

Utilização da Fenilefrina para Controle da Pressão Arterial em Cesarianas Eletivas: Dose Terapêutica *versus* Profilática

José Francisco Nunes Pereira das Neves, TSA¹, Giovani Alves Monteiro, TSA², João Rosa de Almeida³, Roberto Silva Sant'Anna³, Hellen Bedim Bonin⁴, Carlos Furtado Macedo⁴

Resumo: Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, Sant'Anna RS, Bonin HB, Macedo CF – Utilização da Fenilefrina para Controle da Pressão Arterial em Cesarianas Eletivas: Dose Terapêutica *versus* Profilática.

Justificativa e objetivos: A anestesia raquídea é utilizada com frequência em casos de cesariana e se algumas medidas profiláticas não forem adotadas a incidência de hipotensão arterial é superior a 80%. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da fenilefrina quando administrada terapêutica ou profilaticamente para a manutenção da pressão arterial em pacientes submetidas à anestesia raquídea para cesarianas eletivas.

Método: Foram estudadas 120 gestantes submetidas a cesarianas eletivas sob anestesia raquídea, alocadas aleatoriamente em três grupos iguais, conforme o regime de administração de fenilefrina. No Grupo 1, administrou-se fenilefrina em infusão contínua, em bomba de infusão, na dose de 0,15 µg.Kg⁻¹.min⁻¹ após a anestesia raquídea. No Grupo 2, foi administrada fenilefrina em dose única, de forma profilática, na dose de 50 µg após a anestesia raquídea e, no Grupo 3, fenilefrina em dose única de 50 µg em caso de hipotensão arterial definida como queda da PAS e/ou PAD de até 20% em relação à média dos valores basais. Avaliou-se a incidência de hipotensão arterial, náuseas, vômitos e do índice de Apgar.

Resultados: A incidência de hipotensão arterial foi significativamente maior no Grupo 3, ocorrendo em 85% das gestantes. Nos Grupos 1 e 2, ocorreu em 17,5% e 32,5% dos casos, respectivamente (p < 0,001). A incidência de náuseas foi bem superior no Grupo 3, ocorrendo em 40% das pacientes, enquanto nos Grupos 1 e 2 a incidência foi de 10% e 15%, respectivamente, apresentando significância estatística.

Conclusões: De acordo com a metodologia empregada, o estudo mostra que a infusão contínua profilática de fenilefrina iniciada imediatamente após a realização da anestesia raquídea para cesariana é mais efetiva para reduzir a incidência de hipotensão arterial e os efeitos colaterais maternos e fetais.

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

[Rev Bras Anesthesiol 2010;60(4): 391-398] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A anestesia raquídea é frequentemente utilizada para cesariana devido ao rápido início de ação, ao bloqueio sensitivo e motor, bem como à redução no risco de toxicidade com anestésico local. A hipotensão arterial materna é a complicação intraoperatória mais frequente dessa técnica anestésica, com incidência superior a 80% se medidas profiláticas não forem adotadas¹⁻⁸.

Medidas preventivas incluem administração de líquidos, posicionamento correto da paciente com descompressão de vasos abdominais e uso de vasopressores^{3-5,9}. O uso profilático de vasopressores imediatamente após a realização da anestesia raquídea parece ser mais efetivo na redução da incidência de hipotensão arterial¹⁰.

Historicamente, a efedrina era o vasopressor recomendado em obstetrícia, mas existem evidências mostrando que a efedrina leva à diminuição do pH fetal e ao excesso de base, embora sem causar prejuízos na avaliação de Apgar, quando comparado com outros vasopressores como fenilefrina e metaraminol^{8,11}.

Este estudo tem como propósito investigar a eficácia da fenilefrina quando administrada terapêutica ou profilaticamente para a manutenção da pressão arterial em pacientes submetidos à anestesia raquídea para cesarianas eletivas.

MÉTODO

Após aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em seres humanos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, 120 gestantes foram selecionadas para o estudo prospectivo, aleatório e duplamente encoberto.

Os critérios de inclusão foram: estado físico ASA I, gestação a termo de feto único e indicação de cesariana eletiva. Critérios de exclusão foram: recusa da paciente em participar do estudo, hipotensão arterial sistêmica ou induzida pela gravidez, doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares, anormalidades fetais, história de hipersensibilidade aos fármacos utilizados no estudo, contra-indicações à anestesia raquídea. As pacientes foram monitoradas com eletrocardiograma contínuo, pressão arterial não invasiva e oxímetro de pulso, com aparelho de monitoração modelo DX 2010. Realizada venóclise com cateter 18G. Foram colocadas em posição de decúbito dorsal, com deslocamento

Recebido do Hospital Monte Sinai, agregado do CET/SBA da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG

1. Corresponsável pelo CET/SBA da Universidade Federal de Juiz de Fora. Coordenador do Serviço de Anestesiologia do Hospital Monte Sinai, Juiz de Fora, MG.
2. Corresponsável pelo CET/SBA da Universidade Federal de Juiz de Fora. Anestesiologista do Hospital Monte Sinai, Juiz de Fora, MG.
3. Anestesiologista do Hospital Monte Sinai, Juiz de Fora, MG.
4. ME₃ do CET/SBA da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.

Submetido em 09 de novembro de 2009

Aprovado para publicação em 24 de março de 2010

Endereço para correspondência:
Dra. Hellen Bedim Bonin
Rua Vicente Beghelli, 315.
Dom Bosco
36025-550, Juiz de Fora, MG
E-mail: helenbonin@hotmail.com

do útero para a esquerda durante alguns minutos, com pressão arterial e frequência cardíaca registradas a cada três minutos, por três vezes, para a média aritmética dos valores basais. Com a paciente sentada, realizou-se anestesia raquídea com agulha 27 G do tipo Quincke entre L₃-L₄ e injetou-se solução contendo 10 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica e 100 µg de morfina na velocidade de 1 mL a cada 15 segundos. Em seguida, com a paciente em decúbito dorsal, colocou-se coxim sob o flanco direito, com o objetivo de deslocar o útero para a esquerda e início à infusão de solução de lactato de Ringer na velocidade de 10 mL.kg⁻¹. Pacientes foram distribuídas de forma aleatória em três grupos, por meio de envelopes sequenciais lacrados contendo números aleatórios gerados previamente por computador. O resultado da alocação foi mantido em sigilo, não sendo conhecido pelas pacientes ou pelos médicos responsáveis pela coleta e análise dos dados do estudo. A definição do tamanho da amostra baseou-se em estudos prévios. Os grupos foram constituídos por 40 pacientes cada. A fenilefrina foi utilizada em três regimes diferentes, permitindo a divisão por grupos:

- Grupo 1: Fenilefrina venosa em infusão contínua utilizando bomba de infusão volumétrica de um canal "Baxter", na dose de 0,15 µg.kg⁻¹.min⁻¹, iniciada imediatamente após a lactato de Ringer.
- Grupo 2: Fenilefrina venosa em dose única de 50 µg, administrada imediatamente após a lactato de Ringer.
- Grupo 3: Fenilefrina venosa em dose única de 50 µg, administrada em caso de hipotensão arterial, definida como queda da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD) de até 20% em relação à média dos valores basais.

Em todos os grupos, conectou-se a bomba de infusão volumétrica "Baxter". No Grupo 1, foi preparada solução contendo 100 mL de soro fisiológico com 10 mg de fenilefrina (100 µg.mL⁻¹); para os Grupos 2 e 3 foi preparada solução com 100 mL de soro fisiológico. Somente o anestesiolegista que estava executando a anestesia tinha informações do grupo ao qual a paciente pertencia e quais eram as medicações que estavam sendo administradas. Esse anestesiolegista não se envolveu na coleta de dados ou na análise de resultados.

Em todos os grupos, permitiu-se a utilização de fenilefrina na dose de 30 µg venosa em bolus, repetida de 2 em 2 minutos quando houve queda da pressão arterial acima de 20%, não controlada com o regime terapêutico utilizado.

Anotaram-se episódios de hipotensão arterial, definida como queda da PAS e/ou PAD superior a 20%. 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 e, quando acompanhada de hipotensão arterial, foi tratada com 0,5 mg de atropina venosa. Registraram-se náuseas, vômitos e necessidade de dose de resgate de fenilefrina.

Os recém-nascidos foram avaliados pelo método de Apgar no primeiro e no quinto minutos do nascimento.

Os resultados obtidos foram submetidos à análise estatística com o programa SPSS versão 14.0. Para análise da igualdade

das condições antropométricas iniciais, aplicaram-se testes de Análise de Variância (ANOVA), seguidos do teste *Post Hoc* de Tukey. A significância das associações entre os três grupos analisados com variáveis categóricas foi verificada com a aplicação do teste Qui-quadrado. Para verificar a significância das diferenças nos níveis de Apgar entre os três grupos, foram aplicados testes de Kruskal-Wallis, seguidos do teste de Mann-Whitney. Foram considerados significantes os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Não houve diferença estatística entre as variáveis: idade, peso, altura, pressão arterial sistólica (PAS) inicial e frequência cardíaca (FC) inicial. Embora tenha ocorrido diferença estatisticamente significativa para pressão arterial diastólica (PAD) inicial entre os três grupos ($p < 0,05$), não é clinicamente relevante (Tabela I).

Com relação à hipotensão arterial, no Grupo 1 ocorreu em 17,5% dos casos e no Grupo 2, em 32,5%. A incidência de hipotensão arterial foi muito maior no Grupo 3 do que nos Grupos 1 e 2, ocorrendo em 85% das pacientes, considerando-se estatisticamente significantes os valores encontrados com $p < 0,001$.

A frequência de pacientes que necessitaram de dose resgate de fenilefrina também apresentou significância estatística entre os grupos com $p < 0,01$, sendo de 12,5% nas pacientes do Grupo 1, 30% no Grupo 2 e 70% no Grupo 3.

Apenas uma paciente do Grupo 1 apresentou hipertensão reativa que foi adequadamente tratada com a interrupção da infusão de fenilefrina. Bradicardia ocorreu em uma paciente do Grupo 2 que não necessitou de tratamento, pois foi transitória e não se fez acompanhar de hipotensão arterial.

A incidência de náuseas foi maior no Grupo 3, ocorrendo em 40% das pacientes, enquanto nos Grupos 1 e 2 a incidência foi de 10% e 15%, respectivamente, apresentando significância estatística ($p = 0,02$). Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à incidência de vômitos (Tabela II, Gráfico 1).

O escore de Apgar no primeiro minuto revelou proporção maior de recém-nascidos com valores menores ou iguais a 8 no Grupo 3 (40%) em relação aos Grupos 1 e 2, sendo essa diferença significativa ($p = 0,01$). Não houve diferença significativa do Apgar no primeiro minuto entre os Grupos 1 e 2. Os

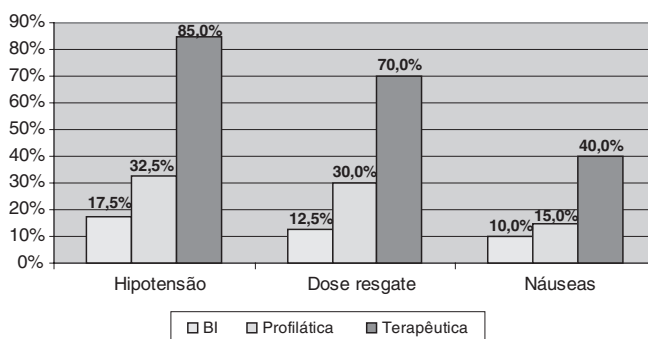


Gráfico 1 – Variáveis Intraoperatórias.

Tabela I – Variáveis Pré-operatórias

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Idade	30,78 ± 5,93	29,8 ± 6,06	29,3 ± 5,45	0,517
Peso	74,03 ± 8,34	74,63 ± 9,22	76,45 ± 9,52	0,461
Altura	162,75 ± 4,31	162,58 ± 4,82	162,83 ± 4,56	0,969
PAS inicial	120,45 ± 9,79	119,98 ± 10,05	123,33 ± 9,77	0,264
PAD inicial	70,05 ± 9,36	74,5 ± 8,60	75,65 ± 5,02	0,005
FC	87,9 ± 12,14	86,45 ± 13,51	84,33 ± 11,41	0,433

Valores expressos em média ± desvio-padrão; teste ANOVA; *Post Hoc*

Grupo 1 – fenilefrina em infusão contínua em bomba de infusão; Grupo 2 – fenilefrina em dose única de forma profilática após a anestesia raquídea; Grupo 3 – fenilefrina em dose única; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca.

Tabela II – Variáveis Intraoperatórias

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Hipotensão arterial	17,5%	32,5%	85%	< 0,001
Náuseas	10%	15%	40%	= 0,002
Vômitos	0%	7,5%	12,5%	= 0,079
Dose resgate	12,5%	30%	70%	< 0,001

Valores expressos em percentual de casos; Teste Qui-quadrado

Grupo 1 – fenilefrina em infusão contínua em bomba de infusão; Grupo 2 – fenilefrina em dose única de forma profilática após a anestesia raquídea; Grupo 3 – fenilefrina em dose única.

Tabela III – Avaliações do Recém-nascido (Índice de Apgar)

Apgar	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	1º min	5º min	1º min	5º min	1º min	5º min
7	0	0	0	0	5	0
8	4	0	7	0	11	0
9	32	4	32	5	24	10
10	4	36	1	35	0	30

Teste de Kruskal-Wallis; Mann-Whitney.

valores de Apgar no quinto minuto não mostraram diferença entre os grupos (Tabela III).

DISCUSSÃO

A hipotensão arterial após anestesia raquídea para cesariana é um problema clínico comum com aumento da morbidade materna e fetal ^{1,2,5,9}.

O bloqueio simpático causa diminuição da pressão arterial como resultado da queda da resistência vascular sistêmica com diminuição do retorno venoso levando a queda do débito cardíaco e algumas vezes da frequência cardíaca ⁵.

A queda de pressão arterial tem repercussões maternas e fetais imediatas. Sintomas maternos incluem náuseas, vômitos e sensação de morte por diminuição da perfusão cerebral e o tratamento inadequado da hipotensão pode levar a perda de consciência e parada cardíaca. O feto é comprometido indiretamente porque o fluxo sanguíneo uterino depende da pressão arterial materna ².

Nenhum método isolado previne a hipotensão arterial durante a cesariana ¹². O uso de cristaloides antes do início da anestesia raquídea é praticamente inefetivo, porque, apesar da expansão volêmica prévia, 85% das pacientes desenvolvem hipotensão arterial. Isso ocorre porque os cristaloides são rapidamente distribuídos e induzem a secreção de peptídeo natriurético, resul-

tando em vasodilatação periférica seguida de extravasamento do líquido para o terceiro espaço ⁹. A administração após a indução da anestesia raquídea pode ser útil, porque aumenta o líquido intravascular durante o período máximo de risco de hipotensão arterial e facilita a rápida circulação do vasopressor ^{9,13}.

O completo entendimento das respostas hemodinâmicas é importante para a escolha do vasopressor e da dose clínica ¹⁴. O vasopressor ideal deve ter baixo custo, ser facilmente disponível, ter início de ação rápido, ser confiável e apresentar efeitos favoráveis na frequência cardíaca materna, no feto e na perfusão placentária ². A fenilefrina é considerada primeira escolha e sua eficácia e segurança durante a cesariana têm sido profundamente investigadas ¹². Trata-se de um fármaco não catecolamínico sintético, mas com função semelhante à norepinefrina, com ação direta no receptor α_2 adrenérgico ². Promove vasoconstricção, principalmente arterial, por elevação da resistência vascular sistêmica, o que leva ao aumento da pré-carga ^{2,14}.

No estudo, as doses escolhidas foram as mínimas para injeção venosa direta (50 a 200 µg) e para infusão contínua (0,15 a 0,75 µg.Kg⁻¹.min⁻¹)¹⁵, enquanto a dose ótima ainda não está determinada ¹. A dose de resgate (30 µg) foi a mesma utilizada na metodologia de outro estudo ¹².

O grupo terapêutico que recebeu fenilefrina de modo convencional apresentou incidência de hipotensão arterial de 85%. Nos grupos em que o fármaco foi utilizado profilaticamente, houve menor incidência de hipotensão arterial, efeitos colaterais e ne-

cessidade de doses resgate. Os melhores resultados observados ocorreram com o grupo de infusão contínua.

A dose ótima de fenilefrina para controle da pressão arterial em cesariana ainda não está determinada. Observa-se que, mesmo quando a fenilefrina foi utilizada em altas doses (acima de 2.000 µg), não se verificaram efeitos deletérios para o feto, medidos pelo escore de Apgar e a gasometria arterial do cordão umbilical^{5,8}. Isso ocorre porque a resposta contrátil da artéria uterina a fármacos como efedrina e fenilefrina é atenuada na gravidez, como resultado do aumento da atividade do óxido nítrico¹⁶. Valores baixos de pH e excesso de bases estão relacionados com o tempo entre a incisão cirúrgica e a retirada do feto⁸.

Com relação aos efeitos colaterais, a maior incidência de náuseas e vômitos ocorreu no grupo terapêutico. Embora muitos fatores estejam relacionados à etiologia de náuseas e vômitos durante a cesariana sob anestesia regional, a hipotensão arterial é o mais importante, especialmente antes do nascimento. A incidência de náuseas e vômitos é de 4% em pacientes com pressão sistólica mantida nos valores basais e de 16% a 40% quando a pressão arterial é menor ou igual a 80% a 90% dos valores pré anestésicos¹.

A avaliação do escore de Apgar no primeiro minuto mostrou diferença estatística significativa entre o grupo terapêutico e os grupos profiláticos, o que enfatiza a importância de se monitorar a pressão arterial para a manutenção da perfusão uteroplacentária. Neste trabalho, optamos por não realizar a análise dos gases do cordão umbilical, porque a diferença de tempo entre a coleta de sangue e a análise pode alterar os valores e influenciar os resultados, e valores baixos de pH e excesso de base estão relacionados com o tempo entre a incisão cirúrgica e a retirada do feto⁸.

De acordo com a metodologia empregada, o estudo revela que a infusão contínua profilática de fenilefrina iniciada imediatamente após a realização da anestesia raquídea para cesariana é mais efetiva para reduzir a incidência de hipotensão arterial e os efeitos colaterais maternos e fetais.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Tanaka M, Balki M, Parkes RK et al. – ED95 of phenylephrine to prevent spinal-induced hypotension and/or nausea at elective cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*, 2009;18:125-130.
2. Macarthur A, Riley ET – Obstetric anesthesia controversies: vasopressor choice for postspinal hypotension during cesarean delivery. *Int Anesthesiol Clin*, 2007;45:115-132.
3. 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;96:95-99.
4. Henneby MC, Stocks GM, Belavadi P et al. – Effect of i.v phenylephrine or ephedrine on the ED50 of intrathecal bupivacaine with fentanyl for Caesarean section. *Br J Anaesth*, 2009;102:806-811.
5. Ngan Kee WD, Khaw KS – Vasopressors in obstetrics: what should we be using? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:238-243.
6. Prakash S, Pramanik V, Chellani H et al. – Maternal and neonatal effects of bolus administration of ephedrine and phenylephrine during spinal anaesthesia for caesarean delivery: a randomized study. *Int J Obstet Anesth*, 2010;19:24-30.
7. Loughrey JPR, Yao N, Datta S et al. – Hemodynamic effects of spinal anesthesia and simultaneous intravenous bolus of combined phenylephrine and ephedrine versus ephedrine for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*, 2005;14:43-47.
8. 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 Anesthesiol*, 2009;59:11-20.
9. Siddik-Sayyid SM, Nasr VG, Taha SK et al. – A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2009;109:1219-1224.
10. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF et al. – Prophylactic phenylephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004;98:815-821.
11. Ngan Kee WD, Khaw KS, Tan PE et al. – Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2009;111:506-512.
12. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A – Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology*, 2008;109:856-863.
13. Ngan Kee WD, Tam YH, Khaw KS et al. – Closed-loop feedback computer-controlled infusion of phenylephrine for maintaining blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary descriptive study. *Anaesthesia*, 2007;62:1251-1256.
14. 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;111:753-765.
15. Slullitel A – Vasopressores. em: Cangiani LM, Posso IP, Potério GMB et al. – Tratado de Anestesiologia SAESP, 6ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2006;655-666.
16. Erkinaro T, Kavasmaa T, Pakkila M et al. – Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep model of increased placental vascular resistance. *Br J Anaesth*, 2006;96:231-237.

Resumen: Neves JFNP, Monteiro GA, Almeida JR, Sant'Anna RS, Bonin HB, Macedo CF - Utilización de la Fenilefrina para el Control de la Presión Arterial en Cesáreas Electivas: Dosis Terapéutica *versus* Profiláctica.

Justificativa y objetivos: La raquianestesia se usa a menudo en casos de cesárea y si algunas medidas profilácticas no se adoptan, la incidencia de hipotensión arterial es superior al 80%. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de la fenilefrina cuando se administra terapéutica o profilácticamente para el mantenimiento de la presión arterial en pacientes sometidas a la raquianestesia para cesáreas electivas.

Método: Se estudiaron 120 gestantes sometidas a cesáreas electivas bajo raquianestesia, ubicadas aleatoriamente en tres grupos iguales, conforme al régimen de administración de fenilefrina. En el Grupo 1, se administró fenilefrina en infusión continua, con bomba de infusión en dosis de 0,15 µg.Kg⁻¹.min⁻¹ después de la raquianestesia. En el Grupo 2, fue administrada fenilefrina en dosis única, de forma profiláctica, en dosis de 50 µg después de la raquianestesia, y en el Grupo 3, fenilefrina en dosis única de 50 µg en el caso de hipotensión arterial definida como una caída de la PAS y/o PAD en hasta un 20% con relación al promedio de los valores basales. Se evaluó la incidencia de hipotensión arterial, náuseas, vómitos y el índice de Apgar.

Resultados: La incidencia de hipotensión arterial fue significativamente más elevada en el Grupo 3, acaeciendo en un 85% de las embarazadas. En los Grupos 1 y 2, ocurrió en un 17,5% y 32,5% de los casos respectivamente (p < 0,001). La incidencia de náuseas fue bastante superior en el Grupo 3 en un 40% de las pacientes, mientras que en los Grupos 1 y 2 la incidencia fue de un 10% y un 15% respectivamente, presentando significancia estadística.

Conclusiones: A tono con la metodología utilizada, el estudio muestra que la infusión continua profiláctica de fenilefrina iniciada inmediatamente después de la realización de la raquianestesia para cesárea, es más efectiva en la reducción de la incidencia de hipotensión arterial y los efectos colaterales maternos y fetales.