

Anestesia para Cesariana: Raquianestesia e Hipotensão Materna

*Fátima Carneiro Fernandes, TSA/SBA**

Hipotensão é talvez a complicação mais comum da anestesia regional em pacientes obstétricas. Resulta da capacidade venosa aumentada e seqüestro da maior porção da volemia em membros inferiores e leito esplâncnico, além da resistência vascular sistêmica diminuída. A perfusão uteroplacentária depende da manutenção da pressão arterial sangüínea materna (PASM) normal.

A gestante apresenta responsividade vascular alterada, vista na circulação sistêmica e, especialmente, na circulação placentária, o que pode, em parte, ser responsável pela redistribuição do débito cardíaco e aumento do fluxo uterino (FU) durante a gestação. O relaxamento seletivo da artéria uterina, que transforma essa circulação em um análogo funcional de uma fistula arteriovenosa de alto débito, pode ser resultado da liberação de vasodilatadores pelo endotélio vascular, tais como PGI₂ e óxido nítrico; altas concentrações de estrogênio local, que levam a uma redução da atividade de enzimas-chave intracelulares que mediam vasoconstricção; acoplamento alterado ao receptor mediado pela proteína G, o que reduziria a atividade da GTPase. A disfunção endotelial pode ser parcialmente responsável por pressão arterial aumentada e insuficiência uteroplacentária na pré-eclâmpsia.¹

Relevante ainda citar a presença de receptores á-adrenérgicos nos vasos uteroplacentários, tornando o FU susceptível à ação de fármacos vasopressores. A auto-regulação está ausente, porém permanece o FU responsivo com vasoconstricção à hipocapnia extrema (PaCO₂ menor que 20mmHg).¹

Esses conceitos prometem não só melhor entendimento da fisiopatologia e tratamento da pré-eclâmpsia, como direcionar escolhas adequadas de analgésicos, anestésicos e vasopressores na prática anestésica obstétrica contemporânea.

* Professora Adjunta de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Mestra e Doutora em Medicina, UFRJ.
Co-responsável pelo CET Bento Gonçalves, UFRJ.
Médica assistente do Instituto da Mulher e Maternidade Fernando Magalhães

A definição de hipotensão em paciente obstétrica é a redução da pressão sanguínea sistólica de pelo menos 25% ou qualquer pressão sanguínea sistólica menor que 100mmHg.^{2,3} A hipotensão está associada ao aumento da resistência na circulação uteroplacentária, que não retorna ao basal mesmo com a correção da PASM.⁴ A hipoperfusão uteroplacentária ocorre antes da hipotensão materna clinicamente manifesta e as conseqüências serão maiores caso a redução na PASM se prolongue além de dois minutos.

Mulheres previamente hipertensas podem requerer pressões de perfusão maiores para manter fluxo uteroplacentário adequado. A manutenção da PASM durante a anestesia espinal ou epidural resulta em medidas gasométricas e ácido-básicas melhores no sangue do cordão umbilical na cesariana, assim como menor incidência de náuseas e vômitos maternos.⁵ Para isso, é preciso conhecer a PASM basal, o que nem sempre é fácil, considerando que muitas não fazem acompanhamento pré-natal ou chegam à maternidade em trabalho de parto, sem qualquer documentação ou demonstrativo desses valores prévios. Nessas situações, a monitorização da frequência cardíaca fetal (FCF) torna-se ainda mais importante, visto que será o parâmetro norteador de adequação de fluxo e não os valores absolutos da PASM.

A anestesia regional, que nas últimas duas décadas, definitivamente reduziu a morbimortalidade materna, apresenta incidência variável de hipotensão, apontando a modalidade espinal índices de 40 a 85%.⁶ Reynolds e colaboradores⁷, em estudo recente, através de meta-análise, avaliaram o estado ácido-básico fetal, verificado através de amostra de sangue da artéria umbilical, em diversas abordagens anestésicas para cesariana. Demonstraram que, do ponto de vista fetal, a raquianestesia era a opção menos interessante e esse resultado estava diretamente relacionado à hipotensão (e suas formas de profilaxia/tratamento). A PASM deve ser rigorosamente controlada e medidas para prevenir a hipotensão materna incluem deslocamento uterino para a esquerda, administração de líquidos prévia à anestesia regional e de vasopressor profilático.

Muito se tem discutido sobre a administração de líquidos como medida eficaz na profilaxia da hipotensão decorrente da anestesia espinal. Muitos estudos nas últimas décadas demonstraram que pré-hidratação com colóide ou cristalóide não foi eficaz em prevenir hipotensão durante a anestesia espinal para cesariana^{8,9,10}. Emmett e colaboradores^{11,12}, em duas revisões extensas, concluíram que nenhuma técnica preveniu ou eliminou a necessidade de tratar a hipotensão materna durante a anestesia espinal para cesariana. Morgan e colaboradores¹³, utilizando revisão sistemática qualitativa, também concluíram que nenhuma técnica de pré-expansão volêmica preveniu a incidência de hipotensão, apenas a utilização de colóides e o enfaixamento de membros inferiores reduzem, mas não abolem, a incidência de hipotensão.

Se desses estudos descritos abstrai-se que líquidos, administrados isoladamente, não previnem ou tratam, de modo eficaz, hipotensão materna durante a anestesia espinal em cesarianas eletivas, alguns aspectos diferentes dessa mesma linha investigativa são mostrados em outros estudos. Ueyama e colaboradores¹⁴ descreveram resultados positivos na prevenção da hipotensão utilizando cristalóides e colóides em grandes volumes, em infusão rápida, concluindo que o volume tinha mais importância que a característica do líquido infundido. Dahlgren e colaboradores¹⁵ relataram que, embora cristalóide ou colóide, utilizados para pré-expansão volêmica, não tenham sido eficazes em prevenir hipotensão, o último apresentou efeitos considerados protetores, isto é, atenuou a severidade da hipotensão. No entanto, à utilização ampla de soluções colóides se contrapõe preço e incidência de reações adversas. Estudo recente aponta para associação líquidos (cristalóide) e vasopressor (fenilefrina) como única alternativa eficaz para prevenção da hipotensão no curso da anestesia espinal para cesariana.¹⁶

O vasopressor de eleição em gestantes já foi consenso. A discussão atual inclui o tipo, o momento e a forma de administração do vasopressor. O vasopressor ideal seria capaz de

proporcionar preferencialmente vasoconstrição periférica, aumentando o retorno venoso e a resistência vascular sistêmica; inotropismo e cronotropismo positivos, aumentando o débito cardíaco; não estimular o sistema nervoso central; não causar hipertensão prolongada; não sensibilizar o miocárdio às catecolaminas; facilmente titulável; não diminuir a perfusão uteroplacentária e reduzir a resistência na circulação uteroplacentária a níveis pré-hipotensão.

As opções de vasopressores estão nos grupos de agonistas α e β -adrenérgicos (efedrina), de ação direta e indireta, que aumentam a frequência e o débito cardíaco pouco alterando a resistência vascular sistêmica, ou no grupo agonista α -adrenérgico (fenilefrina, etilefrina, metaraminol), agindo diretamente sobre a vasculatura sistêmica. Como a circulação placentária apresenta receptores α_1 , a chance desse grupo de fármacos promover redução do fluxo placentário existe.

Kucskowski e colaboradores¹⁷ preferem efedrina como vasopressor para profilaxia ou tratamento da maioria dos casos de hipotensão em pacientes obstétricas. Estudos clínicos e laboratoriais confirmam que efedrina mantém ou restaura o fluxo sanguíneo uterino, em animais.^{18,19,20,21} O aumento da pressão arterial com efedrina se deve principalmente ao aumento do débito cardíaco, com menor vasoconstrição direta. Tong e Eisenach²² documentaram que a presença de um endotélio funcional altera a resposta vascular aos vasopressores efedrina e metaraminol. Esses autores concluíram que a efedrina poupa a perfusão uterina durante a gravidez devido a uma constrição mais seletiva dos vasos sistêmicos do que àquela causada pelo metaraminol.

Apesar de anos de utilização e estudos apoiando sua escolha para tratar hipotensão em gestantes, Ngan Kee e colaboradores,²³ analisando fatores multivariados associados com acidose fetal em cesariana sob anestesia espinal, concluíram que o uso de efedrina e a interação entre efedrina e duração da hipotensão estavam relacionados aos baixos pH e excesso de bases no sangue de artéria umbilical. Continuando a linha de investigação, esses mesmos autores, através de meta-análise, avaliaram o comportamento dose-resposta da efedrina no uso profilático para prevenir hipotensão durante a anestesia espinal em cesarianas eletivas. Concluíram que a redução do risco absoluto é pequena, logo a efedrina profilática não seria recomendada.²⁴

Muitos anesthesiologistas acreditam que a administração profilática de efedrina ajuda a prevenir as conseqüências hemodinâmicas que acompanham o rápido início da simpactomia durante a anestesia espinal.²⁵⁻³⁴ Estudos demonstraram que a efedrina intramuscular profilática diminui a incidência de hipotensão associada com a anestesia espinal,²⁵ mas não está associada à anestesia epidural.²⁶ Loughrey e colaboradores²⁷ avaliaram a eficácia e dose-resposta da efedrina profilática intravenosa para a prevenção da hipotensão materna durante a administração da anestesia espinal para cesariana e concluíram que um *bolus* intravenoso profilático de 12mg de efedrina (seguido de doses de resgate, se necessárias) resultava em menor incidência de hipotensão que a administração de apenas doses de resgate de efedrina. Simon e colaboradores²⁸ observaram que uma única dose intravenosa profilática de efedrina em *bolus* de 15 a 20mg diminuiu a incidência de hipotensão materna de modo mais eficaz que uma única dose de 10mg. Entretanto, Ngan Kee e colaboradores²⁹ observaram que a menor dose eficaz profilática de efedrina foi 30mg. Mesmo essa dose não completamente eliminou a hipotensão, náusea, vômito e acidose fetal e ainda causou hipertensão reacional em algumas pacientes. Desalu e colaboradores encontraram resultados semelhantes com a mesma dose de efedrina em infusão, porém foi mais eficaz essa medida que a pré-hidratação tradicional com 1L de cristalóide.³⁰

Outros estudos sugeriram ainda que a administração intravenosa profilática de doses modestas de efedrina não é eficaz para a prevenção da hipotensão espinal.³¹ Lee e colaboradores³⁵ realizaram uma revisão quantitativa sistemática da eficácia e segurança da efedrina profilática para prevenir hipotensão durante anestesia espinal para cesariana. Concluíram que a efedrina



profilática é mais eficaz que o controle para prevenir hipotensão durante a anestesia espinal para cesariana eletiva, mas não confirmaram um efeito positivo clinicamente relevante no prognóstico neonatal. Concluíram também que os estudos publicados não suportam a rotina de uso profilático de efedrina para prevenir os efeitos adversos da hipotensão materna durante a administração da anestesia espinal para cesariana. Entretanto, alguns anesthesiologistas continuam a defender a administração de 25 a 50mg de efedrina intramuscular antes da administração da anestesia espinal ou 5 a 10mg de efedrina intravenosa imediatamente após a administração intratecal de anestésico local.³²

Kusckowisk e colaboradores¹⁷ não administram efedrina profilática a não ser que a paciente apresente a pressão arterial basal baixa (pressão arterial sistólica menor que 105mmHg) antes da administração da anestesia espinal. Lee e colaboradores³⁶ realizaram recentemente uma revisão sistemática, quantitativa de estudos controlados e randomizados de efedrina versus fenilefrina para o tratamento de hipotensão durante a anestesia espinal para cesariana. Os autores fizeram as seguintes observações: não existem diferenças entre fenilefrina e efedrina na prevenção e tratamento da hipotensão materna; a bradicardia materna é mais provável com fenilefrina que com efedrina; neonatos cujas mães recebem fenilefrina apresentam medidas de pH sanguíneo arterial umbilical maiores que aqueles que receberam efedrina e por último, não houve diferença entre os dois vasopressores na incidência de acidose fetal grave (pH sanguíneo arterial umbilical menor que 7,2). Os autores concluíram que essa revisão não reitera a afirmativa que a efedrina é a escolha para tratar hipotensão materna durante a anestesia espinal em cesarianas eletivas para pacientes saudáveis, sem trabalho de parto.³⁶

Sob a ótica farmacológica, a efedrina apresenta desvantagens importantes quando utilizada para esse fim, que são lento início de ação, longa duração, dificuldade de titular, eficácia limitada, baixo pH fetal, taquicardia materna, taquifilaxia. A causa de acidose fetal com o uso de efedrina seria a estimulação α -adrenérgica fetal, uma vez que a passagem transplacentária é grande (0,71).³⁷ Cooper e colaboradores³⁷ postularam exatamente que a taxa fetal metabólica aumentada, secundária à estimulação beta-adrenérgica, é o mecanismo mais provável para a incidência aumentada de acidose no grupo efedrina. Entretanto, há muitas evidências sugerindo que a efedrina não afeta adversamente o prognóstico neonatal.³⁸

No passado, anesthesiologistas obstétricos evitavam a administração de alfa-agonista adrenérgico, uma vez que estudos laboratoriais sugeriam que esses agentes aumentavam a resistência vascular uterina e reduziam a perfusão uteroplacentária. Entretanto, estudos clínicos sugeriram que pequenas doses de agonista alfa (pex.: 20 a 40 μ g de fenilefrina intravenosa) podem ser administradas com segurança para prevenção ou tratamento da hipotensão durante a anestesia regional para cesariana.^{36,39,40,41} Lee e colaboradores³⁶ relacionaram vários estudos favorecendo o uso de fenilefrina. Ramanathan e Grant⁴² mostraram que ambos efedrina e fenilefrina aumentaram a pré-carga e o débito cardíaco quando administradas para tratamento de hipotensão durante epidural para cesariana. Além disso, ambas metoxamina e fenilefrina^{36,39} estão associadas a prognósticos neonatais favoráveis quando usadas para tratar hipotensão durante anestesia epidural ou espinal pra cesariana.

Se a fenilefrina se anuncia como vasopressor eficaz, não promovendo redução do pH fetal, o metaraminol também se apresenta uma opção promissora e segura. Um estudo de Ngan e colaboradores, comparando efedrina e metaraminol, mostrou que o último controla a pressão arterial sistólica com mais facilidade e menos flutuações, o pH na artéria umbilical foi maior no grupo metaraminol e não houve diferença no índice de Apgar de primeiro e quinto minutos. Nos fetos em quem se encontrou acidose importante (pH menor que 7,2), 39% tiveram hipotensão materna tratada com efedrina e nenhum com metaraminol.

Avaliação ultrassonográfica por Doppler do fluxo da artéria uterina forneceu resultados conflitantes. Um estudo não encontrou diferença entre efedrina e fenilefrina,⁴³ enquanto outro observou resistência vascular aumentada após administração de fenilefrina, mas não de efedrina.⁴¹ In vitro, as artérias uterinas, mas não as artérias sistêmicas, tornam-se menos responsivas a ambas efedrina e metoxamina durante a gravidez, e a constrição máxima das artérias uterinas é mais reduzida em resposta à efedrina que em resposta ao metaraminol, que é agonista alfa-adrenérgico.²² Em outras palavras, efedrina pode poupar a perfusão uterina durante a gravidez por uma constrição mais seletiva dos vasos sistêmicos do que àquela causada pelo metaraminol.²² Interessante ainda é a constatação de que a remoção do endotélio (que pode mimetizar a disfunção endotelial na pré-eclampsia) acentua a diferença entre os efeitos da efedrina e metaraminol na constrição da artéria uterina in vitro.²² O aumento da liberação de óxido nítrico a partir do endotélio da artéria uterina pode ser o principal mecanismo subjacente de proteção da perfusão uterina pela efedrina.⁴⁴

Para Kucskowisk e colaboradores,¹⁷ a efedrina permanece o agente vasopressor preferido para o tratamento da maioria dos episódios de hipotensão materna, em parte por causa da facilidade de uso e da longa história de segurança para ambos, mãe e filho. Um agonista alfa-adrenérgico é preferido naqueles pacientes que não toleram taquicardia causada pela efedrina (pacientes com estenose mitral ou hipertrofia septal assimétrica).

Kee e colaboradores,¹⁶ em estudo recente, combinaram altas doses de fenilefrina (100 µg/min) e co-hidratação rápida com cristalóides para prevenção da hipotensão durante a anestesia espinal em cesareana e concluíram que essa técnica é a única realmente eficaz para atingir esse propósito.

Outros vasopressores têm sido investigados, como a angiotensina II, com suas potenciais vantagens de poucos efeitos sobre o fluxo sanguíneo uterino. Apesar dos resultados iniciais serem promissores em mulheres saudáveis recebendo anestesia espinal para cesariana, esse agente permanece experimental.⁴⁶ De particular interesse é a possibilidade da angiotensina II poder ser um potente vasoconstrictor na mulher com pré-eclampsia ou CIUR e disfunção celular endotelial.

Estudos procuram esclarecer a melhor abordagem da hipotensão materna com feto de risco (hipoxemia aguda ou crônica) e modelos animais ainda não definiram condutas em relação aos vasopressores, porém apontam para o uso de pequenas doses de α -agonistas como de melhor prognóstico fetal.^{47,48}

Durante a administração da anestesia regional para cesariana, a hipotensão é mais provável em mulheres que não estão em trabalho de parto.²⁶ O tratamento atual da hipotensão inclui, então, as seguintes medidas: deslocamento acentuado do útero para esquerda, bandagens elásticas em membros inferiores, administração de pré-hidratação com colóide, co-hidratação com cristalóides, administração intravenosa de fenilefrina ou metaraminol em infusão, além da administração de oxigênio suplementar.²⁶

Referências Bibliográficas

1. Weiner CP, Eisenach JC - Uteroplacental Blood Flow, em: Chestnut, DH. Obstetric Anesthesia: Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2004:37-48
2. Hon EH, Reid BL, Hehre FW - The electronic evaluation of the fetal heart rate. II. Changes with maternal hypotension. Am J obstet Gynecol, 1960; 79:209-15
3. Huovinem K, Lehtovirta P, Forss M, et al - Changes in placental intervillous blood flow for elective caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand, 1979; 23:529-33



4. Wright PMC, Iftikhar M, Fitzpatrick KT, et al - Vasopressor therapy for hypotension during epidural anesthesia for cesarean section: Effects on maternal and fetal flow velocity ratios. *Anesth Analg*, 1992; 75:56-63
5. Datta S, Alper M, Ostheimer GW, Weiss JB - Methods of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*, 1982; 56:68-70
6. Rout CC, Rocke DA, Levin J, et al - A re-evaluation of the crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*, 1993; 79:262-9
7. Reynolds F, Seed PT - Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia*, 2005; 60:636-53
8. Karenen J, Rosanen J, Alahuhta S, et al - Effect of crystalloid and colloid preloading on uteroplacental and maternal haemodynamic state during spinal anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth*, 1995;75(5):531-5
9. Husaini SW, Russell IF - Volume preload: lack of effect in the prevention of spinal-induced hypotension at cesarian section. *Int J Obstet Anesth*, 1998, 7(2):76-81
10. Yokoyama N, Nishikawa K, Souts Y, et al - Comparison of the effects of colloid and crystalloid solution for volume preloading on maternal hemodynamics and neonatal outcome in spinal anesthesia for cesarean. *Masui*, 2004; 53(9): 1019-24
11. Emmet RS, Cyna AM, Andrew M et al - Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001; Apr(3): CD002251
12. Emmet RS, Cyna AM, Andrew M et al - Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; Apr(3): CD002251
13. Morgan PJ, Halpers SH, Tarshis J, et al - The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*, 2001; 92(4):997-1005
14. Ueyama H, He YL, Tonigami H, et al - Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*, 1999; 91(6):1571-6
15. Dahlgren G, Granath F, Pregner K e et al - Colloid vs crystalloid preloading to prevent maternal hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Acta Anaesth Scand*, 2005; 49(8): 1200-6
16. Kee WD, Khaw KS, Ng FF - Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. *Anesth*, 2006; 103(4):744-50
17. Kuczkowski KM, Reisner LS, Lin D - Anesthesia for Cesarean Section, em: Chestnut DH. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA, Elsevier Mosby. 2004: 421-45
18. Ralston DH, Shnider SM, deLorimer AA - Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*, 1974; 40:354-70
19. Hollmen AI, Joupilla R, Albright GA, et al - Intervillous blood flow during caesarean section with prophylactic ephedrine and epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1984; 28:396-400
20. James FM III, Greiss FC Jr, Kemp RA - An evaluation of vasopressor therapy for maternal hypotension during spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 1970;33:25-34
21. Eng M, Berges PU, Ueland K, et al - The effects of metoxamine and ephedrine in normotensive pregnant primates. *Anesthesiology*, 1971; 35:354-60
22. Tong C, Eisenach JC - The vascular mechanism of ephedrine's beneficial effect on uterine perfusion during pregnancy. *Anesthesiology*, 1992; 76:792-8
23. Ngan Kee ND, Lee A - Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial and standard base excess after caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 2003; 58:125-30
24. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T - A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hipotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004; 98:483-90
25. Gutsche B - Prophylactic ephedrine preceding spinal analgesia for cesarean section. *Anesthesiology*, 1976; 45:462-5
26. Brizgys RV, Dailey PA, Shneider SM, et al - The incidence and neonatal effects of maternal hypotension during epidural anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*, 1987; 67:782-6
27. Loughrey JP, Walsh F, Gardiner J - Prophylactic intravenous bolus ephedrine for elective caesarean section

- under spinal anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 2002; 19:63-8
28. Simon L, Provenchere S, de Saint Blanquat L, et al - Dose of prophylactic intravenous ephedrine during spinal anesthesia for cesarean section. *J Clin Anesth*, 2001; 13:366-9
 29. Ngan Kee WD, Khan KS, Lee BB, et al - A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2000; 90:1390-5
 30. Desalu I, Kushimo OT - Is ephedrine infusion more effective at preventing hypotension than traditional prehydration during spinal anaesthesia for caesarean section in African parturients? *Int J Obstet Anesth*, 2005; 14(4):294-9
 31. King SW, Rosen MA - Prophylactic ephedrine and hypotension associated with spinal anesthesia for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*, 1998; 7:18-21
 32. Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH, et al - Prevention of hypotension by a single 5mg dose of ephedrine during small-dose spinal anesthesia in prehydrated cesarean delivery patients. *Anesth Analg*, 2000; 90:324-7
 33. Tsen LC, Boosalis P, Segal S, et al - Hemodynamics effects of simultaneous administration of intravenous ephedrine and spinal anesthesia for cesarean delivery. *J Clin Anesth*, 2000; 12:378-82
 34. Turkoz A, Togal T, Gokdeniz R, et al - Effectiveness of intravenous ephedrine infusion during spinal anaesthesia for caesarean section based on maternal hypotension neonatal acid-base status and lactate levels. *Anaesth Intensive Care*, 2002; 30:316-20
 35. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T - Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Can J Anaesth*, 2002; 49:588-99
 36. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T - A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2002; 94:920-6
 37. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, et al - Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2002; 97:1582-90
 38. Hughes SC, Ward MG, Levinson G, et al - Placental transfer of ephedrine does not affect neonatal outcome. *Anesthesiology*, 1985; 63:217-9
 39. LaPorta RF, Arthur GR, Datta S - Phenylephrine in treating maternal hypotension due to spinal anesthesia for cesarean delivery; Effects on neonatal catecholamine concentrations, acid base status and Apgar scores. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995; 39:901-5
 40. McKinley J, Lyons G - Obstetric neuraxial anaesthesia: which pressor agents should we be using? *Int J Obstet Anesth*, 2002; 11:117-21
 41. Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, et al - Ephedrine and phenylephrine for avoiding maternal hypotension due to spinal anesthesia for cesarean section: Effects on uteroplacental and fetal haemodynamics. *Int J Obstet Anesth*, 1992; 1:129-34
 42. Ramanathan S, Grant GJ - Vasopressor therapy for hypotension due epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesth Scand*, 1988; 32(7):559-65
 43. Thomas DG, Robson SC, Redfen N, et al - Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anesthesia for cesarean section. *Br J Anaesth*, 1996; 76:61-5
 44. Li P, Tong C, Eisenach JC - Pregnancy and ephedrine increase the release of nitric oxide in ovine uterine arteries. *Anesth Analg*, 1996; 82:288-93
 46. Vincent RD Jr, Werhan CF, Norman PF, et al - Prophylactic angiotensin II infusion during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*, 1998; 88:1475-9
 47. Erkinaro T, Mäkikallio K, Kavasmaa T, et al - Effects of ephedrine and phenylephrine on uterine and placental circulations and fetal outcome following fetal hypoxaemia and epidural-induced hypotension in a sheep model. *Brit J Anaesth*, 2004; 93(6):825-32
 48. Erkinaro T, Kavasmaa T, Pääkilä M, et al - Ephedrine and phenylephrine for the treatment of maternal hypotension in a chronic sheep mode of increased placental vascular resistance. *Br J Anaesth*, 2006; 96(2):231-7

