

PEDRO SOLFA CAMPOS OLIVEIRA

**BAIXAS DOSES DE MIDAZOLAM PARA ANSIÓLISE
DE GESTANTES SUBMETIDAS AO PARTO
CESARIANA**

PUC-CAMPINAS

2019

PEDRO SOLFA CAMPOS OLIVEIRA

**BAIXAS DOSES DE MIDAZOLAM PARA ANSIÓLISE
DE GESTANTES SUBMETIDAS AO PARTO
CESARIANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu*, Mestrado em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre Mendonça

PUC-CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica elaborada por Vanessa da Silveira CRB 8/8423
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

t616.8522 Oliveira, Pedro Solfa Campos.
T266c Baixas doses de midazolam para ansiólise de gestantes submetidas ao parto cesariana/ Pedro Solfa Campos Oliveira.- Campinas.- PUC-Campinas, 2019.
53f.

Orientador: José Alexandre Mendonça.
Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Incluem anexos e bibliografia.

1. Ansiedade. 2. Gravidez. 3. Sedativos. 4. Cesariana. I. Mendonça, José Alexandre. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD - 22. ed. t616.8522

Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Centro de Ciências da Vida
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Autor: OLIVEIRA, Pedro Solfa Campos

Título: Baixas doses de midazolam para ansiólise de gestantes submetidas ao parto cesariana

Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde

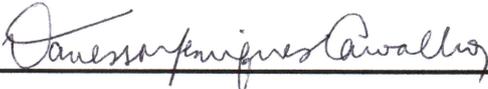
BANCA EXAMINADORA



Presidente: Prof. Dr. José Alexandre Mendonça



Profa. Dra. Luciana Bertoldi Nucci



Profa. Dra. Vanessa Henriques Carvalho

Campinas, 05 de fevereiro de 2019.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Paulo e Anita,
seres humanos de altíssima qualidade e fundamentais na minha vida.

AGRADECIMENTOS

A todas as pacientes que participaram do estudo e, mesmo sem buscar nada em troca, nos confiaram sua saúde e a de seus filhos.

Aos meus professores do mestrado, que sempre estimularam o interesse pelo academicismo e pela pesquisa científica.

Ao meu orientador, profissional de grande experiência e agradável convivência, com o qual tenho contato desde a graduação.

Aos professores doutores que tive a honra de ter em minha banca de qualificação e defesa que, com seus olhares críticos e gestos acolhedores, permitiram tornar esta pesquisa mais robusta.

Ao Prof. Dr. Gilson Volpato e Prof. Dr. Valtencir Zucolotto, grandes nomes da pesquisa nacional, que disponibilizam materiais didáticos de excelência.

As residentes do serviço de anestesiologia do Hospital da PUC-Campinas, Náira Seixas e Beatriz Sant'Anna, que forneceram ajuda fundamental na coleta de dados para este estudo.

As instituições Pontifícia Universidade Católica de Campinas e Unimed Campinas que financiaram a maior parte dos custos referentes à mensalidade do curso de mestrado. Instituições sérias das quais me orgulho de fazer parte.

Aos meus colegas de mestrado, que tornaram minhas terças-feiras ainda mais agradáveis.

EPÍGRAFE

“Você pode ser o que quiser na vida, desde que estude muito, trabalhe,
persista e sempre faça mais do que esperam de você.”

Zuleika Pontes
(Mãe do primeiro astronauta brasileiro)

RESUMO

OLIVEIRA, Pedro Solfa Campos. *Baixas doses de midazolam para ansiólise de gestantes submetidas ao parto cesariana*. 2019. 53f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2019.

Introdução: A ansiedade é um sentimento frequente no período perioperatório. Gestantes que serão submetidas ao parto cesariana também apresentam este sentimento. Apesar disso, raramente estas gestantes recebem fármacos ansiolíticos pois existe o receio, entre os profissionais envolvidos, quanto às influências na vitalidade fetal e no nível de consciência materna. **Objetivos:** O presente estudo avalia o uso de baixas doses de midazolam para a ansiólise de gestantes que serão submetidas ao parto cesariana, assim como a interferência deste fármaco no bem-estar fetal, nível de consciência materna e recordação do momento do nascimento. **Métodos:** Realizamos um ensaio clínico randomizado e duplo-cego no qual 50 gestantes com indicação de parto cesariana receberam uma dose de 0,0125 mg/kg de midazolam imediatamente antes da raquianestesia ou o mesmo volume em solução placebo. As principais variáveis estudadas foram a ansiedade utilizando a escala visual analógica, o nível de consciência pela escala de Ramsay, a vitalidade ao nascimento pelo índice de Apgar de 1º e 5º minutos e a recordação materna referente ao momento do nascimento. **Resultados:** A queda da ansiedade no grupo Midazolam foi de 13% enquanto o grupo Controle praticamente não apresentou alteração ($p=0,027$). A vitalidade fetal, nível de consciência e recordação do parto não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. **Conclusões:** O midazolam, em baixas doses, reduz a ansiedade de gestantes submetidas ao parto cesariana de maneira segura. Apesar disso, tal redução é pequena e podemos considerar a dose utilizada como a mínima necessária quando buscamos a ansiólise destas gestantes.

Descritores: Ansiedade; Gestantes; Sedação; Midazolam; Parto cesariana.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Pedro Solfa Campos. *Low doses of midazolam to produce anxiolysis in pregnant women undergoing cesarean section*. 2019. 53s. Dissertation. (Masters in Health Sciences) – Postgraduate Program of Health Sciences, Pontifical Catholic University of Campinas, Campinas, 2019.

Introduction: Anxiety is frequently experienced at preoperative time. Pregnant women that undergo cesarean section may also experience anxiety. Despite this, these women rarely take anxiolytics because there is concern in health professionals about the effect on the vitality of the newborn and on mother's conscience. **Objectives:** The present study evaluate the use of low doses of midazolam to produce anxiolysis in pregnant women undergoing cesarean section as well as the interference of this medication on fetal wellness, level of maternal's conscience and the birth's recordation. **Methods:** We have done a clinical randomized double blind trial in which 50 pregnant women undergoing cesarean delivery have had a 0.0125 mg/kg midazolam dose immediately before the spinal anesthesia, or the same volume of placebo. The main studied variables were the visual analogue scale for anxiety, the Ramsay sedation scale, the vitality during the birth based on Apgar Index of 1st and 5th minutes and the recordation of the birth's moment. **Results:** The reduction in anxiety of the midazolam's group was 13% while the control group practically didn't have an alteration ($p= 0.027$). The fetal's vitality, conscience level and the birth's memory didn't present significant difference between the groups. **Conclusions:** Midazolam in low doses reduce the anxiety in pregnant women undergoing cesaren section in a safe way. Despite this, the reduction is short and we can consider this dose as the minimum necessary to produce anxiolysis in this group of patient.

Keywords: Anxiety; Pregnant women; Sedation; Midazolam; Cesarean section.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Escala Visual Analógica para ansiedade.....	15
Figura 2. Fluxograma para a coleta de dados.....	26
Figura 3. Fluxograma de inclusão das participantes.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação entre os grupos (teste t de Student ou Mann-Whitney).....	28
Tabela 2. Comparação entre os grupos (teste exato de Fisher).....	28
Tabela 3. Comparação entre tempos e grupos em relação à escala de ansiedade.....	29
Tabela 4. Comparação do índice de Apgar de 1' e 5' entre os grupos.....	30
Tabela 5. Comparação entre os grupos para apresentação à mãe e recordação do nascimento (teste exato de Fisher).....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Índice de Apgar: sinais clínicos e suas respectivas pontuações.....	20
Quadro 2. Escala de Ramsay para aferição do nível de consciência.....	21

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Boxplot comparando os dois grupos quanto à alteração da ansiedade.....	29
Gráfico 2. Indicações para o parto cesariana.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
CPP	Contato pele-a-pele
EVA	Escala visual analógica
G	Gauge
GABA _A	Ácido gama-aminobutírico do subtipo A
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IMC	Índice de massa corpórea
kg	Quilograma
mg	Miligrama
µg	Micrograma
OMS	Organização Mundial da Saúde
RN	Recém-nascido
STAI	<i>State Anxiety Inventory</i>
UNICEF	Fundo Internacional de Emergência para a Infância das Nações Unidas
%	Porcentagem

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	4
AGRADECIMENTOS.....	5
EPÍGRAFE	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE QUADROS.....	9
LISTA DE GRÁFICOS.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Ansiedade pré-operatória	12
1.2 Ansiedade e o parto cesariana	13
1.3 Mensuração da ansiedade	14
1.4 Pré-medicação anestésica	16
1.5 Benzodiazepínicos e o midazolam	16
1.6 Midazolam como ansiolítico para o parto cesariana	17
1.7 Avaliação da vitalidade fetal	19
1.8 Contato inicial do neonato com a mãe.....	20
1.9 Avaliação do nível de consciência.....	21
2. JUSTIFICATIVA.....	22
3. OBJETIVOS.....	23
3.1 Primário.....	23
3.2 Secundário	23

4. MÉTODOS.....	24
4.1 Aspectos éticos da pesquisa	24
4.2 Fluxo metodológico	24
4.3 Critérios de inclusão	26
4.4 Critérios de exclusão	26
5. RESULTADOS.....	27
5.1 Amostra do estudo	27
5.2 Ansiedade pela escala visual analógica	28
5.3 Vitalidade fetal pelo índice de Apgar	30
5.4 Recordação do momento do nascimento	30
5.5 Nível de consciência.....	31
5.6 Indicação do parto cesariana.....	31
6. DISCUSSÃO.....	32
6.1 População estudada.....	33
6.2 Metodologia.....	33
6.3 Efeito do midazolam na ansiedade.....	35
6.4 Interferência na vitalidade fetal.....	37
6.5 Recordação do momento do nascimento	38
6.6 Nível de consciência.....	38
7. CONCLUSÃO	40
8. REFERÊNCIAS	41
9. ANEXOS.....	47

1. INTRODUÇÃO

1.1 Ansiedade pré-operatória

Qualquer mudança significativa no cotidiano de um indivíduo pode causar ansiedade. Pelo aspecto evolucionista, a ansiedade tem as funções de alerta e motivação, porém este sentimento pode ser deletério se sua intensidade não for proporcional ao tipo de situação (RAMSAY, 1972).

A ansiedade pré-operatória pode ser definida como um estado de desconforto ou tensão que antecede um procedimento anestésico ou cirúrgico e pode ser influenciada pela personalidade do paciente, idade, tipo de cirurgia e experiências cirúrgicas prévias (MAVRIDOU et al., 2013; RAMSAY, 1972). Mais de 70% dos indivíduos que serão submetidos a um procedimento cirúrgico apresentam-se ansiosos. Pacientes do sexo feminino, jovens e com maior escolaridade tendem a apresentar maior ansiedade pré-operatória em relação aos demais pacientes (JAFAR; KHAN, 2009).

Apesar dos grandes avanços científicos e tecnológicos que aumentaram a segurança anestésica e cirúrgica nas últimas décadas, a ansiedade pré-operatória continua sendo um fenômeno comum e até mesmo esperado. Ela se manifesta desde o dia da programação cirúrgica e tende a se intensificar com a aproximação do procedimento (JAWAID et al., 2007). Os principais fatores que levam a esta ansiedade são: a espera até o momento da cirurgia, a separação dos familiares, a perda da independência, as preocupações relacionadas a complicações como lesões físicas, mentais e incapacitações, a antecipação de possível dor pós-operatória, o medo de despertar durante a cirurgia ou mesmo o medo da morte (YILMAZ et al., 2012).

Estratégias têm sido propostas para tentar reduzir a ansiedade no período pré-operatório utilizando meios farmacológicos e não-farmacológicos. Recursos audiovisuais e multimídias, orientação verbal e folhetos explicativos que orientem sobre o processo perioperatório podem melhorar a satisfação dos pacientes cirúrgicos, e, se bem conduzidos, reduzem a ansiedade de maneira satisfatória (ALANAZI, 2014; ORTIZ et al., 2015; PRITCHARD, 2009). A musicoterapia também

é tema de muitas pesquisas que têm como objetivo a redução da ansiedade pré-operatória e, apesar deste tema ainda necessitar de artigos com melhor robustez metodológica, tem mostrado bons resultados (BRADT; DILEO; SHIM, 2013).

Somando-se ao desconforto psicológico, respostas deletérias provenientes do sistema nervoso central, endócrino e imunológico a tais situações estressoras podem elevar o risco de complicações pós-operatórias. Pacientes mais ansiosos tendem a apresentar níveis séricos de cortisol mais elevados e pior recuperação cirúrgica, caracterizada por maior frequência de dor, infecções, febre, inapetência, dificuldade para dormir e tempo prolongado de internação (RAMOS et al., 2008). Além disso, estes pacientes podem apresentar maior prevalência de dor pós-operatória, requerer doses anestésicas superiores, além de terem maior risco de desenvolverem dor crônica (MARANETS; KAIN, 1999; REDDI; CURRAN, 2014).

1.2 Ansiedade e o parto cesariana

Apesar do parto ser um evento aguardado para a maioria das mulheres, uma vez que elas terão a oportunidade de ver o filho pela primeira vez, mais de 72% das gestantes que serão submetidas a um parto cesariana apresentam-se com ansiedade moderada ou intensa (MAHESHWARI; ISMAIL, 2015). As preocupações com o bem-estar fetal e próprio, o sentimento de desamparo e o medo de sentir dor durante o procedimento estão entre os fatores estressores mais frequentes que estas gestantes tendem a enfrentar. Além disso, o fato dessas pacientes permanecerem acordadas, visto que a anestesia mais utilizada é a regional, e em um centro cirúrgico, cujo ambiente estruturado para fins funcionais diferem de uma estética mais agradável, leva à intensificação da ansiedade (KENNEDY et al., 1992).

Sabe-se que a anestesia regional possui vantagens à anestesia geral quando comparados os riscos e benefícios das duas técnicas e, inclusive, sua prevalência pode ser utilizada como indicador de qualidade em serviços de anestesia obstétrica. Apesar disto, pacientes que apresentam ansiedade importante podem preferir a anestesia geral em relação à regional (HAWKINS, 2016; ISMAIL; SHAFIQ; MALIK, 2012; MAHESHWARI; ISMAIL, 2015).

Assim como em outros procedimentos cirúrgicos, os efeitos deletérios da ansiedade não se resumem ao desconforto psicológico. Alterações neuroendócrinas estarão presentes em resposta à situação de estresse, ocasionando aumento dos níveis séricos de cortisol, adrenalina e noradrenalina. Também foi demonstrado, pela coleta e análise do sangue do cordão umbilical logo após o nascimento, que quanto maior a ansiedade materna, maior é o nível de cortisol fetal. Sugere-se que, aliado ao aumento do cortisol materno, haja disfunção da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2, presente na placenta e responsável pela degradação do cortisol em cortisona (hormônio inativo) antes de chegar ao feto (KESHAVARZI et al., 2014; O'DONNELL et al., 2012).

Além disso, gestantes mais ansiosas tendem a apresentar dor mais intensa no período pós-operatório e necessitam de maiores doses analgésicas. (BORGES et al., 2016; PAN et al., 2013). Curiosamente, a ansiedade no período pré-natal imediato contribui de forma significativa para a hipotensão causada pela anestesia raquidiana. Tal fato pode intensificar a acidemia neonatal, seja pela hipotensão em si ou pela maior necessidade do uso de vasopressores (ORBACH-ZINGER et al., 2012).

1.3 Mensuração da ansiedade

A ansiedade é um sentimento subjetivo, assim como a dor, cuja mensuração não é trivial. Na literatura podemos encontrar métodos que possuem o objetivo de quantificar a ansiedade pré-operatória e que já foram amplamente estudados. O teste ideal para a aferição da ansiedade pré-operatória deve ser efetivo, simples e rápido, podendo ser realizado por profissionais não psicólogos ou psiquiatras, possibilitando assim uma adequada relação custo/benefício no contexto cirúrgico (FACCO et al., 2013).

O Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI – State-Trait Anxiety Inventory) é um dos instrumentos mais utilizados para quantificar componentes relacionados à ansiedade. Foi desenvolvido em 1970 por Spielberger et al e traduzido e adaptado para o Brasil em 1979 por Biaggio e Natalício. O STAI é composto por dois questionários com vinte perguntas cada. O primeiro questionário, de estado, avalia a ansiedade no momento em que o indivíduo

responde às perguntas enquanto o segundo, de traço, refere-se a como o paciente lida com o sentimento de ansiedade ao longo de sua vida (BIAGGIO; NATALÍCIO, 1979; SPIELBERGER; GORSUCH; LUSHENE, 1970).

A Escala Visual Analógica de Ansiedade (EVA-A) é composta por uma linha de 10 centímetros de comprimento, dividida em dez partes numeradas de zero a dez, na qual o paciente deve dizer ou apontar qual o seu nível de ansiedade. Para isto, este é orientado que o valor 10 desta escala significa “a pior ansiedade que se possa imaginar” e o zero significa “absolutamente nenhuma ansiedade”. (HORNBLow; KIDSON, 1976). Esta escala pode apresentar algumas variações, como ter sua escala de zero a cem ou indicar palavras como “nenhuma”, “razoável”, “excessiva” ao longo do seu comprimento (BREIVIK et al., 2008).

Figura 1. Escala Visual Analógica para ansiedade.



Fonte: Google imagens.

O conceito de Escala Visual Analógica teve início na década de 60 para medir estados psicológicos e, posteriormente, dor. A Escala Visual Analógica específica para ansiedade foi introduzida em 1976 e utilizada pela primeira vez em uma pequena série de pacientes odontológicos em 1988 (FACCO et al., 2013). Atualmente, é amplamente utilizada em diversos estudos como ferramenta metodológica (BOURDEL et al., 2015; JAFAR; KHAN, 2009; JAWAID et al., 2007).

Apesar de sua simplicidade, esta escala é efetiva em aferir a ansiedade dos indivíduos, o que já foi demonstrado em estudos que a validaram pareando-a ao STAI, considerado padrão-ouro (FACCO et al., 2013; HORNBLow; KIDSON, 1976; KINDLER et al., 2000). Além disso, a EVA-A é um instrumento mais versátil e que permite uma avaliação rápida, sequencial, de fácil execução pelos diversos profissionais da saúde e que pode ser realizada em momentos nos quais o uso do STAI seria inviável.

1.4 Pré-medicação anestésica

O uso de medicações pré-anestésicas existe desde o século XIX, período em que o éter e o clorofórmio eram os principais agentes anestésicos. Para amenizar o desconforto da lenta indução anestésica inalatória e intensificar os efeitos destes agentes, era comum a administração de injeções subcutâneas de morfina, doses orais de hidrato de cloral ou mesmo o consumo de conhaque. Alguns cirurgiões utilizavam escopolamina e atropina com o intuito de reduzir as secreções produzidas por efeito do éter, sendo esta última também eficaz em reduzir a depressão respiratória promovida pela morfina (BALL; WESTHORPE, 2011). Com o advento de novos anestésicos halogenados e intravenosos, o tempo de indução anestésica se tornou muito curto e atualmente a principal função da pré-medicação é aliviar o medo do paciente e reduzir sua ansiedade.

1.5 Benzodiazepínicos e o midazolam

Atualmente, os benzodiazepínicos são os fármacos mais utilizados como pré-medicação cirúrgica. Essas medicações, ao ligarem-se aos receptores do ácido gama-aminobutírico do subtipo A ($GABA_A$) presentes no sistema nervoso central, intensificam o influxo de íons cloreto nos neurônios, promovendo uma hiperpolarização celular. Quatro principais efeitos farmacológicos podem ser observados em diferentes graus: 1. ansiólise, sedação e hipnose; 2. ações anticonvulsivantes, 3. relaxamento muscular esquelético; 4. amnésia anterógrada. A concentração necessária de benzodiazepínicos para promover amnésia é inferior à necessária para promover sedação, portanto a amnésia pode ocorrer mesmo quando o nível de consciência estiver inalterado. A amnésia retrógrada não está presente com o uso destes fármacos. Todos os benzodiazepínicos são altamente solúveis em lipídeos e possuem importante ligação proteica, principalmente à albumina (RATHMELL; ROSOW, 2014).

Características farmacológicas favoráveis do midazolam o fazem adequado para a maioria dos procedimentos cirúrgicos tanto em adultos quanto em crianças. Sua molécula possui um anel imidazólico que se apresenta protonado em pH baixo e não protonado em pH fisiológico. Desta forma, é possível sua formulação em solução aquosa quando em pH ácido (habitualmente pH de 3,5) e, diferentemente

do que ocorre com a solução lipídica do diazepam, não provoca dor à injeção. Já ao atingir o pH fisiológico da corrente sanguínea, torna-se altamente lipofílico, permitindo um rápido início de ação. O término de seu efeito após dose única se deve à redistribuição para outros compartimentos como músculos e gordura, reduzindo gradualmente sua concentração no sítio efetor. É metabolizado no fígado por enzimas do citocromo P450 em metabólitos ativos e inativos, sua meia-vida de eliminação é de 1,9 horas contra 43 horas do diazepam (RATHMELL; ROSOW, 2014). A dose para indução anestésica por via intravenosa é de 0,05 a 0,15 mg/kg e para sedação é de 0,5 a 1,0 mg, repetidas até atingir o efeito desejado. Muitos fatores como a idade, o estado físico pela American Society of Anesthesiologists (ASA), o nível de ansiedade, o tipo e a duração do procedimento determinarão a dose necessária (VUYK; SITSEN; REEKERS, 2014).

Vale observar que reações alérgicas aos benzodiazepínicos são extremamente raras e o midazolam é considerado uma droga segura mesmo em pacientes com histórico de alergia a outros medicamentos, uma vez que sua degradação não produz nenhum metabólito ativo (HEPNER; CASTELLS, 2003) e os diluentes comumente são compostos por substâncias sem potencial alergênico.

Ainda, um efeito indesejável que pode ser observado com o uso do midazolam é a reação paradoxal ou reação de desinibição. Esta reação é caracterizada por um quadro de excitação, com logorréia, liberação das emoções, movimentos excessivos ou mesmo raiva e hostilidade. Nestes casos, o procedimento cirúrgico pode ser comprometido devido à agitação e não colaboração do paciente. De acordo com um grande estudo prospectivo que utilizou midazolam para sedações em procedimentos endoscópicos, a incidência deste quadro é de 1,4%. Os principais fatores de risco são: gênero masculino, insucesso em sedações prévias, etilismo pesado, tabagismo e altas doses de midazolam. O flumazenil é um antagonista específico dos benzodiazepínicos que mostrou ser eficaz no tratamento da reação paradoxal (TAE et al., 2014).

1.6 Midazolam como ansiolítico para o parto cesariana

O efeito da administração deste fármaco em gestantes é estudado há mais de duas décadas (CAMANN; COHEN; OSTHEIMER, 1986; KANTO et al., 1983).

Por suas características lipofílicas, o midazolam atravessa a barreira placentária e atinge a circulação fetal. A concentração plasmática no feto dependerá da dose administrada na mãe, da concentração plasmática materna e da velocidade de transferência placentária.

Um estudo de 1989 mostrou a aplicação do midazolam (0,3 mg/kg) para indução da anestesia geral em gestantes que seriam submetidas ao parto cesariana e o comparava ao uso do tiopental (4 mg/kg). Este estudo sugeriu a segurança do midazolam como alternativa ao tiopental nessas pacientes e ainda demonstrou que a transferência placentária do midazolam ocorre de maneira mais lenta quando comparada ao tiopental (BACH et al., 1989; RAVLO et al., 1989).

Apesar da necessidade de doses anestésicas elevadas para a anestesia geral, a amamentação não precisa ser retardada para lactentes a termo e saudáveis. A *Academy of Breastfeeding Medicine* recomenda que, nesses casos, a puérpera já deverá amamentar tão logo esteja acordada na sala de recuperação (REECE-STREMTAN et al., 2017).

Em outro estudo, duplo-cego, randomizado e placebo controlado, foram utilizados fentanil (1 µg/kg) e midazolam (0,02 mg/kg) para analgesia e ansiólise de gestantes saudáveis que seriam submetidas ao parto cesariana. Estes fármacos foram aplicados no momento em que era realizada a assepsia da pele para a anestesia espinal e, após o nascimento, foram avaliados o índice de Apgar, a oximetria de pulso por três horas e escores neurocomportamentais dos neonatos. Não havendo diferenças dessas variáveis entre os grupos controle e experimental, concluiu-se que o uso desses fármacos nas doses descritas não está associado a efeitos adversos neonatais (FRÖLICH et al., 2006).

O uso do midazolam também se mostrou eficaz em reduzir o nível de ansiedade em gestantes quando utilizado trinta minutos antes do parto. Tanto doses de 0,025 mg/kg para gestantes sem comorbidades (SENEL; MERGAN, 2014) quanto doses de 0,035 mg/kg para gestantes com pré-eclâmpsia (MOKHTAR; ELSAKKA; ALI, 2016) promoveram melhor satisfação das pacientes em relação ao parto e não ocasionaram repercussões ao neonato.

1.7 Avaliação da vitalidade fetal

Em 1847, o obstetra escocês James Young Simpson introduziu o éter como anestésico para aliviar a dor do parto e já no início do século XX o uso deste agente, assim como do clorofórmio, era usado rotineiramente na Europa. Embora muito bem aceito pela população em geral, esta prática era vista com ceticismo por médicos contemporâneos, que questionavam sua segurança para o recém-nascido.

O próprio médico John Snow, que anestesiou a rainha Vitória e popularizou a anestesia obstétrica, relatou que alguns recém-nascidos cuja mãe recebeu éter durante o parto, apresentavam depressão respiratória e redução da atividade motora. Além disso, referiu sentir odor de éter no gás exalado desses recém-nascidos, sugerindo assim o transporte transplacentário deste fármaco. Apenas em 1876 o obstetra suíço Paul Zweifel demonstrou que o clorofórmio utilizado no parto se acumulava de maneira significativa no sangue e urina fetais. Tais recém-nascidos, portanto, necessitam de uma avaliação mais minuciosa quando expostos a agentes anestésicos.

A Dra. Virgínia Apgar foi uma médica norte-americana com formação em cirurgia, mas que foi incentivada a aprofundar seus conhecimentos na anestesiologia, e assim, dirigiu por mais de uma década a Divisão de Anestesiologia do hospital de Columbia. Apgar não aceitava a rotina de não ressuscitação de recém-nascidos muito pequenos, apneicos ou com mal formações, começou a intervir nestas situações e, conseqüentemente, acabou por desenvolver um índice que classifica a vitalidade do neonato (EDWARDS; JACKSON, 2017).

O índice de Apgar foi publicado inicialmente em 1953 e, em 1958, a própria médica publicou um novo artigo incluindo um número maior de pacientes. Este escore propõe um método rápido e prático para avaliar e relatar a condição clínica do recém-nascido minutos após o nascimento e a resposta à ressuscitação, caso necessária (APGAR, 1953; APGAR et al., 1958). O índice pode ser visualizado no Quadro 1.

Quadro 1. Índice de Apgar: sinais clínicos e suas respectivas pontuações.

	0	1	2
Cor	Azul ou pálido	Acrocianótico	Completamente rosado
Frequência cardíaca	Ausente	< 100 por minuto	> 100 por minuto
Irritabilidade reflexa	Sem resposta	Careta	Choro ou retirada
Tônus muscular	Flácido	Alguma flexão	Movimento ativo
Respiração	Ausente	Choro fraco; hipoventilação	Boa, chorando

Fonte: Adaptado de *American Academy of Pediatrics* (2015).

Os parâmetros avaliados são 5: coloração, frequência cardíaca, reflexos, tônus muscular e respiração. Cada um desses componentes recebe uma pontuação, de 0 a 2, permitindo um máximo de dez pontos e mínimo de zero pontos. Esta avaliação é realizada no primeiro e quinto minutos após o nascimento, mas pode ser estendida até os vinte, em intervalos de cinco, caso o recém-nascido não apresente uma resposta satisfatória. Um escore de 5 minutos entre 7 e 10 é considerado adequado, entre 4 e 6 é moderadamente anormal e entre 0 e 3 é considerado baixo, podendo ser um dos primeiros sinais de encefalopatia. Se após 10 minutos o escore se mantém em zero, pode ser adequada a descontinuação das ressuscitações.

Existem diversos fatores que podem influenciar o índice de Apgar, incluindo malformações congênitas, idade gestacional, trauma, variabilidade interobservador e anestésicos. Apesar de sua importância na avaliação da vitalidade do recém-nascido, este escore é considerado inadequado para o diagnóstico de asfixia quando utilizado isoladamente (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2015).

1.8 Contato inicial do neonato com a mãe

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo Internacional de Emergência para a Infância das Nações Unidas (UNICEF) recomendam que mãe e recém-nascido tenham contato pele-a-pele (CPP) imediato e ininterrupto já na primeira hora após o parto (WHO AND UNICEF, 2018). O CPP é caracterizado pelo

posicionamento do neonato, ainda nu, sobre o tórax materno também desnudo. Algumas vantagens deste contato são apontadas pela literatura como: promover a amamentação mais precoce, reduzindo o risco de hipoglicemia e a iniciação precoce de fórmulas infantis, ajudar na manutenção da temperatura do RN, estreitar os laços afetivos entre mãe e neonato reduzindo o estresse de ambos. Porém, para que isso ocorra é necessário que a mãe esteja alerta e responsiva, ou seja, esteja com seu nível de consciência preservado (STEVENS et al., 2014).

1.9 Avaliação do nível de consciência

A mensuração do nível de consciência pode ser feita por escalas como a escala de Ramsay e a Escala de Coma de Glasgow. Atualmente, a escala de Ramsay é utilizada de maneira abrangente na prática clínica para avaliar o nível de consciência e sedação, especialmente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, mas também no amplo âmbito das pesquisas clínicas devido à sua confiabilidade e concordância interobservadores (CARRASCO, 2000).

Esta escala foi publicada pela primeira vez em 1974 pelo médico Michael Ramsay como parte de um estudo que tinha o objetivo de avaliar uma medicação anestésica (RAMSAY et al., 1974). Embora, antes mesmo desta data, Ramsay já demonstrava interesse pelo assunto ao estudar profundamente o medo e a ansiedade no período pré-operatório (RAMSAY, 1972). A escala de Ramsay determina seis graus de sedação como mostrado no Quadro 2.

Quadro 2. Escala de Ramsay para aferição do nível de consciência.

Grau	Características
1	Paciente acordado, ansioso, agitado ou inquieto
2	Paciente acordado, cooperativo, orientado e tranquilo
3	Paciente sonolento, responsivo a comandos
4	Paciente dormindo, responde ao toque glabellar ou a estímulo auditório alto
5	Paciente dormindo, resposta lenta a estímulos
6	Paciente não responde a estímulos dolorosos

Fonte: Adaptado de Carrasco (2000).

2. JUSTIFICATIVA

A incidência de ansiedade em gestantes que serão submetidas ao parto cesariana é elevada. Apesar dos esforços dos médicos anesthesiologistas para reduzir a ansiedade materna através de meios não farmacológicos, como a orientação a respeito dos procedimentos à qual ela será submetida, a antecipação de sensações comuns durante o parto e informações quanto aos baixos riscos da cirurgia, é comum não surtir o efeito desejado.

Acreditamos que essas pacientes são privadas do uso de medidas farmacológicas para a ansiólise devido ao excesso de zelo dos profissionais envolvidos. Porém, diversos estudos mostram a segurança dos benzodiazepínicos para tal fim e não há motivos para abster-las de tal conforto.

Pela prática clínica diária, observamos que doses baixas de midazolam, como 0,0125 mg/kg, são suficientes para reduzir os níveis de ansiedade da paciente gestante. Acreditamos que, obtendo resultados significativos sobre o benefício dessa dose, inferior às já consideradas seguras, como ansiolítico nas pacientes prestes a serem submetidas a cirurgia cesariana, estaremos estimulando os colegas anesthesiologistas a prover tal conforto e ajudar a reduzir o estigma de que o parto está necessariamente relacionado à estresse e sofrimento.

3. OBJETIVOS

3.1 Primário

Avaliar a eficácia ansiolítica da administração intravenosa de 0,0125 mg/kg de midazolam no período pré-anestésico imediato em gestantes que serão submetidas ao parto cesariana.

3.2 Secundário

Avaliar se esta mesma dose interfere no nível de consciência da gestante, na recordação do momento do nascimento ou na vitalidade do neonato.

4. MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos da pesquisa

O estudo foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), sob o nº 2.326.760, em 11 de outubro de 2017 (Anexo A) e seguiu os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde além da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial.

4.2 Fluxo metodológico

Tratou-se de um ensaio clínico prospectivo, randômico e duplo-cego no qual foram selecionadas gestantes, pacientes do Hospital da PUC-Campinas, com indicação de parto cesariana. Os dados foram coletados no centro obstétrico deste mesmo serviço no período de dezembro de 2017 a setembro de 2018.

As pacientes eram convidadas a participar do estudo enquanto aguardavam na sala de pré-parto, no próprio centro obstétrico. Elas receberam informações sobre o estudo por um dos pesquisadores, liam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) e o assinavam.

Após essa fase, os seguintes dados eram coletados através do prontuário ou entrevista: data, registro hospitalar, iniciais do nome, idade, peso e altura (referidos pela paciente), raça (definida pela paciente), paridade, número de partos cesarianas prévios, idade gestacional, indicação da cesariana e estado físico segundo a American Society of Anesthesiologists (Anexo C) (ASA Physical Status Classification System, 2014; OWENS; FELTS; SPITZNAGEL, 1978).

Já na sala de parto, após serem monitorizadas com cardioscópio, oxímetro de pulso e aferidor não invasivo de pressão arterial, era mostrada à paciente uma escala visual analógica para ansiedade e a seguinte pergunta padronizada era feita por um dos pesquisadores: *De zero a dez, quanta ansiedade a senhora está sentindo neste momento? Sendo zero nenhuma ansiedade e dez a pior ansiedade que a senhora pode imaginar.*

Após este momento, enquanto o médico anestesista ou residente em anesthesiologia preparava os materiais e medicações para a raquianestesia, (bloqueio subaracnóideo) era realizada a randomização da paciente para um dos seguintes grupos: Midazolam ou Controle. Tal aleatorização foi realizada utilizando um aplicativo para celular disponibilizado pela organização RANDOM.ORG (<http://www.random.org>).

As pacientes do grupo Midazolam recebiam uma dose intravenosa, em bolus, de midazolam de 0,0125 mg/kg diluída para 5 ml com solução fisiológica salina a 0,9% no intervalo entre a randomização e o posicionamento da paciente para a raquianestesia. Tal dose foi definida por observação, na prática clínica, em que uma gestante de 80 kg recebendo 1 mg intravenoso de midazolam tende a ficar mais tranquila. Pacientes do grupo Controle recebiam um volume correspondente de solução fisiológica salina a 0,9% no mesmo momento.

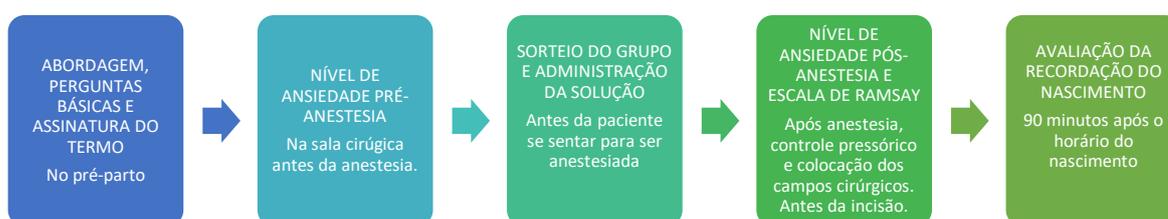
O bloqueio subaracnóideo era realizado com a paciente sentada, utilizando uma agulha de calibre 26G ou 27G com ponta do tipo Quincke, administrando uma dose padrão de 12 mg de bupivacaína a 0,5% hiperbárica, 20 µg de fentanil e 80 µg de morfina. O controle da hipotensão decorrente do bloqueio simpático era feito com hidratação de aproximadamente 10 ml/kg infundidos através de Abocath 18G, deslocamento uterino manual ou com cunha de Crawford e infusões em bolus de 0,5 mg de metaraminol para manter a pressão arterial próxima à anterior ao bloqueio. Tal controle rígido da pressão, além de indicado na literatura mais atual, foi de importante execução neste estudo para que as pacientes não tivessem sintomas relacionados à hipotensão que pudessem influenciar na avaliação da ansiedade (KINSELLA et al., 2018).

A avaliação do nível de ansiedade pela escala visual analógica era novamente realizada no curto intervalo entre a colocação dos campos estéreis pelo cirurgião e a incisão cirúrgica inicial. Neste momento, a pergunta era feita por um médico anestesista ou residente em anesthesiologia que desconhecia o grupo ao qual a paciente havia sido alocada. Logo em seguida este mesmo profissional determinava qual o grau de sedação da paciente através da escala de Ramsay (CARRASCO, 2000), à qual tinha disponível em mãos para referência. Dados antropométricos e referentes à vitalidade dos recém-nascidos foram coletados pelo médico pediatra ou residente em pediatria os quais desconheciam o grupo

randomizado. Tais dados são: peso, comprimento e Apgar de primeiro e quinto minutos.

Por fim, aquelas pacientes cujo recém-nascido foi apresentado imediatamente após o nascimento eram questionadas quanto à recordação deste momento através da seguinte pergunta: *A senhora se lembra se o seu bebê lhe foi mostrado logo após o nascimento?* Isso ocorria na sala de pós-parto, 90 minutos após o horário do nascimento.

Figura 2. Fluxograma para a coleta de dados.



4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo gestantes com idade entre 18 e 40 anos, estado físico 2 pela classificação da ASA, gestação única e a termo e que não apresentassem restrição do desenvolvimento fetal, mal formação fetal, sofrimento fetal agudo, cardiopatas ou pneumopatas de grau moderado a severo e psicopatologias. Não incluímos pacientes que apresentassem dor pois esse poderia ser um viés para a avaliação da ansiedade.

As pacientes deveriam ter indicação de parto cesariana como: falha de indução, interatividade, apresentação pélvica, apresentações anômalas, macrossomia fetal, condilomatose, herpes genital, HIV, pré-eclâmpsia ou vontade da gestante.

4.4 Critérios de exclusão

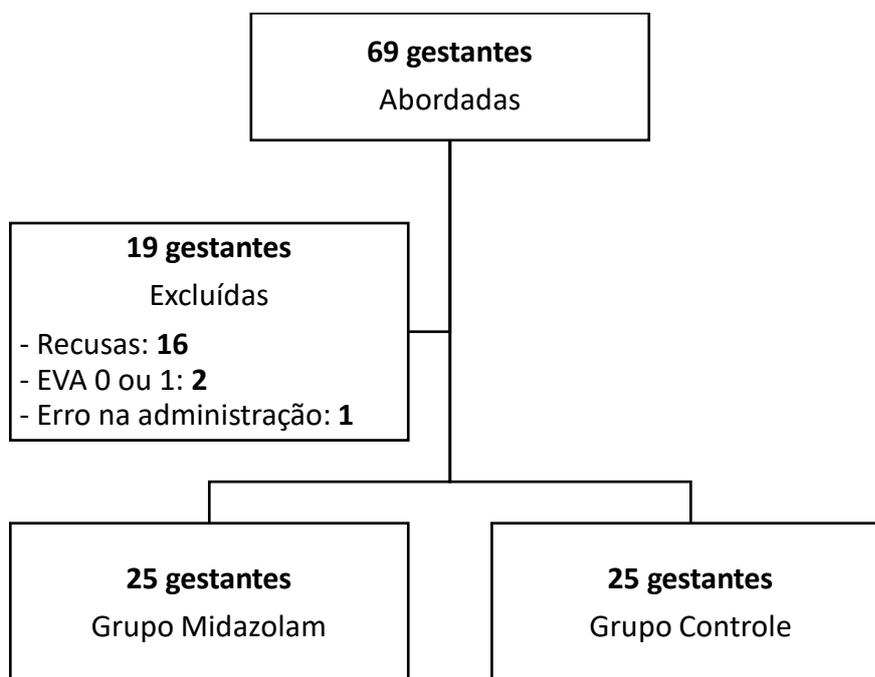
Excluímos as pacientes que se recusassem a participar do estudo e as com EVA inicial de 0 e 1 pois o tratamento não as beneficiaria.

5. RESULTADOS

5.1 Amostra do estudo

Foram convidadas a participar do estudo 69 gestantes no período de dezembro de 2017 a setembro de 2018. Destas, 16 se recusaram a participar, 2 apresentaram EVA inicial menor que dois e uma paciente recebeu o midazolam de maneira inadvertida por via subcutânea devido a acesso venoso mal locado. As 50 pacientes que foram incluídas no estudo, apesar da randomização do tipo simples, coincidentemente foram alocadas de maneira uniforme, sendo 25 no grupo do midazolam e 25 no grupo controle.

Figura 3. Fluxograma de inclusão das participantes



Os grupos Midazolam e Controle foram homogêneos no que se refere às variáveis idade, índice de massa corpórea, número de gestações, número de partos, cesarianas, idade gestacional, peso e altura do recém-nascido, como

observado na Tabela 1, assim como as variáveis raça e número de abortos, na Tabela 2.

Tabela 1. Comparação entre os grupos (teste t de Student ou Mann-Whitney).

Variável	Grupo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Idade	Controle	28,2	5,6	18,0	29,0	37,0	0,686 ^t
	Midazolam	28,9	5,5	19,0	29,0	40,0	
IMC	Controle	32,5	4,8	22,2	33,1	39,5	0,776 ^t
	Midazolam	32,9	7,0	20,0	32,8	49,7	
Número de Gestações	Controle	2,2	1,0	1,0	2,0	5,0	0,533 ^m
	Midazolam	2,5	1,3	1,0	3,0	5,0	
Número de Partos	Controle	1,1	1,0	0,0	1,0	4,0	0,374 ^m
	Midazolam	1,4	1,2	0,0	2,0	4,0	
Cesarianas	Controle	0,8	0,7	0,0	1,0	3,0	0,360 ^m
	Midazolam	1,0	0,9	0,0	1,0	3,0	
Idade Gestacional	Controle	39,3	1,2	36,0	39,3	41,0	0,485 ^t
	Midazolam	39,1	1,1	37,3	39,0	41,3	
Peso RN	Controle	3,3	0,6	2,4	3,4	4,6	0,880 ^t
	Midazolam	3,3	0,4	2,7	3,3	4,3	
Altura RN	Controle	47,9	2,3	43,5	48,0	51,5	0,728 ^t
	Midazolam	47,7	1,7	43,5	48,0	50,0	

t = teste t de Student; m = teste de Mann-Whitney

Tabela 2. Comparação entre os grupos (teste exato de Fisher).

Variável	Categoria	Controle		Midazolam		p-valor
		n	%	n	%	
Raça	Branca	12	48	18	72	0,121
	Negra	7	28	2	8	
	Parda	6	24	5	20	
Abortos	Nenhum	23	92	22	88	1,000
	Um	2	8	3	12	

5.2 Ansiedade pela escala visual analógica

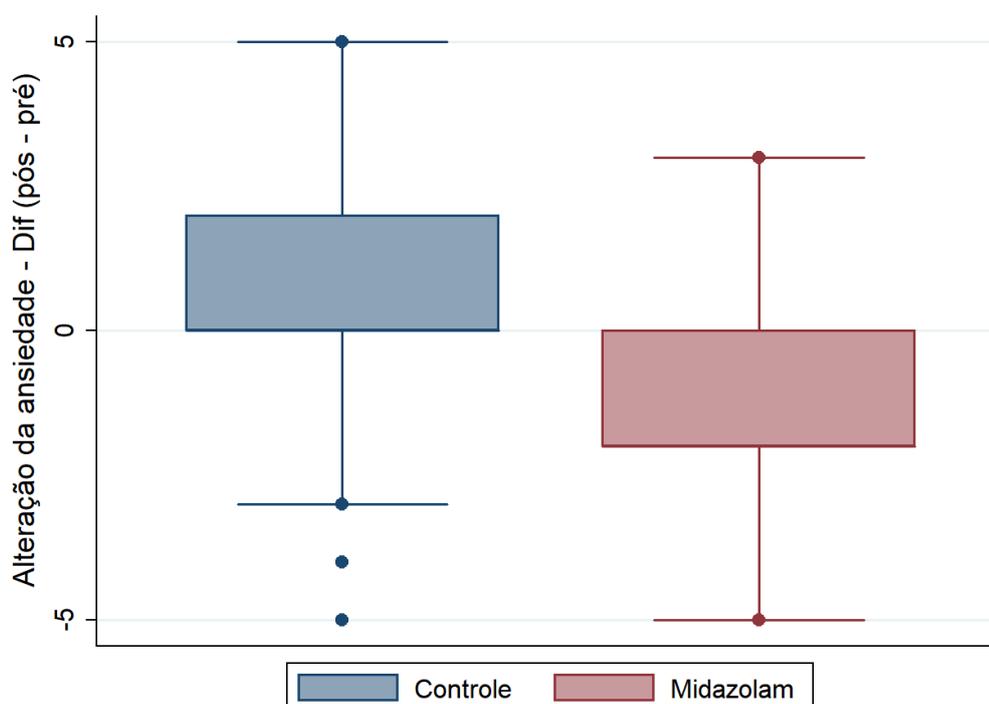
A variação da ansiedade para cada paciente foi calculada subtraindo o valor da EVA pós-administração da EVA pré-administração. A média de redução da

ansiedade no grupo que recebeu o midazolam foi de 1,3 pontos enquanto o grupo controle praticamente não apresentou alteração. Esta diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa com p-valor de 0,0274, seja utilizando um modelo ANOVA, seja utilizando um teste de distribuição t de Student. Outras comparações entre os grupos podem ser observadas na Tabela 3.

Tabela 3. Comparação entre tempos e grupos em relação à escala de ansiedade

Grupo	EVA	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Controle	Pré	6,6	1,8	3,0	7,0	10,0
	Pós	6,6	2,8	1,0	7,0	10,0
	Dif(Pós-Pré)	0,0	2,3	-5,0	0,0	5,0
Midazolam	Pré	6,7	2,0	2,0	7,0	10,0
	Pós	5,4	1,5	2,0	5,0	8,0
	Dif(Pós-Pré)	-1,3	2,1	-5,0	-2,0	3,0

Gráfico 1. Boxplot comparando os dois grupos quanto à alteração da ansiedade. A mediana coincide com o primeiro quartil em ambos os grupos.



5.3 Vitalidade fetal pelo índice de Apgar

Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação dos grupos no que tange à vitalidade fetal segundo o índice de Apgar. As médias do Apgar de primeiro minuto para os grupos Controle e Midazolam foram, respectivamente, 9,4 e 8,9 (p-valor = 0,169). Os dois únicos valores inferiores a 8 foram encontrados no grupo Midazolam, sendo 7 no recém-nascido de uma paciente usuária de cocaína e 2 no recém-nascido de uma paciente com diabetes mellitus gestacional e hipotireoidismo controlados. Quanto ao Apgar de quinto minuto, as médias para os grupos Controle e Midazolam foram, ambas, de 9,8 (p-valor = 0,746).

Tabela 4. Comparação do índice de Apgar de 1' e 5' entre os grupos.

Variável	Grupo	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Apgar1	Controle	9,4	0,6	8,0	9,0	10,0	0,169
	Midazolam	8,9	1,6	2,0	9,0	10,0	
Apgar5	Controle	9,8	0,4	9,0	10,0	10,0	0,746
	Midazolam	9,8	0,4	9,0	10,0	10,0	

5.4 Recordação do momento do nascimento

Apenas uma das pacientes que tiveram seus recém-nascidos apresentados logo após o nascimento não se recordou deste momento após 90 minutos do horário do parto. Esta paciente, do grupo Midazolam, apresentou uma queda tardia do nível de consciência, como será explicitado no próximo item. Um número maior de pacientes teve seu recém-nascido apresentado após o nascimento no grupo controle, porém tal diferença não foi estatisticamente significativa nesta amostra.

Tabela 5 – Comparação entre os grupos para apresentação à mãe e recordação do nascimento (teste exato de Fisher)

Variável	Categoria	Controle		Midazolam		p-valor
		n	%	n	%	
Apresentação à mãe	Não	1	4	6	24	0,098
	Sim	24	96	19	76	
Recordação após 90 minutos	Não	0	0	1	5	Não calculado
	Sim	24	100	18	95	

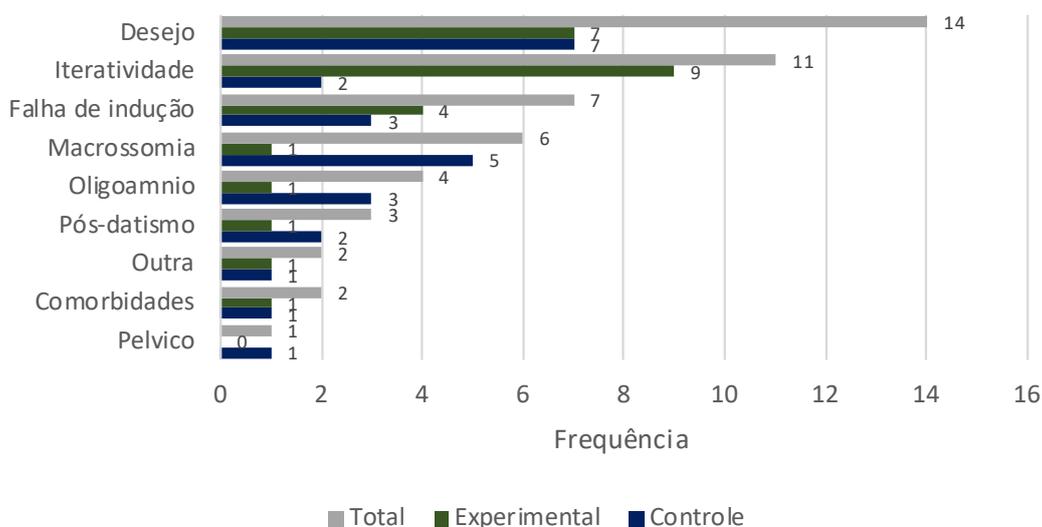
5.5 Nível de consciência

Todas as pacientes do estudo apresentaram nível de consciência grau 2 pela escala de Ramsay no momento imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico. Curiosamente, uma paciente do grupo Midazolam teve queda do nível de consciência aproximadamente dez minutos após a administração do fármaco, momento em que a avaliação preconizada pelo estudo já havia ocorrido. Ela se manteve inconsciente até o término do procedimento cirúrgico, mas respondia aos estímulos verbais.

5.6 Indicação do parto cesariana

As indicações de parto cesariana estão apresentadas no Gráfico 2. Nota-se que 14 mulheres fizeram a cirurgia por desejo, sendo 7 de cada grupo. Iteratividade foi a segunda indicação mais frequente, com 11 mulheres, sendo 9 do grupo Experimental. As demais indicações podem ser lidas neste mesmo gráfico.

Gráfico 2. Indicações para o parto cesariana.



6. DISCUSSÃO

Na quase totalidade dos procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes não obstétricas são administrados anestésicos que promovem uma intensa ansiólise, com ou sem perda da consciência, fazendo com que estes pacientes, muitas vezes, tenham o momento da cateterização venosa como a última lembrança antes do despertar na sala de recuperação da anestesia. Por outro lado, no cenário obstétrico, raramente essas medicações são administradas devido ao receio de anestesistas, obstetras e pediatras em interferir nas condições maternas e fetais.

Os fatores envolvidos neste contexto que tentam justificar a privação ansiolítica são: 1. as gestantes, por fatores hormonais (progesterona) e mecânicos (útero gravídico), não são consideradas como se estivessem em jejum e, portanto, há receio quanto ao fato de a sedação promover atenuação dos reflexos de tosse e deglutição, ficando sujeitas à regurgitação e broncoaspiração. 2. Diferentemente de outros procedimentos cirúrgicos, é importante que a paciente consiga recordar o momento do nascimento e dos primeiros segundos de vida de seu filho, o que poderia ser prejudicado com o rebaixamento do nível de consciência, principalmente quando promovido por fármacos que tenham um intenso efeito amnésico, como é o caso do midazolam. 3. A maioria dos fármacos anestésicos são lipofílicos e atravessam a barreira placentária. Desta forma, existe o receio, por parte dos anesthesiologistas, obstetras e pediatras, que a sedação materna possa influenciar na vitalidade do feto no momento do nascimento.

Com o intuito de defender o uso de ansiólise farmacológica para esse grupo de pacientes, desenvolvemos um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado para analisar a eficácia de baixas doses de midazolam na redução da ansiedade de gestantes que seriam submetidas ao parto cesariana. Como foi previsto no projeto do estudo, a administração do midazolam mesmo em baixas doses (0,0125 mg/kg) reduziu a ansiedade deste grupo de gestantes em relação ao grupo que recebeu o placebo, segundo a escala visual analógica. Além disso, ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes quanto à vitalidade do recém-nascido, ao nível de consciência materno e à recordação do momento do nascimento.

6.1 População estudada

As medidas antropométricas, assim como outras variáveis como raça, paridade e número de abortos, foram homogêneas entre os grupos e, portanto, não tiveram interferência nas outras análises como possíveis vieses.

Pacientes com idade inferior a 18 anos não foram incluídas neste estudo com o intuito de descomplicar a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Além disso, este critério evitou a necessidade de abordagem do responsável legal. Apesar disso, acreditamos que este grupo excluído de pacientes se beneficiariam tanto ou mais com a administração do midazolam.

Não foram citadas pacientes com grau 1 da classificação do estado físico da ASA pois, em última publicação pela Sociedade Americana de Anestesiologia, gestantes são consideradas sempre ASA 2 ou superior.

As pacientes ASA 3 não foram incluídas pois, pela sedação em gestantes ainda não ser uma prática tão usual e que causa dúvidas quanto à sua segurança para alguns profissionais envolvidos, decidimos primeiro obter resultados em pacientes sem comorbidades importantes, embora haja na literatura estudo que avaliou ansiólise em gestantes com pré-eclâmpsia apresentando bons resultados (MOKHTAR; ELSAKKA; ALI, 2016).

Apesar da grande quantidade de partos cesarianas realizados em nosso hospital, nosso n amostral foi proporcionalmente pequeno devido a alguns fatores: 1. os pesquisadores estavam disponíveis no centro obstétrico, em média, uma vez por semana; 2. número considerável de pacientes não poderia ser incluído no estudo por estarem em trabalho de parto e apresentavam dor no momento da indicação do parto cesariana; 3. pacientes se negaram a participar do estudo devido ao receio dos efeitos do fármaco.

6.2 Metodologia

Consideramos que a randomização das pacientes foi realizada de forma confiável, já que o aplicativo da organização RANDOM.ORG produz a chamada “randomização verdadeira”, que utiliza ruídos atmosféricos para este processo,

diferente de uma “pseudo-randomização”, que já possui uma tabela com números pré-definidos.

Alguns vieses que poderiam estar presentes por influência do modo com que o pesquisador convida a paciente a participar, as explicações sobre o estudo e a própria avaliação inicial do nível de ansiedade, foram reduzidos de maneira significativa, pois fazíamos a aleatorização o mais tardar possível, imediatamente antes da aplicação da solução. Já os dados coletados posteriormente a este processo, como o nível de ansiedade e sedação após a solução administrada e a lembrança do momento do nascimento, tiveram sua confiança aumentada por ser duplo-cego e utilizar uma pergunta padrão, respectivamente.

Quanto ao método de avaliação do nível de ansiedade, foco principal do estudo, decidimos pela escala visual analógica de ansiedade por ser um instrumento de rápida e fácil execução e que permite a avaliação em praticamente qualquer momento do procedimento, diferenciando-o de escalas que contivessem diversas perguntas. Trata-se de um instrumento cuja validade tem sido estudada há muitos anos em artigos científicos (HORNBLow; KIDSON, 1976) e que se demonstrou confiável quando comparado ao *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) que, apesar de considerado padrão-ouro para a avaliação da ansiedade, demanda um tempo muito superior por ser composto por 40 questões (KINDLER et al., 2000).

Ainda, decidimos por padronizar a dose subaracnóidea de anestésico local e opióides nos bloqueios do neuroeixo para não interferir nos níveis de sedação e ansiedade, considerando que estes fármacos possam ser absorvidos para a circulação sistêmica, muito embora não acreditemos que tais doses pudessem influenciar no resultado do estudo. Por outro lado, o tempo decorrido para a realização da anestesia poderia variar como consequência da habilidade do profissional que o faria e por características físicas da paciente que a receberia. Este fato pode ser considerado uma limitação de nosso estudo, já que este tempo poderia definir a concentração sanguínea do midazolam no momento da avaliação da ansiedade ou mesmo interferir na intensidade desta. De qualquer forma, acreditamos que a randomização tenha a capacidade de amenizar este viés.

A decisão pela escolha da dose de midazolam decorreu de observação pessoal da eficácia aparente de diminutas doses deste fármaco para a ansiólise de

gestantes. De maneira empírica, notávamos que a administração de apenas 1 mg de midazolam intravenoso para uma paciente de 80 kg era suficiente para alterar seu *status* de ansiedade.

6.3 Efeito do midazolam na ansiedade

A literatura a respeito de ansiólise farmacológica para pacientes submetidas ao parto cesariana é escassa. Desses estudos, alguns iniciaram a infusão do fármaco ansiolítico apenas após o nascimento, o que não beneficia a paciente em momentos críticos como a punção lombar e as fases iniciais do procedimento cirúrgico (DANIELAK-NOWAK et al., 2016).

Outro estudo, utilizando dexmedetomidina para ansiólise dessas gestantes, avaliou o nível de sedação porém não analisou a satisfação materna, a recordação do nascimento e, o que causa surpresa, não utilizou nenhum método de avaliação de vitalidade neonatal (JIANG et al., 2017).

Mokhtar, Elsakka e Ali (2016) utilizaram midazolam em dose muito superior à do nosso estudo (0,035 mg/kg), resultando em boa satisfação materna e sem repercussões ao neonato. Porém, esta dose era administrada 30 minutos antes do início do parto fazendo com que a concentração plasmática materna e fetal fosse, do nosso ponto de vista, pouco previsível pela diferença interindividual da metabolização hepática. Além disso, o estudo não abordou a recordação materna do momento do nascimento e, ainda, supomos que muitos serviços obstétricos não conseguirão prever o horário do parto com tanta precisão para ser possível programar o momento de administração do midazolam. Visto isso, decidimos por realizar um estudo em que o midazolam fosse administrado poucos minutos antes do procedimento anestésico para manter a previsibilidade de seu efeito no momento do parto, além de fornecer ansiólise em todos os períodos estressores do procedimento.

O estudo que mais se aproxima de nossa proposta é o de Frolich et al. (2006). Neste estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, pacientes do grupo experimental recebiam uma dose de 0,02 mg/kg de midazolam com 1 µg/kg de fentanil no momento da assepsia da pele para a realização da raquianestesia.

A vitalidade fetal foi muito bem avaliada através do escore de Apgar, gasometrias de cordão umbilical arterial e venosa e oximetria de pulso neonatal por três horas, além de dois escores neurocomportamentais. Ambos os grupos apresentaram vitalidade semelhante, demonstrando a segurança dessas doses. Apesar disso, a avaliação da satisfação materna utilizou uma única pergunta questionando se a paciente considerava que a medicação administrada a ajudou a relaxar. Esta pergunta era realizada no período pós-operatório, quando muitos fatores poderiam interferir em sua autoavaliação. Dois pontos importantes diferem nosso estudo do acima citado: 1. nosso método de avaliação do nível de ansiedade foi mais robusto, já que avaliamos este sentimento nos momentos em que realmente interessava ao estudo além de ser uma variável quantitativa. 2. a dose de nosso estudo foi menor e sem adição de fentanil, já que consideramos que a mesma seria suficiente para atingir a satisfação materna e ainda encorajaríamos os colegas anestesistas a também utilizarem tal fármaco.

Em nosso estudo, os testes estatísticos demonstraram que o midazolam realmente reduziu a ansiedade das gestantes que o receberam em relação ao grupo controle. Isto demonstra que este fármaco é uma boa solução para pacientes que se apresentem ansiosas no período que antecede um parto cesariana por medo da raquianestesia, do procedimento cirúrgico ou do bem-estar de seu filho. Considerando que a maioria das pacientes que serão submetidas a um parto cesariana encontram-se neste estado, é plausível considerar a administração do midazolam como uma rotina nos centros obstétricos.

Por outro lado, apesar deste resultado encontrado, é discutível se tal redução de 1,3 pontos (13%) pela escala visual analógica é significativa para proporcionar um real conforto à paciente, o que nos leva a crer que doses um pouco superiores possivelmente trariam melhores resultados. Neste contexto, parece cabível intuir que esta dose de midazolam deva ser considerada como a mínima a ser utilizada pelo anesthesiologista que busca a redução da ansiedade de sua paciente obstétrica que será submetida ao parto cesariana.

6.4 Interferência na vitalidade fetal

Talvez o fator mais temido relacionado ao uso de fármacos em gestantes seja a repercussão fetal. Não há, obviamente, preocupação com efeitos teratogênicos nestes minutos que antecedem o parto, mas sim, com a adaptação do recém-nascido ao ambiente extra-uterino. O índice de Apgar avalia sinais importantes desta adaptação e, não à toa, é utilizado rotineiramente pelos pediatras tanto para avaliação da vitalidade quanto para tomar decisões referentes à reanimação neonatal.

Em nosso estudo, o índice de Apgar de 5º minuto foi muito semelhante entre os grupos Midazolam e Controle, demonstrando que não houve interferência desta dose de midazolam na vitalidade dos recém-nascidos neste momento. Quanto ao índice de Apgar de 1º minuto, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, notamos que a média de valores encontradas no grupo Midazolam é menor.

Como citado na seção de resultados, dois recém-nascidos do grupo Midazolam tiveram valores inferiores à 8. Um desses recém-nascidos era filho de uma paciente usuária de cocaína e nasceu com 2,695 kg. Apesar deste peso não ser caracterizado como baixo-peso ao nascimento, este foi o terceiro menor peso de todo o estudo. A cocaína, com seus efeitos simpatomiméticos, promove vasoconstrição e hipertensão materna e fetal, o que pode resultar em infartos e hemorragias placentárias. Sabidamente, alterações na microvasculatura placentária pelo uso da cocaína aumentam a incidência de baixo peso ao nascimento (ADDIS et al., 2001; GOUIN et al., 2011).

A outra gestante cujo recém-nascido apresentou baixo índice de Apgar, apresentava diabetes mellitus gestacional e hipotireoidismo. Avaliando os dados estatísticos e o contexto, consideramos que esta dose de midazolam não influencia de forma negativa no bem-estar neonatal. Apesar disso, o aumento do tamanho da amostra poderia mostrar se o índice de Apgar de primeiro minuto no grupo Midazolam tende a ser inferior ao grupo Controle de maneira estatisticamente significativa.

6.5 Recordação do momento do nascimento

Nos baseamos em dois estudos para sustentar que baixas doses de midazolam não promoveriam amnésia relacionada ao momento do nascimento. Um estudo com pacientes submetidos a procedimentos odontológicos avaliou a recordação de dor à infusão de propofol em pacientes que haviam recebido midazolam. Segundo este, a dose efetiva para promover amnésia em 95% dos indivíduos foi de 0,061 mg/kg para pacientes na quarta década de vida e 0,049 mg/kg para a quinta (BOKU et al., 2016), doses significativamente superiores ao proposto neste estudo (0,0125 mg/kg).

Em outro estudo utilizando midazolam para gestantes que seriam submetidas ao parto cesariana, observou-se, curiosamente, que mais pacientes do grupo placebo tiveram dificuldade em recordar o parto do que o grupo que recebeu 0,02 mg/kg de midazolam. O estudo sugere que a habilidade de recordar fatos no período intra-operatório não é apenas fármaco-dependente e que fatores como a ansiedade podem prejudicar a recordação (FRÖLICH et al., 2006).

Como descrito nos resultados, apenas uma paciente referiu não recordar o momento do nascimento ao ser questionada. Esta paciente pertence ao grupo Midazolam e é a mesma que apresentou uma queda importante do nível de consciência. A paciente teve de ser estimulada verbalmente para que visse seu filho logo após o nascimento.

6.6 Nível de consciência

No momento preconizado pelo estudo para a avaliação do nível de consciência, todas as pacientes permaneceram conscientes e colaborativas, ou seja, em grau 2 pela escala de Ramsay.

Uma paciente apresentou uma queda tardia do nível de consciência, o que pode ser plausível visto que o pico de ação do midazolam pode ser atingido em tempo superior a dez minutos após sua administração intravenosa (GARCIA; WHALIN; SEBEL, 2013). Porém, a intensidade da alteração de consciência foi muito discrepante em relação à dose administrada, o que nos leva a pensar em outros fatores causais como aspectos psicológicas. Apesar disso, fica claro que a

grande maioria das pacientes permaneceram conscientes, orientadas e colaborativas com esta dose de midazolam.

Tendo em vista o que foi analisado, não parece correto privar as gestantes, antes do parto cesariana, de tal conforto psicológico considerando que, assim como neste estudo, outras pesquisas também corroboram a segurança da administração do midazolam em doses adequadas (FRÖLICH et al., 2006; MOKHTAR; ELSAKKA; ALI, 2016). Os serviços de saúde que atendem este grupo de pacientes poderiam considerar a utilização do midazolam em baixas doses em seus protocolos de conduta.

7. CONCLUSÃO

A administração de 0,0125 mg/kg de midazolam para gestantes que serão submetidas a um parto cesariana, imediatamente antes do início da anestesia raquidiana, reduziu a ansiedade de maneira leve.

A dose não interferiu na vitalidade do recém-nascido e a quase totalidade das pacientes não sofreu alteração do nível de consciência, recordando o momento do parto.

8. REFERÊNCIAS

ADDIS, A. et al. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. **Reproductive toxicology**, v. 15, n. 4, p. 341–69, 2001.

ALANAZI, A. A. Reducing anxiety in preoperative patients: a systematic review. **British Journal of Nursing**, v. 23, n. 7, p. 387–393, 10 abr. 2014.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. The Apgar Score. **Pediatrics**, v. 136, n. 4, p. 819–22, 1 out. 2015.

American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification

System. Disponível em: <<https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>>. Acesso em: 12 out. 2018.

APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Current researches in anesthesia & analgesia**, v. 32, n. 4, p. 260–7, maio 1953.

APGAR, V. et al. Evaluation of the newborn infant; second report. **Journal of the American Medical Association**, v. 168, n. 15, p. 1985–8, 13 dez. 1958.

BACH, V. et al. A Randomized Comparison Between Midazolam and Thiopental for Elective Cesarean Section Anesthesia III. Placental Transfer and Elimination in Neonates. **Anesthesia and Analgesia**, v. 68, p. 238–247, 1989.

BALL, C.; WESTHORPE, R. N. The history of premedication. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 39, n. 6, p. 991, 2011.

BIAGGIO, A. M. B.; NATALÍCIO, L. **Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)**. Rio de Janeiro: Centro Editor de Psicologia Aplicada - CEPA, 1979.

BOKU, A. et al. Effective Dosage of Midazolam to Erase the Memory of Vascular Pain During Propofol Administration. **Anesthesia Progress**, v. 63, n. 3, p. 147, 2016.

BORGES, N. C. et al. Predictors for Moderate to Severe Acute Postoperative Pain after Cesarean Section. **Pain Research and Management**, v. 2016, p. 1–6, 2016.

BOURDEL, N. et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? **Human Reproduction Update**, v. 21, n. 1, p. 136–152, 1 jan. 2015.

BRADT, J.; DILEO, C.; SHIM, M. Music interventions for preoperative anxiety. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 6 jun. 2013.

BREIVIK, H. et al. Assessment of pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n. 1, p. 17–24, jul. 2008.

CAMANN, W.; COHEN, M. B.; OSTHEIMER, G. W. Is Midazolam Desirable for Sedation in Parturients? **Anesthesiology**, v. 65, p. 441, 1986.

CARRASCO, G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. **Critical care (London, England)**, v. 4, n. 4, p. 217–25, 2000.

DANIELAK-NOWAK, M. et al. A comparison of subhypnotic doses of propofol and midazolam during spinal anaesthesia for elective Caesarean section. **Anestezjologia Intensywna Terapia**, v. 48, n. 1, p. 13–18, 11 mar. 2016.

EDWARDS, M. L.; JACKSON, A. D. The Historical Development of Obstetric Anesthesia and Its Contributions to Perinatology. **American Journal of Perinatology**, v. 34, n. 3, p. 211–216, 2017.

FACCO, E. et al. Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. **Minerva anesthesiologica**, v. 79, n. 12, p. 1389–95, dez. 2013.

FRÖLICH, M. A. et al. A single dose of fentanyl and midazolam prior to Cesarean section have no adverse neonatal effects. **Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie**, v. 53, n. 1, p. 79–85, 2006.

GARCIA, P.; WHALIN, M. K.; SEBEL, P. S. Intravenous Anesthetics. In: **Pharmacology and Physiology for Anesthesia - Foundations and Clinical Application**. Philadelphia: Elsevier, 2013. p. 137–158.

GOUIN, K. et al. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 204, n. 4, p. 340.e1-12, 2011.

- HAWKINS, J. L. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. **Anesthesiology**, v. 124, n. 2, p. 270–300, 2016.
- HEPNER, D. L.; CASTELLS, M. C. Anaphylaxis during the perioperative period. **Anesthesia and analgesia**, v. 97, n. 5, p. 1381–1395, 2003.
- HORNBLow, A. R.; KIDSON, M. A. The Visual Analogue Scale for Anxiety: A Validation Study. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 10, n. 4, p. 339–341, 1976.
- ISMAIL, S.; SHAFIQ, F.; MALIK, A. Technique of Anaesthesia for different grades of Caesarean Section: A cross-sectional study. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 62, n. 4, p. 363–367, 2012.
- JAFAR, M. F.; KHAN, F. A. Frequency of preoperative anxiety in Pakistani surgical patients. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 59, n. 6, p. 359–63, 2009.
- JAWAID, M. et al. Preoperative anxiety before elective surgery. **Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)**, v. 12, n. 2, p. 145–8, 2007.
- JIANG, W. et al. Assessment of different loading doses of dexmedetomidine hydrochloride in preventing adverse reaction after combined spinal-epidural anesthesia. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 13, n. 6, p. 2946–2950, 2017.
- KANTO, J. et al. Placental transfer and maternal midazolam kinetics. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 33, n. 6, p. 786–91, 1983.
- KENNEDY, B. W. et al. The theatre environment and the awake patient. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 12, n. 6, p. 407–411, 1992.
- KESHAVARZI, F. et al. Effect of maternal anxiety on maternal serum and fetal cord blood cortisol. **Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists**, v. 6, n. 4, p. 435–9, 2014.
- KINDLER, C. H. et al. The Visual Analog Scale Allows Effective Measurement of Preoperative Anxiety and Detection of Patients' Anesthetic Concerns. **Anesthesia**

and Analgesia, v. 90, n. 3, p. 706–712, 2000.

KINSELLA, S. M. et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 73, n. 1, p. 71–92, jan. 2018.

MAHESHWARI, D.; ISMAIL, S. Preoperative anxiety in patients selecting either general or regional anesthesia for elective cesarean section. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 196–200, 2015.

MARANETS, I.; KAIN, Z. N. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. **Anesthesia and analgesia**, v. 89, n. 6, p. 1346–51, 1999.

MAVRIDOU, P. et al. Patient's anxiety and fear of anesthesia: effect of gender, age, education, and previous experience of anesthesia. A survey of 400 patients. **Journal of anesthesia**, v. 27, n. 1, p. 104–8, 2013.

MOKHTAR, A. M.; ELSAKKA, A. I.; ALI, H. M. Premedication with midazolam prior to cesarean delivery in preeclamptic parturients: A randomized controlled trial. **Anesthesia, essays and researches**, v. 10, n. 3, p. 631–636, 2016.

O'DONNELL, K. J. et al. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11 β -HSD2. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 6, p. 818–26, 2012.

ORBACH-ZINGER, S. et al. Influence of preoperative anxiety on hypotension after spinal anaesthesia in women undergoing Caesarean delivery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 109, n. 6, p. 943–949, 2012.

ORTIZ, J. et al. Informação pré-operatória ao paciente: podemos melhorar a satisfação e reduzir a ansiedade? **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 65, n. 1, p. 7–13, jan. 2015.

OWENS, W. D.; FELTS, J. A.; SPITZNAGEL, E. L. ASA Physical Status Classifications: A study of Consistency of Ratings. **Anesthesiology**, v. 49, p. 239–243, 1978.

PAN, P. H. et al. Predicting acute pain after cesarean delivery using three simple questions. **Anesthesiology**, v. 118, n. 5, p. 1170–9, 2013.

PRITCHARD, M. J. Managing anxiety in the elective surgical patient. **British**

journal of nursing, v. 18, n. 7, p. 416–9, 2009.

RAMOS, M. I. et al. Influence of the grade of anxiety and level of cortisol on post-surgical recovery. **Actas espanolas de psiquiatria**, v. 36, n. 3, p. 133–7, 2008.

RAMSAY, M. A. A survey of pre-operative fear. **Anaesthesia**, v. 27, n. 4, p. 396–402, 1972.

RAMSAY, M. A. et al. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. **British Medical Journal**, v. 2, n. 5920, p. 656–659, 1974.

RATHMELL, J. P.; ROSOW, C. E. Intravenous Sedatives and Hypnotics. In: FLOOD, P. et al. (Eds.). . **Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

RAVLO, O. et al. A Randomized Comparison Between Midazolam and Thiopental for Elective Cesarean Section Anesthesia II. Neonates. **Anesthesia and Analgesia**, v. 68, p. 234–237, 1989.

REDDI, D.; CURRAN, N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. **Postgraduate medical journal**, v. 90, p. 222–7, 2014.

REECE-STREMTAN, S. et al. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. **Breastfeeding Medicine**, v. 12, n. 9, p. 500–506, nov. 2017.

SENEL, A. C.; MERGAN, F. A pré-medicação com midazolam antes de secção cesariana não tem efeitos adversos no neonato. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 64, n. 1, p. 16–21, jan. 2014.

SPIELBERGER, C. D.; GORSUCH, R. L.; LUSHENE, R. E. **Manual for the State-Trait Anxiety Inventory**. Palo Alto: Consulting Psychologist Press, 1970.

STEVENS, J. et al. Immediate or early skin-to-skin contact after a Caesarean section: A review of the literature. **Maternal and Child Nutrition**, v. 10, n. 4, p. 456–473, 2014.

TAE, C. H. et al. Paradoxical reaction to midazolam in patients undergoing endoscopy under sedation: Incidence, risk factors and the effect of flumazenil. **Digestive and Liver Disease**, v. 46, n. 8, p. 710–715, 2014.

VUYK, J.; SITSEN, E.; REEKERS, M. Intravenous Anesthetics. In: MILLER, R. D.; ERIKSSON, L. I.; FLEISHER, L. A. (Eds.). . **Miller's Anesthesia**. 8. ed. Philadelphia: Elsevier, 2014. p. 841.

WHO AND UNICEF. **Baby-Friendly Hospital Initiative**. Disponível em: <<http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/bfhi-implementation-2018.pdf>>. Acesso em: 8 fev. 2019.

YILMAZ, M. et al. Predictors of preoperative anxiety in surgical inpatients. **Journal of clinical nursing**, v. 21, n. 7–8, p. 956–64, 2012.

9. ANEXOS

Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Pré-medicação com baixas doses de midazolam para ansiólise de gestantes submetidas à parto cesariana

Pesquisador: Pedro Solfa Campos Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 73249617.0.0000.5481

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.326.760

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo que tem como meta "demonstrar que baixas doses de midazolam são eficazes para promover ansiólise em gestantes no período pré-operatório imediato, sem promover repercussões para o feto ou à lembrança da mãe em relação ao momento do parto". Assim, o pesquisador explica que será um estudo randomizado, duplo-cego em que um grupo, o experimental, receberá baixas doses de midazolam e o outro grupo (controle) receberá solução salina.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar a eficácia de baixas doses de midazolam no período pré-anestésico imediato como ansiolítico em gestantes que serão submetidas à cirurgia cesariana. **OBJETIVO SECUNDÁRIO:** Avaliar se o uso desta dose de midazolam interfere no nível de consciência da gestante, na recordação do momento do nascimento ou na vitalidade do neonato.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Assim como a maioria dos fármacos, o midazolam atravessa a barreira placentária e atinge a circulação fetal. A concentração plasmática no feto dependerá da dose administrada na mãe, da

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136
Bairro: Parque das Universidades **CEP:** 13.086-900
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.326.760

concentração plasmática materna e da velocidade de transferência placentária. No entanto, o midazolam não é contra indicado para parturientes e é utilizado para ansiólise destas pacientes há mais de duas décadas (CAMANN; COHEN; OSTHEIMER, 1986). Um estudo de 1989 mostrou a aplicação do midazolam (0,3 mg/kg) para indução da anestesia geral em gestantes que seriam submetidas ao parto cesariana e o comparava ao uso do tiopental (4 mg/kg). Este estudo sugeriu a segurança do midazolam como alternativa ao tiopental nessas pacientes e ainda demonstrou que a transferência placentária do midazolam ocorre de maneira mais lenta quando comparada ao tiopental (BACH et al., 1989; RAVLO et al., 1989). Apesar da necessidade de doses anestésicas elevadas para a anestesia geral, a amamentação não precisa ser retardada de maneira significativa. A Academy of Breastfeeding Medicine recomenda que, tão logo a puérpera se apresente alerta o suficiente para segurar o neonato e não excessivamente sedada, a mesma já deverá amamentar (MONTGOMERY; HALE, 2012). Em outro estudo, duplo-cego, randomizado e placebo controlado, foram utilizados fentanil (1 g/kg) e midazolam (0,02 mg/kg) para analgesia e ansiólise de gestantes saudáveis que seriam submetidas ao parto cesariana. Estes fármacos foram aplicados no momento em que era realizada a assepsia da pele para a anestesia espinal e, após o nascimento, foram avaliados a escala de Apgar, a oximetria de pulso por três horas e escores neurocomportamentais dos neonatos. Não havendo diferenças dessas variáveis entre os grupos controle e experimental, concluiu-se que o uso desses fármacos nas doses descritas não está associado a efeitos adversos neonatais (FRÖLICH et al., 2006). O uso do midazolam também se mostrou eficaz em reduzir o nível de ansiedade em gestantes quando utilizado trinta minutos antes do parto. Tanto doses de 0,025 mg/kg para gestantes sem comorbidades (SENEL; MERGAN, 2014) quanto doses de 0,035 mg/kg para gestantes com pré-eclâmpsia (MOKHTAR; ELSAKKA; ALI, 2016) promoveram melhor satisfação das pacientes em relação ao parto e não ocasionaram repercussões ao neonato. **BENEFÍCIOS:**

Os benefícios para as participantes do estudo que receberem o midazolam serão a redução do desconforto causado pelo estado ansioso, assim como a atenuação de sua resposta neuroendócrina deletéria. Exceto se houver algum efeito placebo, as pacientes do grupo controle terão benefícios nulos ou mínimos. No entanto, este estudo poderá fornecer resultados que retornem benefícios à mais membros da população estudada caso incentive outros profissionais a utilizar o midazolam para ansiólise de gestantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa apresenta-se de forma clara, com todos os tópicos necessários desenvolvidos a contento.

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136	CEP: 13.086-900
Bairro: Parque das Universidades	Município: CAMPINAS
UF: SP	E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br
Telefone: (19)3343-6777	Fax: (19)3343-6777



Continuação do Parecer: 2.326.760

A metodologia está clara quanto aos seus procedimentos, bem como quanto à droga a ser administrada. Os critérios de inclusão e exclusão, bem como riscos e benefícios apresentam-se desenvolvidos a contento e atendeu às pendências de solicitação de explicitação destes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Dessa forma e considerando a Resolução CNS Nº466/12, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para a presente notificação: APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS nº. 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado.

Conforme a Resolução CNS nº. 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_916653.pdf	20/09/2017 07:18:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	pendencia_projeto.docx	20/09/2017 07:18:06	Pedro Solfa Campos Oliveira	Aceito
Outros	pendencia_carta_resposta.docx	20/09/2017	Pedro Solfa Campos	Aceito

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136
 Bairro: Parque das Universidades CEP: 13.086-900
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-8777 Fax: (19)3343-8777 E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 2.326.760

Outros	pendencia_carta_resposta.docx	07:17:34	Oliveira	Aceito
Outros	declaracoes.pdf	06/06/2017 17:26:45	Pedro Solfa Campos Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	06/06/2017 17:25:36	Pedro Solfa Campos Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	06/06/2017 17:25:23	Pedro Solfa Campos Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	pedro_solfa_folha_rosto.pdf	06/06/2017 16:38:03	Pedro Solfa Campos Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 11 de Outubro de 2017

Assinado por:

Silvana Mariana Srebernich
(Coordenador)

Endereço: Rodovia Dom Pedro I, Km 136
 Bairro: Parque das Universidades CEP: 13.086-900
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3343-6777 Fax: (19)3343-6777 E-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: PRÉ-MEDICAÇÃO COM BAIXAS DOSES DE MIDAZOLAM PARA ANSIÓLISE DE GESTANTES SUBMETIDAS À PARTO CESARIANA

Mestrando: Pedro Solfa Campos Oliveira

Orientador: Profº Drº José Alexandre Mendonça

Número do CAAE: 73249617.0.0000.5481

Você está sendo convidada a participar como voluntária de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

Esse estudo tem como objetivo analisar se doses baixas de uma medicação utilizada para sedação, o midazolam, é eficaz em reduzir a ansiedade de gestantes que serão submetidas ao parto cesariana. Além disso, visa avaliar nas mesmas gestantes, se elas se recordarão do momento em que o obstetra mostra seu filho logo após o nascimento e a vitalidade desses recém-nascidos.

Esse estudo é de importante execução pois, se demonstrada a eficácia dessa medicação em baixas doses para diminuir a ansiedade de gestantes, mais pacientes receberão essa medicação por seus médicos anesthesiologistas e terão mais tranquilidade neste momento especial de suas vidas.

Procedimentos:

Participando do estudo você será incluída aleatoriamente em uma das seguintes situações: 1) você receberá uma dose de midazolam um pouco antes de ser anestesiada para o parto. 2) você receberá uma dose de soro fisiológico (placebo) também antes de ser anestesiada.

Seja qual for a situação a qual você se inclua, um pouco antes de começar a cirurgia será verificado seu grau de consciência e lhe será mostrado um quadro com números para você identificar seu nível de ansiedade. Após o nascimento será registrada uma nota referente ao nível de vitalidade e bem-estar de seu filho e, já na sala de recuperação da anestesia, lhe perguntarão se você consegue recordar o primeiro momento em que viu seu filho. Os dados obtidos serão mantidos em sigilo, assim como sua identidade, e serão utilizados apenas para fins de pesquisa.

Desconfortos e riscos:

Apesar do midazolam poder atravessar a placenta, estudos que utilizaram doses maiores desta medicação mostraram sua segurança para o feto e para a mãe. Você poderá se sentir um pouco sonolenta, embora a dose que será utilizada não costuma levar ao sono.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Benefícios:

Caso você seja esteja no grupo de pessoas que receberão o midazolam, é provável que esta medicação te deixe mais tranquila durante o momento da anestesia e do nascimento. Ainda, este estudo pode ajudar outras gestantes à receberem o mesmo tratamento.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado e a participação de tal estudo não será divulgada em seu prontuário médico.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador Pedro Solfa Campos Oliveira pelo telefone (19) 99634-0885 ou, pessoalmente, no departamento de anestesiologia do hospital da PUC-Campinas localizado na Av. John Boyd Dunlop, s/nº - Jardim Ipaussurama; Campinas – SP; CEP:13060-904.

Em caso de dúvidas sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da PUC-Campinas pelo telefone (19) 3343-6777, de segunda a sexta-feira das 08h00 às 17h00 ou pelo e-mail comitedeetica@puc-campinas.edu.br. O CEP fica localizado na Rod. Dom Pedro I, km 136 - Parque das Universidades; Campinas-SP; CEP: 13086-900.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome da participante: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Responsabilidade do pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Nome do pesquisador: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Anexo C – Classificação do Estado Físico da ASA

ASA Physical Status Classification System

ASA PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM

Last approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014

Current definitions (NO CHANGE) and Examples (NEW)

ASA PS Classification	Definition	Examples, including, but not limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity (30 < BMI < 40), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity (BMI ≥40), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (< 3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	

*The addition of "E" denotes Emergency surgery: (An emergency is defined as existing when delay in treatment of the patient would lead to a significant increase in the threat to life or body part)

These definitions appear in each annual edition of the ASA Relative Value Guide®. There is no additional information that will help you further define these categories.