



ESTUDO ORIGINAL

## Fatores associados ao pH arterial umbilical após parto cesáreo sob raquianestesia: um estudo de coorte retrospectivo

Miwa Kitaguchi, Mitsuru Ida\*, Yusuke Naito, Yuka Akasaki, Masahiko Kawaguchi

Nara Medical University, Department of Anesthesiology, Kashihara, Japan

Recebido em 13 de agosto de 2020; aceito em 10 de abril de 2021.

Disponível online em 28 de abril de 2021.

### PALAVRAS-CHAVE:

Anestesia espinhal;  
Pressão arterial média;  
Cesariana;  
Efedrina;  
Sangue fetal;  
Concentração de íons de hidrogênio

### RESUMO:

**Justificativa:** A diminuição máxima da pressão arterial e o número de minutos de hipotensão foram independentemente associados ao pH arterial umbilical. No entanto, o impacto da hipotensão considerando sua duração no pH arterial umbilical é desconhecido.

**Métodos:** Foram incluídas gestantes com idade  $\geq 20$  anos que deram à luz a termo por cesariana sob raquianestesia única entre janeiro de 2017 e março de 2019. O principal desfecho foi prever o pH arterial umbilical, com base no valor da integral do tempo de hipotensão. Dados demográficos do paciente, comorbidades do paciente e dados intraoperatórios, incluindo a dose total de efedrina e fenilefrina por parto fetal e duração cumulativa de hipotensão materna, foram avaliados. A hipotensão materna foi refletida como uma diminuição da pressão arterial sistólica e da pressão arterial média para  $< 80\%$  dos valores basais. A pressão arterial sistólica e a pressão arterial média foram incluídas independentemente em uma análise de regressão múltipla juntamente com todos os outros fatores explicativos para prever o pH arterial umbilical.

**Resultados:** Das 416 pacientes elegíveis, 381 foram inscritas. Ao incluir a pressão arterial sistólica ou pressão arterial média no modelo, os casos de emergência, a dose total de efedrina, os distúrbios hipertensivos da gravidez e os valores da pressão arterial sistólica ou da pressão arterial média foram considerados fatores preditivos significativos do pH arterial umbilical.

**Conclusão:** Nossos resultados sugerem que um tempo integral elevado de hipotensão materna pode ter um impacto negativo no pH arterial umbilical. Portanto, para minimizar o risco de acidose fetal, a hipotensão materna deve ser prevenida considerando a seleção de vasopressores.

### Autor correspondente:

E-mail: nwnh0131@yahoo.co.jp (M. Ida).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.022>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introdução

A hipotensão induzida pela raquianestesia para cesariana é muito comum em mulheres tanto em gestações saudáveis quanto em gestações complicadas, o que causa efeitos adversos como náuseas, vômitos e síncope<sup>1</sup>. A hipotensão materna também diminui o fluxo sanguíneo placentário, levando à deterioração do bem-estar fetal, conforme indicado pelos escores de Apgar e pH arterial umbilical (pH AU)<sup>2-4</sup>. Portanto, é um imperativo médico prevenir e tratar eficientemente a hipotensão após a raquianestesia. Além da administração de fluidos e deslocamento uterino lateral esquerdo, o uso de drogas  $\alpha$ -agonistas é recomendado na prática clínica atual<sup>5</sup>.

Algumas revisões sistemáticas e metanálises avaliam os efeitos dos vasopressores no pH AU<sup>6-8</sup>; no entanto, poucos estudos se concentraram na duração e gravidade da hipotensão materna durante uma cesariana realizada sob raquianestesia<sup>9,10</sup>. Um estudo publicado em 1982 concluiu que a hipotensão com duração inferior a 2 minutos não afetou os resultados do recém-nascido, mas o número de pacientes foi limitado ( $n = 31$ ) e nenhum deles apresentou hipotensão com duração superior a 2 minutos<sup>9</sup>. Outro estudo publicado em 2003 relatou que uma diminuição máxima da pressão arterial sistólica (PAS) e uma duração da hipotensão definida como valor de PAS  $< 80\%$  do seu valor basal foram independentemente associados ao pH AU<sup>2</sup>. No entanto, em ambos os estudos foram realizados há muito tempo e não foi avaliado o impacto da hipotensão considerando tanto a magnitude quanto a duração no pH AU.

Não existe uma definição única e bem aceita de hipotensão em anestesia obstétrica. Em uma pesquisa na literatura realizada de 1999 a 2009, foram encontradas 15 definições diferentes de hipotensão, abrangendo 63 artigos<sup>10</sup>. Uma declaração de consenso internacional publicada em 2018 afirmou que a PAS deve ser mantida em  $\geq 90\%$  do seu valor basal obtido antes da raquianestesia<sup>5</sup>. Além disso, ressalta-se a importância da pressão arterial média (PAM) sobre a PAS; entretanto, ainda não se sabe

quais variáveis de pressão arterial e características de limiar são mais relacionadas aos desfechos fetais<sup>5,11</sup>.

Portanto, realizamos uma análise retrospectiva para avaliar o impacto da hipotensão materna, considerando tanto a magnitude quanto a duração, no pH AU em gestantes submetidas a cesariana sob raquianestesia.

## Material e métodos

Este estudo observacional retrospectivo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Universidade Médica de Nara, Kashihara, Nara, Japão (Presidente Prof. M Yoshizumi, Aprovação nº 2205 em 10 de outubro de 2019) e realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque. A exigência de consentimento informado foi dispensada devido à natureza retrospectiva deste estudo. Optamos por garantir que as gestantes tivessem a oportunidade de recusar o estudo.

Gestantes com idade  $\geq 20$  anos que deram à luz a bebês nascidos a termo por cesariana realizada com raquianestesia única na Nara Medical University entre janeiro de 2017 e março de 2019 foram elegíveis para o estudo. Gestações múltiplas, casos que foram convertidos para anestesia geral, casos que necessitaram de múltiplas administrações de raquianestesia e casos que receberam anestesia peridural foram excluídos. Também foram excluídas da análise as gestantes que receberam administração de oxigênio que não fosse por meio de máscara facial ou cânula nasal, e casos que não apresentavam dados maternos e infantis.

O protocolo da nossa instituição para cesariana é o seguinte. Após a conexão dos monitores de anestesia padrão, a raquianestesia foi administrada com 2-2,5 ml de bupivacaína hiperbárica (0,5%), 10  $\mu\text{g}$  de fentanil e 100  $\mu\text{g}$  de morfina com o paciente em decúbito lateral. A pressão arterial materna foi medida oscilometricamente (YP-963T, NIHON KOHDEN, Shinjuku, Tóquio, Japão) antes da indução anestésica e em intervalos de 1 minuto após a indução até o parto fetal. O manejo da pressão arterial intraoperatória foi realizado a critério de cada anestesologista.

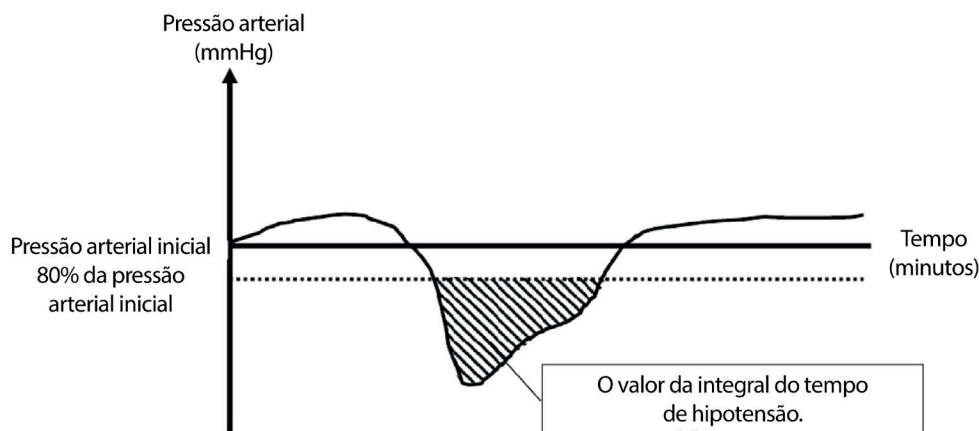


Figura 1 O valor da integral do tempo de hipotensão.

Foram avaliados dados demográficos maternos, incluindo idade, índice de massa corporal, semanas gestacionais, tabagismo durante a gravidez (nenhum, tabagismo passivo, tabagismo atual), presença de doença hipertensiva da gravidez, presença de diabetes mellitus (nenhum, diabetes mellitus antes da gravidez, e diabetes mellitus gestacional) e função tireoidiana durante a gravidez (normal, hipertireoidismo e hipotireoidismo). Além disso, ter sido submetido a cirurgia eletiva ou de emergência, ter indicação de cesariana, a dose total de efedrina e fenilefrina administrada pelo parto fetal, administração de oxigênio pelo parto fetal, o valor da integral do tempo de hipotensão (Figura 1), pH arterial umbilical, os escores de Apgar neonatal em 1 e 5 minutos após o parto e o peso neonatal foram recuperados dos registros anestésicos e prontuários eletrônicos. Com o aumento do número de gestantes com comorbidades e cesariana de emergência, incluímos essas pacientes neste estudo para refletir a prática clínica diária.

Este estudo teve como objetivo explorar os fatores associados ao pH AU com foco no valor integral do tempo da hipotensão materna. E hipotensão materna foi definida como diminuição da PAS ou pressão arterial média (PAM) atingindo níveis < 80% dos valores iniciais medidos na sala de cirurgia. O pH AU foi medido a partir de uma amostra de sangue colhida após o cordão umbilical ter sido duplamente clampeado no momento do parto usando um dispositivo Stat Profile® pHox® Ultra (Nova Biomedical, Minato, Tóquio, Japão)

### Análise estatística

Os dados são apresentados como média (desvio padrão) ou números (porcentagens). Uma análise de regressão múltipla foi usada para avaliar os fatores associados ao pH AU, na qual todos os fatores explicativos, exceto as indicações de cesariana, foram incluídos juntamente com o valor integral do tempo de PAS ou PAM para ajustar comorbidade materna e situação cirúrgica. Além disso, como análise de sensibilidade, foram realizados modelos de regressão múltipla que incluíam valores de PAS ou PAM atingindo < 90% ou < 100% de seus valores iniciais, respectivamente. Todos os dados foram analisados no SPSS versão 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, EUA), e valores de  $p < 0,05$  foram considerados indicativos de significância estatística.

Considerando 15 covariáveis incluídas na análise de regressão múltipla, o tamanho amostral necessário, calculado usando G\*power versão 3.1 (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007) com os requisitos de um erro tipo I ( $\alpha$ ), poder ( $1 - \beta$ ) e tamanho de efeito ( $f^2$ ) de 0,05, 0,95 e 0,15 (tamanho de efeito médio), respectivamente, foi encontrado em 199 pacientes. Estimando a taxa de atrito em 30% e considerando o número de cirurgias realizadas em nosso hospital, decidimos revisar 27 meses de dados dos pacientes.

### Resultados

Durante o período do estudo, de 416 gestações elegíveis, os dados completos estavam disponíveis para 381

**Tabela 1** Resumo descritivo das variáveis.

	Média ± desvio padrão ou número (%) (n=381)
Idade (anos)	33,8 ± 4,8
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 ± 5,1
Dia gestacional (dias)	266 ± 8,8
Distúrbio hipertensivo da gravidez	27(7,1)
Estado de tabagismo durante a gravidez	
Nenhum	292(76,7)
Fumante passivo	65(17,1)
Tabagismo atual	24(6,2)
Diabetes mellitus	
Nenhum	331(86,8)
Diabetes mellitus antes da gravidez	14(3,7)
Diabetes gestacional	36(9,4)
Função da tireoide durante a gravidez	
Normal	355(93,1)
Hipertireoidismo	8(2,1)
Hipotireoidismo	18(4,7)
Cirurgia de emergência	143(37,5)
Dose de efedrina até o parto (mg)	2,5 ± 4,1
Dose de fenilefrina até o parto (mg)	0,16 ± 0,18
Administração de oxigênio até o parto	46(12,1)
pH arterial umbilical	7,28 ± 0,04
Índice de Apgar em 1 minuto	8,5 ± 1,1
Índice de Apgar em 5 min	9,6 ± 0,8
Peso ao nascer (g)	2976 ± 458

**Tabela 2** Indicações para cesariana.

	Número (n=381)
Cesariana anterior	180
Trabalho de parto prolongado e obstruído	48
Distúrbio de hipersensibilidade da gravidez	8
Ruptura prematura da membrana	6
Ameaça de parto prematuro	3
Placenta prévia	11
Placenta baixa	8
Mioma uterino durante a gravidez	3
Histórico de procedimentos intrauterinos	17
Doença geral complicando a gravidez	3
Ameaça de ruptura uterina	5
Corioamnionite	1
Gravidez pós-datada	3
Sinfiseólise na gravidez	1
Má apresentação	51
Anomalias congênitas	2
Desproporção cefalopélvica	6
Estado fetal não tranquilizador	25

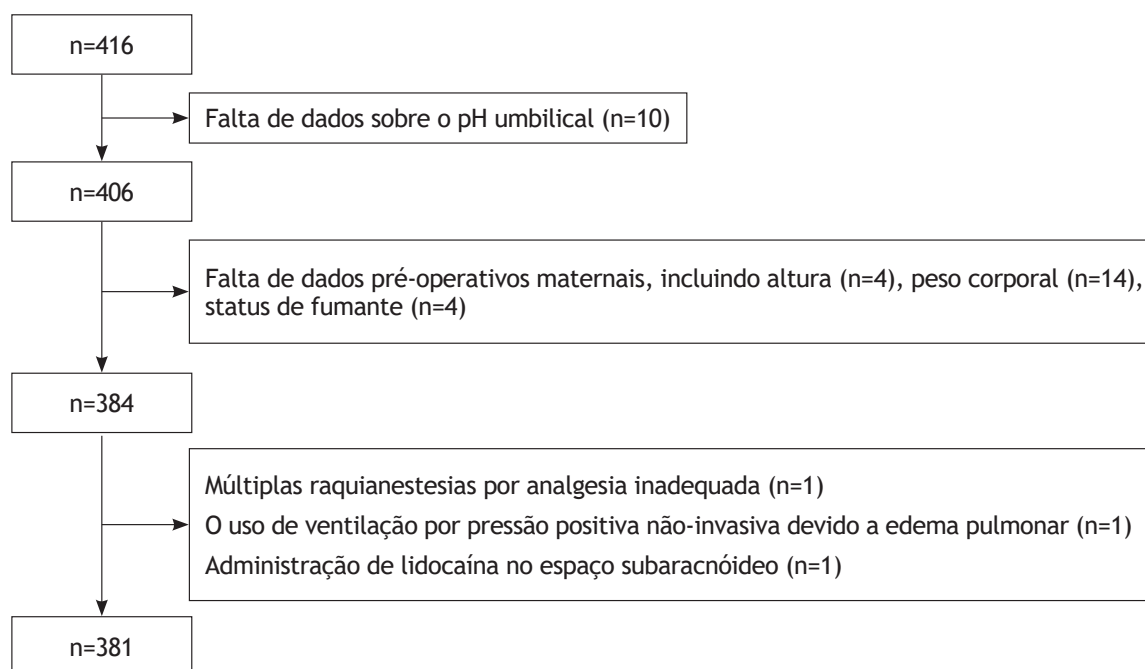


Figura 2 Diagrama de fluxo.

Tabela 3 Resultados da análise de regressão múltipla incluindo pressão arterial sistólica atingindo &lt; 80% do seu valor inicial.

	Coefficiente de regressão (B)	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95% (limite inferior, limite superior)	Valor p
Constante	7,432			
Idade (anos)	-0,00008	<0,001	-0,001, 0,001	0,85
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	0,0004	<0,001	0,000, 0,001	0,39
Dia gestacional (dias)	-0,001	<0,001	-0,001, < 0,001	0,07
Distúrbio hipertensivo da gravidez	-0,016	0,008	-0,031, <0	0,045
Estado de tabagismo durante a gravidez				
Nenhum	Referência			
Fumante passivo	-0,001	0,006	-0,013, 0,11	0,91
Tabagismo atual	0,013	0,009	-0,005, 0,03	0,16
Diabetes mellitus				
Nenhum	Referência			
Diabetes mellitus antes da gravidez	-0,019	0,012	-0,043, 0,005	0,12
Diabetes gestacional	0,009	0,01	-0,006, 0,025	0,21
Função da tireoide durante a gravidez				
Normal	Referência			
Hipertireoidismo	0,007	0,01	-0,024, 0,037	0,66
Hipotireoidismo	-0,013	0,015	-0,033, 0,007	0,21
Cirurgia de emergência	-0,015	0,005	-0,026, -0,004	0,006
Dose de efedrina até o parto (mg)	-0,002	0,001	-0,03, -0,01	0,001
Dose de fenilefrina até o parto (mg)	-0,016	0,012	-0,04, 0,008	0,2
Administração de oxigênio até o parto	0,004	0,007	-0,01, 0,017	0,59
O valor da integral do tempo da hipotensão	0,00003	<0,001	<0,000, <0,000	0,047

**Tabela 4** Resultado da análise de regressão múltipla incluindo a pressão arterial média para < 80% do valor inicial.

	Coefficiente de regressão (β)	Erro padrão	Intervalo de confiança de 95% (limite inferior, limite superior)	Valor p
Constante	7,432			
Idade (anos)	-0,0001	<0,001	-0,001, 0,001	0,78
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	0,0004	<0,001	0,000, 0,001	0,34
Dia gestacional (dias)	-0,001	<0,001	-0,001, < 0,001	0,068
Distúrbio hipertensivo da gravidez	-0,016	0,008	-0,031, <0	0,046
Estado de tabagismo durante a gravidez				
Nenhum	Referência			
Fumante passivo	-0,001	0,006	-0,013, 0,11	0,87
Tabagismo atual	0,012	0,009	-0,006, 0,025	0,17
Diabetes mellitus				
Nenhum	Referência			
Diabetes mellitus antes da gravidez	-0,019	0,012	-0,043, 0,005	0,12
Diabetes gestacional	0,009	0,008	-0,006, 0,025	0,21
Função da tireoide durante a gravidez				
Normal	Referência			
Hipertireoidismo	0,007	0,015	-0,023, 0,037	0,64
Hipotireoidismo	-0,012	0,010	-0,032, 0,008	0,24
Cirurgia de emergência	-0,015	0,005	-0,026, -0,004	0,006
Dose de efedrina até o parto (mg)	-0,002	0,001	-0,03, -0,01	0,001
Dose de fenilefrina até o parto (mg)	-0,015	0,012	-0,039, 0,009	0,22
Administração de oxigênio até o parto	0,004	0,007	-0,01, 0,017	0,58
O valor da integral do tempo da hipotensão	0,00001	<0,001	<0,000, <0,000	0,029

pacientes, todas incluídas na análise (Figura 2). Como resultado, conseguimos incluir mais pacientes do que o necessário para o tamanho estimado da amostra, o que significa que os intervalos de confiança foram calculados com mais precisão.

Conforme mostrado na Tabela 1, 37,5% foram submetidos à cirurgia de emergência e o pH AU médio foi de 7,28. A Tabela 2 mostra as indicações para cesariana. A Tabela 3 e a Tabela 4 mostram os resultados da análise de regressão múltipla, incluindo valores de PAS ou PAM < 80% de seus valores iniciais. Em ambos os modelos, ter sido submetido a uma cirurgia de emergência, presença de doença hipertensiva da gravidez, aumento da dose de efedrina e um grande tempo integral de hipotensão foram encontrados como fatores associados ao pH AU. Os resultados das análises de sensibilidade também revelaram resultados semelhantes (Tabelas Suplementares 1-4).

## Discussão

Os resultados do nosso estudo demonstraram que em gestantes submetidas a parto cesáreo sob raquianestesia, uma grande integral do tempo de hipotensão, definida de acordo com vários parâmetros, resultou em diminuição do pH AU. Além disso, os fatores associados significativos ao pH

AU incluíram ter sido submetido a cirurgia de emergência, presença de doença hipertensiva da gravidez, ter usado uma dose aumentada de efedrina e um grande tempo integral de hipotensão. Alguns estudos relataram que o impacto da hipotensão no pH AU não havia sido avaliado; no entanto, não há estudo anterior relatando o impacto do valor integral do tempo da hipotensão materna.<sup>2,9</sup>

Diferentes definições de hipotensão têm sido usadas no campo da anestesia obstétrica<sup>10</sup>. Um valor absoluto de PAS de 90 ou 100 mmHg é um índice fácil de usar sem conhecer a pressão arterial basal do paciente<sup>12</sup>; entretanto, algumas mulheres grávidas podem já apresentar valores de PAS anteriores à raquianestesia que são inferiores a esses valores definitivos de PAS. De fato, em nossa coorte, 47 (12,3%) pacientes apresentavam valores de PAS inferiores a 100 mmHg antes da indução anestésica. Portanto, uma diminuição percentual da pressão arterial basal pode ser um índice razoável a ser usado. Além disso, o fluxo sanguíneo uterino é determinado pela pressão arterial uterina média, que provavelmente é mais afetada pela PAM do que pela PAS; no entanto, os estudos focados em PAM permanecem escassos<sup>11,13</sup>. Além disso, uma análise retrospectiva que incluiu um total de 919 gestantes submetidas a cesariana mostrou que quase metade das pacientes apresentou hipotensão transitória, com valores de pressão arterial < 30% de

seus valores basais; no entanto, não houve diferenças significativas nos escores de Apgar em 1 minuto, se as pacientes apresentaram hipotensão materna ou não (5 vs 4;  $p = 0,74$ )<sup>14</sup>. No entanto, este estudo não considerou a duração da hipotensão e, à luz do alto consumo de oxigênio fetal e do fato de os vasos sanguíneos placentários não terem autorregulação, mesmo uma pequena diminuição da pressão arterial materna pode causar acidose fetal<sup>15</sup>. Portanto, analisamos o impacto da hipotensão considerando sua magnitude e duração. Como esperado, nossos resultados demonstraram que, independentemente da definição de hipotensão utilizada, quanto maior o valor da integral do tempo de hipotensão, menor o pH AU. Isso pode implicar que os níveis basais de pressão arterial devem ser mantidos para evitar acidose fetal.

Nosso achado demonstrando que o uso de efedrina está associado a um pH AU mais baixo é consistente com os resultados de estudos anteriores e é explicado por uma maior transferência placentária de efedrina e, portanto, hiperatividade metabólica fetal<sup>7,16</sup>. Além disso, casos de emergência e presença de distúrbios hipertensivos da gravidez foram associados independentemente ao pH AU, o que sugere que precisamos ter mais cuidado para evitar hipotensão materna nessa situação. Como uma cesariana extremamente urgente é realizada em pacientes sob anestesia geral em nossa instituição, nossa coorte não incluiu pares mãe-bebê com funções placentárias que reduzem excessivamente a oferta de oxigênio, como no caso de descolamento de placenta. De fato, isso pode ser explicado pelo menor valor de pH AU de 7,09. No entanto, haveria vários fatores relacionados ao menor pH AU em casos de emergência. Além disso, pacientes com distúrbios hipertensivos da gravidez apresentam hipotensão menos frequente e menos grave durante a raqui-anestesia e o bloqueio simpático causado pela raqui-anestesia melhora o fluxo sanguíneo, diminuindo a resistência uteroplacentária<sup>17,18</sup>. No entanto, além da disfunção placentária por remodelamento incompleto da artéria espiral resultando na diminuição do suprimento de oxigênio para o feto, a hipotensão materna excessiva pode causar redução do fluxo sanguíneo<sup>19,20</sup>.

Houve várias limitações para este estudo. Primeiramente, em nosso estudo, a pressão arterial basal foi definida como a pressão arterial medida na sala de cirurgia antes da indução anestésica. Um estudo anterior comentou que a realização de medidas repetidas e a média desses valores de pressão arterial é demorada e de difícil adoção na prática clínica de rotina, principalmente em situações de emergência<sup>21</sup>. Em segundo lugar, dada a natureza retrospectiva do estudo, outros fatores importantes que influenciam o pH AU, como o tempo da incisão uterina até o parto, não puderam ser incluídos na análise.

## Conclusão

Realizamos uma análise retrospectiva de regressão múltipla para prever o pH AU em gestantes submetidas a cesariana sob raqui-anestesia. Ter sido submetido a uma cirurgia de emergência, presença de um distúrbio hipertensivo

da gravidez, uma dose aumentada de efedrina e um tempo integral de hipotensão foram considerados preditores significativos do pH AU. Além da PAS, a PAM também foi relacionado ao pH AU. A pressão arterial materna deve ser mantida nos níveis basais de pressão arterial e a administração de vasopressores deve ser considerada para minimizar o risco de acidose fetal.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Apêndice A. Dados Suplementares

O material complementar relacionado a este artigo pode ser encontrado na versão online em doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.022>.

## Referências

1. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD002251.
2. Ngan Kee WD, 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.
3. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1982; 37:658-62.
4. Okudaira S, Suzuki S. Influence of spinal hypotension on fetal oxidative status during elective cesarean section in uncomplicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271:292-5.
5. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018; 73:71-92.
6. Singh PM, Singh NP, Reschke M, Ngan Kee WD, Palanisamy A, Monks DT. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for Caesarean delivery: a Bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth* 2020; 124:e95-e107.
7. Veerer M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarean section. *Systematic review and cumulative meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56:810-6.
8. Heesen M, Köhler S, Rossaint R, Straube S. Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2014; 69:143-65.
9. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1982; 37:658-62.
10. Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:909-21.

11. Ngan Kee WD. Uteroplacental blood flow. In: Chestnut DH, Polleu LS, Tsen LC, Wong CA. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia (PA): Mosby Elsevier; 2019.:8 - 55.
12. Burns SM, Cowan CM, Wilkes RG. Prevention and management of hypotension during spinal anaesthesia for elective Caesarean section: a survey of practice. *Anaesthesia* 2001; 56:777-98.
13. McGhee BH, Bridges EJ. Monitoring arterial blood pressure: what you may not know. *Crit Care Nurse* 2002; 22: 60-79.
14. Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, Etchin A, Kuint J. Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2010;202: e1-5.
15. Bonds DR, Crosby LO, Cheek TG, Hägerdal M, Gutsche BB, Gabbe SG. Estimation of human fetal-placental unit metabolic rate by application of the Bohr principle. *J Dev Physiol* 1986; 8:49-54.
16. Ngan Kee WD, Khaw KS. Vasopressors in obstetrics: what should we be using? *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 238-43.
17. Henke VG, Bateman BT, Leffert LR. Focused review: spinal anesthesia in severe preeclampsia. *Anesth Analg* 2013; 117: 686-93.
18. Jouppila R, Hollmén A. The effect of segmental epidural analgesia on maternal and foetal acid-base balance, lactate, serum potassium and creatine phosphokinase during labour. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1976; 20: 259-68.
19. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol* 2006; 208: 535-42.
20. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69:1-7.
21. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015; 122: 736-45.