

Shirley Andrade Santos

Ensaio clínico randomizado sobre o impacto da analgesia de parto nos níveis séricos de catecolaminas, frequência cardíaca fetal e tônus uterino em gestantes com comorbidades

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências
Cirúrgicas e Medicina Perioperatória
Área de concentração: Anestesia e
Analgesia

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Edson Vieira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Shirley Andrade Santos

Ensaio clínico randomizado sobre o impacto da analgesia de parto nos níveis séricos de catecolaminas, frequência cardíaca fetal e tônus uterino em gestantes com comorbidades

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Anestesiologia, Ciências
Cirúrgicas e Medicina Perioperatória
Área de concentração: Anestesia e
Analgesia

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Edson Vieira

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Shirley Andrade

Ensaio clínico randomizado sobre o impacto da analgesia de parto nos níveis séricos de catecolaminas, frequência cardíaca fetal e tônus uterino em gestantes com comorbidades / Shirley Andrade Santos. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de Concentração: Anestesia e Analgesia.

Orientador: Joaquim Edson Vieira.

Descritores: 1.Trabalho de parto 2.Analgesia obstétrica 3.Raquianestesia 4.Anestesia epidural 5.Contração uterina 6.Sofrimento fetal 7.Bradicardia 8.Catecolaminas

USP/FM/DBD-190/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”

Carl Jung

A Deus, por sempre guiar meus passos e por me possibilitar ser seu instrumento na Terra através do meu ofício.

À minha mãe Gilza, exemplo de dedicação à família, exemplo de mulher e de mãe.

Ao meu pai Bento por me ensinar, através de sua origem e trajetória, que o estudo e o trabalho têm o poder de mudar a vida das pessoas.

Aos meus irmãos Gledson e Marlo, pelo zelo, carinho e cumplicidade.

AGRADECIMENTOS

Deixo aqui meus sinceros agradecimentos àqueles que direta ou indiretamente contribuíram para mais esta conquista: *“Se um dia contarem minha história, digam que andei com gigantes”*.

Ao meu orientador Prof Dr Joaquim Edson Vieira, referência como pesquisador e professor, pela confiança mútua na condução desta tese e pela honra em me aceitar como orientanda de pós-graduação.

Ao Dr Fernando Bliacheriene, peça fundamental na idealização e planejamento do projeto e que mesmo distante da instituição após o início da coleta, tornou realidade que este trabalho pudesse sair do papel.

Ao Dr Hermann dos Santos Fernandes, minha inspiração diária, meu companheiro de vida e de profissão, uma das pessoas mais brilhantes e um dos médicos mais dedicados que conheço, que mesmo diante das dificuldades diárias mantém o brilho nos olhos e a paixão pela Anestesiologia. Imensurável sua contribuição para este trabalho, dentro e fora do hospital.

Aos amigos Dra Andreza Gonzaga Bartilotti e Dr Fernando Souza Nani pela valiosa contribuição na coleta de dados e principalmente pelo incentivo e companheirismo nos plantões.

Aos demais colegas da equipe de Anestesia Obstétrica do HCFMUSP, pelos aprendizados durante a residência médica e pela oportunidade de ter sido membro de uma equipe tão unida e tecnicamente capacitada.

À toda a equipe do Centro Obstétrico do HCFMUSP, pela paciência e disponibilidade durante todo o processo, em especial à equipe de Enfermagem, pelo exemplo de espírito de equipe, carinho e cuidado com o paciente.

À equipe de Obstetrícia, pela colaboração na coleta de dados.

Aos amigos em São Paulo e Aracaju que tornaram essa jornada de quase 4 anos mais leve através do apoio e torcida.

E por fim, mas não menos especial, às pacientes que consentiram participar deste estudo, representando todas as outras pacientes que confiam a mim diariamente o alívio da dor em um dos momentos mais sublimes da vida de uma mulher, que é o parto. Agradeço imensamente pelo gesto de altruísmo para o bem da ciência e para o bem de outras mães e bebês que certamente se beneficiarão dos resultados deste trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras e gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	8
2.1 Primários.....	8
2.2 Secundários.....	8
3. MÉTODOS	9
3.1 Tipo de estudo e cenário.....	9
3.2 Critérios de inclusão.....	9
3.3 Critérios de exclusão.....	10
3.4 Grupos e intervenções.....	11
3.5 Delineamento experimental.....	11
3.6 Variáveis analisadas.....	13
3.7 Cálculo amostral.....	14
3.8 Análise estatística.....	15
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSSÃO	29
5.1 Catecolaminas plasmáticas.....	29
5.2 Alterações de frequência cardíaca fetal e tônus uterino.....	31
5.3 Analgesia de parto em gestantes com comorbidades.....	35

5.4	Considerações finais.....	36
5.5	Limitações do estudo.....	38
5.6	Sugestões para estudos posteriores.....	38
6.	CONCLUSÕES.....	40
7.	ANEXOS.....	41
7.1	Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	41
7.2	Anexo B – Ficha de coleta (Grupo Combinada).....	45
7.3	Anexo C – Ficha de coleta (Grupo Peridural).....	48
7.4	Anexo D – Aprovação no Comitê de Ética em Projetos de Pesquisa.....	51
7.5	Anexo E – Registro no <i>ClinicalTrials.gov</i>	54
8.	REFERÊNCIAS.....	56

Apêndice 1 – Checklist CONSORT 2010 para ensaios clínicos

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AL: anestésico local

ASA: do inglês *American Society of Anesthesiologists* – Sociedade Americana de Anestesiologistas

BE: do inglês *base excess* – excesso de bases

bpm: batimentos por minuto

cm: centímetros

DHEG: doença hipertensiva específica da gestação

EVN: escala verbal numérica

et al: e outros

FCF: frequência cardíaca fetal

FHR: do inglês *fetal heart rate* – frequência cardíaca fetal

G: Gauge

ICHC-FMUSP: Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IMC: índice de massa corpórea

mcg: microgramas

mg: miligramas

ml: mililitros

ml/h: mililitros por hora

mmHg: milímetros de mercúrio

PAM: pressão arterial média

pg/ml: picogramas por decilitro

pH: potencial hidrogeniônico

RCF: ritmo cardíaco fetal

RCIU: restrição do crescimento intrauterino

TENS: do inglês Transcutaneous electrical nerve stimulation – Estimulação elétrica transcutânea

UI/h: unidades por hora

Δ : delta

%: por cento

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Fluxograma de alocação das pacientes.....	16
Gráfico 1 – Distribuição em porcentagem das comorbidades maternas e RCIU entre os grupos estudados.....	19
Gráfico 2 - Valores plasmáticos de adrenalina (pg/ml) antes e após analgesia, para as técnicas combinada (n=24) e peridural (n=19), respectivamente.....	21
Gráfico 3 – Valores plasmáticos de noradrenalina (pg/ml) antes e após analgesia, para as técnicas combinada (n=24) e peridural (n=19), respectivamente.....	22
Gráfico 4 – Escore de dor (EVN) durante os períodos avaliados.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e características basais maternas.....	17
Tabela 2 – Distribuição das comorbidades maternas e RCIU.....	18
Tabela 3 – Características no momento da analgesia.....	19
Tabela 4 – Dosagens de catecolaminas plasmáticas (pg/ml).....	20
Tabela 5 – Parâmetros clínicos e cardiotocográficos antes e após analgesia.....	24
Tabela 6 – Escore verbal de dor (EVN) e tempo necessário para analgesia satisfatória.....	25
Tabela 7 – Distribuição conforme via de parto realizada.....	26
Tabela 8 – Dados fetais ao nascimento.....	27

RESUMO

Santos SA. *Ensaio clínico randomizado sobre o impacto da analgesia de parto nos níveis séricos de catecolaminas, frequência cardíaca fetal e tônus uterino em gestantes com comorbidades*[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: A técnica combinada raqui-peridural para analgesia de parto tem sido associada a bradicardia fetal e hipertonia uterina, com provável etiologia na diminuição assimétrica dos níveis séricos de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), comparada com analgesia epidural. Porém, não há evidências sólidas de que esse fenômeno ocorra com as modernas técnicas de analgesia, assim como não foi avaliado em mulheres com doenças prévias. Este estudo teve como objetivo comparar a anestesia combinada e peridural em relação às medidas de catecolaminas, aumento do tônus uterino e alterações da frequência cardíaca fetal em pacientes com comorbidades prévias. **MÉTODOS:** Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, com 50 pacientes com comorbidades (ASA II ou III) ou fetos com restrição de crescimento intrauterino, divididos em dois grupos iguais: analgesia combinada raqui-peridural e peridural isolada. Os desfechos primários foram: padrões de medida de catecolaminas séricas, hipertonia uterina e alterações na frequência cardíaca fetal, comparando os grupos antes e depois do bloqueio neuroaxial. Os desfechos secundários foram: episódios de hipotensão, escores de dor e dados fetais ao nascimento. **RESULTADOS:** No grupo combinada houve queda média da adrenalina de 45 pg / ml e noradrenalina de 170 pg / ml e no grupo peridural 31 e 26 pg / ml, respectivamente (adrenalina: $p = 0,96$ e noradrenalina: $p = 0,63$). Não houve diferença estatística em relação às alterações na frequência cardíaca fetal (combinada 32% vs epidural 22,7%; $p = 0,478$) e hipertonia uterina (combinada 32% vs epidural 13,6%; $p = 0,138$). Os grupos foram semelhantes para episódios de hipotensão (combinada 20% vs peridural 27,3%; $p = 0,557$). O alívio da dor e os resultados fetais foram semelhantes. **CONCLUSÕES:** Não houve evidência de desequilíbrio de catecolaminas mais intenso na anestesia combinada, pois não houve diferença entre os grupos com relação às dosagens séricas isoladas de catecolaminas, além de que os grupos se mostraram semelhantes com relação à variação nos valores antes e após a analgesia. Não houve diferença entre os grupos anestesia combinada e peridural com relação a alterações na frequência cardíaca fetal e hipertonia

uterina, sejam isolados ou ocorrendo simultaneamente. Os resultados fetais, o alívio da dor após o bloqueio e os episódios de hipotensão materna também não foram diferentes.

Descritores: Trabalho de parto; Analgesia obstétrica; Raquianestesia; Anestesia epidural; Contração uterina; Sofrimento fetal; Bradicardia; Catecolaminas.

ABSTRACT

Santos SA. *Randomized clinical trial about the impact of labor analgesia on serum catecholamine levels, fetal heart rate and uterine tone in pregnant with comorbidities* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

BACKGROUND: Combined spinal-epidural (CSE) technique for labor analgesia has been associated with fetal bradycardia and uterine hypertonia with probable etiology in the asymmetric decrease in plasmatic catecholamine levels (epinephrine and norepinephrine) compared with epidural analgesia. However, there is no solid evidence that this phenomenon occurs with modern techniques of analgesia, as well as it has not been evaluated in women with previous diseases. This study aimed to compare CSE versus epidural analgesia regarding catecholamine measures, increased uterine tone and changes in fetal heart rate in patients with previous comorbidities. **METHODS:** Double-blind, randomized clinical trial with 50 patients with comorbidities (ASA II or III) or fetuses with intrauterine growth restriction, divided into two equal groups: combined spinal-epidural and epidural analgesia. The primary outcomes were: plasmatic catecholamine levels, uterine hypertonia and fetal bradycardia before and after neuraxial block. Secondary outcomes were: hypotension episodes, pain scores and fetal outcomes at birth. **RESULTS:** In CSE group there was a mean drop of epinephrine of 45 pg / ml and norepinephrine of 170 pg / ml and for epidural group was 31 and 26 pg / ml, respectively (epinephrine: $p = 0.96$ and norepinephrine: $p = 0.63$). There was no statistical difference for fetal heart abnormalities (CSE 32% vs epidural 22.7%; $p=0.478$) and uterine hypertonia (CSE 32% vs epidural 13.6%; $p=0.138$). Groups were similar for hypotension episodes (CSE 20% vs epidural 27.3%; $p=0.557$). Pain relief and fetal outcomes were similar as well. **CONCLUSIONS:** There was no evidence of more intense catecholamine imbalance in spinal-epidural anesthesia, as there was no difference between groups regarding serum catecholamine levels. There was no difference between groups regarding changes in fetal heart rate and uterine hypertonia, either isolated or occurring simultaneously. Fetal outcomes, pain relief after analgesia and maternal hypotension episodes were not different as well.

Keywords: Labor; Obstetric analgesia; Spinal anesthesia; Epidural anesthesia; Uterine contraction; Fetal distress; Bradycardia; Catecholamines.

1- INTRODUÇÃO

A descrição do trabalho de parto como um fenômeno doloroso data desde os tempos mais antigos, mesmo antes da descoberta do éter e do clorofórmio como agentes anestésicos no século XVII. A intensidade da dor é descrita como sendo tão intensa quanto a amputação de um dedo e até mesmo mais intensa que dores consideradas incapacitantes, como lombalgia crônica, neuralgia pós-herpética e dor oncológica(1). A dor durante o trabalho de parto pode tomar grandes proporções e ter impacto negativo a curto e longo prazo, havendo inclusive associação com depressão pós-parto e transtorno do estresse pós-traumático(2-6).

A necessidade e indicação de alívio da dor durante o parto varia de acordo com alguns fatores, como o limiar de dor da paciente, parto instrumental, comorbidades maternas, entre outros. No entanto, como regra geral, a solicitação materna é requisito único e suficiente para que a parturiente receba analgesia de parto(7).

Vários métodos têm sido descritos na literatura(8), desde métodos não-invasivos como massagens e banhos quentes, passando por métodos não-farmacológicos mais invasivos como acupuntura e estimulação elétrica transcutânea (TENS). Com relação aos métodos farmacológicos, podem ser utilizados: opioides sistêmicos (fentanil, remifentanil, meperidina, morfina), óxido nitroso, escopolamina, entre outros. No entanto, o padrão-ouro atualmente é a anestesia regional através do bloqueio de neuroeixo(2, 9). Além disso, há alguma evidência de que os desfechos fetais são melhores com anestesia regional comparado com analgesia venosa ou nenhuma modalidade de analgesia(10).

A anestesia regional para analgesia de parto foi descrita pela primeira vez em 1900 por Kreis. Em 1946 foi introduzida a anestesia peridural e a raquianestesia “em sela”.

Em 1981 foi criada a técnica de bloqueio combinado(11), a qual vem ganhando crescente popularidade durante os últimos anos.

Cerca de 75-80% das parturientes no Reino Unido, 75% das mulheres francesas e 73% das americanas recebem bloqueio de neuroeixo para alívio da dor(12-14), embora taxas mais baixas possam ser encontradas a depender do serviço de saúde, paridade prévia, grau de instrução da paciente ou até mesmo devido a diferenças culturais entre os países(15, 16). No Brasil, apenas 16% das pacientes atendidas no serviço público e cerca de 50% atendidas no serviço privado recebem analgesia neuroaxial(17).

Existem várias técnicas descritas, mas mais utilizadas são a anestesia epidural, também conhecida como peridural, e a anestesia combinada ou duplo bloqueio. Na anestesia epidural a solução anestésica é administrada no espaço peridural, espaço compreendido entre a dura-máter e o canal vertebral, enquanto que na anestesia combinada parte da medicação anestésica (dose inicial) é depositada no espaço subaracnóideo e outra parte (manutenção da anestesia por cateter) é administrada no espaço peridural(7).

O mecanismo de ação do bloqueio de neuroeixo ocorre por bloqueio direto da condução do estímulo doloroso através do bloqueio de canal de sódio do neurônio com a utilização de anestésicos locais (bupivacaína, ropivacaína, lidocaína). A adição de opioides à solução anestésica (fentanil, sufentanil), além do efeito sinérgico por atuação na via opióide endógena, diminui os efeitos adversos associados aos anestésicos locais por consequente redução da dose destes. Em ambas as técnicas, pode-se instalar um cateter no espaço epidural, de modo a prolongar o tempo de analgesia pela infusão de analgésicos por toda a duração do trabalho de parto, seja por bolus intermitentes (manuais ou automatizados) ou por infusão contínua. Além disso, em caso de conversão para cesariana, pode-se utilizar o cateter peridural para complementação e conversão para

anestesia cirúrgica, dispensando a necessidade de nova punção de neuroeixo. Ambas as técnicas promovem alívio eficaz da dor, embora a anestesia combinada parece ter um início de ação da analgesia mais rápido(18) pelo contato direto da solução anestésica com as raízes nervosas através do componente subaracnóideo e melhor dispersão para dermatômos torácicos e sacrais.

Apesar dos benefícios do bloqueio de neuroeixo já estabelecidos, principalmente do ponto de vista de controle da dor, outras preocupações se tornaram importantes, como o impacto da técnica anestésica na progressão e evolução do trabalho de parto e, não menos importante, seu efeito com relação ao bem-estar fetal. As anormalidades da frequência cardíaca fetal (FCF) durante o trabalho de parto têm se tornado um desafio diário para obstetras e anesthesiologistas, em virtude de suas múltiplas causas e do receio de condutas intempestivas e decisões precipitadas em situações que podem ser apenas transitórias. Isso pode ser observado no fato de que alterações de FCF são a segunda causa geral de indicação de parto cesárea(19, 20). Apesar da crescente popularização da anestesia regional para analgesia de parto, as causas dessas anormalidades diretamente relacionadas a anestesia neuroaxial permanecem pouco conhecidas e estudadas(21, 22).

A analgesia combinada raqui-peridural durante o trabalho de parto tem sido associada com alterações na FCF, com uma incidência que varia de 4% a 21%(23-28). A analgesia com a técnica peridural isolada parece cursar com alterações menos intensas(29) e por essa razão, em muitos serviços, é a técnica de escolha. Em países como Bélgica(30) e Espanha(31), a anestesia combinada é utilizada em apenas 20% das analgesias de parto. O uso de opióides intratecais tem sido diretamente relacionado com esse fato, tanto sufentanil(32) quanto fentanil(21). Elevados escores de dor assim como o seu rápido alívio com a técnica combinada também têm sido associados(33). Uma das hipóteses é que o rápido e eficaz alívio da dor com o duplo bloqueio, sobretudo nos

primeiros 30 minutos após a injeção da solução anestésica no espaço subaracnóideo, pode causar um desequilíbrio nos níveis de catecolaminas maternas, conduzindo a algum grau de hiperatividade uterina(34). Ocorreria uma simpátólise com redução maior dos níveis de adrenalina, que tem efeito uterolítico, em relação aos de noradrenalina, que tem efeito uterotônico. Com o aumento do tônus uterino, o feto estaria submetido a um maior estresse, resultando nas anormalidades observadas na frequência cardíaca fetal(35, 36). Na técnica peridural, essas alterações poderiam ser menos intensas dado a instalação mais lenta do bloqueio, e os níveis de catecolaminas diminuiriam de forma mais sincrônica e proporcional e em menor magnitude. Apesar dessa possível explicação fisiopatológica, não parece haver diferença entre intensidade da dor, nível de bloqueio sensitivo e escores de Apgar entre as técnicas, embora o bloqueio motor, duração da analgesia e tempo para a resolução do parto tenham sido maiores com a técnica combinada(37).

A teoria do desbalanço de catecolaminas na gênese das alterações de tônus uterino e FCF é frequentemente descrita na literatura, mas as descrições desses achados em seres humanos datam somente de trabalhos da década de 70 e 80(38-41), utilizando apenas anestesia peridural sem grupo comparativo com bloqueio combinado e foi mais bem documentada em estudos experimentais(42, 43). Também não se sabe exatamente se esse seria o único mecanismo fisiopatológico envolvido. Essas limitações dificultam a extrapolação de resultados preexistentes para a prática anestésica atual, onde se utilizam outros anestésicos, em doses menores, com técnica anestésica diferente, num cenário onde as pacientes recebem melhor assistência obstétrica devido ao avanço científico e tecnológico da Anestesiologia e Obstetrícia nas últimas décadas. Além disso, independente do comportamento das catecolaminas, a maioria dos trabalhos não mostra associação de alterações da FCF e tônus na anestesia combinada com piores desfechos

maternos e fetais, o que denota que as alterações, mesmo que ocorram, parecem ser transitórias e benignas(44).

A maioria dos trabalhos com analgesia de parto exclui do seu recrutamento as pacientes com comorbidades, logo, a maioria dos resultados encontrados são aplicados apenas para populações de gestantes saudáveis(27, 29, 45, 46). No entanto, em virtude da melhoria da assistência à saúde com relação ao diagnóstico e tratamento médico em geral, muitas mulheres com comorbidades anteriormente consideradas graves agora recebem tratamento adequado e conseguem chegar à idade reprodutiva. Segundo o Ministério da Saúde(47), a gestação de alto risco é definida como “aquela na qual a vida ou a saúde da mãe e/ou do feto e/ou do recém-nascido têm maiores chances de serem atingidas que as da média da população considerada” e engloba uma ampla gama de condições clínicas. Nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, está diretamente associada com ambiente socioeconômico desfavorável e precariedade dos serviços de saúde. Nos países desenvolvidos, está mais relacionada com a mudança no estilo de vida vivenciada pela sociedade moderna. Em centros terciários, aproximadamente 30-40% das gestações são consideradas de alto risco(48).

A implicação direta das comorbidades maternas no binômio materno-fetal se traduz principalmente na forma de insuficiência placentária crônica e restrição de crescimento intrauterino (RCIU), este último associado com altas morbidade e mortalidade perinatal(49, 50). A interação inadequada entre o trofoblasto e tecidos maternos está envolvida na fisiopatologia(51), com aumento da resistência vascular nos capilares vilosos, e conseqüente redução das trocas materno-fetais e hipoxemia fetal. Como resultado da hipoxemia, tem início uma série de adaptações, um fenômeno conhecido como centralização da circulação fetal. Essa centralização é caracterizada pela redistribuição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais como cérebro, coração e adrenais,

em detrimento de outros órgãos como baço, rins e circulação periférica. A duração e eficácia desse mecanismo dependem da adaptabilidade do feto e da preservação do balanço hemodinâmico.

Ainda permanece desconhecido se alterações na dinâmica do trabalho de parto podem trazer repercussões nesses fetos com reserva funcional diminuída ou se eles podem seguir o mesmo comportamento das condições normais, onde o feto parece manter preservada de maneira fisiológica sua reação ao estresse após a anestesia(52). Sendo assim, torna-se imperativo que se estabeleça que a técnica anestésica a ser realizada nesses casos seja segura e isenta de alterações no bem-estar fetal.

Essas pacientes com comorbidades também recebem cuidados anestésicos durante o trabalho de parto e, em casos específicos, a analgesia de parto é pilar fundamental na condução do trabalho de parto de modo a minimizar as alterações clínicas já conhecidas inerentes ao período tais como: hipocarbica com acidose metabólica, aumento do consumo de oxigênio e alterações vasomotoras que repercutem na circulação uteroplacentária(10). Embora as repercussões deletérias da dor na fisiologia do trabalho de parto já sejam conhecidas, em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, somente 4% das gestantes portadoras de comorbidades recebem analgesia(53), sendo exceção as pacientes portadoras de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), onde já existe evidência de melhora do fluxo uteroplacentário com o bloqueio de neuroeixo(54, 55).

Diante disso, é de fundamental importância conhecer o impacto e segurança dos procedimentos anestésicos realizados no binômio materno-fetal(56), assim como compreender melhor quais os mecanismos fisiopatológicos encontrados durante o trabalho de parto e o efeito da analgesia de parto nessas alterações. Com essa compreensão, consegue-se desmitificar para pacientes e profissionais de saúde alguns

antigos conceitos acerca dessas técnicas(57) e assim prover um melhor cuidado periparto, assim como estabelecer a segurança materno-fetal em gestações de maior risco.

2- OBJETIVOS

2.1 - Primários

Estudar o padrão dos níveis séricos de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) nas pacientes submetidas às duas modalidades de analgesia de parto: combinada raqui-peridural e analgesia peridural.

Comparar as técnicas com relação a alterações de FCF e tônus uterino.

2.2 - Secundários

Comparar as duas técnicas no que diz respeito a episódios de hipotensão materna, escores de dor, características clínicas maternas, características obstétricas no momento da solicitação da analgesia e no momento do parto, e características fetais ao nascimento, como o escore de Apgar, *base excess* (BE) e pH da artéria umbilical.

3- MÉTODOS

3.1 - Tipo de estudo e cenário

Foi realizado um estudo experimental, analítico, prospectivo, com distribuição aleatória, duplamente encoberto (paciente e avaliador), ambientado no Centro Obstétrico do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP).

Foram estudadas gestantes a termo, portadoras de comorbidades moderadas a graves e/ou diagnóstico pré-natal de RCIU, admitidas no serviço e em trabalho de parto. As pacientes foram abordadas quanto à elegibilidade de sua participação no estudo, e após os esclarecimentos necessários, autorizaram ou não as intervenções propostas e a coleta de dados, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

A pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de acordo com a resolução 196/96, sendo aprovada por parecer Nº 2.162.166, CAAE 45992815.0.0000.0068 (Anexo D). Foi registrada no ClinicalTrials.gov sob número NCT02666794 (Anexo E).

A pesquisa não utilizou nenhum financiamento oriundo de agências de fomento à pesquisa.

3.2 - Critérios de inclusão

Foram incluídas mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, que se apresentaram em trabalho de parto, induzido ou espontâneo. As pacientes foram

admitidas no estudo ao solicitarem anestesia regional para analgesia de parto, e caso obedecessem aos critérios de inclusão e não tivessem nenhum critério de exclusão.

Os critérios de inclusão levaram em consideração o diagnóstico pré-natal de restrição de crescimento intrauterino, ou qualquer patologia materna que fosse fator de risco para RCIU, principalmente patologias associadas com insuficiência placentária crônica. Foram incluídas pacientes com classificação do estado físico evidenciada pela *American Society of Anesthesiologists* (ASA) como ASA II ou III com comorbidades tais como: hipertensão arterial crônica, doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), endocrinopatias (diabetes mellitus, hipotireoidismo) com necessidade de tratamento medicamentoso, trombofilias, anemia, doenças reumatológicas, doenças infecciosas, doença renal crônica, doença pulmonar, tabagismo ativo na gestação, obesidade (IMC > 30 no momento do parto) neoplasias ou cardiopatias sintomáticas.

No aspecto obstétrico, foram incluídas parturientes com diagnóstico pré-natal de restrição de crescimento intrauterino (RCIU) estabelecido por protocolo institucional como peso fetal estimado por ultrassonografia abaixo do percentil 10. Outros critérios obstétricos foram: gestação única, cefálica, entre 37 e 42 semanas, além de solicitação de analgesia com sete cm ou menos de dilatação cervical. O intervalo de dilatação foi determinado de modo a se evitar que pacientes em estágios avançados do trabalho de parto apresentassem falha do bloqueio pela ausência de dispersão sacral da solução anestésica caso fossem submetidas bloqueio peridural isolado.

3.3 – Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram pacientes sem comorbidades ou com contraindicações às intervenções, seja por comorbidade grave ou por contraindicação ao bloqueio de neuroeixo. Também foram excluídas pacientes que fizeram uso prévio de

opioides sistêmicos para o alívio da dor do parto, infecção amniótica materna ou doenças fetais conhecidas.

3.4 - Grupos e intervenções

As mulheres admitidas no estudo foram divididas em grupos usando série aleatória gerada por computador e produzida por uma pessoa não relacionada com o protocolo(58). O anestesiológista que realizou o procedimento recebeu um envelope numerado, selado e opaco contendo as instruções do protocolo. O tipo de analgesia em cada paciente era desconhecido para a paciente ou para a equipe médica (que incluía o obstetra responsável pela assistência ao parto e o anestesiológista responsável pela coleta de dados), embora a paciente tenha sido esclarecida que receberia alguma modalidade anestésica que já era prática institucional. Para realizar o encobertamento, apenas o anestesiológista e a enfermeira permaneceram na sala de parto durante o procedimento anestésico. O tipo de analgesia não foi revelado até ao final do estudo.

3.5 - Delineamento experimental

As parturientes do grupo de analgesia combinada raqui-peridural foram submetidas a punção peridural no interespaço L3-L4 ou L4-L5 com agulha Tuohy 16G, seguida de punção subaracnóidea realizada através da agulha peridural com agulha Whitacre 27G. Receberam solução intratecal de bupivacaína hiperbárica a 0,5% (2,5 mg), cinco microgramas de sufentanil e 60 microgramas de morfina, seguido da passagem de um cateter peridural com a técnica cateter através de agulha. O cateter peridural 18G foi introduzido entre três e cinco centímetros no espaço peridural e fixado com curativo transparente estéril.

As parturientes do grupo peridural também foram submetidas a punção peridural com agulha Tuohy 16G e após receberam injeção peridural de bupivacaína com vasoconstrictor a 0,125% 10 ml e sufentanil 20 microgramas, seguida da colocação do cateter peridural. A técnica foi a mesma descrita para o duplo-bloqueio, com exceção da punção subaracnóide.

O uso de morfina no duplo-bloqueio e seu não uso no grupo peridural baseou-se no fato de este ser o protocolo institucional no momento. Além disso, pelas características farmacológicas de ser um opioide de posterior início de ação, não haveria interferência nas variáveis a serem analisadas no estudo, bem como a baixa dose e volume utilizados não teriam interferência significativa sobre o volume e baricidade da solução intratecal.

A analgesia foi mantida nos dois grupos com infusão contínua de solução de bupivacaína com vasoconstrictor a 0,0625% e fentanil 2 mcg/ml, a uma velocidade de infusão de 10 ml/h. Nenhum bolus peridural foi administrado nos primeiros 20 minutos da instalação da analgesia. Após 20 minutos foi permitido a administração de bolus de resgate em caso de controle de dor inadequado e a condução do trabalho de parto do ponto de vista anestésico e obstétrico ocorreu conforme os protocolos institucionais.

Foram colhidas duas amostras de sangue das pacientes, em tubo heparinizado, para dosagem dos níveis séricos de noradrenalina e adrenalina: a primeira amostra foi colhida no momento realização da analgesia e a segunda amostra 20 minutos depois. O método de dosagem empregado foi a cromatografia líquida de alta pressão com detecção eletroquímica. As amostras foram encaminhadas imediatamente após a coleta para análise.

Registros de cardiotocografia contínua e palpação abdominal para avaliação do tônus uterino foram realizados e analisados pela equipe obstétrica, encobertos para o grupo em que cada paciente foi alocada. Foram buscadas anormalidades da FCF e a

ocorrência de uma elevação de tônus uterino basal em comparação com os achados prévios ao procedimento anestésico.

3.6 - Variáveis analisadas

Os sujeitos do estudo foram monitorados com registros de cardiocografia contínua por transdutor externo e avaliação do tônus por palpação abdominal durante 15 minutos antes e 30 minutos após a analgesia de parto.

Os resultados principais foram as dosagens séricas de noradrenalina e adrenalina em valores absolutos em picogramas/ml (pg/ml), assim como a tendência de queda ou aumento entre os períodos analisados (antes e após a analgesia). Foram analisadas a ocorrência de desacelerações prolongadas e/ou bradicardia fetal, além do aumento no tônus uterino basal após a analgesia como variáveis isoladas e em conjunto (episódios de bradicardia/desaceleração simultâneos com a ocorrência de hipertonia). Desaceleração prolongada foi definida como uma queda de 15 batimentos por minuto ou mais na linha de base da frequência cardíaca fetal com duração superior a dois minutos, e menos do que dez minutos. Bradicardia fetal foi definida como a queda de linha de base a menos do que 100 bpm(59). Bradicardia fetal e desacelerações prolongadas foram avaliadas juntas por ambas traduzirem, em última instância, alteração no bem-estar fetal. Também foi documentado o mínimo valor de FCF detectado antes e após a analgesia. Hipertonia uterina foi definida de modo subjetivo como aumento do tônus à palpação abdominal pelo obstetra e as medidas eram realizadas sempre pelo mesmo obstetra para minimizar o viés de aferição.

Os desfechos secundários foram a ocorrência de hipotensão arterial materna, escores de dor após a instalação da analgesia e dados fetais, como escores de Apgar, *base excess* (BE) e pH da artéria umbilical no momento do nascimento. A ocorrência de

hipotensão foi definida como pressão arterial sistólica inferior a 100 mm Hg e/ou 20% de diminuição do valor de pressão arterial média (PAM) medido pelo monitor automático antes da analgesia e cada cinco minutos depois, por 30 minutos. A dor foi avaliada através de uma escala verbal numérica de dor (EVN), onde foi solicitado à paciente que atribuísse uma nota para sua dor, onde zero corresponderia a nenhuma dor e dez corresponderia a pior dor imaginável, avaliada quando a paciente solicitasse analgesia e a cada cinco minutos após a analgesia, durante 20 minutos. Controle de dor satisfatório foi considerado como o tempo necessário para que a paciente referisse EVN menor que 4 (dor leve). Os casos foram geridos clinicamente de acordo com a rotina da equipe de Obstetrícia do Hospital das Clínicas, e o uso de ocitocina era permitido e foi registrado. Se a paciente estivesse em uso de ocitocina antes da analgesia, a dose era mantida durante os primeiros 30 minutos de analgesia, e nenhuma ocitocina era introduzida pela primeira vez neste intervalo. Os casos com alterações no ritmo cardíaco fetal (RCF) poderiam ter a ocitocina suspensa se houvesse qualquer evidência de hiperatividade uterina a julgamento da equipe obstétrica.

Outras variáveis estudadas foram: características maternas (idade, paridade e idade gestacional); características do trabalho de parto após a indução da analgesia (tempo decorrido entre a analgesia e o nascimento do concepto, dilatação cervical), uso e dose de ocitocina e uso de fórceps; conversão para cesariana e indicação da via cirúrgica de parto. Intercorrências ou complicações anestésicas também foram registradas.

3.7 - Cálculo amostral

A diferença entre os grupos baseou-se em estudo prévio(40) e também foram baseados no esperado sob o ponto de vista clínico. Como não há estudo prévio comparando as técnicas, foi assumido que ambos os grupos teriam valores de adrenalina

pré-analgésia iguais (280 pg/ml). Foi considerado como valor pós analgesia para o grupo peridural o valor de 124 pg/ml descrito por Shnider et al, e para o grupo combinada foi estimado um valor de 100 pg/ml, que é o limite superior de normalidade do teste laboratorial utilizado. Em resumo, foi considerada uma diferença de 156 pg/ml para o grupo peridural e 180 pg/ml para o grupo combinada. Utilizando um intervalo de confiança de 95%, poder estatístico de 90% e nível de significância de 5%, tamanho da amostra foi estimado como sendo 38 pacientes, 19 por grupo(60). Estimando-se as perdas, a amostra foi ampliada para 50 pacientes, 25 em cada grupo.

3.8 - Análise estatística

Todas as variáveis acima mencionadas foram submetidas a estudos comparativos, realizados com SPSS 21.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). O “qui-quadrado” e o teste exato de Fisher foram utilizados para dados dicotômicos. Os dados contínuos foram analisados com o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney U(61). A significância estatística foi assumida se $p < 0,05$. A análise de regressão foi realizada com um modelo de regressão logística para identificar a possível influência de hipotensão materna e uso de ocitocina nos desfechos estudados. O efeito do alívio da dor após analgesia na ocorrência de anormalidades da FCF relacionados com a elevação do tônus uterino também foi estimado usando regressão logística.

4- RESULTADOS

A coleta de dados teve início em julho de 2017 e se estendeu até outubro de 2020. Das 50 pacientes randomizadas por computador, 47 foram selecionadas. Três delas foram excluídas por desistirem de participar do estudo após o recrutamento e assinatura do termo de consentimento. Assim, foram analisadas 47 pacientes, 22 no grupo peridural e 25 no grupo combinada (figura 1).

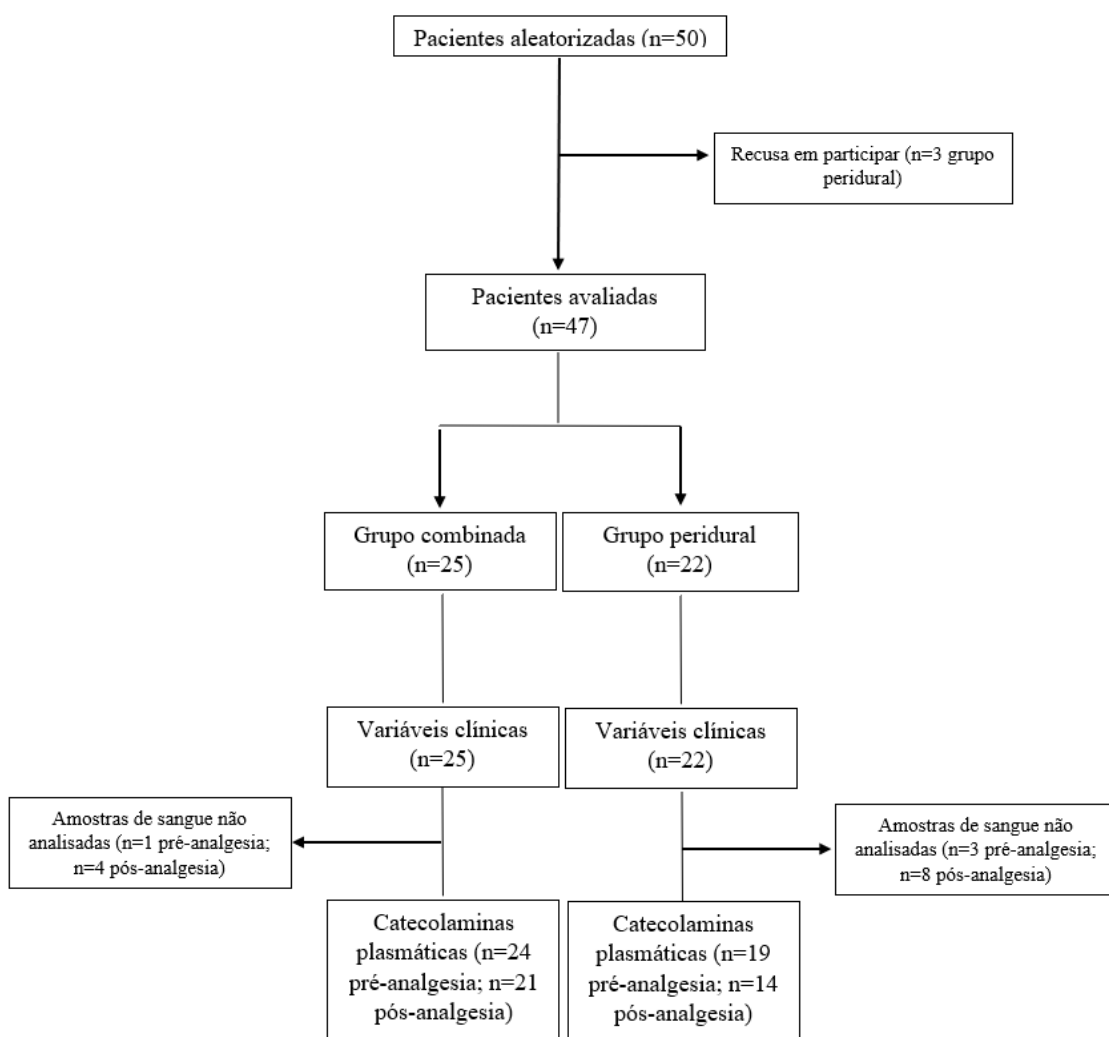


Figura 1 – Fluxograma de alocação das pacientes

Com relação aos dados demográficos das participantes e características maternas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, exceto com relação ao número de abortamentos (Tabela 1). A média de idade de ambos os grupos foi de 31 anos, além da predominância de pacientes na faixa de sobrepeso (IMC acima de 25). A maior parte das pacientes estava na segunda gestação, com idade gestacional próxima a 37 semanas e não foram submetidas a cesáreas anteriores.

Tabela 1 – Dados demográficos e características basais maternas			
Variáveis	Grupos		P
	Combinada (n=25)	Peridural (n=22)	
Idade (anos)	31 +- 7	31 +- 5	0,715*
Peso (kg)	80,6 +-18,2	75,4 +-14,5	0,290*
Estatura (cm)	163 +- 7	160+-7	0,082*
IMC (kg/m ²)	28,7 (19,2-48,0)	27,8 (22,4-42,3)	0,757
Idade Gestacional(semanas)	37 (37-40)	38 (37-40)	0,380
Gestações (n)	2 (1-6)	2 (1-9)	0,118
Abortamentos (n)	0 (0-1)	0 (0-4)	0,014
Cesáreas prévias (n)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,632

*Teste t-student

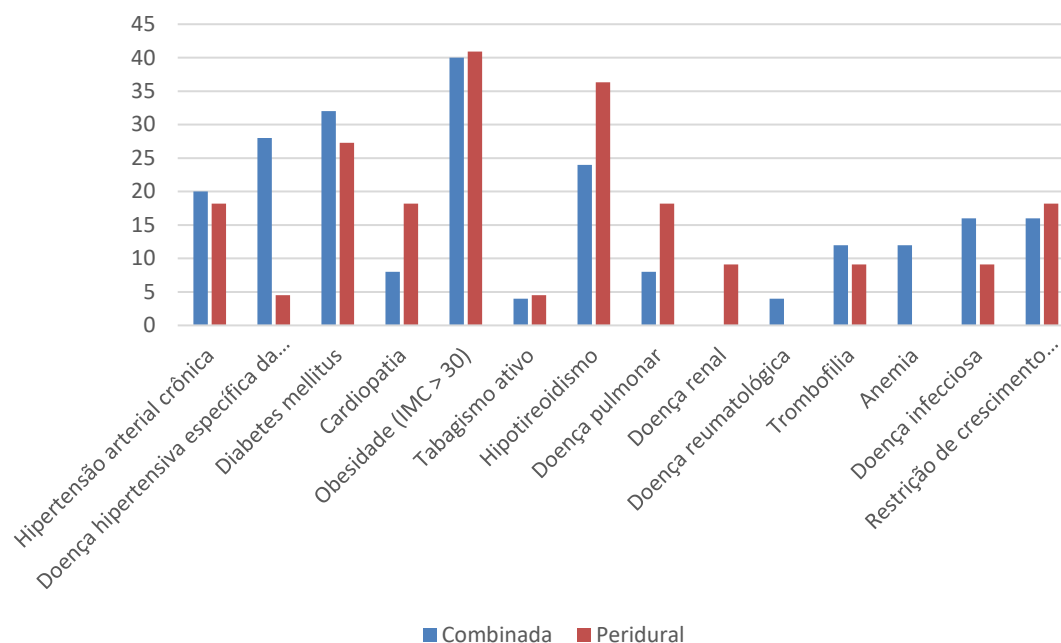
Demais variáveis: Teste de Mann-Whitney

Entre as comorbidades incluídas no estudo como fatores de risco para insuficiência placentária e conseqüentemente gestação de alto risco, as doenças do sistema endócrino foram as mais prevalentes em ambos os grupos, tais como obesidade, diabetes mellitus e hipotireoidismo. A distribuição em valores absolutos e porcentagens encontra-se na Tabela 2 e a comparação gráfica entre os grupos na Figura 2. Quatro gestações no grupo combinada e quatro no grupo peridural tiveram diagnóstico pré-natal de restrição de crescimento intrauterino.

Tabela 2 – Distribuição das comorbidades maternas e RCIU						
Variáveis	Grupos				P	
	Combinada		Peridural			
	N	%	N	%		
Hipertensão arterial crônica	5	20,0	4	18,2	1,000	
Doença hipertensiva específica da gestação (DHEG)	7	28,0	1	4,5	0,052	
Diabetes mellitus	8	32,0	6	27,3	0,724	
Cardiopatía	2	8,0	4	18,2	0,398	
Obesidade (IMC > 30)	10	40,0	9	40,9	0,949	
Tabagismo ativo	1	4,0	1	4,5	1,000	
Hipotireoidismo	6	24,0	8	36,3	0,355	
Doença pulmonar	2	8,0	4	18,2	0,398	
Doença renal	0	0,0	2	9,1	0,214	
Doença reumatológica	1	4,0	0	0,0	1,000	
Trombofilia	3	12,0	2	9,1	1,000	
Anemia	3	12,0	0	0,0	0,237	
Doença infecciosa	4	16,0	2	9,1	0,670	
Neoplasia	1	4,0	0	0,0	1,000	
Restrição de crescimento intrauterino (RCIU)	4	16,0	4	18,2	1,000	

Teste de qui-quadrado

Gráfico 1 –Distribuição em porcentagem das comorbidades maternas e RCIU entre os grupos estudados



Com relação às variáveis coletadas no momento de solicitação da analgesia, não houve diferença entre os grupos com relação à dilatação do colo uterino, uso de ocitocina assim como dose da mesma, conforme ilustrado na tabela 3.

Variáveis	Grupos		P
	Combinada (n=25)	Peridural (n=22)	
Dilatação (cm)	5 (3-7)	6 (3-7)	0,078
Uso de ocitocina (sim)	68,0%	54,5%	0,344*
Dose ocitocina (UI/h)	0,36 (0,08-1,08)	0,36 (0,12-1,20)	0,771

*Teste de qui-quadrado
Teste de Mann-Whitney

As dosagens séricas de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) para cada grupo, antes e após o bloqueio, assim como a diferença dos valores estão demonstradas

na tabela 4. Os resultados encontrados não mostraram diferença estatisticamente significativa. No grupo combinada houve uma queda de adrenalina de 45 pg/ml e noradrenalina de 170 pg/ml, enquanto que no grupo peridural a queda foi de 31 e 26 pg/ml, respectivamente, considerando-se as médias encontradas ($p=0,96$ e $p=0,63$).

O valor considerado como “zero” foi convencionado para as amostras cujos valores estiveram abaixo do limite inferior de detecção do teste de laboratório e que apareciam no laudo do exame como “indetectável”, o que pôde ser encontrado no valor de mediana do grupo peridural em ambos os tempos e no grupo combinada após a analgesia com relação ao valor de adrenalina.

Tabela 4 – Dosagens de catecolaminas plasmáticas (pg/ml)											
Variáveis	Grupos										P
	Combinada					Peridural					
	Máx	Média	Mediana	Mín	DP	Máx	Média	Mediana	Mín	DP	
Adrenalina pré (n=24)	480	77	47	0	115	893	79	0	0	208	0,222
Adrenalina pós (n=21)	109	32	0	0	39	567	70	0	0	156	0,778
Δ adrenalina* (n=21)	41	-45	0	-480	117	15	-31	0	-326	88	0,96
Noradrenalina pré (n=19)	3331	418	280	61	645	1789	336	238	69	386	0,471
Noradrenalina pós (n=14)	824	273	215	55	174	1811	313	219	65	439	0,396
Δ noradrenalina* (n=14)	94	-170	-21	-2507	553	76	-26	-5	-190	83	0,63

Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão

* Δ : dosagem pós analgesia – dosagem pré-analgesia

Nas figuras 3 e 4 foram plotadas em gráfico as dosagens em valores absolutos para adrenalina (Figura 3) e noradrenalina (Figura 4), onde constam as pacientes que tiveram no mínimo uma das duas amostras de sangue processadas pelo laboratório.

Gráfico 2 – Valores plasmáticos de adrenalina (pg/ml) antes e após analgesia, para as técnicas combinada (n=24) e peridural (n=19), respectivamente

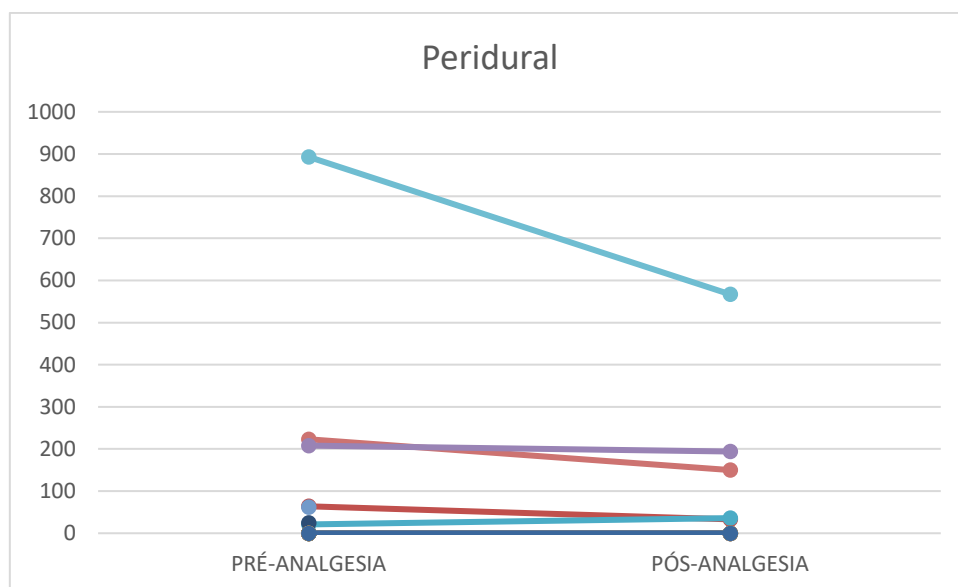
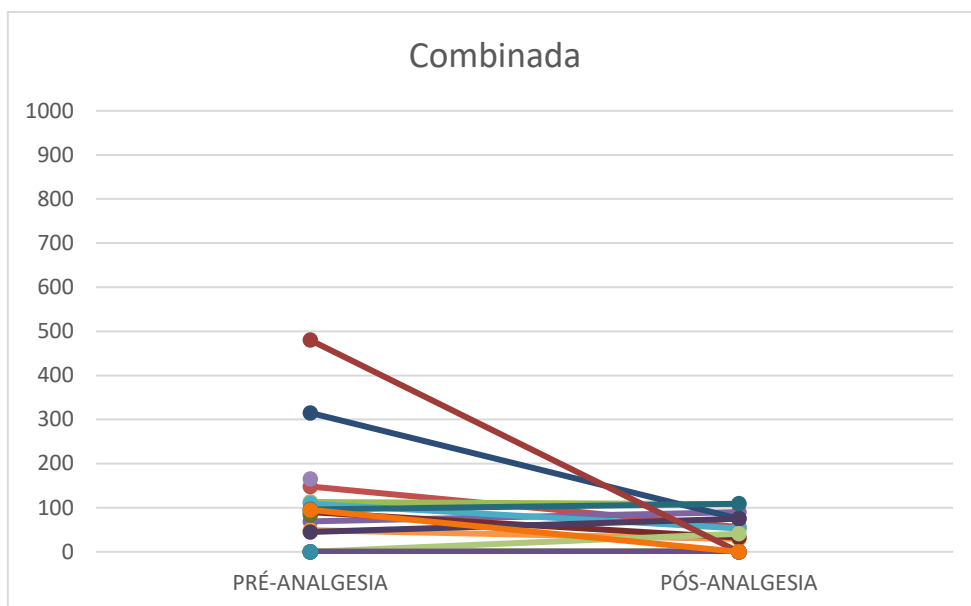
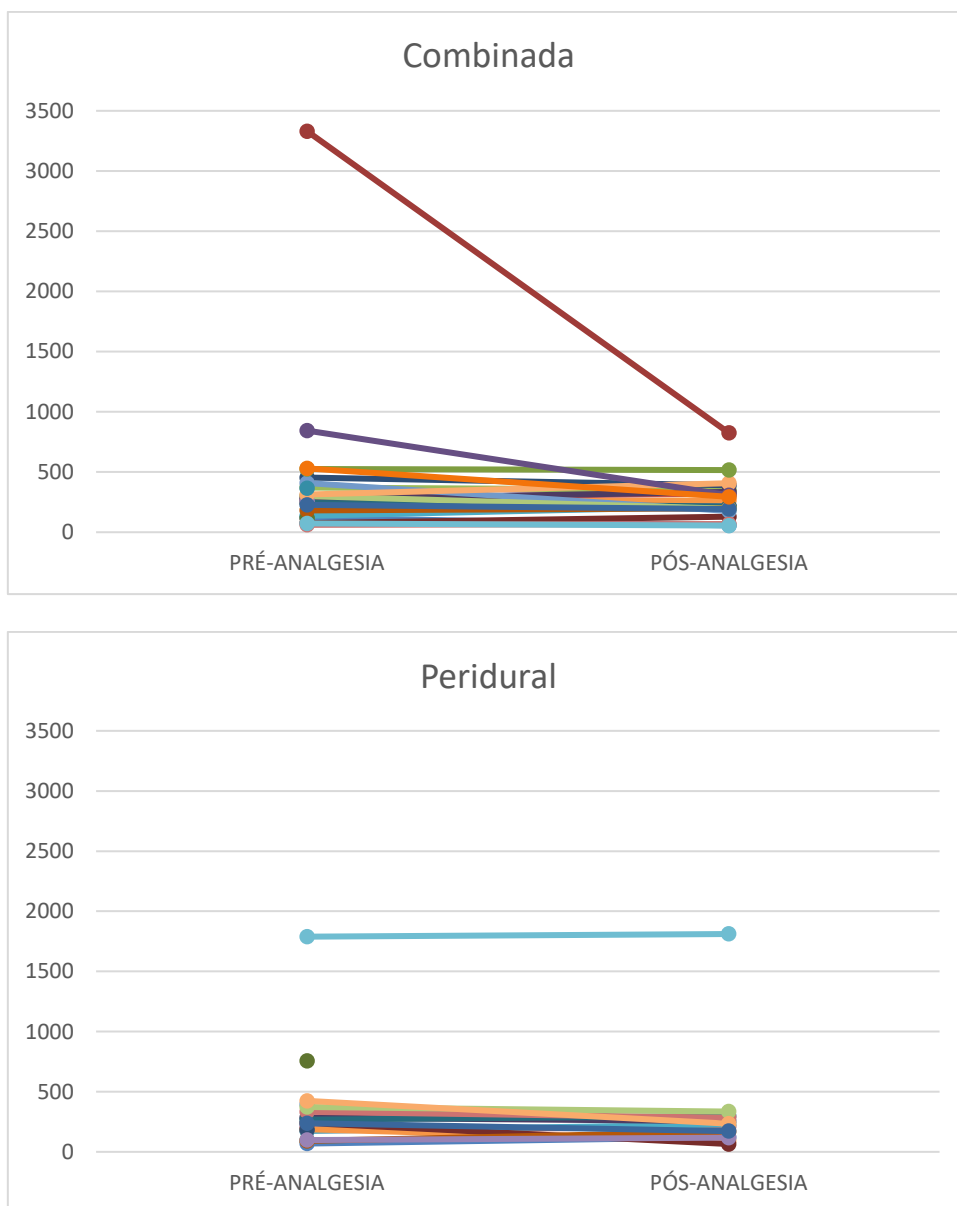


Gráfico 3 –Valores plasmáticos de noradrenalina (pg/ml) antes e após analgesia, para as técnicas combinada (n=24) e peridural(n=19), respectivamente



Foi observada a presença de um *outlier* em cada grupo e foi realizada uma segunda análise estatística retirando-se esses valores, onde novamente não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos. Por esse motivo, os dados foram aqui apresentados na sua totalidade.

Na análise dos registros de cardiocografia 15 minutos antes e 30 minutos após a realização do bloqueio, não foram documentados episódios de bradicardia ou desaceleração nos momentos que antecederam a analgesia. Após a anestesia, não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao menor valor de FCF encontrado no traçado da cardiocografia, sendo que ambos os grupos apresentaram médias semelhantes e acima do valor de corte considerado bradicardia fetal: 123 +-14 para o grupo combinada e 126 +-12 para o grupo peridural ($p=0,44$). Também não foi encontrada diferença no tocante a ocorrência de episódios de bradicardia fetal e/ou desaceleração. No grupo da anestesia combinada, 32% apresentaram alterações de FCF, contra 22,7% no grupo peridural ($p=0,478$) (Tabela 5).

Na avaliação qualitativa do tônus uterino, não houve diferença quanto a presença de hipertonia uterina após a analgesia, assim como com relação a episódios de hipertonia simultaneamente com alterações de FCF. 32% das pacientes no grupo duplo bloqueio e 13,6% no peridural tiveram hipertonia detectada ($p=0,138$). Nessas pacientes com alteração de tônus uterino, em apenas 3 casos no grupo combinada houve bradicardia fetal simultaneamente ao momento em que foi detectada a hipertonia, enquanto que não houve ocorrências desse gênero no grupo peridural (Tabela 5).

Os grupos se mostraram semelhantes com relação a presença de episódios de hipotensão materna após o bloqueio (Tabela 5).

Tabela 5 – Parâmetros clínicos e cardiográficos antes e após analgesia					
Variáveis	Grupos				P
	Combinada (n=25)		Peridural (n=22)		
Frequência cardíaca fetal mínima					
FCF pré-analgesia (bpm)	123 +-14		126 +-12		0,44*
FCF pós-analgesia (bpm)	120 (45-150)		119 (62-140)		0,6#
Bradicardia fetal e/ou desacelerações					
	N	%	N	%	0,478
Sim	8	32,0	5	22,7	
Não	17	68,0	17	77,3	
Hipertonia uterina					
	N	%	N	%	0,138
Sim	8	32,0	3	13,6	
Não	17	68,0	19	86,4	
Bradicardia com hipertonia					
	N	%	N	%	0,237
Sim	3	12,0	0	0,0	
Não	22	88,0	22	100,0	
Hipotensão após bloqueio					
	N	%	N	%	0,557
Sim	5	20,0	6	27,3	
Não	20	80,0	16	72,7	

*Teste t-student

Teste de Mann-Whitney

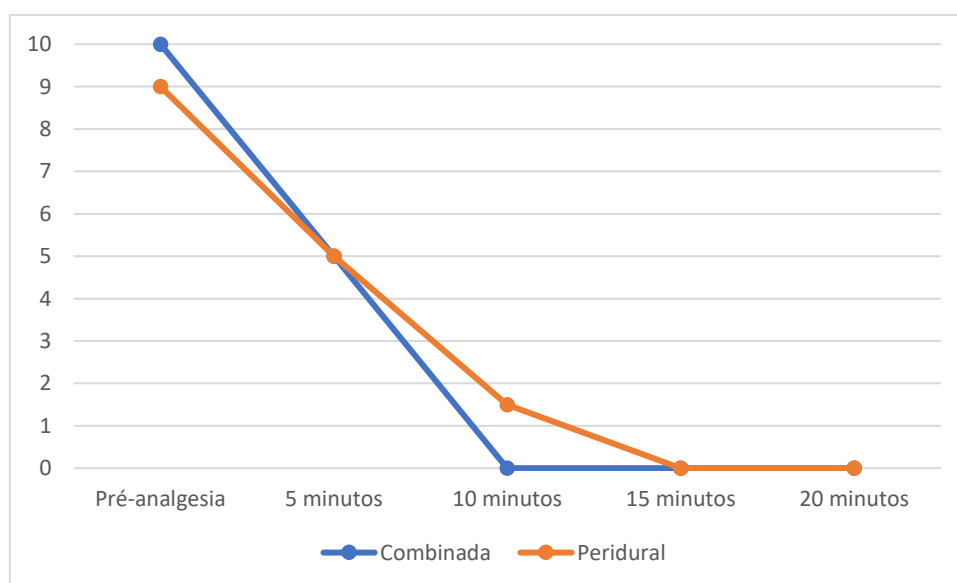
Demais variáveis: Teste de qui-quadrado

Os escores de dor apresentaram distribuição homogênea entre os grupos ao longo dos 20 minutos analisados, assim como o tempo necessário para se atingir a analgesia considerada satisfatória, cuja mediana foi de 10 minutos para o grupo combinada e 9 minutos para o peridural (Tabela 6). A Figura 5 ilustra graficamente o padrão de decréscimo da dor ao longo do período estudado.

Tabela 6 – Escore verbal de dor (EVN) e tempo necessário para analgesia satisfatória			
Variáveis	Grupos		P
	Combinada (n=25)	Peridural (n=22)	
Pré-analgesia	10 (6-10)	9 (7-10)	0,153
5 minutos	5 (0-10)	5 (0-9)	0,301
10 minutos	0 (0-9)	1,5 (0-8)	0,982
15 minutos	0 (0-8.5)	0 (0-8)	0,701
20 minutos	0 (0-8)	0 (0-8)	0,958
Tempo para analgesia satisfatória (minutos)	10 (0-30)	9 (0-30)	0,655

Teste de Mann-Whitney

Gráfico 4 – Escores de dor (EVN) durante os períodos avaliados



*valores de p demonstrados na tabela 6

Com relação à via de parto não houve diferença entre as técnicas anestésicas, sendo o parto vaginal realizado em 68% das pacientes do grupo combinada e em 86,4% no grupo peridural (Tabela 7). O tempo decorrido entre a analgesia e o parto foi 20 minutos maior no grupo combinada, assim como houve uma maior prevalência de parto cesárea em relação à peridural, e dentre esses casos, uma maior ocorrência de cesárea por

sofrimento fetal no primeiro grupo, apesar de sem significância estatística. Dentre as pacientes submetidas ao parto vaginal, três pacientes de cada grupo necessitaram de parto instrumental com fórceps.

Tabela 7 – Distribuição conforme via de parto realizada						
Variáveis	Grupos				P	
	Combinada		Peridural			
	N	%	N	%		
Vaginal	17	68	19	86,4	0,138	
Cesárea	8	32	3	14,3	0,138	
Sofrimento fetal agudo	4	50	2	75		
Distócia funcional	3	37,5	1	33,3		
Desproporção cefalopélvica	1	12,5	0	0		
Fórceps	3	17,6	3	15,8	1,000	
Tempo entre analgesia e o parto (min)	226 (54-626)		206 (49-803)		0,551#	

Teste Mann-Whitney

Demais variáveis: Teste de qui-quadrado

Os dados relacionados ao peso fetal e desfechos fetais após o nascimento, representados pelos escores de Apgar e gasometria arterial fetal (pH, bicarbonato e *base excess*), não diferiram entre os grupos, conforme demonstrado na tabela 8. A gasometria fetal não demonstrou sinais de acidose fetal em ambos os grupos, considerando-se as médias encontradas.

Tabela 8 – Dados fetais ao nascimento			
Variáveis	Grupos		P
	Combinada (n=25)	Peridural (n=22)	
Peso fetal (g)	3072+-697	3050 +-627	0,907*
APGAR (nascimento)	8 (1-10)	8 (7-9)	0,601#
APGAR (1º minuto)	9 (5-10)	9 (8-10)	0,716#
APGAR (5º minuto)	10 (5-10)	10 (8-10)	0,409#
Ph da artéria umbilical ¹	7,210 +-0,114	7,213 +-0,055	0,943*
Bicarbonato fetal ²	21,1 +-2,0	21,6 +-2,8	0,518*
Base excess (BE) ³	-7,5 +- 3,2	-7,0 +-2,9	0,614*

*Teste t-student

Teste Mann-Whitney

¹ Missing: n=7 grupo combinada; n=3 grupo peridural

² Missing: n=8 grupo combinada; n=3 grupo peridural

³ Missing: n=8 grupo combinada; n=3 grupo peridural

Foi realizada regressão logística binária para verificar se a presença de hipotensão após analgesia, o uso de ocitocina, o escore de dor no momento da analgesia e o tempo entre a analgesia e controle satisfatório da dor seriam preditores do aumento do tônus uterino e da presença de bradicardia e/ou desacelerações prolongadas. Em todos os casos, as variáveis não se mostraram como preditores significativos.

Com relação às complicações e intercorrências anestésicas, no grupo combinada houve um caso de passagem intravascular de cateter peridural (com posterior passagem de novo cateter para manutenção da analgesia, sem intercorrências) e um caso de punção inadvertida de dura-máter, enquanto que no grupo peridural, houve um caso de punção inadvertida de dura-máter e dois casos de passagem intravascular do cateter peridural. Não houve nenhum caso documentado de intercorrência grave como injeção intravascular de anestésico local, bloqueio alto ou raquianestesia total. No entanto, uma paciente que recebeu duplo bloqueio apresentou hipotensão arterial grave com necessidade de

vasopressor e alterações de cardiotocografia que levaram a indicação de parto cesárea por sofrimento fetal agudo.

5- DISCUSSÃO

O presente trabalho objetivou demonstrar o efeito das duas técnicas anestésicas de maior uso em todo o mundo na população específica de gestantes com comorbidades (RCIU e/ou com fatores de risco para insuficiência placentária). Não houve diferença entre os grupos estudados com relação às características clínicas e variáveis obstétricas no momento de solicitação da analgesia. Não foi demonstrado diferença no comportamento das catecolaminas séricas antes e após a analgesia. Não houve diferença com significância estatística com relação à ocorrência de alterações na FCF (bradicardia fetal e/ou desacelerações), assim como de hipertonia uterina. Os escores de dor e seu padrão de decréscimo após a analgesia também foram semelhantes. Os desfechos fetais não mostraram alterações a despeito da técnica anestésica empregada.

5.1- Catecolaminas plasmáticas

Os efeitos clínicos das catecolaminas na atividade uterina e suas alterações durante o trabalho de parto e após administração da analgesia foram objetos de estudo nas décadas de 70 e 80. Lederman et al(38) estudaram o comportamento dos níveis plasmáticos de catecolaminas na gestação e encontraram que, no terceiro trimestre, os níveis são semelhantes ao de mulheres não-grávidas, mas que durante o trabalho de parto esses níveis aumentam e depois retornam aos níveis basais dentro de 3 a 21 minutos após o parto. Provavelmente isso ocorre devido à curta meia vida plasmática da adrenalina e noradrenalina, cuja liberação se encerra após o parto. Esse mesmo padrão foi visto com dosagens urinárias de catecolaminas(39).

Shnider et al(40) em um estudo com anestesia peridural em 15 parturientes, sem grupo comparativo, encontrou valores médios de catecolaminas mais elevados antes e

após o bloqueio (adrenalina pré 280 +- 49pg/ml e adrenalina pós 124+-22 pg/ml; noradrenalina pré 866+-122 pg/ml e noradrenalina pós 702 +-123 pg/ml) do que o encontrado no nosso estudo, o que pode ocorrer devido à diferença de perfil clínico das pacientes, do cuidado obstétrico da época ou ainda do tipo de ensaio laboratorial utilizado para dosagem sérica, uma vez que trata-se de um estudo realizado em 1983. Além disso, não houve padronização do tipo de anestésico utilizado nos bloqueios, tendo sido realizado com clorprocaína, lidocaína e bupivacaína. O autor demonstrou uma redução maior da adrenalina em relação à noradrenalina, mas com significância estatística apenas para a queda de adrenalina. Houve uma redução de 54% nos níveis séricos de adrenalina, em contraste com a redução de apenas 19% nos níveis de noradrenalina(40), resultado este que foi reproduzido em outro estudo posterior(41). Esses achados foram a base da hipótese atual sobre o desbalanço de catecolaminas na gênese de alterações de tônus uterino após analgesia de parto, uma vez que a adrenalina possui um efeito predominantemente uterolítico e a noradrenalina, uterotônico. Como a redução da adrenalina foi mais intensa, o efeito uterotônico da noradrenalina poderia se sobrepor(42, 43).

Posteriormente, outro estudo com analgesia peridural comparado com analgesia venosa com meperidina(41) encontrou valores de adrenalina entre 0 e 230 pg/ml pré-analgesia e 0 a 60 pg/ml pós, e para noradrenalina entre 100 e 600 pg/ml antes da anestesia e entre 100 e 500 pg/ml após, valores mais próximos aos aqui encontrados. Foram dosadas amostras de 14 pacientes para adrenalina e 17 para noradrenalina. Este estudo demonstrou graficamente o padrão de decréscimo das catecolaminas e esse gráfico também se mostrou semelhante ao padrão aqui encontrado, embora Neumark et al tenham encontrado mais pacientes com grandes variações entre as medidas (*outliers*). A significância estatística somente ocorreu para a adrenalina, a exemplo do estudo de

Shnider et al(40). O autor do estudo concluiu a partir dos seus resultados que o bloqueio de neuroeixo poderia atenuar a liberação de adrenalina pelo organismo materno, mas não houve nenhum tipo de correlação clínica sobre qual seria impacto disso, apenas a evidência indireta de um possível benefício com a simpatólise.

5.2- Alterações de frequência cardíaca fetal e tônus uterino

A partir dos achados destes estudos iniciais, conjecturou-se que o desbalanço de catecolaminas e o efeito uterolítico da noradrenalina levariam a um aumento do tônus uterino, podendo se traduzir clinicamente como alterações de FCF, o que vem sendo objeto de estudos na atualidade(62). No entanto, a partir dos resultados aqui encontrados, para a população estudada, o que se pode inferir é que não ocorrem alterações significativas nas catecolaminas após ambos os tipos de analgesia, o que consequentemente não se traduziu em alterações de tônus uterino ou FCF para os dois grupos. O número de pacientes avaliadas foi semelhante aos estudos anteriores(40, 41) e a diferença de resultados levanta a hipótese de que essas alterações parecem não existir com a analgesia de parto moderna. De fato, a literatura descreve uma associação mais direta de hipertonia uterina e bradicardia fetal com uso de opioides ou uso de altas concentrações de anestésico local, prática mais comum nas técnicas mais antigas(63).

Van der Velde et al(18, 32) encontraram associação entre a anestesia combinada e anormalidades da frequência cardíaca fetal, principalmente com o uso de doses mais elevadas de opióide intratecal (sufentanil igual ou acima de 7,5mcg).

No entanto, alterações associadas com o duplo bloqueio têm sido encontradas mesmo com uso de doses mais baixas, e padrões cardiotocográficos normais já foram observados mesmo com doses mais altas. Abrão et al(29), em estudo conduzido no Brasil e utilizando 2,5mcg de sufentanil no grupo da anestesia combinada e 10mcg no grupo

peridural, também encontraram alterações cardiotocográficas e hipertonia uterina por medida direta do tônus no primeiro grupo.

Na mesma instituição, previamente ao estudo de Abrão, foi realizado estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a influência do uso do opioide intratecal no escore de Apgar dos recém-nascidos, comparando duas técnicas de bloqueio combinado: somente anestésico local (bupivacaína hiperbárica 5mg) ou associado a opioide intratecal (bupivacaína hiperbárica 2,5mg com sufentanil 2,5mcg). Não houve diferença nos dados fetais ao nascimento, embora tenha existido uma maior chance de hipotensão e necessidade de complementação pelo cateter no grupo sem opioide, provavelmente pela maior dose de anestésico local utilizada e pelo menor tempo de analgesia promovida somente com o anestésico local(64).

Nielsen et al, utilizando 10mcg de sufentanil intratecal, não encontraram alterações na FCF nem diferenças entre o grupo intratecal com opioide e o peridural somente com bupivacaína 0,25%, apesar da elevada dose intratecal de sufentanil, provavelmente contrabalançada por uma concentração elevada de anestésico local no outro grupo(23).

Uma metanálise mais recente encontrou que a incidência de bradicardia fetal era mais elevada em analgesias que utilizaram opioide, independentemente se subaracnóideo ou peridural, mas com mais hipotensão no grupo combinada(65). Com relação a este último desfecho, nos resultados aqui apresentados, não houve diferença com relação a hipotensão entre os grupos analisados e onde foi utilizado um conceito amplo de hipotensão arterial (pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg e/ou queda na PAM maior que 20% em relação aos valores basais).

Uma revisão sistemática demonstrou um aumento do risco de bradicardia fetal com opioides espinhais em comparação com a administração peridural ou intravenosa,

com razão de chances de 1,8 (IC 1,0-3,1) sem aumento da incidência de cesariana indicada por bradicardia fetal(66).

Kuberan et al(46), em ensaio clínico randomizado com pacientes submetidas a anestesia combinada raqui-peridural com e sem opióide (15 mcg de fentanil versus somente anestésico local), encontraram maior tônus uterino basal no grupo do fentanil, mas sem diferença entre os grupos com relação a alteração de FCF, escores de dor ou desfechos fetais.

Para este trabalho, foi utilizado 5mcg de sufentanil intratecal, dose considerada baixa, porém mais alta que a utilizada no estudo de Abrao et al(29), por exemplo. Ainda assim, isso não se traduziu em aumento de anormalidades de tônus e frequência cardíaca fetal. Embora a dose intratecal aqui utilizada tenha sido maior (5mcg versus 2,5mcg), a dose de sufentanil peridural também foi maior (20mcg versus 10 mcg), o que manteve a proporção administrada em 1:4 da droga intratecal:peridural e torna a comparação com o estudo de Abrao et al mais fidedigna, além de dar indícios que a presença do opioide não parece ter interferências nos desfechos.

Skupski et al realizaram um ensaio clínico randomizado comparando anestesia combinada e peridural sob a hipótese de que o bloqueio combinado estaria associado com maiores alterações de FCF devido ao bloqueio seletivo de membros inferiores em comparação com os membros superiores(67). No entanto, esses achados não se confirmaram, e os grupos analisados se apresentaram semelhantes.

Outra hipótese, aventada por Cheng et al em um estudo caso-controle com 29 pacientes(33), seria que os episódios de bradicardia fetal do duplo bloqueio estariam associados com a simpátólise decorrente de bloqueios sensitivos altos (acima de T9) e maiores velocidades de decréscimo nos escores de dor.

A metanálise de Hattler et al(63) corrobora os resultados aqui encontrados, no sentido de não haver diferença entre anestesia combinada e peridural, principalmente na análise do subgrupo de bloqueios com concentração de bupivacaína peridural igual ou menor que 0,125%, como a utilizada. Além disso, não há evidência sobre repercussões fetais após o nascimento no Apgar ou pH do cordão umbilical(29, 45).

Embora analgesia de parto e seus efeitos clínicos na mãe e no feto sejam tema frequente na literatura médica, a comparação dos resultados e sua reunião em metanálises de grande poder estatístico é dificultada pela ampla variação nas metodologias dos trabalhos. Existe uma grande variação com relação às doses do opioide e de qual opioide é utilizado (sufentanil versus fentanil), assim como qual anestésico local é utilizado, sobretudo na via peridural (bupivacaína versus ropivacaína). Outra dificuldade advém da ampla variação no conceito, diagnóstico e manejo clínico das anormalidades da frequência cardíaca fetal e tônus uterino. Não há uma padronização e muitos estudos são pautados em protocolos institucionais baseados na experiência clínica.

Outro aspecto que é extremamente variável na literatura é sobre o tempo de monitoramento da paciente após o bloqueio, que pode variar entre 15 a 60 minutos. No presente estudo, a monitorização foi realizada por 15 minutos antes para que a analgesia não fosse realizada em pacientes com alterações prévias que pudessem interferir nos resultados ou mesmo pôr em risco o bem-estar materno-fetal, e mantida por 30 minutos depois, baseado na prática clínica de que as alterações, mesmo que tardias e independentemente da técnica empregada, ocorreriam nos primeiros 30 minutos após o bloqueio.

5.3- Analgesia de parto em gestantes com comorbidades

A literatura é escassa no que diz respeito aos efeitos da anestesia regional em pacientes com comorbidades, mas já existe o conceito de melhora da perfusão placentária com bloqueio de neuroeixo em pacientes com pré-eclâmpsia, possivelmente pela vasodilatação placentária ocasionada pelo bloqueio simpático e inclusive sua documentação com medidas diretas(40, 54, 68).

Com relação às pacientes com insuficiência placentária de outras etiologias, um estudo realizado na Índia por Samanta et al(69) comparou o efeito no fluxo uteroplacentário da analgesia epidural com a associação de ropivacaína com fentanil versus analgesia sistêmica com tramadol em 48 pacientes com diagnóstico de RCIU. O grupo epidural apresentou menor acidose fetal, menos hipoglicemia e hipocalcemia neonatal, além de menores escores de dor e maiores escores de satisfação materna.

O mesmo grupo de pesquisadores publicou outro estudo posteriormente(54) corroborando os resultados através de dopplervelocimetria com aumento do fluxo da artéria umbilical após analgesia peridural. Embora tenha comparado analgesia venosa versus bloqueio de neuroeixo, o estudo tem importância no sentido de demonstrar a segurança e o benefício da anestesia regional no cenário de RCIU.

Recentemente, foi realizado um estudo retrospectivo em gestantes com diagnóstico de RCIU, pré-eclâmpsia ou hipertensão arterial crônica, e em ambas as técnicas as pacientes apresentaram alterações de FCF e tônus uterino em relação à condição basal prévia à anestesia. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como não houve diferença quanto aos desfechos fetais. Além disso, este estudo apresentou alguns vieses, principalmente com relação à padronização dos grupos no tocante à anestesia realizada e com relação ao grande número de perda de dados(44).

5.4- Considerações finais

Sendo assim, o presente estudo teve o objetivo de estudar o padrão de catecolaminas séricas após analgesia de parto e buscar sua possível associação com alterações de frequência cardíaca fetal e tônus uterino como descrito na literatura. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa para essas variáveis, o que denota que, com doses baixas de opioides e anestésico local, seja via subaracnóide ou peridural, o desbalanço de catecolaminas e suas consequências para o binômio materno-fetal podem não ocorrer, mesmo no caso de gestantes com comorbidades ou fetos restritos.

Em última análise, do ponto de vista prático, os achados podem tranquilizar anesthesiologistas e obstetras que optam por realizar analgesia peridural em detrimento da combinada, pois esta última, se realizada com doses baixas de anestésicos, podem prover excelente analgesia com a mesma segurança, e sem aumento da chance de alterações materno-fetais e suas possíveis complicações.

A literatura tem mostrado que o uso de baixas doses de anestésicos pela via intratecal não aumenta a chance de parto cesariana ou parto instrumental, embora exista um prolongamento do segundo estágio do trabalho de parto(8), achados corroborados pela recente revisão sistemática realizada por Cheng et al(33). Além disso, a punção da dura-mater pode auxiliar na confirmação da posição correta da agulha no espaço peridural e a administração subaracnóidea da solução anestésica pode promover um bloqueio mais homogêneo. Isso pode ser útil em pacientes onde se espera uma punção difícil e pode melhorar a qualidade da anestesia em caso de conversão para cesariana sem aumento de chance de cefaléia pós-punção de dura-mater, caso sejam utilizadas agulhas 27G(70, 71).

Por outro lado, os achados encontrados com relação aos escores de dor e o tempo para se atingir analgesia satisfatória com o bloqueio peridural não foram diferentes

quando comparados com o bloqueio combinado, o que vai de encontro a maioria dos estudos(18, 29, 33, 67, 72, 73). Uma metanálise encontrou que o tempo médio para analgesia satisfatória no duplo bloqueio foi de 2 a 5 minutos, enquanto que para peridural isolada de 15 a 20 minutos(74), contrastando com os resultados do presente estudo de 10 e 9 minutos, respectivamente. Os achados aqui encontrados podem ser devido a dose mais elevada de sufentanil peridural que foi utilizada, pois grande parte dos trabalhos utiliza 10 mcg ou até 5 mcg de sufentanil peridural, indicando que a via peridural também pode prover um rápido e eficaz alívio da dor a depender da dose de opioide utilizada.

Sendo assim, a escolha da técnica a ser empregada pode ser pautada em outras variáveis como: treinamento durante a formação como especialista, familiaridade com a técnica e com o material utilizado, preferência do profissional ou da paciente, protocolos institucionais e recursos disponíveis. Além disso, os custos da técnica combinada com os kits específicos ou mesmo na técnica de duas punções em espaços diferentes parecem ser mais elevados do que quando se utiliza o material para peridural isolada(71). Esse fato deve ser levado em consideração, principalmente em um cenário de serviços públicos com grande volume de pacientes ou no caso da cobertura do material pelas seguradoras de saúde na saúde privada(75, 76), embora outros custos não diretamente relacionados à técnica em si também devam ser considerados (necessidade de nova punção por falha de bloqueio, necessidade de vigilância da paciente por profissional médico ou não-médico que demandem mais recursos humanos no plantão, por exemplo).

5.5- Limitações do estudo

Apesar dos achados sugerindo que ambas as técnicas, nas doses utilizadas, parecem ser seguras nesse grupo de pacientes, o presente estudo apresenta algumas limitações.

O número de pacientes recrutadas e avaliadas pode não ter sido suficiente para que os efeitos avaliados fossem detectados.

Foram dosadas as catecolaminas em apenas dois momentos do curso do parto, o que poderia mostrar apenas um panorama parcial do comportamento das catecolaminas ao longo do tempo, embora a opção da coleta de duas amostras tenha se dado para que não houvesse o desconforto de múltiplas coletas de sangue da paciente e tenha sido embasada em estudo anterior(40).

A avaliação do tônus uterino utilizou uma medida subjetiva pela palpação abdominal, embora a maioria dos trabalhos que avaliaram hipertonia uterina o fizeram com a mesma metodologia.

Não foi avaliado o nível de bloqueio sensitivo, embora hipotensão arterial e escores de dor, que são outros indicativos de simpatólise derivada de altos bloqueios sensitivos e autonômicos, foram avaliados e não mostraram diferença entre os grupos.

Por fim, o período em que as pacientes foram avaliadas antes e após a analgesia pode não ter sido suficiente para se detectar alterações de frequência fetal e tônus uterino, uma vez que alguns estudos avaliaram em períodos maiores, como 60 ou até 90 minutos após a analgesia, apesar que na maioria dos trabalhos as alterações ocorreram nos primeiros 30 minutos(44, 45).

5.6- Sugestões para estudos posteriores

Estudos posteriores se fazem necessários, com um maior número de pacientes recrutadas e avaliadas, em cenários clínicos diferentes do ambiente deste estudo, para que se confirmem os achados aqui apresentados.

Além disso, outros mecanismos podem estar implicados na gênese das alterações de tônus uterino e frequência cardíaca fetal encontrados em estudos prévios, como

alterações estruturais na vasculatura ou no fluxo placentário, influência de outros hormônios como cortisol e ocitocina, ou mesmo características inerentes ao próprio bloqueio como a magnitude do bloqueio motor, sensitivo e autonômico de cada técnica avaliada. Além disso, a comparação do comportamento das catecolaminas entre um grupo saudável versus pacientes com comorbidades pode ser útil. Mais estudos podem ser necessários para se avaliar os múltiplos fatores que podem estar envolvidos na fisiologia do trabalho de parto após a analgesia, principalmente em gestações de maior risco.

6- CONCLUSÕES

Não houve evidência de desequilíbrio de catecolaminas mais intenso na anestesia combinada, pois não houve diferença entre os grupos com relação às dosagens séricas isoladas de catecolaminas, além de que os grupos se mostraram semelhantes com relação à variação nos valores antes e após a analgesia.

Não houve diferença entre os grupos anestesia combinada e peridural com relação a alterações na frequência cardíaca fetal e hipertonia uterina, sejam isolados ou ocorrendo simultaneamente.

As comparações entre os grupos estudados não mostraram diferenças para: episódios de hipotensão arterial materna; escores de dor e seu padrão de decréscimo após a analgesia, assim como o tempo decorrido para analgesia satisfatória; características clínicas maternas; características obstétricas e características fetais e desfecho neonatal (peso, escore de Apgar, *base excess* (BE), bicarbonato e pH da artéria umbilical).

7- ANEXOS

7.1 - Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO SOBRE O IMPACTO DA TÉCNICA ANESTÉSICA NO TÔNUS UTERINO E FREQUÊNCIA CARDÍACA FETAL EM GESTAÇÕES QUE CURSAM COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO (RCIU)

PESQUISADOR PRINCIPAL: Prof Dr Joaquim Edson Vieira

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL N° 62387

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Estas informações servem para orientar sua decisão em participar ou não deste estudo. Ele envolve mulheres grávidas, que são admitidas neste serviço em trabalho de parto, em que o feto apresenta restrição no crescimento ou e que tenham algum tipo de doença em que a placenta não funciona de maneira adequada, como pressão alta, diabetes, doença no coração, no rim, ou que fumam ou que estão acima do peso. Vamos comparar o efeito de duas técnicas anestésicas diferentes, que já são normalmente usadas para diminuir a dor durante o parto normal, uma realizando uma anestesia combinando raquí com peridural e outra somente com peridural. No nosso estudo, vamos ver a diferença dessas anestésias para a mãe que tem um bebê pequeno.

2 – Se você participar do estudo, a anestesia e o parto normal serão feitos da mesma maneira que se estivesse fora da pesquisa. Será feito um sorteio então para saber em que grupo você ficará: o grupo da anestesia com raqui e peridural e o grupo que vai receber a peridural. Seu filho não sentirá nada e não receberá nada além do que já receberia em uma anestesia para parto fora da pesquisa. Os aparelhos usados para as medições não são diferentes do que já é usado em outras pessoas fora da pesquisa. Será colhido sangue do cordão depois do nascimento, como se faz sempre. Será colhido sangue seu em dois momentos: quando você pedir a anestesia e 20 minutos depois que você receber a anestesia. Será colhido 5 ml de sangue em cada um desses momentos, e será utilizada uma agulha fina para isso. Tais amostras de sangue não serão armazenadas para outras pesquisas futuras.

3 – Os desconfortos que você poderia sentir seriam durante a colocação do aparelho pela vagina para medir as contrações, depois do rompimento da bolsa, mas nesse momento, você já terá recebido anestesia, assim como acontece em outras gestantes que não estão no estudo.

4 – O benefício que se pode esperar é que você e outras gestantes, que tenha estas doenças, recebam uma anestesia comprovadamente segura tanto para a mãe quanto para o bebê.

5 – O risco do estudo é eventualmente uma anestesia com raqui possa causar mais mudanças nos batimentos cardíacos da criança, mas isso ainda não tem comprovação que acontece.

6 – Caso não participe do estudo, terá seu atendimento normal conforme as condutas dos serviços de obstetrícia e anestesia do hospital. Após o nascimento do seu bebê, você não precisará ser acompanhada para esta pesquisa, e receberá o acompanhamento clínico de rotina do pós-parto.

7 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof Dr Joaquim Edson Vieira que pode ser encontrado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - 05403-000 / São Paulo - Brasil telefone:(11)4616-9538. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar Tel: 2661-7585, 2661-1548, 2661-1549. E-mail:cappesq.adm@hc.fm.usp.br. O termo de consentimento será emitido em duas vias, e um via ficará com você, e outra com o grupo de pesquisadores.

8 – Em qualquer momento do estudo você terá a liberdade de retirada do consentimento e poderá deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9- As informações obtidas serão analisadas em conjunto com dados de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente e serão posteriormente arquivadas em um banco de dados seguro.

10- As pacientes participantes do estudo não terão nenhuma despesa em nenhuma fase do estudo, incluindo internação hospitalar, exames, cobertura a cesariana e consultas. Também não terão compensação financeira relacionada à sua participação. Caso contrário, serão ressarcidas devidamente.

11 – Os pesquisadores do estudo comprometem-se a utilizar os dados e o material coletado somente para a referida pesquisa, sendo todos os dados arquivados após o término e análise dos resultados.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO SOBRE O IMPACTO DA TÉCNICA ANESTÉSICA NO TÔNUS UTERINO E FREQUÊNCIA CARDÍACA FETAL EM GESTAÇÕES QUE CURSAM COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO (RCIU)”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Joaquim Edson Vieira ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Shirley Andrade Santos, Fernando Bliacheriene e Hermann dos Santos Fernandes) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

(para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....

7.2 - Anexo B - Ficha de coleta (Grupo Combinada)**GRUPO RAQUI-PERIDURAL****IDENTIFICAÇÃO:****IDADE:****IDADE GESTACIONAL:****PARIDADE:****CESÁREA ANTERIOR:****ASA:****PESO:****ALTURA:****COMORBIDADES:**

Hipertensão crônica ()

Doença pulmonar ()

DHEG/ pré-eclâmpsia ()

Tabagismo ativo ()

Diabetes ()

Trombofilia()

Hipotireoidismo ()

Anemia ()

Cardiopatia ()

Doença reumatológica ()

Obesidade IMC>30 pré gestacional ()

Doença infecciosa ()

Doença renal crônica ()

Feto com RCIU? ()

NO MOMENTO DA SOLICITAÇÃO DA ANALGESIA: (hora:)

Parto: induzido () espontâneo ()

Dilatação cervical

Uso de ocitocina? Dose:

Escala verbal de dor:

Maior valor de tônus nos 15 minutos prévios à analgesia:

Menor valor de FCF nos 30 minutos prévios à analgesia:

Dosagem noradrenalina:

Dosagem adrenalina:

PA basal:

ANALGESIA

Duplo bloqueio: bupivacaína hiperbárica 0,5% 2,5 mg + sufentanil 5 mcg + morfina 60 mcg na raqui

Manutenção: bupivacaína com vasoconstrictor 0,0625% + fentanil 2 mcg/ml 10 ml/h pelo cateter peridural

OBS: NÃO ADMINISTRAR NENHUM BOLUS PERIDURAL NOS PRIMEIROS 20 MINUTOS APÓS ANALGESIA!

APÓS ANALGESIA:

Menor valor de FCF nos primeiros 30 min após bloqueio:

Desacelerações prolongadas?

Maior valor de tônus nos primeiros 30 min após bloqueio:

Alteração do tônus simultânea a bradicardia/desaceleração:

Dosagem noradrenalina:

Dosagem adrenalina:

Pressão arterial materna: 5 min

10 min

15 min

20 min

25 min

30 min

Escala verbal de dor: 5 min

10 min

15 min

20 min

Tempo para analgesia satisfatória:

AO NASCIMENTO:

Hora do nascimento:

PESO

APGAR

Ph artéria umbilical

BE fetal

Lactato fetal

Uso de fórceps?

Mecônio intraparto:

Cesárea

Indicação de cesárea

7.3 - Anexo C - Ficha de coleta (Grupo Combinada)

GRUPO PERIDURAL

IDENTIFICAÇÃO:

IDADE:

IDADE GESTACIONAL:

PARIDADE:

CESÁREA ANTERIOR:

ASA:

PESO:

ALTURA:

COMORBIDADES:

Hipertensão crônica ()

DHEG/ pré-eclâmpsia ()

Diabetes ()

Hipotireoidismo ()

Cardiopatía ()

Obesidade IMC>30 pré gestacional ()

Doença renal crônica ()

Doença pulmonar ()

Tabagismo ativo ()

Trombofilia()

Anemia ()

Doença reumatológica ()

Doença infecciosa ()

Feto com RCIU? ()

NO MOMENTO DA SOLICITAÇÃO DA ANALGESIA (hora:)

Dilatação cervical

Uso de ocitocina? Dose:

Escala verbal de dor:

Maior valor de tônus nos 15 minutos prévios à analgesia:

Menor valor de FCF nos 30 minutos prévios à analgesia:

Dosagem noradrenalina:

Dosagem adrenalina:

PA basal:

ANALGESIA:

Peridural: bupivacaína com vasoconstrictor 0,125% 10 ml + sufentanil 20 mcg

Manutenção: bupivacaína com vasoconstrictor 0,0625% + fentanil 2 mcg/ml 10 ml/h pelo cateter peridural

OBS: NÃO ADMINISTRAR NENHUM BOLUS PERIDURAL NOS PRIMEIROS 20 MINUTOS APÓS ANALGESIA!

APÓS ANALGESIA:

Menor valor de FCF nos primeiros 30 min após bloqueio:

Desacelerações prolongadas?

Maior valor de tônus nos primeiros 30 min após bloqueio:

Alteração do tônus simultânea a bradicardia/desaceleração:

Dosagem noradrenalina:

Dosagem adrenalina:

Pressão arterial materna: 5 min

10 min

15 min

20 min

25 min

30 min

Escala verbal de dor: 5 min

10 min

15 min

20 min

Tempo para analgesia satisfatória:

AO NASCIMENTO:

Hora do nascimento

PESO

APGAR

Ph artéria umbilical

BE fetal

Lactato fetal

Mecônio intraparto:

Uso de fórceps

Cesárea:

Indicação de cesárea:

7.4 – Anexo D – Aprovação no Comitê de Ética em Projetos de Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO SOBRE O IMPACTO DA TÉCNICA ANESTÉSICA NO TÔNUS UTERINO E FREQUÊNCIA CARDÍACA FETAL EM GESTAÇÕES QUE CURSAM COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO (RCIU)

Pesquisador: Joaquim Edson Vieira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45992815.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.162.166

Apresentação do Projeto:

Os autores apresentam emenda à projeto previamente aprovado, que consiste em acréscimo da dosagem de noradrenalina e adrenalina séricas das pacientes integrantes do estudo. Serão realizadas dosagens imediatamente antes e 20 minutos após a intervenção. Além disso, os autores modificaram o cronograma do projeto.

Objetivo da Pesquisa:

Foi acrescentado ao objetivo principal o ponto apresentado na emenda, ou seja, os autores propõe estudar os efeitos da técnica combinada raqui-peridural e da analgesia peridural no tônus uterino basal e sua associação com anormalidades na frequência cardíaca fetal, além da correlação desses dados com os níveis séricos de noradrenalina e adrenalina maternas antes e após a analgesia.

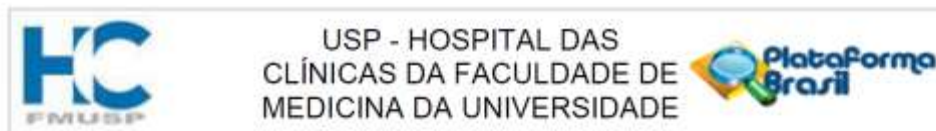
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não modifica o parecer já relatado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda não altera os comentários acerca da pesquisa apresentada.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2861-7585 Fax: (11)2861-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.162.166

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O novo TCLE acrescentou, de forma clara, a descrição da coleta de sangue.

Recomendações:

Aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_903699 E1.pdf	12/06/2017 10:43:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnovo.docx	12/06/2017 10:42:55	SHIRLEY ANDRADE SANTOS	Aceito
Outros	FORMULARIOPARASUBMISSAODEE MENDAS.doc	30/05/2017 17:09:16	SHIRLEY ANDRADE SANTOS	Aceito
Outros	cartaemenda.docx	30/05/2017 17:08:58	SHIRLEY ANDRADE SANTOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoanalgesiaShirley26042017.doc	26/04/2017 10:30:59	SHIRLEY ANDRADE SANTOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	intranet 13657 shirley e joaquim 0000.pdf	10/06/2015 15:49:43		Aceito
Folha de Rosto	fr. 13657 shirley e joaquim 000.PDF	10/06/2015 15:48:05		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 2.102.166

SÃO PAULO, 07 de Julho de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

7.5 – Anexo E – Registro no *ClinicalTrials.gov*

4/20/2021

ClinicalTrials.gov PRS: Record Summary NCT02666794

ClinicalTrials.gov PRS Protocol Registration and Results System

[Contact ClinicalTrials.gov PRS](#)

 Org: USaoPauloGH User: shirleyandrade.s [Logout](#)
[Home](#) > Record Summary

ID: 45992815000000068 Impact of Labor Analgesia on Serum Catecholamine Levels, Fetal Heart Rate and Uterine Tone in Pregnancies With Comorbidities NCT02666794

Record Summary

[Home](#) [Help](#)

Record Status

 In Progress → Entry Completed → Approved → Released → PRS Review → **Public**
[Reset to In-Progress](#)

Record Owner: shirleyandrade.s

 Access List: [Edit](#)

Last Update: 04/07/2021 16:51 by shirleyandrade.s

 Upload: Allowed [Edit](#)

Initial Release: 12/21/2015

 PRS Review: [Review History](#)

 Last Release: 04/07/2021
[Receipt](#) (PDF)

 Public Site: Last Public Release: 04/07/2021
[View on ClinicalTrials.gov](#)

FDAAA: Non-ACT (No FDA-regulated drug/device)

[Spelling](#) [Preview](#) [Draft Receipt](#) (PDF RTF) [Download XML](#)

[Open](#) Protocol Section

Identifiers: NCT02666794 Unique Protocol ID: 45992815000000068

Brief Title: Impact of Labor Analgesia on Serum Catecholamine Levels, Fetal Heart Rate and Uterine Tone in Pregnancies With Comorbidities

Module Status:


- Study Identification: ✓ 1 Note
- Study Status: ✓
- Sponsor/Collaborators: ✓
- Oversight: ✓
- Study Description: ✓
- Conditions: ✓
- Study Design: ✓
- Arms and Interventions: ✓ 5 Notes
- Outcome Measures: ✓ 3 Notes
- Eligibility: ✓
- Contacts/Locations: ✓ 1 Note
- IPD Sharing Statement: ✓

<https://register.clinicaltrials.gov/prs/app/action/SelectProtocol?sid=S0005YXZ&selection=Edit&uid=U0002XR3&ts=2&cx=mp5x43>

1/2

4/20/2021

ClinicalTrials.gov PRS: Record Summary NCT02666794

References: [Open](#)**Document Section**

Documents that may be uploaded include:

- Study Protocol and Statistical Analysis Plan - only required with results information for studies with a Primary Completion Date on or after January 18, 2017
- Informed Consent Form - optional under 42 CFR Part 11, but may be required by funder, including if study is conducted or supported by a Common Rule (45 CFR 46) department or agency

Uploaded PDF/A Documents:

Results Section

[Enter Results](#) Results submission is required by FDAAA 801 for certain [applicable clinical trials](#) of drugs, biologics and devices. Note: other clinical trials may need to have results submitted based on other funder or sponsor policies.

[Delay Results](#) For applicable clinical trials subject to FDAAA 801, results submission may be delayed (in limited circumstances) with a Certification or Extension Request.

For more information see: [When Do I Need to Register and Submit Results?](#)

[Add](#)**Record Log**

Past Entries

12/23/2015 - Record reset to In Progress. See PRS Review Comments. ClinicalTrials.gov QA31
 12/31/2015 - Record reset to In Progress. See PRS Review Comments. ClinicalTrials.gov QA17
 01/05/2016 - Record reset to In Progress. See PRS Review Comments. ClinicalTrials.gov QA41
 01/20/2016 - Record reset to In Progress. See PRS Review Comments. Please see QA Comment ClinicalTrials.gov QA31
 01/22/2016 - Record reset to In Progress. See PRS Review Comments. Made minor editorial changes (e.g., spelling, grammar, punctuation). ClinicalTrials.gov QA41
 07/20/2017 - Record reset to In Progress. See PRS Review Comments. ClinicalTrials.gov QA12

8- REFERÊNCIAS

1. Melzack R. The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture). *Pain*. 1984;19(4):321-37.
2. Sng BL, Kwok SC, Sia AT. Modern neuraxial labour analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(3):285-9.
3. Sun J, Xiao Y, Zou L, Liu D, Huang T, Zheng Z, et al. Epidural Labor Analgesia Is Associated with a Decreased Risk of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in Trial of Labor after Cesarean: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2408063.
4. Lim G, LaSorda KR, Farrell LM, McCarthy AM, Facco F, Wasan AD. Obstetric pain correlates with postpartum depression symptoms: a pilot prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):240.
5. Deng CM, Ding T, Li S, Lei B, Xu MJ, Wang L, et al. Neuraxial labor analgesia is associated with a reduced risk of postpartum depression: A multicenter prospective cohort study with propensity score matching. *J Affect Disord*. 2021;281:342-50.
6. Liu ZH, He ST, Deng CM, Ding T, Xu MJ, Wang L, et al. Neuraxial labour analgesia is associated with a reduced risk of maternal depression at 2 years after childbirth: A multicentre, prospective, longitudinal study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(10):745-54.
7. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e208-e25.
8. Smith A, Laflamme E, Komanecky C. Pain Management in Labor. *Am Fam Physician*. 2021;103(6):355-64.

9. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD000331.
10. Reynolds F. Labour analgesia and the baby: good news is no news. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(1):38-50.
11. Brasil MdS. Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. ; 2016. p. 381.
12. Wang Q, Zheng SX, Ni YF, Lu YY, Zhang B, Lian QQ, et al. The effect of labor epidural analgesia on maternal-fetal outcomes: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(1):89-96.
13. Osterman MJ, Martin JA. Epidural and spinal anesthesia use during labor: 27-state reporting area, 2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2011;59(5):1-13, 6.
14. Delgado C, Bollag L, Van Cleve W. Neuraxial Labor Analgesia Utilization, Incidence of Postdural Puncture Headache, and Epidural Blood Patch Placement for Privately Insured Parturients in the United States (2008-2015). *Anesth Analg.* 2020;131(3):850-6.
15. Nguyen LD, Nguyen AD, Farber MK, Phan CT, Khuat LT, Nguyen HT, et al. Sociodemographic Factors Associated with Request for Labor Epidural Analgesia in a Tertiary Obstetric Hospital in Vietnam. *Biomed Res Int.* 2021;2021:8843390.
16. Mu Y, Wang X, Wang Y, Liu Z, Li M, Li X, et al. The trends and associated adverse maternal and perinatal outcomes of labour neuraxial analgesia among vaginal deliveries in China between 2012 and 2019: a real-world observational evidence. *BMC Med.* 2021;19(1):74.
17. Leal MDC, Bittencourt SA, Esteves-Pereira AP, Ayres B, Silva L, Thomaz E, et al. Progress in childbirth care in Brazil: preliminary results of two evaluation studies. *Cad Saude Publica.* 2019;35(7):e00223018.

18. Van de Velde M. Combined spinal epidural analgesia for labor and delivery: balanced view based on experience and literature. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2009;60(2):109-22.
19. Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):29-38.
20. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep.* 2011;60(1):1-70.
21. Clarke VT, Smiley RM, Finster M. Uterine hyperactivity after intrathecal injection of fentanyl for analgesia during labor: a cause of fetal bradycardia? *Anesthesiology.* 1994;81(4):1083.
22. Van de Velde M, Vercauteren M, Vandermeersch E. Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: the effect of intrathecal opioids. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(3):257-62.
23. Nielsen PE, Erickson JR, Abouleish EI, Perriatt S, Sheppard C. Fetal heart rate changes after intrathecal sufentanil or epidural bupivacaine for labor analgesia: incidence and clinical significance. *Anesth Analg.* 1996;83(4):742-6.
24. Palmer CM, Maciulla JE, Cork RC, Nogami WM, Gossler K, Alves D. The incidence of fetal heart rate changes after intrathecal fentanyl labor analgesia. *Anesth Analg.* 1999;88(3):577-81.
25. Carvalho B, Fuller AJ, Brummel C, Durbin M, Riley ET. Fetal oxygen saturation after combined spinal-epidural labor analgesia: a case series. *J Clin Anesth.* 2007;19(6):476-8.
26. Collis RE, Davies DW, Aveling W. Randomised comparison of combined spinal-epidural and standard epidural analgesia in labour. *Lancet.* 1995;345(8962):1413-6.

27. Eberle RL, Norris MC, Eberle AM, Naulty JS, Arkoosh VA. The effect of maternal position on fetal heart rate during epidural or intrathecal labor analgesia. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):150-5.
28. Nageotte MP, Larson D, Rumney PJ, Sidhu M, Hollenbach K. Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labor in nulliparous women. *N Engl J Med.* 1997;337(24):1715-9.
29. Abrao KC, Francisco RPV, Miyadahira S, Cicarelli DD, Zugaib M. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):41-7.
30. Versyck B, Van Houwe P. A survey of obstetric anesthesia practices in Flanders - 10 year update. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2016;67(3):101-11.
31. Miro M, Guasch E, Gilsanz F. Comparison of epidural analgesia with combined spinal-epidural analgesia for labor: a retrospective study of 6497 cases. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(1):15-9.
32. Van de Velde M, Teunkens A, Hanssens M, Vandermeersch E, Verhaeghe J. Intrathecal sufentanil and fetal heart rate abnormalities: a double-blind, double placebo-controlled trial comparing two forms of combined spinal epidural analgesia with epidural analgesia in labor. *Anesth Analg.* 2004;98(4):1153-9, table of contents.
33. Cheng SL, Bautista D, Leo S, Sia TH. Factors affecting fetal bradycardia following combined spinal epidural for labor analgesia: a matched case-control study. *J Anesth.* 2013;27(2):169-74.
34. Lim G, Facco FL, Nathan N, Waters JH, Wong CA, Eltzschig HK. A Review of the Impact of Obstetric Anesthesia on Maternal and Neonatal Outcomes. *Anesthesiology.* 2018;129(1):192-215.

35. Cohen SE, Cherry CM, Holbrook RH, Jr., el-Sayed YY, Gibson RN, Jaffe RA. Intrathecal sufentanil for labor analgesia--sensory changes, side effects, and fetal heart rate changes. *Anesth Analg.* 1993;77(6):1155-60.
36. Vercauteren M, Bettens K, Van Springel G, Schols G, Van Zundert J. Intrathecal labor analgesia: can we use the same mixture as is used epidurally? *Int J Obstet Anesth.* 1997;6(4):242-6.
37. Nakamura G, Ganem EM, Rugolo LM, Castiglia YM. Effects on mother and fetus of epidural and combined spinal-epidural techniques for labor analgesia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2009;55(4):405-9.
38. Lederman RP, McCann DS, Work B, Jr., Huber MJ. Endogenous plasma epinephrine and norepinephrine in last-trimester pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129(1):5-8.
39. Jouppila R, Hollmen A, Jouppila P, Karki N. Segmental epidural analgesia and urinary excretion of catecholamines during labour. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1977;21(1):50-4.
40. Shnider SM, Abboud TK, Artal R, Henriksen EH, Stefani SJ, Levinson G. Maternal catecholamines decrease during labor after lumbar epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(1):13-5.
41. Neumark J, Hammerle AF, Biegelmayr C. Effects of epidural analgesia on plasma catecholamines and cortisol in parturition. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1985;29(6):555-9.
42. Segal S, Csavoy AN, Datta S. The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus. *Anesth Analg.* 1998;87(4):864-9.
43. Segal S, Wang SY. The effect of maternal catecholamines on the caliber of gravid uterine microvessels. *Anesth Analg.* 2008;106(3):888-92, table of contents.

44. Maetzold E, Lambers DS, Devaiah CG, Habli M. The effect of combined spinal epidural versus epidural analgesia on fetal heart rate in laboring patients at risk for uteroplacental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;1-6.
45. Patel NP, El-Wahab N, Fernando R, Wilson S, Robson SC, Columb MO, et al. Fetal effects of combined spinal-epidural vs epidural labour analgesia: a prospective, randomised double-blind study. *Anaesthesia.* 2014;69(5):458-67.
46. Kuberan A, Jain K, Bagga R, Makkar JK. The effect of spinal hyperbaric bupivacaine-fentanyl or hyperbaric bupivacaine on uterine tone and fetal heart rate in labouring women: a randomised controlled study. *Anaesthesia.* 2018;73(7):832-8.
47. Jacinto SOS, Pamplona K, Soares M. *Manual Técnico de Gestação de Alto Risco - 2012 5ed.* Brasília: Editora MS; 2012. p. 301.
48. Writer WD. Anaesthetic considerations in high-risk pregnancy. *Can Anaesth Soc J.* 1986;33(3 Pt 2):S16-27.
49. Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med.* 2010;38(3):239-46.
50. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):481-7.
51. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(9):656-63.
52. Westgren M, Lindahl SG, Norden NE. Maternal and fetal endocrine stress response at vaginal delivery with and without an epidural block. *J Perinat Med.* 1986;14(4):235-41.
53. Souza MA, Guida JPS, Cecatti JG, Souza JP, Gulmezoglu AM, Betran AP, et al. Analgesia during Labor and Vaginal Birth among Women with Severe Maternal

Morbidity: Secondary Analysis from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7596165.

54. Samanta S, Jain K, Bhardwaj N, Jain V, Singh PM, Samanta S, et al. Labor analgesia in parturients of fetal growth restriction having raised umbilical Doppler vascular indices. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018;34(1):11-7.

55. Laine K, Raisanen S. Effect of maternal country of birth on intrapartum epidural use - A population-based register study of 602 095 deliveries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:41-7.

56. Shatalin D, Gozal Y, Grisaru-Granovsky S, Ioscovich A. Five years' experience in an anesthesiology antenatal clinic for high-risk patients. *J Perinat Med.* 2018;46(3):287-91.

57. Lim Y, Sia AT. Dispelling the myths of epidural pain relief in childbirth. *Singapore Med J.* 2006;47(12):1096-100.

58. Wichmann BA, Hill ID. Algorithm AS 183: An Efficient and Portable Pseudo-Random Number Generator. *Applied Statistics.* 1982;31(2).

59. Parer JT, Quilligan EJ, Boehm FH, Depp R, Devoe LD, Divon MY. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(6):1385-90.

60. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Crit Care.* 2002;6(4):335-41.


61. Whitley E, Ball J. Statistics review 6: Nonparametric methods. *Crit Care.* 2002;6(6):509-13.

62. Yang L, Wan L, Huang H, Qi X. Uterine hypertonus and fetal bradycardia occurred after combined spinal-epidural analgesia during induction of labor with oxytocin infusion: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16282.

63. Hattler J, Klimek M, Rossaint R, Heesen M. The Effect of Combined Spinal-Epidural Versus Epidural Analgesia in Laboring Women on Nonreassuring Fetal Heart Rate Tracings: Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2016;123(4):955-64.
64. Cicarelli DD, Silva RV, Frerichs E, Pagnocca ML. [Combined spinal-epidural for labor analgesia: does the addition of sufentanil to the local anesthetic influence apgar scores of the newborns?]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(3):272-9.
65. Grangier L, Martinez de Tejada B, Savoldelli GL, Irion O, Haller G. Adverse side effects and route of administration of opioids in combined spinal-epidural analgesia for labour: a meta-analysis of randomised trials. *Int J Obstet Anesth*. 2020;41:83-103.
66. Mardirosoff C, Dumont L, Boulvain M, Tramer MR. Fetal bradycardia due to intrathecal opioids for labour analgesia: a systematic review. *BJOG*. 2002;109(3):274-81.
67. Skupski DW, Abramovitz S, Samuels J, Pressimone V, Kjaer K. Adverse effects of combined spinal-epidural versus traditional epidural analgesia during labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(3):242-5.
68. Ramos-Santos E, Devoe LD, Wakefield ML, Sherline DM, Metheny WP. The effects of epidural anesthesia on the Doppler velocimetry of umbilical and uterine arteries in normal and hypertensive patients during active term labor. *Obstet Gynecol*. 1991;77(1):20-6.
69. Samanta S, Jain K, Bhardwaj N, Jain V, Samanta S, Saha R. Maternal and foetal outcome after epidural labour analgesia in high-risk pregnancies. *Indian J Anaesth*. 2016;60(2):115-20.
70. Lam KK, Leung MKM, Irwin MG. Labour analgesia: update and literature review. *Hong Kong Med J*. 2020;26(5):413-20.

71. Guasch E, Brogly N, Gilsanz F. Combined spinal epidural for labour analgesia and caesarean section: indications and recommendations. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(3):284-90.
72. Niesen AD, Jacob AK. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia for labor and delivery. *Clin Perinatol.* 2013;40(3):373-84.
73. Nicolet J, Miller A, Kaufman I, Guertin MC, Deschamps A. Maternal factors implicated in fetal bradycardia after combined spinal epidural for labour pain. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(9):721-5.
74. Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, Hughes D, Cyna AM. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD003401.
75. Vallejo MC, Shapiro RE, Lilly CL, Nield LS, Ferrari ND. The influence of medical insurance on obstetrical care. *J Healthc Risk Manag.* 2020.
76. Wu J, Ling K, Song WT, Yao SL. Perspective on the low labor analgesia rate and practical solutions for improvement in China. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(5):606-8.

Apêndice 1 – Checklist CONSORT 2010 para ensaios clínicos

 CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*			
Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	RESUMO
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	RESUMO
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1 a 7
	2b	Specific objectives or hypotheses	8
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	9
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	N/A
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	9
	4b	Settings and locations where the data were collected	9
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	11
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	13
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	N/A
Sample size	7a	How sample size was determined	14
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	N/A
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	11
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	11
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	11
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	11
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	11

		assessing outcomes) and how	
Statistical methods	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	N/A
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	15
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	15
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	16
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	16
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	16
	14b	Why the trial ended or was stopped	N/A
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	17 a 18
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	16
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	19 a 27
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	19 a 27
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	27
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	27 a 28
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	37 a 38
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	36 a 37
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	29 a 35
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	9
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	9
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	9

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.