

Efedrina versus Fenilefrina: Prevenção de Hipotensão Arterial durante Anestesia Raquídea para Cesariana e Efeitos sobre o Feto*

Ephedrine versus Phenylephrine: Prevention of Hypotension during Spinal Block for Cesarean Section and Effects on the Fetus

Edno Magalhães, TSA¹, Catia Sousa Govêia, TSA², Luís Cláudio de Araújo Ladeira, TSA², Bruno Góis Nascimento³, Sérgio Murilo Cavalcante Kluthcouski³

RESUMO

Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, Nascimento BG, Kluthcouski SMC — Efedrina versus Fenilefrina: Prevenção de Hipotensão Arterial durante Anestesia Raquídea para Cesariana e Efeitos sobre o Feto.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hipotensão arterial durante a anestesia raquídea para cesariana deve-se ao bloqueio simpático e compressão aorto-cava pelo útero e pode ocasionar efeitos deletérios para o feto e a mãe. A efedrina e fenilefrina melhoram o retorno venoso após bloqueio simpático durante anestesia raquídea. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da efedrina e da fenilefrina em prevenir e tratar a hipotensão arterial materna durante anestesia raquídea e avaliar seus efeitos colaterais e alterações fetais.

MÉTODO: Sessenta pacientes, submetidas à anestesia raquídea com bupivacaína e sufentanil para cesariana, foram divididas aleatoriamente em dois grupos para receber, profilaticamente, efedrina (Grupo E, n = 30, dose = 10 mg) ou fenilefrina (Grupo F, n = 30, dose = 80 µg). Hipotensão arterial (pressão arterial menor ou igual a 80% da medida basal) foi tratada com bolus de vasoconstritor com 50% da dose inicial. Foram avaliados: incidência de hipotensão arterial, hipertensão arterial reativa, bradicardia e vômitos, escore de Apgar no primeiro e quinto minutos e gasometria do cordão umbilical.

RESULTADOS: A dose média de efedrina foi $14,8 \pm 3,8$ mg e $186,7 \pm 52,9$ µg de fenilefrina. Os grupos foram semelhantes quanto aos parâmetros demográficos e incidência de vômitos, bradicardia e hipertensão arterial reativa. A incidência de hipotensão arterial foi de 70% no Grupo E e 93% no Grupo F ($p < 0,05$). O pH arterial médio do cordão umbilical e o escore de Apgar no primeiro minuto foram menores no grupo E ($p < 0,05$). Não houve diferença no escore do quinto minuto.

*Recebido do (Received from) CET/SBA do Centro de Anestesiologia do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF

1. Chefe dos Centros de Anestesiologia e de Clínicas Cirúrgicas do Hospital Universitário de Brasília; Responsável pelo CET/SBA do Centro de Anestesiologia da UnB
2. Médico Assistente do Hospital Universitário de Brasília; Co-Responsável pelo CET/SBA do Centro de Anestesiologia da UnB
3. ME₃ do CET/SBA Centro de Anestesiologia da UnB

Apresentado (Submitted) em 13 de março de 2008
Aceito (Accepted) para publicação em 27 de outubro de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):
Dr. Edno Magalhães
SQS 113, bloco C/406
70736-030 Brasília, DF
E-mail: ednomag@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2009

CONCLUSÕES: A efedrina foi mais eficiente que fenilefrina na prevenção de hipotensão arterial. Ambos os fármacos apresentaram incidência semelhante de efeitos colaterais. As repercussões fetais foram menos frequentes com o uso da fenilefrina e apenas transitórias com a utilização da efedrina.

Unitermos: ANESTESIA, Obstétrica; CIRURGIA, Obstétrica: cesariana; COMPLICAÇÕES: hipotensão arterial; DROGAS: efedrina, fenilefrina.

SUMMARY

Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, Nascimento BG, Kluthcouski SMC — Ephedrine versus Phenylephrine: Prevention of Hypotension During Spinal Block for Cesarean Section and Effects on the Fetus.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hypotension during spinal block for cesarean section is secondary to the sympathetic blockade and aorto-caval compression by the uterus and it can be deleterious to both the fetus and the mother. Ephedrine and phenylephrine improve venous return after sympathetic blockade during the spinal block. The objective of this study was to compare the efficacy of ephedrine and phenylephrine in the prevention and treatment of maternal hypotension during spinal block and to evaluate their side effects and fetal changes.

METHODS: Sixty patients undergoing spinal block with bupivacaine and sufentanil for cesarean section were randomly divided in two groups to receive prophylactic ephedrine (Group E, n = 30, dose = 10 mg) or phenylephrine (Group P, n = 30, dose = 80 µg). Hypotension (blood pressure equal or lower than 80% of baseline values) was treated with bolus administration of the vasoconstrictor at 50% of the initial dose. The incidence of hypotension, reactive hypertension, bradycardia, and vomiting, and Apgar scores on the 1st and 5th minutes, and blood gases of the umbilical cord blood were evaluated.

RESULTS: The mean dose of ephedrine used was 14.8 ± 3.8 mg and of phenylephrine was 186.7 ± 52.9 µg. Demographic parameters and the incidence of vomiting, bradycardia, and reactive hypertension were similar in both groups. Hypotension had an incidence of 70% in Group E and 93% in Group P ($p < 0.05$). The mean arterial pH of the umbilical cord blood and the Apgar score in the 1st minute were lower in Group E ($p < 0.05$). Differences in the Apgar score in the 5th minute were not observed.

CONCLUSIONS: Ephedrine was more effective than phenylephrine in the prevention of hypotension. Both drugs had similar incidence of side effects. Fetal repercussions were less frequent with phenylephrine and were transitory with the use of ephedrine.

Key Words: ANESTHESIA, Obstetrics; COMPLICACTIONS: hypotension; DRUGS: ephedrine, phenylephrine; SURGERY, Obstetrics: cesarean section.

INTRODUÇÃO

Hipotensão arterial durante anestesia raquídea para cesariana deve-se ao bloqueio simpático e pode ocasionar efeitos deletérios para o feto e a mãe. Entre eles, diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário, comprometimento da oxigenação fetal, acidose fetal e sintomas de diminuição do débito cardíaco materno, como náuseas, vômitos e alteração de consciência ¹.

A incidência de hipotensão arterial após anestesia raquídea para cesariana pode chegar a 80% ²⁻⁴ se não forem utilizadas medidas profiláticas, tais como hidratação prévia, desvio uterino para a esquerda e uso de vasopressores ^{5,6}.

A efedrina é um agente simpaticomimético não-catecolamina que estimula os receptores alfa- e beta-adrenérgicos por ação direta e predominantemente indireta, produzindo seus efeitos por causar a liberação de norepinefrina das terminações nervosas do sistema nervoso autônomo. Tradicionalmente, é utilizada como vasopressor de escolha em anestesia obstétrica, apesar de sua superioridade em relação aos outros vasopressores não ter sido confirmada ^{7,8}. As intercorrências com o uso de efedrina podem incluir taquicardia supraventricular materna, taquifilaxia e acidose fetal. Estudos anteriores relataram que o aumento da pressão arterial com efedrina associa-se à preservação do fluxo sanguíneo uteroplacentário, sobretudo em decorrência do seu efeito beta-adrenérgico ^{9,10}. Entretanto, outros autores sugeriram que a efedrina pode diminuir o pH do sangue umbilical fetal, embora sem prejuízo em relação ao escore de Apgar ^{4,11}.

A fenilefrina é considerada um fármaco agonista α_1 -adrenérgico puro. Promove constrição venosa mais que arterial de maneira dose-dependente, melhorando o retorno venoso após o bloqueio simpático durante anestesia raquídea. Estudos demonstraram que a fenilefrina mantém o fluxo sanguíneo uteroplacentário e valores de pH do sangue umbilical maiores em relação à efedrina e apresenta, portanto, eficácia semelhante em controlar a hipotensão arterial, mas com menor risco de acidose fetal ^{5,12,13}.

A hipótese deste estudo é a de que a fenilefrina apresente perfil farmacológico superior ao da efedrina para o tratamento da hipotensão arterial durante cesariana sob anestesia raquídea, em relação à vitalidade do recém-nascido. Os objetivos do trabalho foram comparar a eficácia da fenilefrina e efedrina em prevenir e tratar a hipotensão arterial materna no período intra-operatório, avaliar os efeitos colaterais dessa terapia vasopressora e estudar as alterações fetais por meio do escore de Apgar e gasometrias arterial e venosa do sangue do cordão umbilical.

MÉTODO

Após aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos da Universidade de Brasília e assinatura de consentimento livre e esclarecido, 60 mu-

lheres foram selecionadas para o estudo prospectivo, duplamente encoberto e aleatório.

Os critérios de inclusão foram: estado físico ASA I ou II, gestação a termo de feto único e indicação de cesariana. Critérios de exclusão foram: recusa em participar do estudo, idade inferior a 18 anos, hipertensão arterial sistêmica preexistente ou induzida pela gravidez, doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares, anormalidades fetais, história de reações de hipersensibilidade aos fármacos utilizados no estudo, contra-indicações à anestesia raquídea.

As pacientes foram monitorizadas com eletrocardiograma contínuo, pressão arterial não-invasiva e oxímetro de pulso. Foram colocadas em posição de decúbito dorsal durante alguns minutos e a pressão arterial e frequência cardíaca registradas a cada três minutos, por três vezes, para a média aritmética dos valores basais. Com a paciente em decúbito lateral esquerdo, foi realizada anestesia raquídea com agulha 25 x 3,5 do tipo Quincke entre L₂-L₃ ou L₃-L₄ e solução contendo 10 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica e 3 µg de sufentanil. A seguir, com a paciente em decúbito dorsal, foi colocada cunha de Crawford sob o flanco direito com o objetivo de deslocar o útero para a esquerda. Logo após a injeção subaracnóidea, foi iniciada infusão de 2 litros de solução de Ringer com lactato antes da incisão uterina e, depois, mantida infusão lenta.

As pacientes foram distribuídas de forma aleatória em dois grupos, por meio de envelopes seqüenciais lacrados contendo números aleatórios gerados previamente por computador. O resultado da alocação foi mantido em sigilo, não sendo conhecido pelas pacientes e pelos médicos responsáveis pela coleta e análise dos dados do estudo. A definição do tamanho da amostra baseou-se em estudos prévios ^{12,13}. Os grupos foram constituídos por 30 pacientes cada, denominados Grupo E (efedrina) e Grupo F (fenilefrina). As pacientes do Grupo E receberam profilaticamente *bolus* de 10 mg de efedrina por via venosa logo após o bloqueio subaracnóideo e as pacientes do Grupo F, *bolus* profilático de 80 µg de fenilefrina por via venosa. As seringas com as substâncias em estudo foram preparadas por médico não envolvido na coleta de dados e análise dos resultados.

Hipotensão arterial materna foi definida como pressão menor ou igual a 80% da medida basal e tratada com *bolus* de 50% da dose inicial do vasopressor em estudo. Hipertensão arterial reativa foi caracterizada como pressão arterial 20% maior que o valor inicial, após uso do vasopressor. Frequência cardíaca inferior a 50 batimentos por minuto caracterizou bradicardia, se acompanhada de hipotensão arterial, e foi tratada com 0,75 mg de atropina.

O nível de bloqueio sensitivo foi avaliado a cada minuto após a punção, por meio de estímulo doloroso com agulha, até o fim do procedimento. Somente foi autorizado o início da operação com bloqueio no nível de T₅. Foram registrados os tempos decorridos do bloqueio até a incisão da pele, incisão uterina e retirada do feto.

Também foram analisadas a incidência de hipotensão arterial materna, hipertensão arterial reativa, bradicardia, náuseas e vômitos e a dose total de vasopressor utilizada.

Todos os recém-nascidos foram avaliados pelo escore de Apgar após um e cinco minutos do nascimento e foi considerado Apgar baixo valor inferior a 8. Sangue do cordão umbilical fetal venoso e arterial foi coletado logo após o nascimento para medida de gasometria e foi considerado como acidose fetal pH umbilical menor que 7,2.

Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística com os testes *t* de Student para os dados contínuos, Mann-Whitney para os dados ordinais e Qui-quadrado para os dados nominais. Foi considerado como significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

A idade média dos pacientes no Grupo E foi 27,2 anos e 26,5 no Grupo F. O índice de massa corpórea (IMC) médio foi semelhante entre os grupos, bem como o peso. A idade gestacional média foi de 39 semanas nos dois grupos. Não houve diferença estatística significativa quanto às outras características demográficas e quanto ao estado físico (Tabela I).

O tempo médio do bloqueio espinal à incisão da pele foi 7,4 minutos no Grupo E e 6,9 no Grupo F. O tempo médio até a incisão uterina foi 12,7 e 12,8 minutos nos grupos E e F, respectivamente, e o tempo até a retirada do feto foi 13,8 e 14,2 minutos. Não houve diferença estatística entre os grupos analisados em relação a tais parâmetros. A dose média de vasopressor no Grupo E foi de 14 mg e no Grupo F, 186 µg. Quanto ao nível de bloqueio sensitivo, a maioria dos pacientes apresentou bloqueio até T₄ (Tabela II).

Em relação à incidência de efeitos colaterais, no Grupo E houve sete episódios de náuseas e quatro de vômitos, enquanto no Grupo F ocorreram dez episódios de náuseas e seis de vômitos. A incidência de hipertensão arterial reativa foi semelhante entre os grupos: cinco episódios no Grupo E e quatro no Grupo F. Apenas uma paciente no Grupo F apresentou bradicardia, adequadamente tratada com atropina. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à incidência desses efeitos colaterais. No Grupo F, 28 pacientes (93%) apresentaram hipotensão arterial e no Grupo E, 21 (70%), uma diferença estatística significativa ($p < 0,05$). O número de episódios de hipotensão arterial foi muito maior no Grupo F (80 episódios) em relação ao Grupo E (29 episódios), com $p < 0,05$ (Tabela III).

Tabela I – Dados Demográficos

Características Gerais	Grupo E (n = 30)	Grupo F (n = 30)
Idade (anos)	27,2 ± 4,5	26,5 ± 5,1
Peso (kg)	83,5 ± 6,9	79,2 ± 9,7
Altura (cm)	159,6 ± 5,3	158,5 ± 5,8
IMC (kg.m ²)	32,8 ± 2,5	31,1 ± 3,5
Idade gestacional (semanas)	39,5 ± 1,1	39,6 ± 1,3
Estado Físico (ASA I/II)	20/10	20/10
Peso neonato (g)	3.641 ± 499,1	3.538 ± 535,4

Valores expressos em Média ± DP

* $p < 0,05$.

Tabela II – Parâmetros Anestésico-Cirúrgicos

Parâmetros anestésico-cirúrgicos	Grupo E (n = 30)	Grupo F (n = 30)
Tempo do bloqueio à incisão da pele (min)	7,4 ± 2,2	6,9 ± 2,4
Tempo do bloqueio à incisão uterina (min)	12,7 ± 2,2	12,8 ± 3,7
Tempo do bloqueio à retirada do feto (min)	13,8 ± 2,3	14,2 ± 3,5
Dose de vasopressor	14 mg	186 µg
Nível sensitivo em T ₄ (%)	22 (73,3%)	22 (73,3%)
Nível sensitivo em T ₅ (%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)

Valores expressos em Média ± DP.

* $p < 0,05$.

Tabela III – Efeitos Colaterais, Número de Episódios e Proporção

Efeitos colaterais	Grupo E (n = 30)	Grupo F (n = 30)
Náuseas (episódios)	7	10
Vômitos (episódios)	4	6
Hipotensão arterial (episódios)*	29	80
Hipotensão arterial (pacientes)*	21 (70%)	28 (93,3%)
Hipertensão reativa (episódios)	5	4
Bradycardia (episódios)	0	1

*p < 0,05.

O escore de Apgar no primeiro minuto demonstrou proporção maior de recém-nascidos com valores abaixo de 8 no Grupo E (27%) em relação ao Grupo F (10%), sendo essa diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

No Grupo E, no primeiro minuto, oito recém-nascidos (27%) apresentaram Apgar igual a 7, 17 (56%) apresentaram Apgar 8 e cinco recém-nascidos (17%), Apgar 9. No Grupo F, três recém-nascidos (10%) apresentaram Apgar igual a 7 no primeiro minuto, quinze (50%) apresentaram Apgar 8, onze (37%) apresentaram Apgar 9 e, finalmente, um (3%), Apgar 10.

Os valores de Apgar no quinto minuto não mostraram diferenças entre os grupos. No Grupo E, dois recém-nascidos (6%) apresentaram Apgar igual a 8, 20 (67%) apresentaram Apgar 9, e oito (27%), Apgar 10. No Grupo F, metade dos recém-nascidos apresentou Apgar igual a 9 no quinto minuto, enquanto a outra metade, Apgar 10.

Em relação à gasometria arterial e venosa do sangue do cordão umbilical, houve diferença estatística significativa apenas no valor médio do pH arterial: 7,22 no Grupo E e 7,27 no Grupo F ($p < 0,05$). Os valores médios de gasometria estão representados na Tabela IV.

Tabela IV – Gasometria em Artéria e Veia do Cordão Umbilical

Gasometria	Grupo E (n=30)	Grupo F (n=30)
pH artéria*	7,22 ± 0,03	7,27 ± 0,06
BE artéria	-10,5 ± 2,6	-9,2 ± 4,2
pCO ₂ artéria	40,0 ± 3,8	38,9 ± 8,9
pO ₂ artéria	19,5 ± 3,6	18,0 ± 4,8
HCO ⁻³ artéria	16,2 ± 2,4	16,5 ± 4,0
pH veia	7,27 ± 0,04	7,28 ± 0,06
BE veia	-7,2 ± 3,5	-7,9 ± 4,4
pCO ₂ veia	34,7 ± 6,7	35,2 ± 11,1
pO ₂ veia	25,6 ± 6,3	24,3 ± 7,1
HCO ⁻³ veia	18,4 ± 2,9	18,7 ± 3,5

Valores expressos em Média ± DP.

*p < 0,05.

DISCUSSÃO

A indicação de anestesia regional em obstetrícia consagrou-se em relação à anestesia geral, devido à redução da morbimortalidade materna e fetal ¹⁴. No entanto, alguns estudos associaram maior incidência de acidose fetal após anestesia raquídea, possivelmente em decorrência da hipotensão arterial materna ou de fatores que alterem o fluxo uteroplacentário ^{15,16}.

Deslocamento uterino para esquerda e administração de fluido por via venosa têm sido utilizados para reduzir a gravidade da hipotensão arterial, mas com eficácia limitada. A administração de fármacos vasopressores, muitas vezes, também se faz necessária ¹⁷.

A utilização da efedrina como vasopressor de escolha em obstetrícia já é uma tradição, apesar de sua superioridade ainda não comprovada ^{1,7,9}. Acreditava-se que a efedrina aumentava a pressão arterial materna com preservação do fluxo uteroplacentário por causa do seu efeito beta-adrenérgico, enquanto o uso de vasopressores alfa-agonistas puros associava-se à redução no fluxo uteroplacentário ^{8,10}. Entretanto, estudos subseqüentes demonstraram que no tratamento de hipotensão arterial após anestesia raquídea para cesarianas a efedrina apresenta igual eficácia, mas pode, por vezes, promover acidose fetal ¹⁸⁻²⁰.

No presente trabalho, foram controladas as variáveis associadas à hipotensão arterial pós-anestesia raquídea com o objetivo de avaliar qual entre os fármacos, efedrina ou fenilefrina, seria mais eficaz na prevenção de hipotensão arterial e com menores efeitos deletérios para o feto. Estudos anteriores apresentaram diferentes metodologias e resultados incertos quanto ao tipo ideal de vasopressor, dose, regime de administração, bem como a utilização de outras técnicas para o controle da pressão arterial materna, com mínimos efeitos sobre o feto ^{12,19,20}.

Com o intuito de limitar distorções nos resultados, todas as pacientes receberam hidratação com 2.000 mL de solução de Ringer com lactato, iniciada apenas após o bloqueio espinal, uma vez que estudos recentes comprovaram a ineficácia da hidratação prévia devido à rápida redistribuição ²¹. Foi ainda desviado o útero para a esquerda com o objetivo de

diminuir a compressão aorto-cava e o bloqueio foi mantido no mesmo nível em todas as pacientes.

Apesar dos cuidados relacionados com o método empregado, alguns fatores podem limitar a interpretação do estudo. O número de pacientes envolvidas, embora maior que alguns estudos publicados, pode ser um fator de viés, uma vez que o tamanho da amostra não foi calculado. Outra limitação foi a diferença de tempo entre a coleta de sangue do cordão umbilical e a análise dos gases sanguíneos. Essa diferença pode ter alterado os valores dos gases sanguíneos e, possivelmente, interferido nos resultados.

Estudos prévios sugeriram que 30 mg de efedrina por via venosa em *bolus* seria a dose mais efetiva para prevenção de hipotensão arterial, mas à custa de incidência aumentada de hipertensão arterial reativa²². Em contraste, um estudo prospectivo observacional demonstrou que dose por via venosa, de 15 ou 20 mg de efedrina diminuiu a incidência de hipotensão arterial materna sem aumentar a ocorrência de hipertensão arterial reativa²⁰. Em metanálise em 2004¹⁹, concluiu-se que doses maiores que 14 mg de efedrina não diminuíram a incidência de hipotensão arterial materna, mas causaram hipertensão arterial reativa e pequena redução no pH umbilical. No presente estudo, a dose considerada como eficaz e, ao mesmo tempo, com mínimos efeitos colaterais, foi de 10 mg de efedrina.

Em relação à fenilefrina, recente estudo demonstrou que mesmo com altas doses (acima de 2.000 µg) utilizadas para o controle da pressão arterial, não houve efeitos deletérios para o feto, medidos pelo escore de Apgar e gasometria do sangue do cordão umbilical²³. No atual estudo, escolheu-se a dose de 80 µg de fenilefrina profilática, com base em estudo prévio, que mostrou ser essa uma dose eficaz quando administrada em *bolus* por via intravenosa, sem efeitos colaterais graves¹².

Para a avaliação do controle da hipotensão arterial, estudos demonstraram igual eficácia entre efedrina e fenilefrina na prevenção e no tratamento dessa complicação, tanto em *bolus* quanto em infusão contínua^{23,24}. No presente trabalho, por praticidade, optou-se por utilizar administração das substâncias em *bolus*. A fenilefrina teve menor eficácia na prevenção de hipotensão arterial em relação à efedrina, como demonstrado pelo número de pacientes que apresentaram hipotensão arterial e número de episódios em cada grupo. Tal fato deve-se provavelmente à duração de ação mais fugaz desse vasopressor e a forma de administração empregada. Uma vez que foi administrada em *bolus* e de forma profilática, apenas repetindo-se a dose quando a pressão arterial fosse menor ou igual a 80% da medida basal, flutuações da concentração plasmática da substância também podem ter contribuído. Apesar de a fenilefrina apresentar controle menos eficaz da pressão arterial, não houve diferença na incidência de efeitos colaterais maternos, tais como náuseas, vômitos e alteração do nível de consciência, possivelmente porque a diminuição da pressão arterial não foi muito intensa.

Em revisão sistemática sobre os fatores associados a pH e excesso de bases após anestesia raquídea para cesariana, concluiu-se que o tempo entre a incisão uterina e a retirada do feto associou-se a valores baixos de pH e de excesso de bases²⁴. Contudo, no presente estudo, não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo cirúrgico decorrido entre a instalação do bloqueio e a retirada do recém-nascido. Não se acredita que idade gestacional ou peso do recém-nascido tenham causado algum grau de interferência na avaliação, uma vez que ambos os grupos apresentaram características semelhantes em relação a tais parâmetros. Estudos prévios relataram alterações na gasometria do cordão umbilical associadas ao uso de efedrina, mas sem repercussões deletérias para o feto, quando avaliadas pelo escore de Apgar no primeiro e no quinto minuto^{18,19}. Alguns autores citaram possível interferência do fenômeno de taquifilaxia e alteração no metabolismo fetal por causa do efeito beta-adrenérgico da efedrina^{18,19,24}. A fenilefrina, por ser uma substância alfa-agonista pura, não causaria tal alteração. No presente estudo, apesar da ausência de caracterização numérica de acidose fetal propriamente dita, a efedrina associou-se a pH arterial mais baixo que a fenilefrina. Tal fato pode sugerir interferência no metabolismo fetal, uma vez que o pH da veia não apresentou diferença significativa entre os grupos. Outra possível etiologia para alteração gasométrica poderia ser representada por alteração do fluxo uteroplacentário. Entretanto, os recém-nascidos no grupo E apresentaram valores de Apgar considerados baixos predominantemente no primeiro minuto, com melhoras no quinto minuto, indicando alterações de caráter transitório nos recém-nascidos, sem repercussão a médio e longo prazos. Os resultados dão suporte apenas parcial à hipótese aventada, o que poderia ser justificado por deficiências técnicas no método e pelo tamanho da amostra. Contudo, as repercussões deletérias para o feto, analisadas pelo escore de Apgar e pela gasometria, foram menos frequentes com o uso da fenilefrina e apenas transitórias com o uso da efedrina.

Ephedrine versus Phenylephrine: Prevention of Hypotension during Spinal Block for Cesarean Section and Effects on the Fetus

Edno Magalhães, TSA, M.D.; Catia Sousa Govêia, TSA, M.D.; Luís Cláudio de Araújo Ladeira, TSA, M.D.; Bruno Góis Nascimento, M.D.; Sérgio Murilo Cavalcante Kluthcouski, M.D.

INTRODUCTION

Hypotension during spinal block for cesarean section is secondary to the sympathetic blockade and it can be harmful to both the fetus and mother. Among the deleterious effects

leterious effects on the fetus, as determined by the Apgar scores and umbilical cord blood gases²³. In the present study, the dose of 80 µg of phenylephrine was chosen based on a prior study that demonstrated that this was the effective dose when administered as an intravenous bolus, without severe side effects¹².

On evaluating the control of hypotension, several studies have demonstrated similar efficacy of ephedrine and phenylephrine on the prevention and treatment of this complication, both when used in bolus or continuous infusion^{23,24}. In the present study, for practical purposes, it was decided to administer the medication as a bolus. Phenylephrine showed lower efficacy on the prevention of hypotension than ephedrine, demonstrated by the number of patients who developed hypotension and the number of episodes in each group. This probably was secondary to the shorter duration of action of this vasopressor and the way it was administered, since it was administered as a bolus and prophylactically, only repeating the dose when the blood pressure was equal or lower than 80% of baseline levels, and fluctuations in its plasma concentrations could also have contributed. Although phenylephrine is less effective in controlling blood pressure, differences in the incidence of maternal side effects, such as nausea, vomiting, and changes in the level of consciousness, were not detected probably because the reduction in blood pressure was not severe.

A systematic revision of the factors associated with pH and base excess after spinal block for cesarean section concluded that the time between uterine incision and removal of the fetus was associated with low pH and base excess²⁴. However, in the present study, differences in the time between the installation of the blockade and removal of the fetus were not detected. We do not believe that gestational age and the weight of the newborn caused any interference with the evaluation, since those parameters were similar in both groups.

Prior studies reported changes in umbilical cord blood gases associated with the use of ephedrine, but without deleterious repercussions on the fetus, as demonstrated by the Apgar scores in the first and fifth minutes^{18,19}. Some authors have mentioned possible interferences of tachyphylaxis and changes in fetal metabolism due to the beta-adrenergic actions of ephedrine^{18,19,24}. Since it is a pure alpha-agonist, phenylephrine would not have the same effects. In the present study, despite the absence of numerical characterization of fetal acidosis, ephedrine was associated with a lower arterial pH than phenylephrine. This could suggest an influence in fetal metabolism, since venous pH did not show significant differences between both groups. Other possible etiology for this change in blood gases could be related to the change in uterine and placental blood flow. However, newborns in group E had low Apgar scores predominantly in the first minute, with a substantial improvement in the fifth minute, indicating transitory changes on the newborns, without medium- and long-term repercussions.

The results of the present study only give partial support to the hypothesis guiding this study, what could be justified by technical deficiencies of the method and the size of the study population. However, deleterious repercussions on the fetus, analyzed by the Apgar scores and blood gases, were less frequent with phenylephrine and only transitory with ephedrine.

REFERÊNCIAS – REFERENCES

01. Rout CC, Rocke DA — Prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean section. *Int Anesthesiol Clin*, 1994;32:117-135.
02. Clark RB, Thompson DS, Thompson CH — Prevention of spinal hypotension associated with Cesarean section. *Anesthesiology*, 1976;45:670-674.
03. Hall PA, Bennett A, Wilkes MP et al. — Spinal anaesthesia for Caesarean section: comparison of infusions of phenylephrine and ephedrine. *Br J Anaesth*, 1994;73:471-474.
04. Kang YG, Abouleish E, Caritis S — Prophylactic intravenous ephedrine infusion during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg*, 1982;61:839-842.
05. Morgan P — The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal and epidural anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1994;41:404-413.
06. Husaini SW, Russell IF — Volume preload: lack of effect in the prevention of spinal-induced hypotension at caesarean section. *Int J Obstet Anesth*, 1998;7:76-81.
07. Rout CC, Rocke DA, Levin J et al. — A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*, 1993;79:262-269.
08. Ralston DH, Shnyder SM, DeLorimier AA — Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*, 1974; 40:354-370.
09. 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: 794-798.
10. James FM 3rd, Greiss FC Jr, Kemp RA — An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1970;33:25-34.
11. Ratcliffe FM, Evans JM — Neonatal well-being after elective caesarean delivery with general, spinal, and epidural anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1993;10:175-181.
12. 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;94:920-926.
23. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF et al. — Prophylactic phenylephrine infusion for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004; 98:815-821.
34. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK et al. — Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology*, 1997;86:277-284.
45. Roberts SW, Leveno KJ, Sidawi JE et al. — Fetal acidemia associated with regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 1995;85:79-83.
56. Mueller MD, Brühwiler H, Schüpfer GK et al. — Higher rate of fetal acidemia after regional anesthesia for elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 1997;90:131-134.

67. Jackson R, Reid JA, Thorburn J — Volume preloading is not essential to prevent spinal-induced hypotension at Caesarean section. *Br J Anaesth*, 1995; 75:262-265.
78. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF — Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesthesiology*, 2005;103:744-750.
89. Lee A, Ngan Kee WD, 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;98:483-490.
20. Simon L, Provenchère S, de Saint Blanquat L et al. — Dose of prophylactic intravenous ephedrine during spinal anesthesia for cesarean section. *J Clin Anesth*, 2001;13:366-369.
21. Ueyama H, He YL, Tanigami H et al. — Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*, 1999;91:1571-1576.
22. Ngan Kee WD, Khaw KS, Lee BB et al. — A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2000;90:1390-1395.
23. Emmett RS, Cyna AM, Andrew M et al. — Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002;(3):CD002251.
24. 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;58:125-130.

RESUMEN

Magalhães E, Govêia CS, Ladeira LCA, Nascimento BG, Kluthcouski SMC — Efedrina versus Fenilefrina: Prevención de Hipotensión Arterial durante Anestesia Raquídea para Cesárea y Efectos sobre el Feto.

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: La hipotensión arterial durante la anestesia raquídea para cesárea se debe al bloqueo simpático y a la compresión aortocava por el útero y puede ocasionar efectos malignos para el feto y su madre. La efedrina y fenilefrina mejoran el retorno venoso después del bloqueo simpático durante la anestesia raquídea. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la efedrina y de la fenilefrina en prevenir y tratar la hipotensión arterial materna durante la anestesia raquídea y evaluar así sus efectos colaterales y las alteraciones fetales.

MÉTODO: Sesenta pacientes, sometidas a la anestesia raquídea con bupivacaína y sufentanil para cesárea, se dividieron aleatoriamente en dos grupos para recibir, profilácticamente, efedrina (Grupo E, n = 30, dosis = 10mg) o fenilefrina (Grupo F, n = 30, dosis = 80 µg). Hipotensión arterial (presión arterial menor o igual a un 80% de la medida basal) fue tratada con bolo de vasoconstrictor con un 50% de la dosis inicial. Se evaluaron: incidencia de hipotensión arterial, hipertensión arterial reactiva, bradicardia y vómitos, puntuación de Apgar en el 1° y 5° minutos y gasometría del cordón umbilical.

RESULTADOS: La dosis promedio de efedrina fue 14,8 mg (± 3,8) y 186,7 µg (± 52,9) de fenilefrina. Los grupos fueron similares en cuanto a los parámetros demográficos y a la incidencia de vómitos, bradicardia e hipertensión arterial reactiva. La incidencia de hipotensión arterial fue de un 70% en el Grupo E y un 93% en el Grupo F (p < 0,05). El pH arterial promedio del cordón umbilical y el puntaje de Apgar en el 1° minuto fueron menores en el grupo E (p < 0,05). No se registró diferencia en el puntaje del 5° minuto.

CONCLUSIONES: La efedrina fue más efectiva que la fenilefrina en la prevención de la hipotensión arterial. Los dos fármacos presentaron una incidencia similar de efectos colaterales. Las repercusiones fetales fueron menos frecuentes con el uso de la fenilefrina y apenas transitorias con el uso de la efedrina.