto minutos do nascimento, pela pediatra assistente, e foi considerado Apgar baixo quando foram atribuídos valores menores do que 7.

Também foi avaliado o destino do recém-nascido, se foi para a unidade de terapia intensiva neonatal, se ficou em observação na sala de reanimação neonatal ou se foi para o apartamento.

### Análise estatística

Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística com o programa BioEstat 5.3. As variáveis numéricas foram comparadas nos três grupos por meio do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas nos três grupos por meio do teste de qui-quadrado seguido do teste exato de Fisher. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando  $p < 0,05$ .

### Resultados

Dentre os três grupos estudados, todas as gestantes apresentaram idade superior a 20 anos e inferior a 35, idade gestacional entre 39 semanas e um dia e 40 semanas e seis dias e, até o nascimento, receberam a mesma proporção de fluidos.

Uma gestante que recebeu efedrina foi excluída, por causa da coleta de volume insuficiente de sangue do cordão umbilical.

Na avaliação da gestante, não foram observadas diferenças significantes nas incidências de hipotensão arterial nos três grupos, nem nas incidências de hipertensão reativa, necessidade de interrupção da infusão e bradicardia. A administração de dose de resgate apresentou diferença estatística entre os grupos M e E e foi superior nesse, o que não foi observado no Grupo F. As incidências de taquicardia, náuseas e vômitos foram superiores no Grupo E (tabela 2).

A avaliação clínica dos recém-nascidos não evidenciou diferença nos escores de Apgar no primeiro nem no quinto minutos entre os grupos (tabela 3). Apenas um recém-nascido do Grupo E apresentou escore de Apgar inferior a sete no primeiro minuto, associado a acidose fetal. Entretanto, teve melhoria clínica e Apgar igual a nove

**Tabela 2** Alterações hemodinâmicas maternas relacionadas ao bloqueio simpático e efeitos colaterais secundários a terapia vasopressora em gestantes submetidas a cesariana eletiva sob raquianestesia

	Metaraminol n = 30	Fenilefrina n = 30	Efedrina n = 29	p
Hipotensão	5 (16,7%)	6 (20%)	10 (34,5%)	0,23
Hipertensão	11 (36,7%)	7 (23,3%)	8 (27,6%)	0,51
Bradicardia	3 (10%)	3 (10%)	0 (0%)	0,24
Taquicardia	1 (3,3%)	0 (0%)	12 (41,4%) <sup>a</sup>	< 0,0001
Dose resgate	2 (6,7%)	5 (16,7%)	10 (33,3%) <sup>b</sup>	0,02
Náuseas	1 (3,3%)	1 (3,3%)	9 (31,0%) <sup>c</sup>	0,001
Vômitos	1 (3,3%)	1 (3,3%)	9 (31,0%) <sup>d</sup>	0,001
Interrupção	3 (10%)	3 (10%)	5 (17,2%)	0,62
Atropina	2 (6,7%)	2 (6,7%)	0 (0%)	0,36

Resultados expressos em frequência (percentual). (qui-quadrado; Fisher).

<sup>a</sup>  $p = 0,0004$  versus metaraminol;  $p = 0,0$  versus fenilefrina.

<sup>b</sup>  $p = 0,0102$  versus metaraminol;  $p = 0,1432$  versus fenilefrina.

<sup>c</sup>  $p = 0,0056$  versus metaraminol;  $p = 0,0056$  versus fenilefrina.

<sup>d</sup>  $p = 0,0056$  versus metaraminol;  $p = 0,0056$  versus fenilefrina.

**Tabela 3** Avaliação clínica do recém-nascido por meio do teste de Apgar no primeiro e no quinto minutos após o nascimento em cesarianas eletivas sob raquianestesia

Apgar	Metaraminol	Fenilefrina	Efedrina	p
1º minuto	9 (7-9)	9 (8-9)	9 (6-9)	0,7413
5º minuto	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0,7542

Valores expressos em mediana e desvio interquartilico (Kruskal-Wallis).

no quinto minuto. Nenhum neonato recebeu manobras de reanimação nem necessitou de cuidados em unidade de terapia intensiva.

Na avaliação laboratorial dos recém-nascidos, a média de pH foi de  $7,31 \pm 0,03$  no Grupo M,  $7,30 \pm 0,03$  no Grupo F e  $7,26 \pm 0,07$  no Grupo E. No Grupo E três recém-nascidos (10,3%) apresentaram pH inferior a 7,20. Entretanto, o valor de p foi significante ( $p = 0,0035$ ).

Considerando o valor médio do excesso de base, ocorreu diferença significativa entre os grupos M e F em relação ao E, mas não entre os grupos M e F. Os valores do lactato também mostraram diferença significativa entre os grupos e foram maiores no Grupo E em relação aos grupos M e F. Parâmetros como  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $HCO_3$  e glicemia não mostraram diferenças estatísticas (tabela 4).

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos tempos decorridos entre o bloqueio e a incisão da pele, bloqueio e incisão uterina e bloqueio e nascimento (tabela 5).

## Discussão

As doses dos vasopressores administrados neste estudo foram adequadas para a prevenção e o tratamento da

hipotensão materna. Atualmente, sabe-se que os três vasopressores são considerados igualmente eficazes na prevenção da hipotensão arterial em cesarianas eletivas.<sup>3,15,19</sup>

Quando a fenilefrina é administrada em infusão contínua, a incidência de hipotensão arterial varia entre 13% e 23%.<sup>17</sup> Allen et al.,<sup>14</sup> que compararam as infusões fixas de 25, 50, 75 e  $100 \mu/min$  de fenilefrina, evidenciaram melhor estabilidade hemodinâmica quando as doses de 25 e  $50 \mu/min$  eram usadas. A incidência de hipotensão neste estudo foi de 20% e o controle hemodinâmico satisfatório foi obtido com a infusão variável, iniciada com  $50 \mu/min$ .

Ngan Kee et al.,<sup>15</sup> em estudo no qual foi administrado metaraminol no esquema de *bolus* de 0,5 mg seguido de infusão contínua de 0,25 mg/min, a incidência de hipotensão foi de 35%, portanto superior à obtida neste trabalho (16,7%). Apesar das doses de infusão iniciais em ambos os estudos terem sido semelhantes, a diferença encontrada provavelmente ocorreu porque este trabalho administrou doses que variaram de acordo com pressão arterial aferida, o que promove melhor controle hemodinâmico.<sup>17</sup>

Com relação à efedrina, este estudo observou hipotensão em 34,5% dos casos, enquanto em estudo de Carvalho et al.<sup>20</sup> a incidência foi de 45%. Observe-se que tanto o trabalho de Ngan Kee et al.<sup>15</sup> quanto o de Carvalho et al. usaram administração prévia de cristaloides, conduta já comprovadamente ineficaz. Como este estudo administrou os fluidos concomitantemente ao bloqueio, isso pode explicar a diferença dos resultados.

Por outro lado, Bhardwaj et al.,<sup>21</sup> em estudo que comparou a administração dos três vasopressores usados neste trabalho, por meio da administração de *bolus* seguido de infusão contínua, evidenciou incidência de hipotensão de 14,8% no Grupo M e 12,5% no Grupo F, resultados mais próximos aos deste estudo. Já em relação à efedrina a hipotensão ocorreu em 23% dos casos.

**Tabela 4** Avaliação laboratorial do recém-nascido feita por meio da coleta de sangue arterial do cordão umbilical para dosagem de glicemia, lactato e gasometria em cesarianas eletivas sob raquianestesia

	Metaraminol	Fenilefrina	Efedrina	p
Ph	$7,31 \pm 0,03$	$7,30 \pm 0,03$	$7,26 \pm 0,07^a$	0,0035
$pO_2$ (mmHg)	$17,32 \pm 11,67$	$12,82 \pm 3,76$	$14,21 \pm 6,18$	0,1139
$pCO_2$ (mmHg)	$49,25 \pm 7,97$	$53,09 \pm 7,19$	$53,98 \pm 11,96$	0,1681
$HCO_3$ (mmHg)	$24,77 \pm 2,99$	$25,78 \pm 2,37$	$23,80 \pm 3,46$	0,0745
Base excess (mEq.l <sup>-1</sup> )	$-1,71 \pm 2,63$	$-1,22 \pm 1,98$	$-3,44 \pm 2,39^b$	0,0005
Glicemia	$51,53 \pm 9,72$	$50,60 \pm 9,84$	$49,76 \pm 11,32$	0,6545
Lactato	$1,46 \pm 0,31$	$1,58 \pm 0,53$	$2,11 \pm 0,69^c$	0,0004

Valores expressos em média e desvio-padrão (Kruskal-Wallis; Mann-Whitney).

<sup>a</sup>  $p = 0,0024$  versus metaraminol;  $p = 0,0177$  versus fenilefrina.

<sup>b</sup>  $p = 0,0018$  versus metaraminol;  $p = 0,0003$  versus fenilefrina.

<sup>c</sup>  $p = 0,0002$  versus metaraminol;  $p = 0,0017$  versus fenilefrina.

**Tabela 5** Variáveis intraoperatórias

	Metaraminol(minutos)	Fenilefrina(minutos)	Efedrina(minutos)	p
Bloqueio-incisão da pele	$7,53 \pm 2,10$	$6,67 \pm 2,55$	$6,97 \pm 1,97$	0,37
Bloqueio-incisão do útero	$13,03 \pm 3,90$	$11,17 \pm 3,79$	$12,52 \pm 3,52$	0,27
Bloqueio-nascimento	$14,17 \pm 3,96$	$12,47 \pm 3,81$	$13,69 \pm 3,53$	0,34
Incisão da pele-nascimento	$6,73 \pm 2,49$	$5,73 \pm 2,39$	$6,62 \pm 2,32$	0,21
Incisão do útero-nascimento	$1,17 \pm 0,46$	$1,30 \pm 0,53$	$1,17 \pm 0,38$	0,41

Valores expressos em média e desvio-padrão (Kruskal-Wallis).

Para evitar distorções nos resultados, todas as gestantes receberam um volume de 10 mL/Kg de solução de Ringer até o nascimento, na forma de hidratação concomitante (co-hidratação). Banerjee et al.<sup>22</sup> consideraram racional iniciar a infusão rápida de cristaloides, como a solução de Ringer, concomitantemente ao bloqueio anestésico, uma vez que os cristaloides melhoram o volume sistólico e o débito cardíaco apenas transitoriamente, além de ser considerados opção mais barata do que os coloides e com menor risco de complicações (anafilaxia, distúrbios de coagulação).<sup>23</sup>

Nos casos de hipertensão reativa e interrupção da infusão dos vasopressores, os resultados encontrados conferem com a literatura,<sup>19</sup> isto é, não ocorreu diferença significativa entre os três grupos. Quanto à incidência de bradicardia, embora essa tenha sido semelhante nos três grupos, os resultados encontrados são opostos aos estudos de Veeser et al., que observaram risco menor de bradicardia em gestantes que recebem efedrina.

Uma observação interessante foi que as gestantes tratadas com metaraminol tiveram menor necessidade de doses de resgate do que as que receberam efedrina. O mesmo não foi evidenciado com a fenilefrina. Isso ocorreu provavelmente pelo fato de o metaraminol aumentar a resistência vascular sistêmica (pós-carga), recrutar sangue do território esplâncnico e, assim, aumentar o retorno venoso (pré-carga), além de apresentar atividade inotrópica positiva, diferentemente da fenilefrina, que atua basicamente apenas na pós-carga.<sup>24</sup>

A incidência de taquicardia foi superior no Grupo E do que nos demais, o que já era esperado, pois a efedrina, quando usada para prevenção de hipotensão em cirurgias sob raqui-anestesia, ocasiona aumento do débito cardíaco à custa da elevação da frequência cardíaca. Por outro lado, sabe-se que fármacos  $\alpha$ -agonistas, como metaraminol e fenilefrina, podem causar bradicardia reflexa ao aumento da resistência vascular periférica.<sup>25</sup> Entretanto, não houve diferenças entre os grupos em relação à incidência de bradicardia, o que pode ter ocorrido por causa da administração de doses adequadas de metaraminol e fenilefrina.

Neste trabalho, apesar do controle eficaz da pressão arterial, houve relação entre o uso da efedrina e a incidência de náuseas e vômitos. Lee et al.,<sup>2</sup> em uma revisão sistemática sobre o uso de efedrina, observaram que mesmo sob controle da pressão arterial em cesarianas não havia diferenças entre a efedrina e o grupo controle (sem vasopressor) quanto à ocorrência de náuseas e vômitos.

Ngan Kee et al.,<sup>26</sup> em estudo que comparou as infusões com combinações variáveis de efedrina e fenilefrina para a manutenção da pressão arterial em cesarianas eletivas, evidenciaram que quanto maior a proporção de efedrina e menor a proporção de fenilefrina, o controle hemodinâmico era mais difícil, o perfil ácido-básico fetal era menos favorável e a incidência de náuseas e vômitos era maior.

Sabe-se que náuseas e vômitos intraoperatórios em cesarianas podem ser prevenidos por meio do controle da hipotensão e do aprimoramento do uso de opioides neuroaxiais e endovenosos, o que melhora a qualidade do bloqueio anestésico, diminui o estímulo cirúrgico e reduz o uso de uterotônicos. Considerando que todas as gestantes no presente estudo receberam a mesma dose de opioides e uterotônicos, além de níveis adequados de bloqueio anestésico, a incidência aumentada de náuseas e vômitos ocasionada

pela efedrina provavelmente deve-se a um efeito próprio da droga, além de indicar que a etiologia de náuseas e vômitos seja multifatorial.<sup>27</sup>

Alguns estudos mostram menor incidência de náuseas, vômitos e hipotensão maternos quando os vasopressores são administrados em infusão contínua. Assim, neste estudo optou-se pelo esquema de administração em *bolus* seguido de infusão contínua.<sup>6,17,28</sup> Entretanto, sabe-se que infusão contínua de vasopressores está associada a doses mais altas para manter a pressão arterial próxima aos valores basais.<sup>29</sup>

O vasopressor de escolha com melhor perfil para o controle hemodinâmico da gestante em cesarianas ainda motiva grandes discussões, pela observação de que durante a instalação do bloqueio anestésico ocorre redução da resistência vascular sistêmica, associada ao aumento do débito cardíaco, mediado pelo aumento da frequência cardíaca. Desse modo, a bradicardia ocasionada pela administração de agentes  $\alpha$ -agonistas resulta em diminuição do débito cardíaco materno, o que leva alguns anestesiologistas a basearem a sua escolha pela frequência cardíaca da mãe.<sup>30</sup>

Segundo Dyer et al., ao estudar gestantes submetidas a cesariana sob raqui-anestesia por meio de monitores minimamente invasivos do débito cardíaco (LiDDCO e BioZ) e que receberam efedrina ou fenilefrina, evidenciaram que, após a raqui-anestesia, as gestantes apresentavam diminuição acentuada da resistência vascular sistêmica, com aumento compensatório do débito cardíaco, e concluíram que baixas doses de fenilefrina são capazes de restaurar a resistência vascular sistêmica e o débito cardíaco para valores basais.<sup>31</sup>

Também Auler et al., que avaliaram as alterações hemodinâmicas maternas por meio de monitoração minimamente invasiva em gestantes submetidas a cesariana sob raqui-anestesia que receberam metaraminol para controle da pressão arterial, observaram diminuição do volume sistólico, compensado por aumento da frequência cardíaca, mas não observaram alterações significativas em relação à pressão arterial média e à resistência vascular sistêmica, e especularam que esses resultados ocorreram por causa da correção mais rápida e efetiva da pressão arterial média pela administração do metaraminol.<sup>32</sup>

Apesar do controle hemodinâmico satisfatório com os três vasopressores, uma limitação do estudo foi que as doses administradas foram retiradas de outros estudos sem relação de equipotência, pois não há na literatura estudos que comparem doses equipotentes dos vasopressores estudados. Ainda, foi usada medida da pressão materna com intervalos de um minuto, o que, além de ser desconfortável para a mãe, pode dificultar a medida da pressão arterial, pois algumas vezes leva mais de um minuto para aferição da pressão arterial. Cooper et al., em estudo que avaliou o controle da pressão arterial sistólica com a infusão contínua de fenilefrina em cesarianas eletivas, evidenciaram que ajustes na velocidade de infusão com medidas da pressão arterial materna em intervalos de dois minutos são efetivos para o controle da hipotensão e da incidência de náuseas e vômitos.<sup>33</sup>

Em relação ao prognóstico fetal, apesar de as doses escolhidas dos vasopressores terem sido adequadas para o controle da hipotensão arterial materna nos três grupos, os recém-nascidos de gestantes que receberam efedrina apresentaram valores inferiores de pH e *base excess* do que os demais grupos.

A acidose fetal, medida por meio do pH do cordão umbilical e do *base excess*, é considerada como marcador de prognóstico neonatal. Apesar de alguns estudos evidenciarem que apenas fetos severamente acidóticos (pH < 7), após um evento intraparto agudo, apresentam maior risco de mortalidade e morbidade (encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragia intraventricular, paralisia cerebral), uma metanálise recente evidenciou que quando a acidose era definida como pH < 7,20, ocorria aumento de mortalidade em cerca de quatro vezes e de morbidade de duas vezes.<sup>34</sup>

De acordo com Magalhães et al., que usaram o valor de 7,20 para caracterizar acidose fetal em cesarianas eletivas, nas quais as gestantes receberam efedrina ou fenilefrina, não foram observados casos de acidose fetal.<sup>18</sup> Neste trabalho ocorreu acidose fetal em apenas três recém-nascidos do Grupo E, entretanto o valor de p não foi significativo. Apesar da acidose fetal ocorrida nos três casos citados, não houve repercussões clínicas em nenhum deles, uma vez que todos os recém-nascidos tiveram escore de Apgar superior a oito no quinto minuto, não necessitaram de manobras de reanimação e não foram transferidos para unidade de terapia intensiva.

Comparando-se os valores de *base excess*, houve diferença entre os grupos M e F em relação ao E. Os valores foram inferiores nesse último. Entretanto, apesar das diferenças ocorridas, tais valores estão dentro dos limites de normalidade.<sup>35</sup>

Do ponto de vista fetal, não há dúvidas de que a fenilefrina e o metaraminol estão associados a valores superiores de pH e *base excess* no sangue do cordão umbilical maiores do que a efedrina,<sup>2,15,36</sup> o que foi confirmado no presente estudo, motivo pelo qual o uso da efedrina no manejo da hipotensão arterial em anestesia obstétrica está sendo questionado como vasopressor de primeira escolha. Dessa forma, pode-se prever que a administração de efedrina em altas doses, principalmente em situações de comprometimento fetal, deve ser evitada.<sup>15,37</sup>

As alterações fetais causadas pela efedrina estão relacionadas com o fato de atravessar a barreira uteroplacentária rapidamente, estimular receptores  $\beta$ -adrenérgicos fetais e aumentar a demanda metabólica fetal. Isso pode ser observado por meio do aumento do lactato, da glicose e das catecolaminas no sangue do cordão umbilical. No presente estudo, os valores de lactato no sangue do cordão umbilical foram maiores quando a gestante recebeu efedrina do que fenilefrina e metaraminol. Entretanto, em relação à glicemia não foram observadas diferenças entre os três grupos estudados, em contraste com os resultados de Ngan Kee et al.<sup>38</sup>

A resposta metabólica fetal aos vasopressores administrados na mãe pode depender do genótipo do adrenorreceptor  $\beta$ -2 fetal e complicar ainda mais o entendimento sobre a relação entre a administração da efedrina e menores valores de pH. Fetos homocigotos para o gene ADRB2 p.Arg16 parecem ser mais resistentes à acidemia induzida pela efedrina.<sup>39</sup>

Por outro lado, estudo recente feito por Bhardwaj et al. não evidenciou diferenças entre os grupos M, E e F em relação a valores de pH e *base excess* do sangue do cordão umbilical. Essa diferença ocorreu possivelmente por causa do uso de menor dose de efedrina.<sup>21</sup>

Nenhum recém-nascido no presente estudo apresentou baixo escore de Apgar (inferior a sete) no quinto minuto. Sabe-se que episódios de hipotensão ocorridos durante cesarianas eletivas, quando tratados prontamente, não são causa de alterações fetais clinicamente significativas. Em uma revisão sistemática feita por Veese et al., a qual incluiu 20 estudos num total de 1.069 recém-nascidos, foi evidenciado que apenas um recém-nascido apresentou Apgar inferior a sete no quinto minuto.<sup>19</sup>

Com o objetivo de minimizar a ocorrência de acidose fetal, além das condutas já aqui descritas, sabe-se que o tempo decorrido entre a incisão da pele e o nascimento, e entre a incisão uterina e o nascimento, tem relação direta com acidose fetal. Isso tem encorajado os cirurgiões a reduzir seus tempos cirúrgicos.<sup>40</sup>

Neste estudo os tempos cirúrgicos dos grupos avaliados foram inferiores aos relatados pela literatura, o que pode constituir uma explicação razoável para o desfecho clínico favorável dos recém nascidos, mesmo nos casos em que ocorreu acidose fetal. Estudo de Maayan-Metzger et al. evidenciou que recém-nascidos de gestantes que tiveram intervalo entre a uterotomia e o nascimento superior a dois minutos apresentaram maior incidência de problemas na alimentação e alta prolongada.<sup>41</sup>

Atualmente, os vasopressores com efeito predominante  $\alpha$ -agonista são considerados fármacos de escolha para prevenir a hipotensão materna, náuseas e vômitos, na raqui-anestesia em cesarianas eletivas. Apesar de seu uso estar associado à redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, isso é clinicamente insignificante em gestações de baixo risco e em cesarianas eletivas.

Os resultados encontrados evidenciam que em cesarianas eletivas com raqui-anestesia a hipotensão arterial pode ser controlada com qualquer dos vasopressores estudados, uma vez que não ocorreram alterações maternas e fetais de relevância clínica, o que demonstra que o controle rigoroso da pressão arterial é uma condição importante para o bem-estar materno-fetal. Entretanto, metaraminol e fenilefrina apresentaram vantagens em relação à efedrina, sobretudo em relação às incidências de náuseas e vômitos. As repercussões da terapia vasopressora em cesarianas de urgência e em gestações de alto risco ainda é motivo de grande discussão.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Bibliografia

1. Macarthur A, Riley ET. Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45:115–32.
2. Lee A, Ngan Kee WD, 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;94:920–6.
3. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, et al. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section (Review). Disponível em <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651985.cd002251> (acessado em 7/11/2010).

4. Jackson R, Reid JA, Thorburn J. Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at cesarean section. *Br J Anaesth.* 1995;75:262–5.
5. Cooper DW. Cesarean delivery vasopressor management. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:300–8.
6. Ralston DH, Shnider SM, Delorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology.* 1974;40:354–70.
7. Clyburn P. Spinal anaesthesia for caesarean section: time for re-appraisal? *Anaesthesia.* 2005;60:633–5.
8. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, et al. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2002;97:1589–90.
9. Montan S. Increased risk in the elderly parturient. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:110–2.
10. Ezra Y, McParland P, Farine D. High delivery intervention rates in nulliparous women over age 35. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62:203–7.
11. Vienne CM, Creveuil C, Dreyfus M. Does young maternal age increase the risk of adverse obstetric, fetal and neonatal outcomes: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:151–6.
12. Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, et al. Utilização da fenilefrina para controle da pressão arterial em cesarianas eletivas: dose terapêutica versus profilática. *Rev Bras Anestesiologia.* 2010;60:391–8.
13. Cardoso MSC, Santos MM, Yamaguchi ET, et al. Expansão volêmica em raqui-anestesia para cesariana: como realizá-la? *Rev Bras Anestesiologia.* 2004;54:13–9.
14. Allen TK, George RB, White WD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2010;111:1221–9.
15. Ngan Kee WD, Lau TK, Khaw KS. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology.* 2001;95:307–13.
16. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, et al. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in caesarean section. *Br J Anaesth.* 2006;96:95–9.
17. Habbib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg.* 2012;114:337–90.
18. Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, et al. Efedrina versus fenilefrina: prevenção de hipotensão arterial durante anestesia raquídea para cesariana e efeitos sobre o feto. *Rev Bras Anestesiologia.* 2009;59:11–20.
19. Veaser M, Hofmann T, Roth R, et al. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:810–6.
20. Carvalho JCA, Cardoso MMSC, Capelli EL, et al. Efedrina profilática durante raqui-anestesia para cesariana: estudo dose-resposta da administração em bólus e em infusão contínua. *Rev Bras Anestesiologia.* 1999;49:309–14.
21. Bhardwaj N, Kajal J, Arora S, et al. A comparison of three vasopressor for tight control of maternal blood pressure during cesarean section under spinal anesthesia: effect on maternal and fetal outcome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29:26–31.
22. Banerjee MD, Stocche RM, Angle P, et al. Preload or coload for spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anesth.* 2010;57:24–31.
23. Mercier FJ. Cesarean delivery fluid management. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:286–91.
24. Sialyus M, Yamagushi ET. Anestesia para cesariana. In: Sialyus M, editor. *Conduas em anestesia obstétrica.* 1ª ed Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 41–74.
25. Critchley LA, Stuart JC, Conway F, et al. Hypotension during subarachnoid anaesthesia: haemodynamic effects of ephedrine. *Br J Anaesth.* 1995;74:373–8.
26. Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, et al. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anaesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. *Anesth Analg.* 2008;107:1295–302.
27. Balki M, Carvalho JCA. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anaesthesia. *Int J Obstet Anaesthe.* 2005;14:230–41.
28. Sia ATH, Tan HS, Sng BL. Closed-loop double-vasopressor automated system to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary study. *Anaesthesia.* 2012;67:1348–55.
29. Doherty A, Ohashi Y, Downey K, et al. Phenylephrine infusion versus bolus regimens during cesarean delivery under spinal anesthesia: a double-blind randomized clinical trial to assess hemodynamic changes. *Anesth Analg.* 2012;115:1343–50.
30. Gupta S. Vasopressors and tight control of maternal blood pressure during cesarean delivery: a rocky alliance. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29:1–3.
31. Dyer RA, Reed AR, Van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111:753–65.
32. Auler Júnior JOC, Torres MLA, Cardoso MM, et al. Clinical evaluation of the flotrac/vigileo™ system for continuous cardiac output monitoring in patients undergoing regional anesthesia for elective cesarean section: a pilot study. *Clinics.* 2010;65:793–8.
33. Cooper DW, Schofield L, Hynd R, et al. Prospective evaluation of systolic arterial pressure control with a phenylephrine infusion regimen during spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anaesth.* 2012;21:245–52.
34. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;340:c1471.
35. Reynolds F, Seed T. Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2005;60:636–53.
36. Lin F, Qiu M, Ding X, et al. Ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for caesarean section: an updated meta-analysis. *CNS Neuroscience & Therapeutics.* 2012;18:591–7.
37. Dyer RA, Biccard BM. Ephedrine for spinal hypotension during elective caesarean section: the final nail in the coffin? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:807–9.
38. Ngan Kee DW, Khaw KS, Tan PE, et al. Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anaesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111:506–12.
39. Landau R, Liu S, Blouin J, et al. The effect of maternal and fetal (2-adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype) on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2011;112:1432–7.
40. Ngan Kee DW, Lee A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2003;58:125–30.
41. Maayn-Metzger A, Schuhan-Eisen I, Tordis L, et al. The effect of time intervals on neonatal outcome in elective cesarean delivery at term under regional anaesthesia. *Int J Gynecol Obstet.* 2010;111:224–8.