

FLÁVIA AUGUSTA DE ORANGE LINS DA FONSECA E SILVA

**ANESTESIA COMBINADA PARA PARTO VAGINAL
E TEMPERATURA MATERNA INTRAPARTO:
“ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. RENATO PASSINI JUNIOR
CO-ORIENTADOR: Prof^ª. Dr^ª. MELANIA AMORIM**

**Unicamp
2010**

FLÁVIA AUGUSTA DE ORANGE LINS DA FONSECA E SILVA

**ANESTESIA COMBINADA PARA PARTO VAGINAL
E TEMPERATURA MATERNA INTRAPARTO:
“ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas

**ORIENTADOR: Prof. Dr. RENATO PASSINI JUNIOR
CO-ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. MELANIA AMORIM**

**Unicamp
2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Si38a Silva, Flávia Augusta de Orange Lins da Fonseca e
Anestesia combinada para parto vaginal e temperatura materna intraparto: ensaio clínico randomizado / Flávia Orange. Campinas, SP: [s.n.], 2010.
Orientadores: Renato Passini Junior; Melania Amorim
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.
1. Anestesia epidural. 2. Febre. 3. Anestesia obstétrica.
4. Trabalho de parto. 5. Dor de parto. I. Passini Junior, Renato. II. Amorim, Melania. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês: Combined spinal and epidural anesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial

Keywords: Anesthesia, Epidural
Fever
Obstetrical analgesia
Labor
Labor pain

Titulação: Doutor em Tocoginecologia

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Renato Passini Junior
Profª. Drª. Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez
Profª. Drª. Rosa Inês Costa Pereira
Prof. Dr. Ricardo Porto Tedesco
Profª. Drª Leila Katz

Data da defesa: 30-08-2010

Gj
R1524

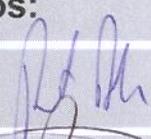
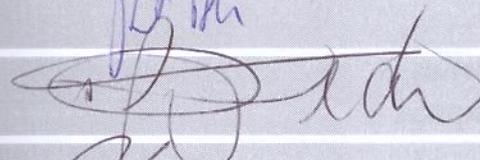
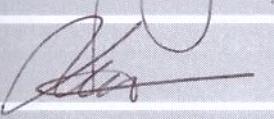
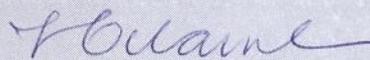
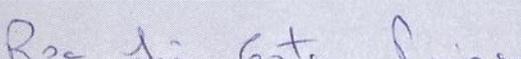
BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: FLÁVIA ORANGE

Orientador: Prof. Dr. RENATO PASSINI JUNIOR

Co-Orientador: Prof^a. Dr^a. MELANIA AMORIM

Membros:

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 

201032109

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 30/08/2010

Dedico esta tese...

*A minha família, em especial a meu pai, que
sempre me incentivou a procurar cada vez
mais o conhecimento.*

*"A nossa recompensa está no esforço, não no resultado.
Um esforço total é uma vitória completa" (Gandhi)*

Agradecimentos

Esta tese representa a concretização de um esforço, contando com a cooperação efetiva de amigos e familiares, aos quais sou imensamente grata e reconhecida.

A todas as gestantes que participaram do estudo e compartilharam conosco um momento tão sublime de suas vidas, o nascimento de seus filhos.

A Amanda e Tainara, alunas do PIBIC que participaram ativamente da coleta de dados.

Ao Professor Doutor Renato Passini Junior, pela orientação e pelo acompanhamento do trabalho.

À Professora Doutora Melânia Amorim, co-orientadora do trabalho, pela leitura atenta e recomendações valiosas e, sobretudo por acreditar em mim.

A Adriana Melo, companheira de doutorado, pela ajuda nos momentos difíceis, amizade e energia transmitida.

Finalmente, gostaria de expressar a minha gratidão aos familiares mais próximos, pelo apoio incondicional em todos os momentos. De modo especial, a Paulo, meu companheiro de vida, que assumiu, com dedicação extrema, muitas das minhas responsabilidades familiares, propiciando a minha dedicação à tese. Para tanto, foram indispensáveis sua compreensão e seu imenso carinho.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xiii
Resumo	xv
Summary	xvii
1. Introdução	19
2. Objetivos	27
2.1. Objetivo Geral.....	27
2.2. Objetivos Específicos	27
3. Sujeitos e Método	29
3.1. Desenho do estudo	29
3.2. Local e população do estudo	29
3.3. Tamanho amostral	30
3.4. Seleção e randomização das participantes	30
3.5. Critérios de Inclusão e Exclusão	32
3.5.1. Critérios de Inclusão	32
3.5.2. Critérios de Exclusão	33
3.6. Fluxograma de captação e acompanhamento das participantes	33
3.7. Termos, Variáveis e Conceitos	34
3.7.1. Variável independente	34
3.7.2. Variáveis dependentes.....	35
3.7.3. Variáveis de controle.....	37
3.7.4. Termos	38
3.8. Procedimentos e técnicas	39
3.9. Acompanhamento dos sujeitos	41
3.10. Critérios para descontinuação do estudo	43
3.10.1. Critérios para descontinuação do uso individual (exclusão da paciente do estudo):	43
3.10.2. Critérios para descontinuação do estudo (término do recrutamento de pacientes).....	43
3.11. Coleta dos dados	44
3.12. Processamento e análise dos dados	44
3.12.1. Processamento dos dados.....	44

3.12.2. Caracterização amostral e análise dos dados	45
3.12.3. Aspectos éticos	47
4. Publicações	51
4.1. Analgesia de parto e febre materna: “Revisão Baseada em Evidências”	52
4.2. Combined spinal and epidural anesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial.	69
5. Discussão	97
6. Conclusões.....	109
7. Referências Bibliográficas.....	111
8. Anexos	119
8.1. Anexo 1 – Lista de checagem	119
8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	120
8.3. Anexo 3 – Formulário	123
8.4. Anexo 4 – Tabela de números randômicos.....	125
8.5. Anexo 5 – Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do IMIP e autorização para realização da pesquisa no IMIP	126
8.6. Anexo 6 - Aviso de recebimento de Artigo Intitulado “Analgesia de parto e febre materna: Revisão Baseada em evidência”, enviado para a Revista Femina	128
8.7. Anexo 7 - Aviso de recebimento de Artigo intitulado “combined spinal and epidural anesthesia and maternal intrapartum temperatue during vaginal delivery: a randomized clinical trial”, enviado para a Revista Anesthesiology	129

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

- AC** – Anestesia Combinada (Raquianestesia e anestesia peridural)
- CAISM** – Centro de Atenção Integral á Saúde da Mulher
- CAM** – Centro de Atenção a Mulher
- CSE** – *Combined Spinal Epidural Thechnique*
- DP** – Desvio Padrão
- °C** – Grau(s) Celsius
- IMIP** – Instituto Materno Infantil Prof Fernando Figueira
- mcg** – microgramas
- mg** – miligramas
- mL** – mililitros
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- PBIC** – Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
- TSA** – Titulo Superior em Anestesiologia
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas
- WHO** – *World Health Oraganization*

Resumo

Introdução: o uso de analgesia peridural durante o parto está associado ao aumento da temperatura corporal materna e risco de febre, sem sinais de infecção. No entanto, a associação desses achados com a técnica combinada (raquidiana e peridural – AC) permanece desconhecida. O objetivo deste estudo foi determinar a associação entre analgesia combinada e temperatura materna intraparto. **Métodos:** foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto, incluindo 70 parturientes das quais 35 receberam AC e 35 receberam apenas métodos não-farmacológicos para alívio da dor do parto. Calculou-se o risco de aumento da temperatura materna intraparto e febre materna, além de outros desfechos maternos e perinatais, de acordo com a realização ou não de AC. Os dados foram analisados utilizando-se o X^2 ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e, para as variáveis numéricas o teste t de student ou Mann Whitney, de acordo com a distribuição de Gauss. Considerou-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** a temperatura materna foi significativamente maior no grupo que recebeu analgesia combinada sendo que cinco (14,%) desenvolveram febre intraparto. Nenhuma sãs parturientes que

receberam métodos não farmacológicos para alívio da dor apresentou febre intraparto ($p=0,027$). Dentre as parturientes que apresentaram febre, nenhuma recebeu antibioticoterapia ou foi submetida a investigação para infecção materna, evoluindo sem intercorrências. Não foram verificados casos de corioamnionite ou outras formas de infecção materna ou neonatal. **Conclusão:** o uso de analgesia combinada está associado a aumento significativo da temperatura materna intraparto e da incidência de febre materna, mas isto não parece produzir efeitos maternos e neonatais desfavoráveis.

Palavras chaves: Analgesia peridural, Anestesia combinada, Febre, Analgesia obstétrica, Trabalho de parto, Dor do parto.

Summary

Background: the use of epidural anesthesia during labor is associated with an increased maternal body temperature and risk of fever, albeit with no signs of infection. Nevertheless, the association between maternal fever and combined spinal and epidural (CSE) anesthesia remains unknown. The objective of the present study was to determine the association between combined analgesia and maternal intrapartum temperature. **Methods:** A randomized, open clinical trial was performed with 70 pregnant women, 35 of whom received CSE, while the remaining 35 received only nonpharmacological methods of pain relief during labor. The risks of an increase in maternal intrapartum temperature and fever were calculated together with other maternal and perinatal outcomes according to whether CSE was given or not. The data were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables, and Student's t-test or the Mann-Whitney test for numerical variables, in accordance with the Gauss distribution. Significance level was defined as 5%. **Results:** Maternal temperature was significantly higher in the group receiving combined anesthesia. Of the 35 women in this group, five (14%) developed intrapartum

fever, while no cases of fever were detected in the group receiving only nonpharmacological methods of pain relief ($p=0.027$). Nevertheless, none of the women who developed fever received antibiotics or was submitted to further investigation for maternal infection and all progressed without complication. No cases of chorioamnionitis or any form of maternal or neonatal infection were detected. **Conclusions:** The use of CSE is associated with a significant increase in maternal intrapartum temperature and in the incidence of maternal fever; however, the increase in maternal temperature does not appear to result in any deleterious effects on the mother or child.

Key words: epidural analgesia; combined anesthesia; fever; obstetrical analgesia; labor; labor pain.

1. Introdução

O nascimento constitui um momento de grande alegria para aqueles que participam do parto, porém esta experiência pode ser bastante dolorosa para a gestante, expressando a interação complexa entre múltiplos fatores psicossociais e culturais, afetando a interpretação individual dos estímulos nociceptivos da parturição¹.

Alguns adeptos do parto natural acreditam que a dor do trabalho de parto e suas respostas endócrinas e metabólicas são importantes para a adaptação do feto à vida extra-uterina². Entretanto, apesar de este processo ser importante para a adequada integração mãe e filho, não só a dor do parto pode representar um processo desagradável para a mãe, como também desencadeia uma série de respostas fisiológicas que podem ser danosas ao binômio materno-fetal³. Com a humanização da assistência ao parto, cada vez mais se faz necessária a adoção de condutas que, além de promover parto e nascimento saudáveis, ofereçam também bem estar à parturiente⁴.

Neste sentido, diversas abordagens têm sido preconizadas para o alívio da dor do parto, tanto farmacológicas como não-farmacológicas, sendo essas últimas privilegiadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS)^{1,4}.

De uma forma geral, os métodos não farmacológicos são bastante populares, uma vez que enfatizam a abordagem holística do indivíduo, privilegiando a interação entre corpo, mente espírito e o ambiente. Entre as técnicas não farmacológicas, podemos citar o suporte contínuo durante o parto (ministrado por *doulas*), livre movimentação, uso de bolas, banho, massagens, musicoterapia, hipnose e acupuntura, que têm sido utilizadas como métodos para alívio da dor, com resultados variados. Embora a eficácia de algumas opções não tenha ainda sido comprovada, existem evidências confiáveis da segurança e efetividade de várias técnicas, que podem ser utilizadas durante o trabalho de parto, aumentando o conforto da parturiente e auxiliando outras técnicas de analgesia⁵.

Entretanto, como a percepção individual do processo doloroso depende da intensidade da dor, bem como de uma série de fatores psicológicos, culturais, educacionais e religiosos, além de experiências prévias e expectativas da mulher, os métodos não farmacológicos podem ser ineficazes para controle da dor do parto e, portanto, o uso de métodos farmacológicos pode ser necessário⁶.

Desde a primeira analgesia de parto realizada em 1847, utilizando o clorofórmio como agente, diversas drogas e técnicas para controle da dor do parto têm sido preconizadas, dentre elas, a analgesia sistêmica com meperidina, analgesia inalatória com óxido nitroso ou sevoflurano e os bloqueios regionais³.

Hoje em dia, os bloqueios regionais estão entre os métodos farmacológicos mais utilizados e compreendem os bloqueios regionais alternativos (bloqueio paracervical e do pudendo), anestesia peridural e anestesia combinada (raquianestesia e peridural)⁷. O bloqueio paracervical é eficaz no primeiro estágio do trabalho de parto, porém foi praticamente abandonado, devido à associação com elevadas concentrações séricas do anestésico local no feto, além do aumento da incidência de bradicardia fetal³. O bloqueio do nervo pudendo, apesar de seguro, apresenta o inconveniente de ser efetivo apenas no segundo estágio do trabalho de parto⁸.

Em meados da década de trinta, a anestesia peridural começou a ser utilizada para analgesia de parto⁹. Posteriormente, com a utilização de protocolos bem definidos, usando cateteres e baixas doses de anestésicos, veio a ganhar popularidade por permitir a titulação da dose do anestésico local e do opióide, facilitando a livre deambulação da mãe durante o parto. No entanto, os seus efeitos sobre o trabalho de parto e o conceito têm sido motivo de muitas discussões, tendo alguns autores sugerido que a peridural promoveria uma diminuição dos esforços expulsivos, dificultando a correta rotação da cabeça fetal e acarretando aumento da incidência de parto vaginal instrumental^{9,10}.

Mais recentemente, a peridural vem sendo substituída pela técnica combinada, que consiste na associação entre anestesia raquidiana e a peridural contínua, promovendo dilatação mais rápida do colo uterino e maior mobilidade materna. Revisões sistemáticas sobre essas técnicas sugerem que a anestesia peridural e a anestesia combinada estão associadas a aumento do risco de

parto instrumental, maior duração do segundo estágio do trabalho de parto e maior necessidade de ocitócina, porém a taxa de cesariana e os escores de Apgar permanecem inalterados^{11,12}. No entanto, nos ensaios clínicos incluídos nestas revisões sistemáticas não houve uma padronização da dose e da concentração do anestésico local, sendo observadas, muitas vezes, concentrações mais altas de anestésico local, o que poderia explicar alguns resultados desfavoráveis.

Mais recentemente, a analgesia peridural vem sendo associada com aumento da temperatura materna intraparto. De maneira geral, espera-se que o bloqueio peridural esteja acompanhado de uma diminuição da temperatura central, causada pela redistribuição do calor do centro para a periferia, além de aumentar a perda de calor do indivíduo para o ambiente¹³. Ao contrário disto, verificou-se em muitos estudos que as parturientes em trabalho de parto submetidas à analgesia peridural apresentam aumento da temperatura central¹⁴⁻¹⁶.

O primeiro relato de elevação da temperatura materna depois de anestesia peridural para analgesia de parto data de 1989, quando um estudo comparando peridural com meperidina demonstrou significativo aumento da temperatura média depois de seis horas de parto no grupo recebendo peridural¹⁷. Os mesmos resultados foram descritos em trabalhos semelhantes sobre analgesia de parto^{14,18,19}, porém sugeriu-se que a anestesia peridural aumentava a incidência de febre materna apenas quando associada com fatores de riscos como nuliparidade, trabalho de parto prolongado, e longa duração de ruptura das membranas ovulares²⁰.

Todavia, nós acreditamos que estes estudos supracitados devem ser avaliados com cautela uma vez que, devido às limitações metodológicas inerentes ao desenho de estudo, não representam evidências científicas de qualidade. Tratam-se, em sua maioria, de estudos observacionais (evidências nível II)²¹ ou de ensaios clínicos realizados com outra finalidade que não a de descrever febre materna, caracterizando-se, portanto, um efeito indireto, o que diminui a força da associação²².

Deve-se destacar, outrossim, que diversos ensaios clínicos randomizados, incluindo a maior parte daqueles inseridos nas revisões sistemáticas disponíveis na Biblioteca Cochrane, não relataram o desfecho febre ou aumento da temperatura materna intraparto^{11,12}. O desfecho febre foi relatado em apenas três dos 21 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre analgesia peridural¹² e em nenhum dos 19 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre a técnica combinada¹².

Em relação à técnica combinada, alguns autores sugeriram que, pelo fato de esta técnica estar associada a mais rápida dilatação cervical, provavelmente não aumentaria a incidência de hipertermia^{19,23}. Até o presente estudo ser realizado, não conseguimos encontrar nos bancos de dados disponíveis (Lilacs/SciELO, Scopus, EMBASE, Medline e Biblioteca Cochrane) algum ensaio clínico esclarecendo a associação febre materna e anestesia combinada (AC).

A incidência de febre em pacientes submetidas à anestesia peridural varia de acordo com o estudo e encontra-se em torno de 11% a 33% dos partos,

dependendo do estudo¹³⁻¹⁵. Por outro lado, a incidência de febre em mulheres não submetidas à anestesia peridural varia entre 1% a 8% em gestantes de baixo risco^{13-15, 24}.

As causas do aumento da temperatura corpórea promovida pela analgesia peridural permanecem ainda por ser elucidadas. A maioria dos pesquisadores acredita que a causa subjacente não é infecção, mas alteração da termorregulação materna durante o parto^{13,14}. Os mecanismos propostos seriam os seguintes:

- Desequilíbrio entre a produção e eliminação de calor:
 - Aumento da produção de calor: decorrente do aumento na incidência de calafrios maternos durante o parto e do aumento do metabolismo materno.
 - Diminuição da eliminação de calor: por diminuição do limiar para sudorese e diminuição da hiperventilação durante o parto.
- Perturbação da termorregulação central, promovendo alteração dos aferentes centrais, o que levaria a uma sensação equivocada de frio e, com isto, diminuição da perda de calor para tentar manter a temperatura corpórea mais elevada. Além disso, ocorreria um aumento da temperatura central nos centros hipotalâmicos, por um mecanismo ainda não elucidado.

O principal determinante da temperatura fetal é a temperatura materna. Sabe-se que o calor decorrente do metabolismo fetal é liberado principalmente através da placenta e apenas 20% deste calor é liberado por convecção através do líquido amniótico. Para que esta perda de calor através da placenta seja realizada é necessário que exista um gradiente de temperatura entre mãe e

feto; por isso, o aumento da temperatura materna se acompanha de diminuição da perda de calor do feto para a mãe através da placenta, aumentando a temperatura fetal²⁵.

Em um estudo clássico realizado em babuínos, a hipertermia na ausência de infecção esteve associada ao desenvolvimento de hipoxia fetal, hipotensão e acidose metabólica²⁵. Mais recentemente, um estudo concluiu que a febre materna intraparto associada com acidose neonatal aumenta o risco de encefalopatia neonatal²⁶. Todavia, tratou-se de um estudo de coorte retrospectivo em que a infecção não foi pesquisada, e cujo desenho de estudo não foi realizado com a finalidade de pesquisar a frequência de febre, caracterizando-se, portanto, um efeito indireto, o que diminui a força da associação²².

Em outra direção, alguns estudos têm sugerido que o aumento da temperatura materna durante o parto se acompanha de efeitos benéficos para o feto, pois aumenta o fluxo sanguíneo materno-fetal, diminui as resistências vasculares uterinas e, conseqüentemente, sobe a tensão de oxigênio fetal²⁶.

Corroborando este resultado, estudo prospectivo recente não encontrou diferença significativa em relação aos escores de Apgar e ao pH da artéria umbilical nos neonatos de mães que apresentaram ou não febre de origem “peridural”²⁷.

Por último, o diagnóstico de corioamnionite é muitas vezes difícil de fazer com segurança em mulheres recebendo analgesia peridural. Parâmetros laboratoriais para diagnóstico de infecção como hemograma e proteína C-reativa são frequentemente incertos durante o parto e métodos definitivos como

resultados de cultura não estão disponíveis em tempo hábil para uma decisão clínica²⁵. Portanto, na presença de febre materna e taquicardia fetal, o obstetra em geral tende para o diagnóstico de infecção e o tratamento com antibióticos é imediatamente iniciado^{25,28}.

Em resumo, existem evidências claras da associação entre anestesia peridural e febre materna, porém a associação entre febre e anestesia combinada ainda não está estabelecida. A maioria das evidências científicas sugere que o aumento da temperatura materna durante anestesia peridural para o parto não está associada com aumento da morbidade materna e neonatal. Acreditamos, todavia, como o fazem outros autores¹⁸, que o maior conhecimento da associação entre anestesia peridural e febre materna poderia evitar a adoção de medidas desnecessárias. No entanto, como não são disponíveis métodos sensíveis intraparto para descartar uma infecção, o efeito da febre materna sobre o feto permanece ainda desconhecido e a presença de febre intraparto em parturientes recebendo analgesia permanece como um desafio clínico.

Desta forma, levando em consideração que o efeito da técnica combinada para analgesia de parto sobre a temperatura materna ainda não foi adequadamente estudado, o presente estudo foi realizado com o objetivo de determinar a associação entre anestesia combinada para parto normal e temperatura materna intraparto.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Determinar a associação entre analgesia combinada e temperatura materna intraparto.

2.2. Objetivos Específicos

Em mulheres submetidas à analgesia combinada ou recebendo apenas métodos não-farmacológicos para alívio da dor:

- Determinar a associação entre analgesia combinada e temperatura materna intraparto.
- Comparar a frequência de febre materna intraparto.
- Determinar a associação entre febre materna produzida pela analgesia e infecção materna e/ou neonatal.
- Comparar a duração do primeiro estágio e do segundo estágio do parto.

- Comparar uso de ocitocina, frequência de parto instrumental e cesárea (de acordo com as principais indicações).
- Comparar os desfechos perinatais: frequência cardíaca fetal não tranquilizadora, escores de Apgar, hipoxia neonatal.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado aberto comparando os desfechos maternos e perinatais em parturientes submetidas à analgesia de parto combinada ou recebendo métodos não-farmacológicos para alívio da dor.

3.2. Local e população do estudo

O estudo foi realizado no Centro Obstétrico do Centro de Atenção à Mulher (CAM) do Instituto Materno-Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP), instituição filantrópica voltada para a saúde da mulher e da criança.

Na Maternidade do CAM-IMIP são assistidos cerca de 5.000 partos/ano, dos quais aproximadamente 70% ocorrem por via transpelviana. O setor de pré-parto conta com 13 leitos. O Centro Obstétrico é assistido por um anestesiológista e um residente de Anestesiologia em regime de plantão, que

realizam cerca de 360 procedimentos por mês, incluindo anestesia para cesarianas, curetagens e analgesia de parto.

Participaram do estudo parturientes atendidas no CAM-IMIP no período de julho de 2008 a dezembro de 2009. Essa população incluiu gestantes de baixo risco, que procuraram o serviço por demanda espontânea ou referenciada de outros hospitais da cidade.

3.3. Tamanho amostral

O cálculo foi realizado no programa *Statcalc* do Epi-Info 3.5.1), baseando-se em dados de literatura, considerando os seguintes parâmetros: incidência esperada de febre no grupo submetido à analgesia peridural (não existem dados na literatura que avaliem a associação entre anestesia combinada e febre materna) de 30%²⁹; incidência esperada de febre no grupo não submetido aos métodos farmacológicos de 1,6%³⁰, erro alfa de 5% e poder de 80%. Foi encontrado um tamanho amostral de 62 pacientes, sendo 31 em cada grupo. Prevendo-se eventuais perdas em torno de 10%, este grupo foi aumentado para 70 (35 em cada grupo).

3.4. Seleção e randomização das participantes

As pacientes foram recrutadas durante os plantões de Obstetrícia, frequentados regularmente pelos pesquisadores (pesquisador principal e alunas do PIBIC) em um plantão por semana, alternando-se os dias da semana, durante o

período do estudo. Após avaliação de cada parturiente pelo médico-obstetra e depois de preenchidos os critérios de inclusão e exclusão, conforme lista de checagem previamente preparada (APÊNDICE 1), a paciente foi informada pelos pesquisadores sobre os procedimentos que iriam ser realizados e as possíveis consequências de sua participação na pesquisa.

Somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 2), os pesquisadores realizavam a alocação da paciente em um dos dois grupos, procedendo à abertura de envelope lacrado contendo o grupo selecionado para aquela participante. Esses envelopes foram previamente preparados por uma pessoa alheia à pesquisa.

Portanto, os pesquisadores não tiveram conhecimento prévio do grupo selecionado para a participante no momento da solicitação do consentimento, nem tampouco do grupo da gestante seguinte, de forma a garantir a ocultação da alocação.

Preencheu-se um fluxograma com o perfil do ensaio clínico³¹, incluindo o número total de pacientes em trabalho de parto no período, o número de pacientes elegíveis, o número total de gestantes às quais foi oferecida participação no estudo, o número de recusas e o seu motivo, o número de pacientes que aceitaram participar e o número alocado para receber ou não métodos farmacológicos.

Todos os prontuários das pacientes envolvidas no estudo foram identificados através de etiquetas autocolantes contendo o nome da pesquisa, o número do

registro, o nome da paciente e o seu número de identificação no estudo, correspondendo ao número do envelope que lhe foi destinado pela randomização.

A randomização para realização ou não da anestesia combinada foi realizada de acordo com uma tabela de números randômicos previamente gerados em computador, em blocos de 20, usando o programa *Random Allocation Software 1.0*, (2004) (APÊNDICE 4). Esta tabela serviu de base para a confecção dos envelopes lacrados contendo a sequência da randomização, sem o conhecimento dos pesquisadores.

3.5. Critérios de Inclusão e Exclusão

3.5.1. Critérios de Inclusão

- Gestação única;
- Idade gestacional a partir de 37 semanas;
- Feto vivo, com vitalidade satisfatória (na admissão);
- Apresentação cefálica fletida;
- Fase ativa do trabalho de parto;
- Dilatação cervical entre 3-6cm.

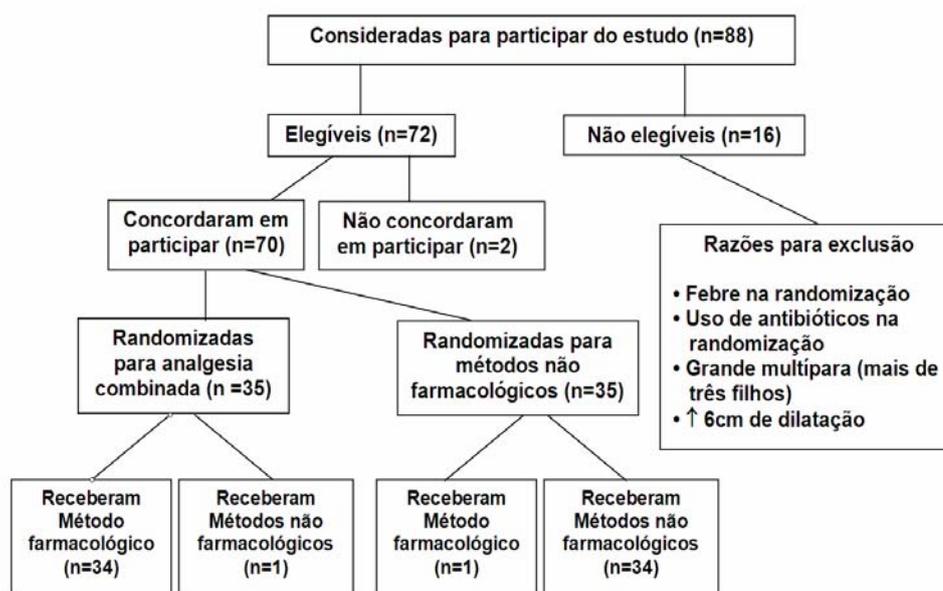
3.5.2. Critérios de Exclusão

- Febre materna antes ou no momento da randomização;
- Paridade elevada (> 3 partos vaginais);
- Uso atual de antibióticos;
- Síndromes hemorrágicas da gravidez (placenta prévia, DPPNI);
- Pré-eclâmpsia grave/eclampsia;
- Indicação imediata de cesárea;
- Contraindicações absolutas para a realização da anestesia combinada (coagulopatia, sepsis e hipovolemia);
- Gestante sem condições de decidir sobre a participação no estudo (inconsciente, confusa, coma, retardo mental).

3.6. Fluxograma de captação e acompanhamento das participantes

Foram consideradas para participar do estudo 88 parturientes, porém apenas 72 preencheram todos os critérios de inclusão e exclusão. Duas parturientes se recusaram a participar, o que resultou em 70 parturientes, que foram então randomizadas, 35 para o grupo que recebeu anestesia combinada e 35 no grupo que recebeu apenas métodos não farmacológicos para alívio da dor. Não houve perdas pós-randomização. Uma paciente randomizada para o grupo farmacológico não apresentou dores em intensidade que justificassem o uso desta técnica, mantendo-se tranquila durante todo o trabalho de parto e

referindo dores muito leves até o nascimento. Uma paciente do grupo não farmacológico referiu dor insuportável, solicitando anestesia combinada, evoluindo posteriormente sem dor até o nascimento do concepto.



(CONSORT, 2010)

3.7. Termos, Variáveis e Conceitos

3.7.1. Variável independente

Realização de analgesia de parto pela técnica combinada ou uso de métodos não-farmacológicos para alívio da dor.

3.7.2. Variáveis dependentes

- Temperatura materna intraparto – variável numérica, contínua caracterizada por temperatura em graus Celsius, medida em cavo axilar por termômetro de marca *Med Term* e modelo 0205 RPC^o C, durante o trabalho de parto;
- Febre materna intraparto – variável nominal, dicotômica (sim ou não), definida a partir da mensuração da temperatura corporal maior ou igual que 38^o Celsius, medida em cavo axilar por termômetro de marca *Med Term* e modelo 0205 RPC^o C, durante o trabalho de parto¹⁵;
- Antibioticoterapia materna – variável nominal, dicotômica (sim ou não), definida por necessidade do uso de antibióticos para a mãe durante o trabalho de parto, por suspeita de infecção materna;
- Infecção materna pós-parto – variável nominal, dicotômica (sim ou não), definida segundo os critérios do CDC (1999), sendo incisional (na própria ferida operatória, podendo ser superficial ou profunda) ou de órgãos e espaços (infecção intracavitária ou profunda, com ou sem abscessos). O diagnóstico de endometrite pós-parto baseia-se na presença de febre (a partir de 38^oC, na ausência de qualquer outra causa, em dois ou mais dias do pós-parto, excluindo-se as primeiras 24 horas, ou temperatura de 38,7^oC ou superior, durante as primeiras 24 horas pós-parto (*US Joint Commission on Maternal Welfare*). Sensibilidade uterina, lóquios purulentos ou odor fétido e leucocitose com desvio à esquerda representaram critérios adjuvantes^{32,33};
- Antibioticoterapia neonatal – variável nominal, dicotômica (sim ou não), definida por necessidade do uso de antibióticos no neonato após o nascimento;
- Sepsis neonatal – variável nominal, dicotômica (sim ou não) caracterizada pelo isolamento de patógeno reconhecido em

hemocultura não relacionado à infecção em outro local. Podendo também ser definida como a ocorrência de febre (temperatura axilar superior a 38°C), hipotermia (temperatura axilar inferior a 35°C), apnéia ou bradicardia, acompanhadas de isolamento de um contaminante de comum de pele em duas hemocultura colhidas em ocasiões separadas^{32,33};

- Duração do trabalho de parto – variável numérica contínua definida pelo tempo, em minutos, transcorrido desde a avaliação inicial da parturiente até o nascimento do concepto;
- Duração do primeiro estágio do trabalho de parto – variável numérica contínua definida pelo tempo, em minutos, transcorrido desde a avaliação da dor da gestante até a dilatação completa;
- Duração do segundo estágio do trabalho de parto – variável numérica contínua definida pelo tempo, em minutos, transcorrido desde a dilatação completa até o nascimento do concepto;
- Necessidade de cesariana – variável nominal, dicotômica (sim ou não), definida pela necessidade de cesariana para retirada do concepto;
- Necessidade de parto instrumental (fórceps) – variável categórica, dicotômica, (sim ou não), caracterizada pela utilização do parto a fórceps. De acordo com a rotina do serviço, só se justifica a utilização do instrumento se estiverem presentes condições de aplicabilidade, com os critérios do fórceps baixo^{34,35};
- Hipóxia Neonatal – variável categórica dicotômica (presente ou ausente), definida a partir da constatação de um escore de Apgar no quinto minuto abaixo de sete ou pH do cordão umbilical abaixo de 7,2mmHg³⁶;

- Escore de Apgar – escore utilizado para avaliação da vitalidade do recém-nascido logo após o nascimento. É determinado no primeiro minuto e quinto minuto, através da avaliação dos seguintes parâmetros: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor³⁶. Representa uma variável ordinal, variando entre zero e dez.

3.7.3. Variáveis de controle

- Idade – variável numérica, contínua, expressa em anos completos, de acordo com a informação da paciente;
- Paridade – variável numérica, discreta, correspondendo ao número de partos de acordo com a informação da paciente;
- Dilatação do colo uterino na randomização – variável numérica, discreta, correspondendo à dilatação do colo uterino na randomização, em uma escala de zero a dez centímetros, avaliada pelo toque vaginal;
- Temperatura materna na randomização – definida como temperatura corporal medida em cavo axilar por termômetro de marca *Med Term* e modelo 0205 RPC^o C, imediatamente após a randomização;
- Idade gestacional no parto – variável numérica, contínua caracterizada pela idade da gestação em semanas no momento do parto, mensurada tomando como referência a data da última menstruação quando conhecida e confiável, ou, caso contrário, pela ultrassonografia, idealmente de primeiro trimestre ou a mais precocemente realizada.

3.7.4. Termos

- Gestação única, tópica, a termo – gestação de feto único, intra-uterina, com idade gestacional igual ou superior a 37 semanas, contadas a partir do primeiro dia da última menstruação^{37,38};
- Fase ativa do trabalho de parto – presença de pelo menos três contrações uterinas regulares, rítmicas e com duração de pelo menos 30 segundos em intervalos de 10 minutos, de intensidade suficientemente forte para causar dilatação do colo uterino; colo uterino dilatado pelo menos 3cm e grau mínimo de apagamento do colo uterino^{37,38};
- Pré-eclâmpsia grave – definida pelos critérios do *National High Blood Pressure Education Report*, presentes em gestantes com hipertensão e proteinúria³⁹;
- Eclâmpsia – ocorrência de convulsões tônico-clônicas generalizadas em uma mulher com pré-eclâmpsia, sem outras causas neurológicas possíveis³⁹;
- Síndromes hemorrágicas – condições mórbidas que se manifestam em geral no último trimestre da gestação, cursando com sangramento, podendo estar associadas a diversas complicações. As mais frequentes são a placenta prévia e o descolamento prematuro da placenta normalmente inserida³⁹;
- Contraindicação à realização da anestesia combinada (raquianestesia associada à peridural) – presença de situação clínica que contra-indique a realização de bloqueio regional: recusa do paciente, hipovolemia, coagulopatias, infecção no local da punção, anormalidades anatômicas que impossibilitem a realização do bloqueio, bacteremia e certas doenças neurológicas⁴⁰;

- Nuliparidade – variável categórica, dicotômica, tipo sim ou não, referente à existência de partos anteriores;
- Ruptura prematura das membranas – variável categórica tipo sim ou não, caracterizada pela ruptura das membranas fetais antes de iniciado o trabalho de parto^{41,42}.

3.8. Procedimentos e técnicas

Após randomização e antes da realização ou não da anestesia combinada ou início dos métodos não-farmacológicos para alívio da dor, foram avaliados os sinais vitais (temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória) de cada parturiente. Ausculta fetal com sonar Doppler também foi realizada, registrando-se a frequência cardíaca fetal observada antes, durante e depois da contração.

Após indicação da técnica combinada, a gestante foi conduzida ao bloco cirúrgico, onde foi puncionada uma veia, caso esta ainda não estivesse com acesso venoso periférico. Depois era colocada na posição sentada, orientada para relaxar os ombros e manter o queixo junto ao tórax. Todos os procedimentos foram realizados pelo pesquisador responsável ou por médicos residentes sob sua orientação.

O local de punção do espaço subaracnóideo e peridural foi identificado: uma linha que une as cristas ilíacas póstero-superiores passando acima da apófise espinhosa da quarta vértebra lombar ou espaço L3-L4. Após técnica asséptica, foi realizada infiltração da derme e do plano músculo-ligamentar, com pequeno volume

(5mL) de lidocaína a 2% sem vasoconstrictor. A punção do espaço subaracnóideo foi realizada com agulha de Withacre calibre 27 e, então, quando se sentiu a passagem através da dura-máter, o mandril da agulha foi retirado e a saída espontânea de líquido confirmou que o espaço raquidiano foi alcançado. Instilou-se 2,5mg de bupivacaína pesada a 0,5%, associada a 5mcg de sufentanil⁴².

Posteriormente, a punção do espaço peridural foi realizada com agulha de Tuohy descartável, número 18G, por via mediana, no mesmo espaço interespinhoso utilizado para a punção subaracnóidea. Após a introdução da agulha no ligamento supraespinhoso foi conectada seringa de teste com 3mL de ar e mantendo-se pressão constante no êmbolo, a agulha foi introduzida lentamente, procurando sentir os planos, até encontrar a resistência do ligamento amarelo. Avançando a agulha um pouco mais, se pode sentir súbita perda de resistência ao se atingir o espaço peridural, com deslizamento do êmbolo para dentro da seringa (sinal de Dogliotti)⁴².

Em seguida, foi introduzido o cateter de peridural através da agulha de Tuohy, fixando-o no dorso da paciente com esparadrapo.

Trinta minutos após a punção subaracnóidea, iniciou-se a administração de 5mL de uma solução contendo bupivacaína a 0,05% (2,5mg) e sufentanil a 0,2mcg por mililitro através do cateter de peridural. Esta solução foi administrada em intervalos repetidos de 30 minutos até o nascimento do concepto, sempre antecedida de aspiração e verificação de instalação de bloqueio motor, para afastar migração do cateter para um vaso ou para dentro do espaço subaracnóideo⁴².

Todas as parturientes receberam “suporte contínuo” durante o trabalho de parto, que consistiu no apoio através de uma “doula” ou leiga treinada, pois as evidências apontam para uma redução no uso dos métodos farmacológicos e do primeiro estágio do parto nas mulheres que recém esse auxílio contínuo^{43,44}.

As gestantes foram orientadas a se manter na posição que consideravam mais confortáveis e, além disso, foram devidamente informadas que a qualquer momento podiam solicitar a realização de anestesia combinada para alívio da dor, se assim desejassem.

As pacientes também tiveram à sua disposição bolas para realização de exercícios, massagem e a musicoterapia foi estimulada^{45,46}.

3.9. Acompanhamento dos sujeitos

Após a instalação da analgesia, até o nascimento do concepto, as participantes foram avaliadas pelos pesquisadores (pesquisador principal e alunas do PIBIC), que repetiam a mensuração dos sinais vitais a cada hora, até o parto. Foram rigorosamente anotadas as variáveis de interesse, incluindo a duração do primeiro e do segundo períodos do parto, bem como os efeitos colaterais maternos durante o trabalho de parto. Ausculta fetal foi realizada a cada 30 minutos com sonar Doppler, registrando-se a frequência cardíaca fetal (FCF) detectada antes, durante e depois da contração. Além disso, estas gestantes receberam também a cada hora a avaliação obstétrica (plantonistas

do serviço) através do partograma, consistindo na verificação e no registro da dinâmica uterina, ausculta cardíaca fetal e pressão arterial materna³⁸.

A indicação de cesariana foi realizada pelo médico obstetra, de acordo com as normas do IMIP⁴⁷ e então devidamente relatada. Não houve interferência do pesquisador. Os critérios para indicação de fórceps também foram de responsabilidade exclusiva da equipe obstétrica, seguindo as normas do serviço.

Quando indicada cesariana no decorrer do trabalho de parto, as gestantes, caso estivessem no grupo de analgesia combinada, recebiam inicialmente, através do cateter de peridural uma dose de 10mL de lidocaína a 2% (200mg) associada a 0,8mg de morfina e, caso se constatasse nível anestésico inadequado para cirurgia, abaixo da quarta vértebra torácica), doses complementares de 2mL de lidocaína a 2% (40mg) foram administradas até estabelecimento de anestesia em nível adequado. O cateter de peridural foi retirado pelo pesquisador após o nascimento do concepto. As pacientes do grupo de métodos não-farmacológicos, quando necessitaram de cesariana, receberam raquianestesia realizada com agulha de Quinck nº27g no espaço L3-L4, sendo administrada bupivacaína pesada na dose de 12mg associada à morfina na dose de 0,08mg⁴⁸.

Logo depois do parto, os recém-nascidos foram avaliados pela equipe de Neonatologia e as informações foram anotadas pelos pesquisadores. Tanto os recém-nascidos como suas mães foram acompanhados até a alta hospitalar, para avaliação dos diversos desfechos de interesse.

3.10. Critérios para descontinuação do estudo

Estavam previstos os seguintes critérios:

3.10.1. Critérios para descontinuação do uso individual (exclusão da paciente do estudo):

- Recusa da paciente em prosseguir no estudo;
- Efeitos colaterais que incomodem a paciente (como por exemplo, prurido intenso);
- Reações graves inesperadas (como por exemplo: intoxicação por anestésicos locais e absorção vascular dos anestésicos locais).

Não houve descontinuação do uso individual.

3.10.2. Critérios para descontinuação do estudo (término do recrutamento de pacientes)

- Reações graves inesperadas: efeitos ligados aos medicamentos empregados ameaçando a vida das pacientes ou levando a incapacidade física ou psíquica (extremamente improvável porquanto nunca foram descritos na literatura). Não houve nenhum caso.
- Análise de ínterim nos primeiros 50 casos evidenciando taxas de febre superiores às descritas na literatura, ocasião em que seria quebrado o sigilo e o estudo interrompido se os casos de febre fossem evidenciados

no grupo recebendo analgesia. Não foi realizada porque as taxas de febre materna mantiveram-se dentro do esperado, conforme a literatura.

3.11. Coleta dos dados

Os dados foram coletados pelo próprio pesquisador e por auxiliares de pesquisa (estudantes de Programa de Iniciação Científica – PIBIC), que preencheram os formulários com os dados de identificação das participantes e as variáveis de estudo.

Foi utilizado um formulário padronizado, pré-codificado para entrada de dados no computador (APÊNDICE 3). As informações das variáveis categóricas foram pré-codificadas e as variáveis contínuas expressas em seu próprio valor numérico. Esses formulários foram devidamente armazenados em pastas de arquivo específico, sob responsabilidade do próprio pesquisador.

3.12. Processamento e análise dos dados

3.12.1. Processamento dos dados

A digitação em banco de dados específico criado no programa Epi-Info 3.5.1 foi realizada duas vezes, em épocas e por pessoas diferentes, obtendo-se ao final uma listagem para correção de eventuais erros de digitação, com supervisão do próprio pesquisador. Uma das digitações foi realizada por assistentes de pesquisa e a outra por digitador contratado para o estudo.

Em se constatando inconsistências ou ausência de dados por ocasião da revisão das listagens, foram consultados os formulários arquivados correspondentes, de acordo com o número de registro das pacientes.

Ao término da entrada de todos os formulários nos dois bancos de dados, foi realizada a revisão final, comparando-se as duas listagens e completando-se os dados ausentes pelos processos acima mencionados. O banco de dados definitivo assim criado foi, então, utilizado para análise estatística no próprio programa em que foi gerado, sendo ainda submetido a testes de consistência e limpeza das informações, gerando-se cópias de segurança.

3.12.2. Caracterização amostral e análise dos dados

As pacientes admitidas no estudo foram avaliadas de acordo com suas diversas características, levando em consideração a formação dos dois grupos, com o objetivo de testar o processo de randomização e a comparabilidade entre os grupos. Esta avaliação foi realizada conforme o modelo tabulado abaixo:

Características das pacientes submetidas ou não a métodos farmacológicos para alívio da dor durante o trabalho de parto, CAM-IMIP.

VARIÁVEIS	Métodos farmacológicos n=35	Métodos não farmacológicos n=35	<i>p</i>
Idade (anos) (Média/DP)	22,6 (2,1)	21,7(2,5)	0,10*
Idade gestacional (semanas) (Média/DP)	39,1(0,6)	39,3(0,6)	0,19*
Temperatura materna na randomização (Mediana, p25-75)	36,2(36-36,4)	36,2(35,8-36,4)	0,48**
Paridade (Mediana/% de primíparas)	0 (68,6%)	0(68,6%)	0,80**
Dilatação do colo (Mediana, p25-75)	5(5-6)	5(5-6)	0,88**

*Teste "t" de student

**Teste de Mann Whitney

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o programa Epi-Info 3.5.1. Inicialmente foi realizada análise bivariada, utilizando-se tabelas de contingência, 2x2, para testar a randomização. Nesta fase, foram comparadas as características de cada grupo, para identificar eventuais diferenças que pudessem representar vieses para os objetivos do estudo.

A seguir, realizou-se análise para testar a associação entre a variável independente (analgesia de parto: sim ou não) e as dependentes (febre e outros desfechos). Esta análise foi realizada com base na intenção de tratar, ou seja, as pacientes foram analisadas como pertencentes ao grupo original para o qual foram alocadas na randomização, independente se durante o trabalho houve mudança na conduta⁴⁹.

Foram construídas tabelas de contingência do tipo 2x2 para as variáveis categóricas: febre materna, cesariana, parto instrumental e frequência cardíaca fetal não tranqüilizadora. Utilizaram-se os testes qui-quadrado de associação com correção de Yates e o teste exato de Fisher, quando indicado (se um dos valores esperados fosse menor que cinco). Foi calculada a Razão de Risco (RR) como medida do risco relativo dos diversos desfechos de acordo com a realização de analgesia combinada, bem como o seu intervalo de confiança a 95%. À categoria de referência (uso de métodos não farmacológicos) foi atribuído o risco padrão de 1,0.

Calculou-se o NNH (número necessário para tratar e produzir um malefício) para febre materna no grupo de analgesia combinada, bem como seu intervalo de confiança a 95%.

Em relação às variáveis numéricas foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar sua normalidade (esse teste foi realizado no programa SPSS 17.0). Para as variáveis idade e idade gestacional, que apresentavam distribuição normal, utilizaram-se média e o teste “t” de Student. Ao contrário, como as demais variáveis numéricas pesquisadas não apresentaram distribuição normal, adotou-se a mediana como medida de tendência central e foi utilizado para análise estatística o teste não paramétrico de Mann-Whitney para comparação dos dois grupos. Para a análise da curva da temperatura ao longo do trabalho de parto, usou-se o modelo longitudinal⁵⁰. A natureza longitudinal da variável permitiu descrever o padrão da temperatura ao longo do tempo. Adotou-se este tipo de análise em função do delineamento da variável (longitudinal com múltiplas observações da temperatura das parturientes). Por se tratar de uma variável sem distribuição normal, a mediana foi utilizada como medida de tendência central, utilizando-se o teste de Wilcoxon. Adotou-se o nível de significância de 5%. O gráfico de temperatura em função do tempo nos dois grupos foi preparado com o programa MedCalc versão 11.3 (2010).

3.12.3. Aspectos éticos

Todas as pacientes foram devidamente informadas dos objetivos da pesquisa e somente foram incluídas no estudo caso concordassem em participar e assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 2). O projeto foi elaborado seguindo as recomendações da Resolução 196/96 do

Conselho Nacional de Saúde e da Declaração de Helsinque para pesquisa em seres humanos (2000), tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o número #1107 (Anexo 1). O protocolo também foi registrado na plataforma Clinical Trials. gov com o número # NCT00992524.

Existem vários estudos na literatura em que anestesia combinada é considerada segura e há muito vem sendo utilizada para anestesia em Obstetrícia, tendo como principais complicações hipotensão, intoxicação pelo anestésico administrado e punção inadvertida da dura-máter, com posterior desenvolvimento de cefaléia⁴⁸. Entretanto, como utilizamos anestésico local em baixas concentrações e pequeno volume de forma contínua, praticamente eliminamos o risco de hipotensão e intoxicação anestésica. Em relação à analgesia de parto pela técnica combinada, uma revisão sistemática disponível na Biblioteca Cochrane demonstra se tratar de técnica segura e efetiva, tendo como principal efeito colateral o prurido e em relação à analgesia peridural, encontra-se alívio mais rápido da dor, sem diferença em relação aos demais desfechos^{11,12}.

As pacientes foram informadas de que teriam que se submeter à punção raquidiana e peridural, semelhante ao realizado para cesariana, colocando-se um cateter que permaneceria até o nascimento do concepto. Esclareceu-se que este cateter não impedia a deambulação e outras funções orgânicas e, inclusive, poderia ser utilizado para administração de anestésico local para cesariana, não sendo necessária nova punção. Todas foram devidamente esclarecidas sobre os efeitos da analgesia, incluindo a possibilidade de aumento do risco de parto instrumental e da duração do segundo estágio do parto, bem como da possibilidade de febre

materna no grupo recebendo analgesia. Ficou claramente resguardado o direito de se recusar a participar do estudo.

Todos os procedimentos técnicos foram realizados pela pesquisadora principal, que realizou Residência Médica em Anestesiologia no IMIP, tem Título Superior em Anestesiologia (TSA) e considerável experiência em anestesia para Obstetrícia. Os pesquisadores se comprometeram a publicar o estudo, independentemente dos resultados obtidos. O artigo principal já foi submetido à revista *Anesthesiology*.

Todas as parturientes receberam “suporte contínuo” durante o parto, que consiste no apoio através de uma “doula” ou leiga treinada, pois as evidências científicas apontam para uma redução no uso dos métodos farmacológicos e do primeiro estágio do parto nas pacientes que recebem suporte contínuo⁴³. As pacientes dos dois grupos receberam massagens nas costas para alívio da dor e, além disso, tiveram à sua disposição bolas para exercícios que tanto podem aliviar a dor como ajudar na descida do concepto⁴⁵.

É de suma importância deixar claro que apesar de considerada segura pela maioria das evidências científicas, a OMS não considera que as técnicas farmacológicas devam ser utilizadas de rotina para alívio da dor do parto e os métodos não farmacológicos devem ser estimulados⁴. Não se julgou, portanto, que o estudo esbarrasse em entraves éticos, por incluir um grupo-controle sem analgesia farmacológica, uma vez que todas as parturientes estavam recebendo

algum tipo de método para alívio da dor, tendo sido informadas de que a qualquer momento, caso assim o desejassem, poderiam solicitar analgesia combinada.

Devemos destacar, igualmente, que recente guia para a prática de Anestesia Obstétrica considera que nem toda gestante requer cuidados anestésicos durante o parto ou delivramento. Portanto, a escolha da técnica analgésica deve ser individualizada e baseada nos fatores de riscos anestésicos e obstétricos, preferência da paciente, progressão do parto e disponibilidade de recursos ⁴⁰. Por isto, não se considera obrigatório a utilização de métodos farmacológicos de rotina para assistência ao parto e na própria maternidade do IMIP, a analgesia de parto não é rotina do serviço, embora possa ser realizada por solicitação da parturiente ou por indicação da equipe obstétrica.

4. Publicações

Artigo 1 – Analgesia de parto e febre materna: revisão Baseada em Evidência

Artigo de revisão encaminhado para publicação na revista “Femina”

(Anexo II)

Artigo 2 – Spinal-Epidural Analgesia for Labor and maternal fever: “A Randomized Clinical Trial”

Artigo original encaminhada para publicação na revista Anesthesiology (Fator de Impacto 5.354 (Qualis IA1) (Anexo II)

4.1. Analgesia de parto e febre materna: “Revisão Baseada em Evidências”

Labor analgesia and maternal fever: "Review based on evidence."

Orange F¹, Passini-Jr R², Amorim M³.

Autores:

1. Flávia Augusta de Orange Lins da Fonseca e Silva
Anestesiologista do IMIP e Universidade Federal de Pernambuco
Co-responsável pelo CET-IMIP
Mestre em Saúde Materno-infantil pelo IMIP
Doutoranda em Tocoginecologia da UNICAMP
RG 3374904 – SSP/PE - CPF 81861475491
Secretaria do Mestrado/IMIP – Rua dos Coelhos, 300 – Ilha do Leite – CEP 50.070-550
– Recife/PE

Telefone: (081) 413-2169 (IMIP)
(081) 99362028 (celular)
(081) 32668177 (residência)

Fax: (081) 423-7772

E-mail: orangeflavia@gmail.com

Assinatura:

2. Prof. Dr. Renato Passini Júnior
Prof. Associado do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas
RG 7660706 - SSP/SP – CPF 00223187801
Secretaria de Pós-graduação da UNICAMP – Rua Vicente Porto,136 – Campinas – CEP
13085-080 – Telefone: (19) 32897542

E-mail: passini@caism.unicamp.br

Assinatura:

3. Prof^ª. Dr^ª. Melania Maria Ramos de Amorim
RG 937512 – SSP/PB CPF 569821784-04
Rua Neusa Borborema de Souza, 300
Bairro Santo Antônio - Campina Grande-PB
CEP 58103-313

E-mail: melamorim@uol.com.br

Assinatura:

Resumo

A ocorrência de febre durante o trabalho de parto leva a suspeitar de algum quadro infeccioso, principalmente a corioamnionite. Atualmente a anestesia peridural durante o trabalho de parto vem sendo associada à febre materna na ausência de infecção, resultando frequentemente na administração de antibióticos para a mãe e neonato. Após selecionar os bancos de dados Medline/Pubmed, LILACS/SciELO e biblioteca Cochrane à procura de artigos nacionais, internacionais e das melhores evidências científicas disponíveis para pesquisa, encontramos que apesar de clara a associação entre febre e anestesia peridural, a associação entre febre e anestesia combinada ainda não esta estabelecida. A causa deste aumento da temperatura materna produzida pela peridural permanece desconhecida, mas acredita-se que ocorra uma alteração na termorregulação materna. Não existem evidências de que este aumento da temperatura produza efeitos deletérios para mãe e concepto, entretanto, a presença de febre pode levar a investigações dispensáveis de infecção e prescrição desnecessária de antibióticos. Portanto, é importante conhecer a associação entre analgesia e aumento de temperatura durante o trabalho de parto, que deve ser levada em conta para diminuir a administração desnecessária de antibióticos.

Palavras chave: Febre, Analgesia Obstétrica, Dor, Anestesia Epidural e Dor do parto.

Abstract

Fever during labor leads to suspicion of infection, principally chorioamnionitis. Epidural anesthesia during labor is currently associated with maternal fever in the absence of infection, resulting inevitably in the administration of antibiotics to the mother and newborn infant. A search was made of the Medline/Pubmed, LILACS/SciELO and Cochrane Library databases for articles published in Brazil and abroad with the objective of identifying the best scientific evidence available on this issue. It was found that, despite the clear association that exists between fever and epidural anesthesia, the association between fever and combined anesthesia has yet to be established. The mechanism of this increase in maternal temperature produced by epidural anesthesia remains to be clarified; however, an alteration is believed to occur in maternal thermoregulation. There is no evidence that this increase in temperature produces any harmful effect on the mother or infant; nevertheless, the presence of fever may lead to an unwarranted investigation for infection and unnecessary prescription of antibiotics. Therefore, it is important to be aware of the association between analgesia and elevated body temperature during labor, which should be taken into account in order to minimize the unnecessary use of antibiotics.

Key words: fever; obstetrical analgesia; pain; epidural anesthesia; pain during labor.

Introdução

Apesar de o trabalho de parto em si ser importante para a adequada integração de mãe e filho, a dor muitas vezes é bastante desagradável para a mãe, podendo desencadear respostas fisiológicas danosas ao binômio materno-fetal¹. Com a humanização da assistência ao parto, cada vez mais se faz necessária a adoção de condutas que, além de promover parto e nascimento saudáveis, ofereçam também bem-estar à parturiente².

Neste sentido, diversas abordagens têm sido preconizadas para o alívio da dor do parto, tanto farmacológicas como não-farmacológicas, sendo essas últimas privilegiadas pela Organização Mundial de Saúde. De uma forma geral, os métodos não farmacológicos são bastante populares, uma vez que enfatizam a abordagem holística do indivíduo, privilegiando a interação entre corpo, mente, espírito e o ambiente. Entretanto, como a percepção individual do processo doloroso depende da intensidade da dor, bem como de uma série de fatores psicossociais, os métodos não farmacológicos podem ser ineficazes para controle da dor do parto e, portanto, o uso de métodos farmacológicos muitas vezes é necessário³.

Até recentemente a analgesia peridural era, sem dúvida, a técnica mais difundida, porque além de se mostrar segura para mãe e concepto, permitia a titulação da dose do anestésico local e opióide, facilitando a livre deambulação da mãe durante o parto¹. No entanto, os seus efeitos sobre o trabalho de parto e o concepto têm sido motivo de muitas discussões, com alguns autores sugerindo que a peridural promoveria uma diminuição dos esforços expulsivos, dificultando a correta rotação da cabeça fetal e aumentando a incidência de

parto instrumental. Entretanto, não há aumento do risco de cesariana, nem de efeitos perinatais adversos^{4,5}.

Nos últimos anos, a peridural vem sendo substituída pela anestesia combinada (AC), que consiste na associação entre anestesia raquidiana e a peridural contínua, promovendo dilatação mais rápida do colo uterino e maior mobilidade materna⁵. Na mais recente revisão sistemática disponível na Biblioteca Cochrane, demonstrou-se que esta técnica está associada com um tempo menor entre a primeira administração até a anestesia materna efetiva e nenhuma diferença em relação à mobilidade materna, tipo de parto e incidência de parto instrumental. Logo, não é possível determinar se existe superioridade de uma destas técnicas^{4,5}.

Mais recentemente, tem sido descrito que a analgesia peridural se associa com aumento da temperatura materna intraparto, o que pode resultar em diagnóstico equivocado de infecção materna, mais especificamente da corioamnionite^{6,7}.

Desta forma, com objetivo de determinar a associação de analgesia de parto com febre materna, realizou-se uma revisão baseada nas evidências científicas disponíveis na literatura.

Método de coleta das evidências

Selecionaram-se os bancos de dados Medline/Pubmed, LILACS/SciELO e biblioteca Cochrane à procura de artigos nacionais, internacionais e das melhores evidências científicas disponíveis para pesquisa. Utilizaram-se os seguintes descritores, nas línguas portuguesa e inglesa: “Epidural analgesia,

Combined Anesthetics, Fever, Obstetrical Analgesia, Obstetric Labor, Labor Pain”. Dentre as publicações, foram selecionados somente as de língua portuguesa, francesa, inglesa e espanhola, selecionando-se os artigos originais, ensaios clínicos ou estudos observacionais envolvendo pesquisas com humanos. Dessa forma foram identificados 22 artigos.

Grau de recomendação e nível de evidência

Para classificar os estudos selecionados, adotou-se a classificação do nível de evidência e do grau de recomendação sugerida pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (D):

- A: estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência;
- B: estudos experimentais ou observacionais de menor consistência;
- C: relatos ou série de casos (estudos de consistência não controlados);
- D: opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou de modelos animais.

Associação entre analgesia de parto e febre materna

Febre materna tem sido definida como um aumento da temperatura corpórea igual ou acima de 38°C em gestantes em trabalho de parto⁸. A incidência varia de 1,6% a 8%^{9,10} em gestantes de baixo risco, sendo mais comum em nulíparas, com trabalho de parto prolongado e ruptura prematura das membranas (B)¹¹.

O primeiro relato de elevação da temperatura materna depois de anestesia peridural para analgesia de parto data de 1989, quando um estudo

comparando peridural com meperidina demonstrou significativo aumento da temperatura média depois de seis horas de parto no grupo recebendo peridural (A)¹². Resultados semelhantes foram descritos em outros ensaios clínicos randomizados publicados posteriormente, porém não desenhados especificamente para buscar essa associação (A)^{9,13-15}.

Sugeriu-se que a anestesia peridural associa-se com elevação da temperatura e aumento da incidência de febre materna somente na presença de fatores de risco como nuliparidade, trabalho de parto prolongado e longa duração de ruptura das membranas ovulares (A)¹⁶. Descreveu-se que a frequência de febre aumentou de 7% para partos durando menos de seis horas para 36% em partos que se prolongaram por mais de 18 horas¹⁶. Destaca-se, outrossim, que nenhum desses estudos tinha como objetivo primário analisar a associação entre febre materna e anestesia peridural, sendo esta uma análise secundária realizada posteriormente (A)¹⁶.

Vale ressaltar que o desfecho febre foi relatado em apenas três dos 21 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre analgesia peridural (A)⁴ e em nenhum dos 19 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre a técnica combinada (A)⁵. Por outro lado, em um estudo recente no qual foram avaliados os fatores de risco para desenvolvimento de febre materna intraparto, foram responsabilizadas pelo aumento da temperatura materna apenas a nuliparidade, parto prolongado, doença materna e ruptura prolongada das membranas ovulares, não se pesquisando analgesia peridural como variável independente (A)¹⁷.

Em relação á técnica combinada, alguns autores acreditam que pelo fato de esta técnica estar associada com mais rápida dilatação cervical, provavelmente não aumenta a incidência de hipertermia. No entanto, nenhum estudo pesquisando esta associação foi realizado até hoje (A)⁵. Entre os 19 ensaios clínicos controlados incluídos na revisão sistemática disponível na Biblioteca Cochrane sobre a técnica combinada, nenhum incluiu a febre materna intraparto como um dos desfechos analisados (A)⁵.

Fisiopatologia da febre materna produzida pela analgesia

As causas do aumento da temperatura corpórea promovida pela analgesia peridural permanecem ainda por ser elucidadas, mas dentre os diversos mecanismos propostos (Tabela 1)¹⁸, sugere-se que a anestesia peridural produz uma alteração da termorregulação materna promovendo (D):

- Desequilíbrio entre a produção e eliminação de calor:
 - O aumento da produção de calor se daria por aumento na incidência de arrepios maternos durante o parto e aumento do metabolismo materno.
 - A diminuição da eliminação de calor se daria pela diminuição do limiar para sudorese e diminuição da hiperventilação durante o parto.
- Perturbação da termorregulação central, promovendo alteração dos aferentes centrais, o que levaria a sensação equivocada de frio e conseqüente diminuição da perda de calor para tentar manter a temperatura corpórea mais elevada, além de aumento da temperatura central nos centros hipotalâmicos, por um mecanismo ainda não elucidado.

Em outra direção, estudando-se prospectivamente 149 placentas, encontrou-se que a combinação entre febre materna e inflamação placentária foi significativamente maior no grupo submetido à anestesia peridural, sugerindo uma etiologia inflamatória para o aumento da temperatura corpórea intraparto⁸. Os autores sugeriram que a febre intraparto se deveria mais à inflamação placentária subclínica do que à anestesia *per se* (A)⁸.

Corroborando este resultado, um recente ensaio clínico randomizado demonstrou que a profilaxia materna com metilprednisolona em gestantes recebendo analgesia peridural reduziu a taxa de febre intraparto em mais de 90%, sugerindo uma etiologia inflamatória para ela (A)¹⁹. Por outro lado, um estudo anterior do mesmo grupo demonstrou que o uso de acetaminofeno para profilaxia de febre materna não foi eficaz (A)²⁰.

Resultados maternos e neonatais da febre produzida pela analgesia de parto

A maioria das evidências científicas correntemente disponíveis sugere que a febre materna associada com analgesia de parto não tem origem infecciosa. Por outro lado, apesar da febre intraparto não estar associada a maior frequência de morbidade infecciosa materna e perinatal, sua presença acarreta maiores investigações, uma vez que tanto mães como recém-nascidos se submetem com maior frequência a exames para rastrear infecção, além de receberem mais antibióticos (A)²¹.

O surgimento de febre durante o parto constitui um dos principais critérios diagnósticos de corioamnionite, juntamente com exames hematológicos e o histopatológico da placenta (A)²¹. Elevação da temperatura materna durante o

parto não representa obrigatoriamente um indicador específico de infecção materna e/ou neonatal, mas o seu surgimento durante o parto levanta a suspeita de infecção materna e antibioticoterapia muitas vezes é imediatamente iniciada na mãe e/ou no concepto/recém-nascido (A)²¹. Neste sentido, estudos sugerem que a peridural, associando-se a febre materna, acarreta excesso do uso de antibioticoterapia para uma presumida corioamnionite²¹. Somando-se a isto, alguns autores acreditam que o aumento da temperatura materna durante o parto, mesmo que modesto, pode estar associado a aumento nas taxas de cesariana e parto instrumental (A)²².

Vale ressaltar que a febre decorrente da analgesia de parto é de etiologia não infecciosa e não está associada a efeitos deletérios maternos ou neonatais¹¹. Quando obstetras e neonatologistas estão cientes desse desfecho, reduz-se a suspeita e a investigação de infecção materna e neonatal. Desta forma, em alguns estudos clínicos, não se encontrou diferença na proporção de crianças que receberam antibioticoterapia para presumida infecção de acordo com a realização ou não de analgesia de parto e nenhum neonato de mães que receberam analgesia desenvolveu sepse neonatal (B)¹¹.

Mais recentemente, um estudo que incluiu 4364 mulheres em trabalho de parto encontrou que apesar da peridural se associar com alto-risco para o desenvolvimento de febre, esta associação não apresenta nenhuma repercussão para o concepto (B)²³.

Por outro lado, em um estudo clássico realizado em babuínos, hipertermia na ausência de infecção esteve associada a desenvolvimento de hipóxia fetal, hipotensão e acidose metabólica²³. Mais recentemente, um estudo concluiu que

a febre materna intraparto associada à acidose neonatal aumenta o risco de encefalopatia neonatal (B)²⁴. Todavia, tratou-se de estudo de coorte retrospectivo em que a infecção não foi pesquisada, e cujo desenho de estudo não foi realizado com a finalidade de pesquisar a frequência de febre, caracterizando-se, portanto, como um efeito indireto, o que diminui a força da associação.

Em outra direção, alguns estudos têm sugerido que o aumento da temperatura materna durante o parto se acompanha de efeitos benéficos para o feto, pois aumenta o fluxo sanguíneo materno-fetal, diminui as resistências vasculares uterinas e conseqüentemente elevação da tensão de oxigênio fetal (D)²³.

Corroborando este resultado, estudo prospectivo recente não encontrou diferença significativa em relação ao APGAR e ao pH da artéria umbilical nos neonatos de mães que apresentaram ou não febre de origem “peridural”(A)²³.

Baseado no exposto seria interessante a realização de estudos melhor conduzidos para avaliar esta associação e estabelecer as diretrizes e condutas que devem ser tomadas na presença de febre em parturientes submetidas à peridural durante o parto normal⁴⁰. Da mesma forma, estudos pesquisando a associação de febre com anestesia combinada também devem ser realizados, porque se desconhece se tal associação também se encontra presente com esta outra modalidade anestésica.

Na prática, o grande desafio de obstetras e neonatologistas frente a esta situação é determinar a conduta que deve ser tomada. Acreditamos que protocolos pediátricos e obstétricos devam ser revisados na presença de febre materna em gestantes recebendo analgesia peridural, para evitar que exames e antibióticos sejam utilizados desnecessariamente.

Conclusões

A associação entre anestesia peridural e febre materna é claramente aceita, entretanto a associação entre febre e anestesia combinada ainda não está estabelecida. O mecanismo proposto para o aumento desta temperatura durante o parto é controverso, porém alterações na termorregulação corporal parecem estar envolvidas. Não existem evidências de que este aumento da temperatura materna se associe com aumento da morbidade materna e neonatal. Por outro lado, a presença de febre pode modificar a conduta obstétrica e neonatal, o que inclui investigações desnecessárias e exames adicionais para pesquisa de infecção, além da prescrição de antibióticos, com aumento dos custos e efeitos colaterais.

Recomendações para a prática

Anestesiologistas, obstetras e neonatologistas devem estar cientes de que febre materna intraparto é mais frequente em mulheres submetidas à anestesia peridural, não havendo associação com morbidade infecciosa materna e neonatal, nem efeitos deletérios para o binômio mãe-conceito se esta for a única causa da hipertermia. Desta forma, podem ser evitados os exames para pesquisa de infecção, bem como o uso indiscriminado de antibióticos na presença de febre intraparto. Protocolos de conduta dos serviços devem individualizar as condutas para manejo da febre intraparto, de acordo com a realização ou não de anestesia peridural.

Recomendações para pesquisa

Novos estudos bem controlados investigando as causas e consequências da febre intraparto devem ser realizados, inclusive com enfoque em sua prevenção.

Deve-se buscar sempre o aperfeiçoamento da assistência às pacientes que recebem analgesia para alívio da dor do trabalho de parto.

Referências

1. Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med.* 2010;362:1503-10.
2. OMS, Assistência ao parto normal: um guia prático. Genebra, 1996.
3. Lowe, N.K. The nature of labor pain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2002;186: 16-24.
4. Anim-Samuah M, Smith R, Howell C. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 1, 2010. Oxford: update Software.
5. Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour(Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2010. Oxford: Update Software.
6. Viscomi CM, Manullang T. Maternal Fever, Neonatal Sepsis Evaluation and Epidural labor Analgesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* 2000;25:549-553.
7. Thierrin L, Mercier FJ. Epidural analgesia and fever during labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 200;535:423-6.
8. Dashe JS; Rogers BB; Mcintire DD; Leveno KJ. Epidural analgesia and intrapartum fever: placental findings. *Obstet Gynecol* 1999;93:341-4.
9. Yancey MK, Zhang J, Schwarz J, Dietrich CS 3rd, Klebanoff M. Labor epidural analgesia and intrapartum maternal hyperthermia. *Obstet Gynecol.* 2001;98:763-70.
10. Impey L, Greenwood C, MacQuillan K, Reynolds M, Sheil O. Fever in labour and neonatal encephalopathy: a prospective cohort study. *BJOG.* 2001;108:594-7.

11. Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, Smullian JC, Marcella S, Amanth Cv. Association of Maternal Fever During Labor With Neonatal and Infant Morbidity and mortality. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2001;98:20-27.
12. Fusi L; Steer PJ; Maresh MJA; Beard RW. Maternal pyrexia associated with use of epidural analgesia in labor. Lancet. 1989;1250-2.
13. Philip J; Alexander JM; Sharma SK; Leveno KJ; McIntire DD; Wiley J. Epidural Analgesia during Labor and Maternal Fever. Anesthesiology. 1999;90:1271-5.
14. Lieberman E, Eichenwald E, Marthur G, Richardson D, Heffner L, Cohen A. Intrapartum fever and Unexplained Seizures in Terms Infants. Pediatrics. 2000;106:983-988.
15. Lieberman E, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD, Heffner LJ, Cohen A. Intrapartum Maternal Fever and Neonatal Outcome. Pediatrics. 2000;105:8-13.
16. Lieberman E; Lang JM; Frigoletto F Jr; Richardson DK; Ringer SA; Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. Pediatrics. 1997;99:415-9.
17. Maayan-Metzger A, Mazkereth R, Shani A, Kuint J. Risk factors for maternal intrapartum fever and short-term neonatal outcome. Fetal Pediatr Pathol. 2006;25:169-77.
18. Gonen R, Korobochka R, Degani S, Gaitini L. Association between epidural analgesia and intrapartum fever. Am J Perinatol. 2000;17:127-30.
19. Goetzl L, Zigelboim I, Badell M, Rivers J, Mastrangelo MA, Tward D et al. Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia

- and inflammation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1031-1037.
20. Goetzl L, Rivers J, Evans T, Citron DR, Richardson BE, Lieberman E et al. Prophylactic acetaminophen does not prevent epidural fever in nulliparous women: a double-blind placebo-controlled trial. *J Perinatol.* 2004;24:471-5.
21. Goetzl L, Rivers J, Zigelboim I, Wali A, Badell M, Suresh MS. Intrapartum epidural analgesia and maternal temperature regulation. *Obstet Gynecol.* 2007;109:687-690.
22. Lieberman E, Cohen A, Lang J, Frigoletto F, Goetzl L. Maternal intrapartum temperature elevation as a risk factor for cesarean delivery and assisted vaginal delivery. *Am J Public Health.* 1999;89:506-10.
23. Fernandes-Guisasola J; Delgado Arnaiz C; Rodriguez Caravaca G; Serrano Rodriguez ML, Garcia del Valle S; Gmez-Arnau JI. Epidural obstetric analgesia, maternal fever and neonatal wellness parameters. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2005;52:217-21.
24. Impey LWM, Greenwood CEL, Black RS, Yeh PSY, Sheil O, Doyle P. The relationship between intrapartum maternal fever and neonatal acidosis as risk factors for neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:49.e1-49.e6.
25. Camann WR. Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. *Obstet Gynecol.* 1993;81:316-17.

Tabela 1. Mecanismos da febre materna intraparto produzida pela anestesia peridural

Desequilíbrio entre a produção e eliminação de calor

↑ produção

↓ eliminação

↑ da incidência de arrepios

↓ do limiar para sudorese

↑ do metabolismo

↓ da hiperventilação produzida
pela analgesia durante o parto

Perturbação da termorregulação central

- Sensação equivocada de frio e diminuição da perda para manter a temperatura corpórea

 - Aumento da temperatura central
-

4.2. Combined spinal and epidural anesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial.

Flávia A Orange, MD, MSc¹, Renato Passini-Jr, MD, PhD², Melania MR Amorim, MD, PhD³, Tainara Almeida⁴, Amanda Barros⁵

¹Flávia Augusta de Orange

Anesthetist at the Professor Fernando Figueira Institute of Maternal and Child Healthcare (IMIP) and at the Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil. Jointly responsible for the IMIP Teaching and Training Center in Anesthesiology, Recife, Brazil. Master's degree in Maternal and Child Healthcare awarded by IMIP. Currently participating in a doctoral program in Obstetrics and Gynecology at the University of Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brazil.

² Renato Passini Júnior

Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brazil.

³ Melania Maria Ramos de Amorim

Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Campina Grande, Paraíba, Brazil.

⁴ Tainara Almeida

Undergraduate medical student, Boa Viagem School of Medicine, IMIP, Recife, Pernambuco, Brazil.

⁵ Amanda Barros

Undergraduate medical student, Boa Viagem School of Medicine, IMIP, Recife, Pernambuco, Brazil.

Study conducted at the Professor Fernando Figueira Institute of Maternal and Child Healthcare (IMIP).

Correspondence:

Flávia Augusta de Orange

Secretaria do Mestrado/IMIP

Rua dos Coelhos, 300, Ilha do Leite

50.070-550 Recife, PE, Brazil.

Telephone: +55 (081) 413-2169 (IMIP), (081) 99362028 (cell), (081) 32668177 (home).

Fax: +55 (081) 423-7772

E-mail: orangeflavia@gmail.com

Running head: Combined anesthesia & maternal temperature during labor.

Brief Summary: Combined spinal-epidural analgesia during labor is associated with a significant elevation in maternal temperature and with intrapartum maternal fever; however, no deleterious effects on the mother or child were detected.

Abstract

Background: Various studies have reported that the use of epidural anesthesia during delivery is associated with an increase in maternal temperature, increasing the risk of maternal fever, albeit without signs of infection. Nevertheless, the association between maternal fever and combined spinal-epidural (CSE) anesthesia remains unknown. The objective of this study was to determine the association between CSE anesthesia and an increase in maternal intrapartum temperature. **Methods:** A randomized, open clinical trial was performed with 70 pregnant women, 35 receiving CSE and 35 receiving only nonpharmacological methods of pain relief during delivery. Changes in the patient's temperature, the risk of maternal fever and other maternal and perinatal outcomes were correlated with the use of CSE. The number needed to harm (NNH) was calculated for maternal fever. Significance level was defined as 5%. **Results:** Patients receiving CSE anesthesia during vaginal delivery experienced a significant increase in intrapartum temperature and five (14%) developed fever, while no cases occurred in the group receiving only nonpharmacological methods of pain relief ($p=0.027$). None of the women who developed fever received antibiotics or was submitted to further investigation; however, all progressed without complication. No case of chorioamnionitis or any maternal or neonatal infection was detected. NNH for maternal fever was 7.0 (95%CI: 3.8-51.9). **Conclusions:** The use of CSE is associated with a significant increase in maternal temperature and in the incidence of intrapartum maternal fever; however, the increase in maternal temperature does not appear to provoke any deleterious effects on the mother or child.

Key Words: epidural analgesia; combined anesthesia; fever; obstetrical analgesia; obstetric labor; labor pain.

Introduction

An increase in maternal intrapartum temperature, more specifically fever, may be an indication of chorioamnionitis ¹⁻⁴. On the other hand, many studies have shown that the use of epidural anesthesia during delivery is associated with an increased risk of maternal fever, albeit with no signs of infection. The association between intrapartum maternal fever and epidural analgesia was first described in 1989 ⁵ and later confirmed in various well-conducted clinical trials ^{6,7}. The true mechanism of this increase in body temperature promoted by epidural anesthesia remains to be clarified; however, the possibility of a change in maternal thermoregulation has been raised ³. The greatest impact of this increase in maternal temperature produced by epidural anesthesia lies in the consequent maternal and neonatal evaluation performed to eliminate any possibility of infection, and in the increased use of maternal and neonatal antibiotic therapy ⁸.

Until recently, epidural analgesia was without doubt the most widely used technique for pain relief in labor; however, today it is being substituted by combined spinal and epidural (CSE) anesthesia, which consists of the association of spinal and continuous epidural anesthesia, promoting faster pain relief, faster cervical dilatation and permitting greater maternal mobility ⁹⁻¹¹. Although the association between epidural anesthesia and maternal fever has been well established, it is not yet known whether this risk is also present with CSE anesthesia.

The objective of the present study was to determine the association between combined analgesia and increased maternal intrapartum temperature.

Materials and Methods

A controlled, prospective, open clinical trial was conducted to compare a group of women receiving combined spinal and epidural anesthesia for pain relief during labor

and a group that received only nonpharmacological methods. The study population consisted of 70 women admitted to the prepartum unit between February and May, 2010. The study protocol was previously approved by the Institutional Review Board under approval #1107 and registered with clinicaltrials.gov under # NCT00992524.

Women were included in the study following meticulous evaluation by the obstetrician to ensure that the patient complied with all the inclusion and exclusion criteria and after the patient had agreed to participate and signed an informed consent form. Subjects consisted of pregnant women carrying a single, full-term fetus with cephalic presentation and cervical dilatation of 3-6 cm, who were recruited during one single weekly 24-hour shift. Women with fever prior to or at the time of randomization, those in use of antibiotics, those with high-risk pregnancies and women with an indication for an immediate Cesarean section were excluded from the study.

Sample size was calculated using the Epi-Info software program, version 3.5.1, based on data obtained from the relevant literature, taking the following parameters into consideration: an expected incidence of fever of 30% in the group submitted to epidural analgesia ⁷ (no studies were found in which the association between fever and combined anesthesia had been evaluated); an expected incidence of fever in the group submitted to nonpharmacological methods of 1.6% ¹²; an alpha error of 5% and a power of 80%. A sample size of 62 patients was estimated, 31 in each group. Predicting a loss-to-follow up of around 10%, the sample was increased to 70 women, 35 in each group. The variables studied were an increase in maternal intrapartum temperature, maternal fever, maternal and neonatal antibiotic therapy, maternal and neonatal infection, duration of the first phase of labor, duration of the expulsion period, need for Cesarean section, need for instrumental delivery and the development of neonatal hypoxia.

A table of random numbers generated using the Random Allocation software program, version 1.0 (2004), was used for the randomization procedure. Sealed, opaque envelopes were then prepared containing the allocation group to which each participant was to be assigned. Individuals who were not involved in the study performed both the randomization procedure and the preparation of the envelopes, and neither the investigators nor the participants had prior access to the contents of the envelope. Randomization was only revealed after the participants had signed the informed consent form, at which time the envelopes were then opened, thus guaranteeing that the group to which the woman had been allocated remained unknown up to that point.

After the envelopes were opened and the groups were revealed, but prior to commencing the pain relief method allocated to the patient, the vital signs (temperature, arterial pressure, heart rate and respiratory rate) of each patient were evaluated. Fetal auscultation was also performed using Doppler sonar to record fetal heartbeat prior to, during and after a contraction.

Women allocated to the combined technique group were conducted to the surgical ward, where all the routine procedures for anesthesia were performed. Puncture of the subarachnoid and epidural spaces was performed using the double puncture technique. First, the subarachnoid space was punctured after which a solution containing 2.5 mg of 0.5% heavy bupivacaine associated with 5 mcg of sufentanil was injected. Later, the epidural space was punctured and a catheter was inserted in the same interspinous space used for subarachnoid puncture. Only thirty minutes after subarachnoid puncture, administration of 5 ml of a solution containing 0.05% bupivacaine and sufentanyl 0.2 mcg/ml was initiated through the epidural catheter. This solution was administered every thirty minutes until delivery of the infant.

All the women received continuous support throughout labor, consisting of assistance provided by a “doula” or a trained layperson and the use of exercise balls, massage and music therapy^{13,14}. The women were permitted and indeed encouraged to move around freely. All the women in both groups were monitored hourly and their temperature, blood pressure, heart rate and breathing rate were recorded. Uterine dynamics and fetal heart rate were monitored in accordance with the regulations implemented in the institute and following the World Health Organization requirements for low-risk pregnancies: auscultation every 30 minutes during labor and every 5 minutes or after each contraction during the expulsion period^{15,16}.

Maternal fever was defined as an increase in body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ in women in labor^{7,12}. Maternal and neonatal infection was defined in accordance with the criteria of the Centers for Disease Control – CDC (1999) (US Joint Commission on Maternal Welfare)^{17,18}. The duration of the first phase of labor was measured in minutes from admission to the study up to the time of pushing with full dilatation. The duration of the second phase was measured in minutes from the beginning of pushing with full dilatation until delivery. Neonatal hypoxia was defined as a fifth-minute Apgar score < 7 or umbilical cord blood pH < 7.2 mmHg¹⁹.

In the case of an indication for Cesarean section during labor, women in the combined analgesia group initially received a 15 ml dose of 2% lidocaine associated with 0.8 mg of morphine administered through the epidural catheter and, if the level of anesthesia proved inadequate for surgery, supplementary 2 ml doses of 2% lidocaine were administered until the adequate level of anesthesia was established (fourth thoracic

vertebra). The patients in the nonpharmacological methods group were submitted to spinal anesthesia with 12 mg of heavy bupivacaine associated with 0.08 mg of morphine.

Statistical analysis

Data analysis was performed using the Epi-Info software program, version 3.5.1. First, bivariate analysis was performed using two-by-two contingency tables to test the randomization procedure. In this phase, the characteristics of each group were compared in order to identify any differences that could represent biases for the study objectives.

Next, analysis was performed to test the association between the independent variable (analgesia during labor: yes or no) and the dependent variables (fever and other outcome measures). This analysis was carried out on an intention-to-treat basis, i.e. the patients were analyzed as belonging to the group to which they had originally been allocated at randomization irrespective of whether or not a change in management had occurred during labor²⁰.

Two-by-two contingency tables were constructed for the categorical variables: maternal fever, Cesarean section, instrumental delivery and nonreassuring fetal heart rate patterns. The chi-square test of association with Yates correction was used together with Fisher's exact test whenever indicated (one of the expected values < 5). Risk ratios (RR) and their 95% confidence intervals (95%CI) were calculated as a measurement of the relative risk of various outcomes according to the use of combined analgesia. A standard

risk of 1.0 was attributed to the reference category (use of nonpharmacological methods).

The NNH (number needed to harm, i.e. the number necessary to treat in order to produce harm) and 95%CI were calculated for maternal fever in the combined analgesia group.

The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normalcy of numerical variables, using the SPSS statistical software program, version 17.0. For the variables *age* and *gestational age* for which distribution was normal, Student's t-test was used to compare the means. On the other hand, since the distribution of the other numerical variables evaluated was not normal, the median was adopted as the measurement of central tendency and the Mann-Whitney nonparametric test was used to compare the two groups in the statistical analysis. For analysis of the temperature curve during labor, the longitudinal model was used ²¹. This was possible because temperature was a longitudinal variable with multiple measurements for each woman. Since this is also a variable for which distribution is not normal, the median was used as a measurement of central tendency and the Wilcoxon test was applied. Significance was defined as 5%.

Results

Eighty-eight pregnant women were selected for participation in the study; however, only 72 fulfilled all the inclusion and none of the exclusion criteria and were invited to join the study. Two women refused to participate, which resulted in a total of 70 women, who were then submitted to the randomization procedure, 35 being allocated to the CSE group and 35 to the group allocated to receive only nonpharmacological methods of pain

relief (Figure 1). No loss-to-follow-up occurred following randomization. In one patient randomized to the pharmacological group, pain was not intense enough to justify the use of this technique, the patient remaining calm throughout labor and reporting only very mild pain right up to the time of delivery. On the other hand, one patient in the nonpharmacological group reported unbearable pain and requested to be given combined anesthesia, after which she reported no further pain until delivery.

Analysis of the control variables: age, parity, gestational age, maternal temperature and cervical dilatation at the time of randomization confirmed the homogeneity of the two groups (Table 1). Median age was 23 years (range 18-28 years) in the CSE group and 21 years (range 18-24 years) in the nonpharmacological group. Median gestational age and cervical dilatation were the same in the two groups: 39 weeks and 5 cm, respectively. Sixty-eight percent of women in both groups were primiparas.

Median maternal temperature at the time of randomization was the same in both groups (36.2°C). Nevertheless, after the first hour of labor, an increase in maternal intrapartum temperature was recorded in the patients who received combined anesthesia, the median temperature measured each hour being significantly higher in the group using the pharmacological method ($p < 0.0001$). This elevation in temperature occurred early, initiating between the first and second hour following randomization, and the difference remained throughout delivery until no further statistically significant difference was found between the two groups from the sixth hour onwards ($p = 0.8$) (Figure 2).

Of the 35 women in the CSE group who participated in the study, 5 (14%) developed intrapartum fever, while no case of fever was found in the women receiving only nonpharmacological pain relief methods ($p = 0.027$) (Table 2). Nonetheless, no woman with fever received antibiotics or was submitted to investigation for infection and all

progressed well without complications. No cases of chorioamnionitis or any other form of maternal infection were found. The calculated NNH for maternal fever in relation to combined analgesia was 7.0 (95%CI: 3.8-51.9).

Of the 70 women who participated in the study, 11 (16%) were submitted to Cesarean section and there was no statistically significant difference between the two groups with respect to this variable. In relation to the duration of the expulsion period, the need for oxytocin and instrumental delivery, no statistically significant differences were found between the two groups (Table 2). On the other hand, the first stage of labor was significantly shorter (median 180 minutes) in the group submitted to CSE (Table 2).

In relation to neonatal results, median 5-minute Apgar score was the same in both groups; no statistically significant difference was found in the incidence of nonreassuring fetal heart rate; and no newborn infant had umbilical cord blood pH < 7.2 mmHg. None of the infants born to the mothers who had intrapartum fever went on to develop neonatal sepsis or required antibiotic therapy or were investigated for neonatal infection.

Discussion

In the present study, median maternal temperature was higher in the women who received CSE anesthesia. Moreover, intrapartum maternal fever only occurred in the group of women who received this method of analgesia during labor, fever occurring in around 14% of cases. No case of fever was found in the group of women who received only nonpharmacological methods of pain relief. Nonetheless, no cases of maternal or neonatal infection were found and pharmacological analgesia was not associated with

any adverse maternal or perinatal effects. The rate of Cesarean section and instrumental delivery, Apgar score and umbilical cord blood pH were similar in both groups.

The increase in maternal temperature observed in the group submitted to combined anesthesia suggests that, as with epidural anesthesia, alterations probably occur in maternal thermoregulation during labor in these women. The rationale behind this increase is based both on a theoretical imbalance between heat production and elimination and on a disturbance in central thermoregulation. Analgesia may increase heat production by increasing maternal shivering in the same way that it may reduce the elimination of heat by reducing the sweat threshold and hyperventilation during childbirth. Furthermore, alteration in the central afferents leads to a false sensation of cold and consequently to a reduction in heat loss. An increase in central temperature may also occur in the hypothalamic centers by mechanisms that remain to be clarified^{1-3,22}.

On the other hand, the hyperthermia seen in pregnant women receiving CSE anesthesia is different from that found in women submitted to epidural anesthesia, since the increase in temperature in this study appeared between the first and second hours following analgesia, continued throughout the first hours of labor and disappeared after the sixth hour. Other investigators have published conflicting findings, reporting that “epidural fever” is more common in prolonged labor, only 7% of women being affected in the first six hours compared to over 36% when labor persists for more than 18 hours²³.

We were unable to explain this possible difference in hyperthermia with these two techniques; however, it should be emphasized that the present study was not designed to compare CSE with epidural anesthesia; therefore, further studies conducted to compare

these two techniques should include both temperature levels and intrapartum maternal fever as endpoints in order to verify whether this difference really occurs and the reasons for its occurrence.

The association of intrapartum fever with epidural anesthesia appears clear; nevertheless, the incidence of this event varies from study to study. The first report of an increase in maternal temperature following epidural anesthesia in labor dates from 1989 when a study comparing epidural anesthesia with meperidine showed a significant increase in mean temperature after six hours of labor in the group receiving epidural anesthesia⁵. Similar findings were described in comparable studies on analgesia during childbirth^{2,7,8,24,25}; however, it was speculated that epidural anesthesia increased the incidence of maternal fever only when associated with risk factors such as nulliparity, prolonged labor and prolonged membrane rupture^{4,26}.

Nevertheless, the results of the abovementioned studies should be evaluated with caution, since the methodological limitations inherent to the study design indicate a lack of good quality scientific evidence. Most consist of level II observational studies²⁷ or clinical trials conducted for purposes other than describing maternal fever, thereby characterizing an indirect effect, which reduces the force of the association²⁸. Nevertheless, it was deemed pertinent to present these results, since there was a similarity between these studies and the findings of the present study with respect to an increase in the rate of intrapartum maternal fever.

It should be emphasized, however, that various randomized clinical trials including the majority of those in the systematic reviews available in the Cochrane Library do not report intrapartum maternal fever or increased temperature as an outcome⁹⁻¹¹. Fever was reported as an outcome in only three of the 21 randomized clinical trials included in

a systematic review on epidural analgesia^{10,11} and in none of the 19 randomized clinical trials included in a systematic review on combined anesthesia⁹.

Therefore, despite the fact that there is evidence suggesting an association between epidural anesthesia and maternal fever, prior to the present study no clinical trials had been conducted to clarify the association between maternal fever and CSE. In view of the fact that this technique is associated with faster cervical dilatation, some investigators have suggested that CSE would probably not increase the incidence of hyperthermia^{8,29}.

Conversely, the results of the present study suggest that combined anesthesia (CSE) for pain relief during labor is also associated with intrapartum maternal fever, although this fever is not indicative of any increased risk of maternal or neonatal infection.

It is known that maternal fever associated with analgesia during labor is not a consequence of infection, and this was corroborated in the present study. The major concern, however, is that in the majority of studies, even when a higher rate of maternal and perinatal morbidity resulting from infection was not found, the presence of intrapartum maternal fever results in major investigations, since both the mothers and the newborn infants are submitted more often to exams to screen for infection and to antibiotic therapy²⁴.

Even taking the risk described in the literature into consideration, no additional investigation was performed in the present study to exclude the possibility of systemic infection in the mothers or in their newborn infants, since no risk factors were present in the women evaluated. None of the infants of the mothers who suffered intrapartum fever was submitted to any supplementary tests or to antibiotic treatment. This probably resulted from the fact that the obstetricians and neonatologists involved in the study

were aware that the patients had been submitted to analgesia during labor, knew of the association described in the literature between analgesia and maternal fever and detected no other factors that could have been associated with this elevation in temperature.

This knowledge permitted women who developed fever following combined anesthesia but who had no other signs indicative of maternal or neonatal infection (such as tachycardia, the presence of meconium in amniotic fluid or prematurity) to be followed up clinically, with supplementary tests and antibiotic therapy only being indicated in cases of unfavorable progression. The same form of management was applied to the newborn infants. This form of conduct has been recommended by various authors, who propose a review of the obstetrical and neonatal criteria governing supplementary testing and antibiotic therapy in cases of intrapartum fever associated with anesthesia ^{24,30}.

Another question that remains to be clarified refers to whether fever of a noninfectious origin associated with CSE constitutes a threat to the well being of the infant. A study performed in baboons found that when maternal temperature increases, even when no signs of infection are present, fetal temperature also increases, resulting in poorer neurological scores ²⁵. On the other hand, some studies have suggested that the increase in maternal temperature during labor has beneficial effects on the fetus, since it increases maternal-fetal blood flow and reduces uterine vascular resistances with a consequent increase in fetal oxygen tension without altering pH ².

Likewise, studies have shown that, despite the association between epidural anesthesia and an increased risk of developing maternal fever, there are no repercussions on fetal well-being ³⁰. In the present study, although the sample size was too small to permit evaluation of possible associations between intrapartum fever and neonatal outcome, no cases of neonatal hypoxia or neonatal sepsis were found. Moreover, neither of the

systematic reviews available in the Cochrane Library reported any unfavorable perinatal effects associated with the use of analgesia in labor ⁹⁻¹¹. For these reasons and in agreement with the results available in the literature, the occurrence of neonatal hypoxia was not, therefore, to be expected in the present study ⁷⁻¹⁰.

Findings that merit further comment concern the Cesarean section rate, the need for instrumental delivery (use of forceps), duration of the first and second stages of labor and the need for oxytocin.

The Cesarean rate in the present study was similar in both groups (11% versus 18%) and is within the limits considered acceptable in the literature ³¹. In fact, the majority of more recent studies on analgesia in labor show no increase in Cesarean rates, which is corroborated in the Cochrane systematic reviews ⁹⁻¹¹.

On the other hand, unlike studies reported in the literature that describe an increase in the duration of the second stage of labor but no significant effects on the first stage ^{9,10,32}, a reduction in the duration of the first stage of labor was found in the present study, with no significant effect on the duration of the expulsion period or on the use of oxytocin. It should also be remembered that most of the studies on analgesia during labor compare epidural anesthesia with other pharmacological methods such as meperidine, whereas in the present study the control group received no pharmacological methods, which may justify any differences in the present findings.

With respect to instrumental delivery, in conflict with reports in the literature, the use of forceps at delivery was not found to be higher in the group receiving analgesia in the present study. This may reflect the absence of a prolonged expulsion period or the reality of a university teaching hospital that adopts the recommendations of the American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) with respect to the

duration of the expulsion period in patients receiving analgesia, instrumental delivery only being performed when specific indications are present³³.

It is worth emphasizing that calculation of the sample size in the present study was based on the incidence of fever in mothers submitted or not to epidural anesthesia for analgesia during labor. Therefore, a pertinent criticism is that this sample size may have been insufficient to determine the relative risk related to the incidence of Cesarean sections, instrumental deliveries, the use of oxytocin and neonatal hypoxia, since, in accordance with the incidence of each one in particular, a different sample size might have been necessary. Therefore, since fever was the primary endpoint in the present trial, other studies should be conducted to evaluate the association between CSE and these other endpoints.

Unlike other studies in the literature in which exclusively pharmacological methods of pain relief in labor were compared solely with each other, in general comparing epidural anesthesia with meperidine or epidural anesthesia with the combined technique, an advantage of the present study is that the sample included women receiving only nonpharmacological methods. The use of other pharmacological methods leads to limitations, since, based on these studies the only conclusion that can be reached is that the use of epidural anesthesia or the combined technique does not result in any significant neonatal or maternal repercussions, but only in relation to the use of other pharmacological methods and not to the progression of labor in women who are not given analgesia.

On the other hand, it was impossible to analyze the possible associations between intrapartum fever and the various maternal and perinatal outcomes because the small number of cases of fever prevented fever from being analyzed as an independent

variable. We would like to emphasize, however, that this was not the objective of the present study and that further studies designed specifically for this purpose may clarify these points.

In conclusion, the present study shows that combined analgesia is associated with an increase in intrapartum maternal fever (one case of fever for every seven patients submitted to analgesia), albeit without any apparent repercussions for the mother or infant. Further, well-controlled studies should be conducted to investigate the causes and consequences of intrapartum fever, including studying its prevention in order to identify means of improving the care given to patients receiving analgesia for pain relief during labor.

References

1. Goodlin RC, Chapin JW. Determinants of maternal temperature during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:97-103
2. Thierrin L, Mercier FJ. Epidural analgesia and fever during labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34:423-6
3. Glosten B, Savage M, Rooke GA, Brengelmann G. Epidural anesthesia and the thermoregulatory responses to hyperthermia - preliminary observations in volunteer subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:442-6
4. Philip J, Alexander JM, Sharma SK, Leveno KJ, McIntire DD, Wiley J. Epidural analgesia during labor and maternal fever. *Anesthesiology* 1999; 90:1271-5
5. Fusi L, Steer PJ, Maresh MJ, Beard RW. Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labor. *Lancet* 1989; 1:1250-2
6. Camann WR, Hortvet LA, Hughes N, Bader AM, Datta S. Maternal temperature regulation during extradural analgesia for labour. *Br J Anaesth* 1991; 67:565-8
7. Yancey MK, Zhang J, Schwarz J, Dietrich CS 3rd, Klebanoff M. Labor epidural analgesia and intrapartum maternal hyperthermia. *Obstet Gynecol* 2001; 98:763-70
8. Viscomi CM, Manullang T. Maternal fever, neonatal sepsis evaluation and epidural labor analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25:549-53
9. Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD003401
10. Anim-Somuah M, Smyth R, Howell C. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD000331
11. Howell CJ. Epidural versus non-epidural analgesia for pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD000331

12. Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, Marcella S, Ananth CV.
Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 2001; 98:20-7
13. Chang CY, Gau ML. Experiences applying a birth ball to help a parturient woman in labor. *Hu Li Za Zhi* 2006; 53:98-103
14. Taghinejad H, Delpisheh A, Suhrabi Z. Comparison between massage and music therapies to relieve the severity of labor pain. *Womens Health* 2010; 6:377-81
15. Lavender T, Hart A, Smyth RM. Effect of partogram use on outcomes for women in spontaneous labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD005461
16. World Health Organization. IMPAC Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva, WHO, 2000. Available from:
http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/archived_publications/mcpc.pdf. Accessed on may 13th, 2010
17. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; 27:97-132
18. Yokoe DS, Christiansen CL, Johnson R, Sands KE, Livingston J, Shtatland ES, Platt R. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:837-41
19. Leuthner SR, Das UG. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:737-45

20. Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials* 2000; 21:167-89
21. Davis CS. *Statistical methods for the analysis of repeated measurements*. New York, Springer; 2002
22. Herbst A, Wölner-Hanssen P, Ingemarsson I. Maternal fever in term labour in relation to fetal tachycardia, cord artery acidemia and neonatal infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:363-6
23. Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F Jr, Richardson DK, Ringer SA, Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics* 1997; 99:415-9
24. Goetzl L, Cohen A, Frigoletto F Jr, Lang JM, Lieberman E. Maternal epidural analgesia and rates of maternal antibiotic treatment in a low-risk nulliparous population. *J Perinatol* 2003; 23:457-61
25. Lieberman E, Eichenwald E, Mathur G, Richardson D, Heffner L, Cohen A. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. *Pediatrics* 2000; 106:983-8
26. Sharma SK. Epidural analgesia during labor and maternal fever. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13:257-60
27. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of Evidence. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> Accessed on may 13th, 2010
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995-8

29. Tsen LC, Thue B, Datta S, Segal S. Is combined spinal-epidural analgesia associated with more rapid cervical dilation in nulliparous patients when compared with conventional epidural analgesia? *Anesthesiology* 1999; 91:920-5
30. Fernández-Guisasola J, Delgado Arnáiz C, Rodríguez Caravaca G, Serrano Rodríguez ML, García Del Valle S, Gómez-Arnau JI. Epidural obstetric analgesia, maternal fever and neonatal wellness parameters. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2005; 52:217-21
31. World Health Organization. Care in Normal Birth: a practical guide. Maternal and Newborn Health/Safe Motherhood Unit. Geneva, 1996
32. Brow CS, Garcia JI, Pellegrini JE. Comparison of the length of stage II labor and incidence of forceps and cesarean delivery after epidural infusion of 0.125% bupivacaine with 2µg/mL fentanyl as compared with 0.0625% bupivacaine with 2µg/mL fentanyl. *CRNA* 2000; 11:51-6
33. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and augmentation of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102 1445-54

Table 1: Characteristics of the women at admission to the study according to whether pharmacological or nonpharmacological methods of pain relief were given

Variables	Pharmacological methods n=35	Non-pharmacological methods n=35	<i>p-value</i> *
Age (years) (Mean/SD)	22.57(2.13)	21.65(2.46)	0.10*
Parity (median/% primiparas)	0(68.6%)	0(68.6%)	0.80**
Maternal Temperature at randomization (°C) (median, p25-75)	36.2(36-36.4)	36.2(35.8-36.4)	0.48**
Gestational age (weeks) (Mean/SD)	39.1 (0.63)	39.3 (0.63)	0.19*
Cervical dilatation (median, p25-75)	5(5-6)	5(5-6)	0.88**

* Student's t-test

** Mann Whitney test.

Table 2: Maternal findings regarding the use of combined analgesia compared to the use of nonpharmacological methods of pain relief

Maternal results \ Groups	Combined analgesia (n=35)	Non pharmacological methods (n=35)	RR	95%CI	p-value
Fever (n/%)	5 (14.3%)	0	NC	NC	0.027*
Cesarean section(n/%)	4 (11.4%)	7(20.6%)	0.55	(0.17-1.7)	0.23*
Instrumental delivery (n/%)	4 (11.4%)	0	NC	NC	0.058*
Use of oxytocin (n%)	18(51.4%)	21(60%)	0.84	(0.56-1.3)	0.63***
Duration of the first stage of labor (median/ p25/75)	180(90-240)	265(160-365)	-	-	0.01**
Duration of the second stage of labor (median/p25/73)	30(20-47.5)	30(20-50)	-	-	0.97**

* Fisher's exact test

** Mann-Whitney test

*** Yates' chi-square test

NC – not calculable.

NNH for maternal fever = 7.0 (95%CI: 3.8 – 51.9)

Table 3: Neonatal findings regarding the use of combined analgesia compared to the use of nonpharmacological methods of pain relief

Groups	Combined analgesia (n=35)	Nonpharmacological methods (n=35)	RR	95%CI	p-value
Neonatal results					
5th minute Apgar (median/p25-75)	10(9-10)	9(9-10)	-	-	0.5*
Nonreassuring fetal heart rate (n/%)	2(5.7%)	3(8.6%)	0.66	(0.11-3.74)	0.5**
Umbilical cord pH (median/p25-75)	7.38(7.34- 7.42)	7.36(7.34- 7.38)	-	-	0.27*

* Mann-Whitney test

** Fisher's exact test.

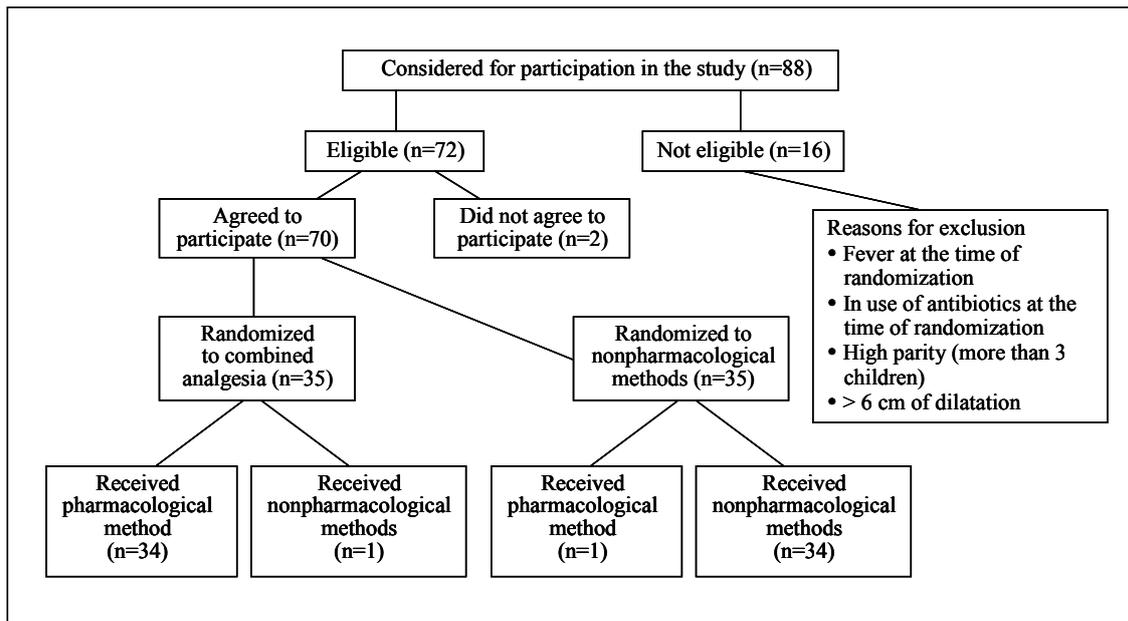


Figure 1. Flow chart of the women admitted to the study

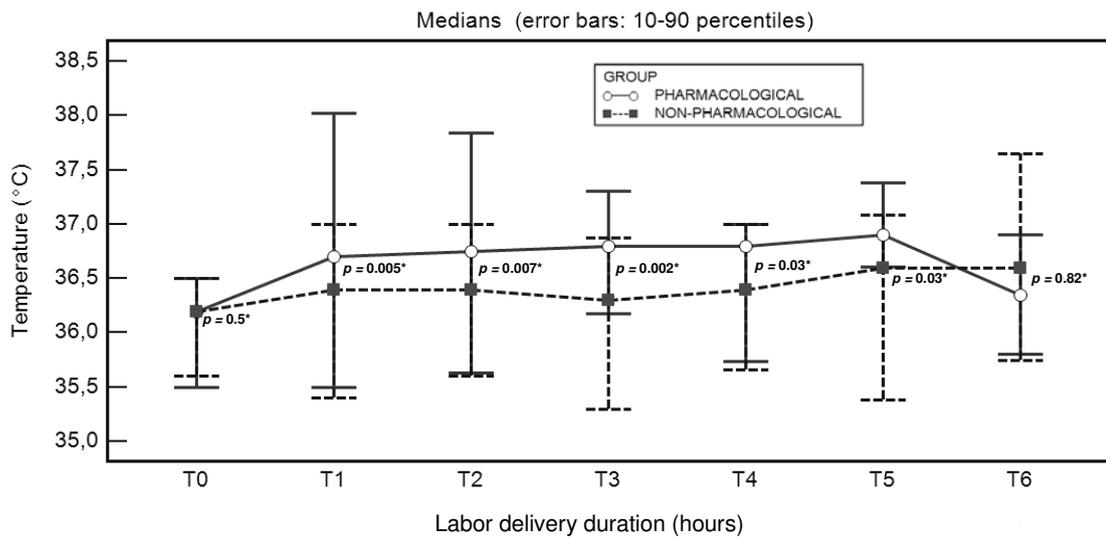


Figure 2. Curve of maternal axillary temperature per group (Wilcoxon test, $p < 0.0001$).

T0 = value at randomization. *P* values for comparisons between the pharmacological and nonpharmacological methods are significant at the respective times up to the sixth hour of labor (*Mann Whitney).

5. Discussão

No presente estudo, encontramos que a mediana da temperatura materna foi maior nas gestantes que receberam CSE e febre materna intraparto ocorreu somente no grupo que recebeu esta técnica para analgesia durante o parto, com uma frequência em torno de 14%, não se observando nenhum caso de febre no grupo que recebeu métodos não farmacológicos para alívio da dor de parto. No entanto, não foram encontrados casos de infecção materna e neonatal e a analgesia farmacológica não se associou a efeitos maternos ou perinatais adversos. A taxa de cesariana e parto instrumental, os escores de Apgar e os valores de pH no sangue do cordão foram semelhantes nos dois grupos.

O aumento da temperatura materna observada no grupo submetido a anestesia combinada sugere que, da mesma forma que com a peridural, ocorrem provavelmente alterações da termorregulação materna durante o parto nestas gestantes. O *rationale* teórico para este aumento se baseia tanto em um desequilíbrio entre a produção e eliminação do calor como na perturbação da termorregulação central. A analgesia pode aumentar a produção de calor por aumento dos calafrios maternos, da mesma forma que pode reduzir a sua eliminação, reduzindo o limiar de sudorese e a hiperventilação durante o parto.

Além disso, a alteração dos aferentes centrais leva a uma sensação equivocada de frio e conseqüente redução da perda de calor. Também pode estar implicado um aumento da temperatura central nos centros hipotalâmicos por mecanismos ainda não elucidados^{13,14,15}.

Por outro lado, o comportamento da hipertermia em gestantes que receberam CSE foi diferente daquelas que recebem anestesia peridural, pois o aumento da temperatura se tornou evidente entre a primeira e a segunda hora após a utilização do método, mantendo-se durante as primeiras horas de parto e desaparecendo após a sexta hora. Ao contrário disto, alguns autores verificaram que a “febre peridural” é mais comum em partos prolongados, acometendo apenas 7% das gestantes nas primeiras seis horas, aumentando para valores acima de 36% em partos com mais de 18 horas⁵¹.

Não conseguimos explicar essa possível diferença no comportamento da hipertermia quando se consideram as duas técnicas. Salienciamos, porém, que o presente estudo não foi desenhado para comparar CSE com peridural, de forma que estudos posteriores comparando as duas técnicas devem incluir como desfecho tanto os níveis de temperatura como a febre materna intraparto, para que se possa verificar se esta diferença realmente ocorre e quais seriam os seus determinantes.

Em relação à freqüência de febre materna intraparto, realizando revisão da literatura médica nos bancos de dados Lilacs/SciELO, EMBASE, Scopus, Medline e Biblioteca Cochrane, não conseguimos encontrar nenhum estudo analisando a associação entre analgesia combinada e febre intraparto. Na

verdade, até o momento a maioria das pesquisas clínicas tem sido conduzida para a avaliação da associação entre analgesia peridural e febre.

A associação entre febre intraparto e anestesia peridural parece clara, entretanto, a frequência deste evento varia de acordo com o estudo. O primeiro relato de elevação da temperatura materna depois de anestesia peridural para analgesia de parto data de 1989, quando um estudo comparando peridural com meperidina demonstrou significativo aumento da temperatura média depois de seis horas de parto no grupo recebendo peridural¹⁷. Os mesmos resultados foram descritos em trabalhos semelhantes sobre analgesia de parto^{13-15,18}, porém sugeriu-se que a anestesia peridural aumentava a incidência de febre materna apenas quando associada com fatores de riscos como nuliparidade, trabalho de parto prolongado e longa duração de ruptura das membranas ovulares²⁰.

Todavia, nós acreditamos que estes estudos supracitados devem ser avaliados com cautela, porque devido às limitações metodológicas inerentes ao desenho de estudo, não constituem evidências científicas de qualidade (nível II)²¹. Trata-se, em sua maioria, de estudos observacionais ou de ensaios clínicos realizados com outra finalidade que não a de descrever febre materna, caracterizando-se, portanto, um efeito indireto, o que diminui a força da associação²². Ainda assim, destacamos seus resultados por apresentarem alguma similaridade ao nosso, no sentido de aumento na incidência de febre materna intraparto.

Deve-se destacar, outrossim, que diversos ensaios clínicos randomizados, incluindo a maior parte daqueles incluídos nas revisões

sistemáticas disponíveis na Biblioteca Cochrane, não relataram o desfecho febre ou aumento da temperatura materna intraparto^{11,12}. O desfecho febre foi relatado em apenas três dos 21 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre analgesia peridural¹² e em nenhum dos 19 ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre a técnica combinada¹¹.

Desta forma, apesar de existirem evidências sugerindo a associação entre anestesia peridural e febre materna, até o presente estudo não existia nenhum ensaio clínico esclarecendo a associação febre materna e anestesia combinada (AC). Em relação à técnica combinada, alguns autores sugeriram que, pelo fato de esta técnica estar associada com mais rápida dilatação cervical, provavelmente não aumentaria a incidência de hipertermia^{11,19}. No entanto, esta hipótese não foi testada em estudos clínicos bem conduzidos.

Contrariando esta hipótese, os resultados do nosso estudo sugerem que a realização de Anestesia Combinada (AC) para alívio da dor do trabalho de parto também está associada com febre materna intraparto, embora esta febre não implique em aumento do risco de infecção materna ou neonatal.

Em relação à associação com infecção materna e neonatal, sabe-se que a febre materna associada com analgesia de parto não tem origem infecciosa, o que foi corroborado pelos nossos resultados. A grande preocupação, no entanto, é que na maioria dos estudos, mesmo não se encontrando maior frequência de morbidade infecciosa materna e perinatal, a presença de febre materna intraparto acarreta maiores investigações, uma vez que tanto mães

como neonatos se submetem com maior frequência a exames para rastrear infecção, além de receberem mais antibióticos⁵². Esta conduta aparentemente inofensiva pode gerar grande impacto em termos de saúde pública, pois leva a aumento dos custos e dos efeitos colaterais⁵³.

Mesmo considerando esse risco descrito pela literatura, em nosso estudo não houve nenhuma investigação adicional para descartar infecção sistêmica em mães e neonatos. Nenhum recém-nascido de mãe com febre intraparto foi submetido a exames complementares ou a antibioticoterapia. Isto resulta provavelmente do fato dos obstetras e neonatologistas envolvidos estarem cientes de que as pacientes tinham sido submetidas à anestesia de parto e saberem da associação já descrita na literatura entre analgesia e febre materna. Este conhecimento permitiu que mulheres com febre e anestesia combinada, mas que não apresentavam outros sinais sugerindo infecção materna e neonatal (como taquicardia, presença de mecônio no líquido amniótico ou prematuridade), fossem seguidas apenas clinicamente, solicitando-se exames complementares e indicando-se antibioticoterapia apenas nos casos com evolução desfavorável. Da mesma forma, procedeu-se com os recém-nascidos. Esta conduta adotada no serviço é recomendada por vários autores, que propõem uma revisão dos critérios obstétricos e neonatais para a realização de exames complementares e antibioticoterapia em casos de febre intraparto associados com a anestesia¹⁹.

Outra questão que permanece por ser elucidada é se a febre de origem não infecciosa associada à anestesia combinada constitui ameaça ao bem estar

do concepto. Estudo realizado em babuínos verificou que quando a temperatura materna aumenta, mesmo sem sinais de infecção, também aumenta a temperatura fetal e isto provoca pontuações neurológicas neonatais piores^{25,54}. Por outro lado, alguns estudos têm sugerido que o aumento da temperatura materna durante o parto se acompanha de efeitos benéficos para o feto, pois aumenta o fluxo sanguíneo materno-fetal, diminui as resistências vasculares uterinas e conseqüentemente sobe a tensão de oxigênio fetal e não altera o pH do cordão umbilical²⁰.

Neste sentido, estudos têm demonstrado que, apesar da associação de anestesia peridural com elevação do risco para desenvolver febre materna, não há repercussões sobre o bem estar fetal²⁷. Em nosso estudo, embora o tamanho da amostra não tenha sido suficiente para avaliar possíveis associações entre febre intraparto e desfechos neonatais, não verificamos nenhum caso de hipoxia neonatal e sepsis neonatal. Até o momento, não existem evidências científicas sugerindo que este aumento da temperatura possa provocar efeitos adversos para mãe e concepto, porém acreditamos que uma eventual associação com efeitos adversos deverá ser pesquisada em estudos futuros. Esses estudos devem ser desenhados especificamente com esta finalidade e incluir um número suficiente de casos com febre para evitar a chance de erro estatístico do tipo II.

Salientamos, todavia, que a preocupação com o surgimento de hipóxia neonatal durante a analgesia de parto sempre foi uma preocupação dos médicos neonatologistas. Entretanto, este parece constituir um receio

infundado, mesmo porque alguns estudos sugerem que, embora a analgesia possa até alterar transitoriamente o balanço entre os fatores que estimulam e inibem a contração uterina, com conseqüente mudança na frequência cardíaca fetal, estas mudanças, no entanto, desaparecem rapidamente sem produzir morbidade para o conceito^{55,56}.

Além disso, em ambas as revisões sistemáticas disponíveis na Biblioteca Cochrane, não foram observados efeitos perinatais desfavoráveis associados com analgesia de parto^{11,12}. Não seria, portanto, de se esperar a ocorrência de hipóxia neonatal em nosso estudo, corroborando os resultados disponíveis na literatura.

Resultados que merecem ainda discussão são aqueles referentes à frequência de cesariana, necessidade de parto instrumental (aplicação de fórceps de alívio), duração do primeiro e segundo estágio do parto e necessidade de uso de ocitocina.

A taxa de cesárea em nosso estudo foi semelhante nos dois grupos (11,4% vs. 18%) e encontra-se em um patamar considerado aceitável pela literatura^{4,12}. De fato, a maioria dos estudos mais recentes sobre analgesia de parto não demonstra elevação das taxas de cesariana, o que é corroborado pelas revisões sistemáticas da Cochrane^{11,12}.

Por outro lado, diferindo da literatura, que descreve um aumento da duração do segundo estágio do parto, sem efeitos significativos sobre o primeiro estágio^{11,12}, encontramos no presente estudo uma redução da duração do primeiro estágio do parto, sem efeito significativo sobre a duração do período expulsivo e o uso de ocitócicos. Lembramos, todavia, que a maior parte dos

estudos realizados sobre analgesia de parto compara anestesia peridural com outros métodos farmacológicos (como meperidina), enquanto em nosso estudo o grupo controle não recebeu nenhum método farmacológico, o que pode justificar eventuais diferenças.

Em relação a parto instrumental, ao contrário da literatura, não observamos no presente estudo maior frequência de aplicação de fórceps no grupo recebendo analgesia de parto. É possível que isto reflita a ausência de período expulsivo prolongado e a realidade de um hospital-escola, que em sua prática diária respeita as recomendações do ACOG sobre duração do período expulsivo em pacientes com analgesia e que o parto instrumental só é realizado na presença de indicações específicas^{35,55,56}.

Todavia, devemos destacar que o tamanho de nossa amostra foi calculado baseado na incidência de febre em mães submetidas ou não a anestesia peridural para analgesia de parto. Assim sendo, uma crítica pertinente é que essa amostra pode ter sido insuficiente para determinar o risco relativo relacionado à incidência de cesariana, de parto instrumental, uso de ocitocina e hipoxia neonatal, uma vez que de acordo com a incidência de cada uma, em particular, poderia ser necessário um tamanho amostral diferente, superior ao número de pacientes alocadas no presente estudo.

Em suma, apesar da administração de anestesia peridural em gestantes saudáveis estar associada ao aumento da temperatura materna, não existem evidências científicas sugerindo que este aumento da temperatura provoque efeitos adversos para mãe e concepto.

Por isso, o grande desafio de obstetras e neonatologistas frente à esta situação é determinar a conduta que deve ser tomada. Acreditamos que protocolos pediátricos e obstétricos devem ser revisados na presença de febre materna em gestantes recebendo analgesia peridural, para evitar que mais exames e antibióticos sejam utilizados desnecessariamente.

Vale ressaltar que apesar de a anestesia peridural contínua e a anestesia combinada serem muito utilizadas, devido à sua praticidade e segurança para mãe e concepto, a OMS considera que as técnicas alternativas devem ser estimuladas⁴.

Segundo documento do Ministério da Saúde de 2001, a humanização da assistência ao parto baseia-se essencialmente em um respeito à liberdade da parturiente, reconhecendo-a como condutora do seu próprio parto, cabendo a mesma escolher onde, como e com quem irá parir. Cabe à parturiente decidir a necessidade ou não de se submeter a procedimentos analgésicos para alívio da dor do parto, assim como a técnica que será realizada, seja farmacológica ou não⁵⁷.

Salientamos que a anestesia combinada é considerada técnica muito segura para mãe e concepto na maioria dos estudos, sendo inclusive acompanhada de grande satisfação materna. Mesmo assim, com a humanização da assistência ao parto, se faz cada vez mais necessária a adoção de condutas que, além de promover parto e nascimento saudáveis, ofereçam também segurança e bem estar à parturiente⁴. Além disso, as mulheres devem ser informadas sobre os potenciais efeitos tanto benéficos como adversos de todos os procedimentos que venham a ser adotados na

assistência ao parto, para que possam fazer uma escolha livre e esclarecida. O presente estudo representa o primeiro ensaio clínico randomizado que pesquisa a associação anestesia combinada para parto normal e febre materna. Não identificamos nos bancos de dados pesquisados nenhum estudo semelhante com este objetivo. Mesmo assim, é importante salientar que, apesar de termos realizado um ensaio clínico randomizado, em que a alocação aleatória das participantes permite o controle de fatores confundidores, como acontece nos estudos observacionais ou de intervenção não randomizado, persistem algumas limitações metodológicas, que devem aqui ser apontadas.

Em primeiro lugar, não foi possível utilizar um grupo placebo, assim como não foi possível realizar um estudo duplo cego, que não é factível para técnicas de bloqueios regionais em Anestesiologia. Assim, todos os envolvidos sabiam a que grupo as participantes pertenciam, não se podendo descartar vieses de observação.

Por último, não podemos deixar de comentar que o tamanho amostral foi calculado baseado na incidência de febre materna intraparto. Assim sendo, uma crítica pertinente é que a nossa amostra pode ter sido insuficiente para determinar o risco relativo relacionado à incidência de cesariana, parto instrumental e hipoxia neonatal (variáveis categóricas), uma vez que de acordo com a incidência de cada uma, em particular, poderia ser necessário um tamanho amostral diferente, superior ao número de pacientes alocadas no presente estudo.

Apesar de algumas limitações metodológicas, não podemos deixar de salientar que em nossa pesquisa utilizamos um grupo controle ideal, pois

comparamos um grupo que recebeu métodos farmacológicos com aquelas que receberam apenas terapias alternativas, não farmacológicas.

Sugerimos, então, que estudos como o nosso, porém com uma maior casuística, sejam realizados para resolver eventuais falhas metodológicas decorrentes do tamanho da amostra e que podem ter importância no momento de calcular o risco relativo para as diversas variáveis de desfecho.

Vale ressaltar que não existem evidências de que o aumento da temperatura materna intraparto associado à anestesia combinada ou peridural se associe com aumento da morbidade materna e neonatal. Por outro lado, para a saúde pública as consequências podem ser significativas, incluindo aumento da exposição materna e neonatal a antibióticos, com aumento dos custos e efeitos colaterais.

Sugerimos, portanto, que sejam realizados novos estudos bem controlados investigando as causas e formas de prevenção, assim como sua real relação com infecção materna e neonatal, a fim de aperfeiçoar a assistência às pacientes que recebem analgesia para alívio da dor do trabalho de parto.

6. Conclusões

O aumento da temperatura materna intraparto foi mais frequente em parturientes submetidas a analgesia combinada durante o trabalho de parto, em comparação com a utilização de métodos não farmacológicos.

A analgesia pela técnica combinada aumentou a incidência de febre materna durante o trabalho de parto, em comparação com a utilização de métodos não farmacológicos.

A febre observada durante analgesia combinada para parto normal não se associou com infecção materna e/ou neonatal.

A analgesia combinada diminuiu a duração do primeiro estágio e não alterou a duração do segundo estágio do trabalho de parto, em comparação com a utilização de métodos não farmacológicos.

A analgesia combinada não aumentou a frequência de parto instrumental e cesariana, em comparação com a utilização de métodos não farmacológicos.

Não houve diferença significativa em relação à frequência cardíaca fetal não tranquilizadora, escores de Apgar e hipoxia neonatal quando se utilizou analgesia combinada em comparação com a utilização de métodos não farmacológicos.

7. Referências Bibliográficas

1. Lowe N.K. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May; 186(5):S16-S24.
2. Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med.* 2010 Apr;362(16):1503-10.
3. Bastos CO, Sales PC, Pereira RR. Analgesia de Trabalho de Parto. In: Tardelli MA, Cavalcanti IL, Jorge JC, Turazzi JC, Pereira MNR, Filho RLML. Curso de Educação continuada à distância. Rio de Janeiro. Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2001:p.63-83.
4. World Health Organization. Care in Normal Birth: a practical guide. Maternal and Newborn Health/Safe Motherhood Unit. Geneva; 1996.53p.v1.
5. Huntley AL, Conn JT, Ernst E. Complementary and alternative medicine for labor pain: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jul;191(1):36-44.
6. Astin J.A. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA.*1998 May;279(19):1548-53.
7. Tsen L, Thue B, Datta S, Segal S. Is combined spinal-epidural analgesia associated with more rapid cervical dilation in nulliparous patients when compared with conventional epidural analgesia? *Anesthesiology.* 1999 Oct;91(4):920-5.

8. Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(16):1503-10.
9. Beilin Y. An update on obstetric Analgesia. *Anesthesia Semin Cardiothoracic Vasc Anesth*. 2010 Mar;14(1):64-5.
10. Rizzo D, Giustiniano E, Cascini V. Epidural analgesia for painless delivery. Our experience. *Minerva Anesthesiol*. 1999 Oct;65(5):711-5.
11. Simmons SW, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD003401.
12. Anim-Somuah M, Smyth R, Howell C. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD000331.
13. Glosten B, Savage M, Rooke GA, Brengelmann GL. Epidural anesthesia and thermoregulatory responses to hyperthermia-preliminary observations in volunteer subjectives. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Apr;42(4):442-6.
14. Goodlin RC, Chapin JW. Determinants of maternal temperature during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 May;143(1):97-101.
15. Thierrin L, Mercier FJ. Epidural analgesia and fever during labor. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2005 Sep;34(5):423-6.
16. Camann WR, Hortvet LA, Hughes N, Bader AM, Datta S. Maternal temperature regulation during extradural analgesia for labor. *Br J Anaesth*. 1991 Nov;67(5):565-8.
17. Fusi L, Steer PJ, Maresh MJA, Beard RW. Maternal pyrexia associated with use of epidural analgesia in labor. *Lancet*. 1989 jun;1250-2.

18. Philip J, Alexander JM, Sharma SK, Leveno KJ, McIntire DD, Wiley J. Epidural Analgesia during Labor and Maternal Fever. *Anesthesiology*. 1999 May;90(5):1271-5.
19. Viscomi CM, Manullang T. Maternal Fever, Neonatal Sepsis Evaluation and Epidural labor Analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2000 Sep-Oct;25(5):549-53.
20. Herbst A, Wolner-Hanssen P, Igaemarson I. Maternal fever in term labour in relation to fetal tachycardia, cord artery acidaemia and neonatal infection. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Mar;104(3):363-6.
21. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of Evidence. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> Accessed on may 13th, 2010.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Reseacher GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-999.
23. Howell CJ. Epidural versus non-epidural analgesia for pain relief in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD000331.
24. Gonen R, Korobochka R, Degani S, Gaitini L. Association epidural analgesia and intrapartum fever. *Am J Perinatol*. 2000;17(3):127-30.
25. Banerjee S, Steer PJ. The rise in maternal temperature associated with regional analgesia in labour is harmful and should be treated. *Int J Obstet Anesth*. 2003 May;12(4):280-4.
26. Impey LW, Greenwood CEL, Black RS, Yeh PSY, Sheil O, Doyle P. The relashioship between intrapartum maternal fever and neonatal acidosis as risk factors for neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;198(2):49.e1-6.

27. Fernandez-Guisasola J, Delgado Arnaiz C, Rodriguez Caravaca G, Serrano-Rodriguez ML, Garcia Del Vale S, Gomez-Arnau JI. Epidural obstetric analgesia, maternal fever and neonatal wellness parameters. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005 Apr;52(4):217-21.
28. Sharma S. Epidural analgesia and maternal fever. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000 Jun;13(3):257-260.
29. Yancey MK, Zhang J, Schwarz J, Dietrich CS 3rd, Klebanoff M. Labor epidural analgesia and intrapartum maternal hyperthermia. *Obstet Gynecol*. 2001 Nov;98(1):763-70.
30. Petrova A, Demissie K, Rhoads GG, Smullian JC, Marcella S, Amanth CV. Association of Maternal Fever During Labor With Neonatal and Infant Morbidity and mortality. *Obstet gynecol*. 2001 jul;98(1):20-7.
31. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar; 340:c869.doi:10.1136/bmj.c869.
32. Margram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarves WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Apr; 20(4):250-78.
33. Yokoe DS, Christianson CL, Johnson R, Sands KE, Livingston J, Shtaland ES, et al. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. *Emerg Infect Dis*. 2001 Sep;7(5):837-41.
34. Leighton BL, Halpen SH. The effects of peridural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5):69-77.

35. ACOG. Operative vaginal delivery. ACOG Technical Bulletin Number 196- August 1994 (replaces No. 152, February 1991). *Int J Gynaecol Obstet.* 1994 Nov;47(2):179-85.
36. Leuthner SR. Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia. *Pediatr Clin North Am.* 2004 Jun;51(3):737-45.
37. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Management of labor. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2007. Disponível em URL:
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10725&nbr=005587&string=labor+AND+management. Accessed on May 22 th, 2010.
38. Lavender T, Hart A, Smyth RMD. Effect of partogram use on outcomes for women in spontaneous labour at term. *Cochrane Database Syst Ver.* 2008 Oct;CD005461.
39. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Aug;185(2):523-3.
40. American Society of Anesthesiologists task force on Obstetric Anesthesia. Practice Guidelines for Obstetrical Anesthesia: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetrical Anesthesia. *Anesthesiology.* 2007 Apr;106(4):843-63.
41. World Health Organization. IMPAC Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva,Who,2000.Available:
http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/archived_publications/mcpc.pdf. Accessed on May 13th, 2010.
42. Tsen L, Thue B, Datta S, Segal S. Is combined spinal-epidural analgesia associated with more rapid cervical dilation in nulliparous patients when

- compared with conventional epidural analgesia? *Anesthesiology*. 1999 Oct;91(4):920-5.
43. Campbell DA, Lake MF, Falk M, Backstrand Jr. A randomized control trial of continuous support in labor by a lay doula. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006 Jul-Aug;35(4):456-64.
44. Hodnett ED. Pain and Women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 May;186(5):S160-72.
45. Taghinejad H, Delpisheh A, Suhrabi Z. Comparison between massage and music therapies to relieve the severity of labor pain. *Womens Health (Lond Engl)*. 2010 May;6(3):377-81.
46. Chang CY, Gau ML. Experiences applying a birth ball to help a parturient woman in labor. 2006 Jun;53(3):98-103.
47. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Caesarean section. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10940/29334/29334.pdf>. Accessed on May 22th, 2010.
48. Lambert DH. Spinal Anesthesia. In: Rogers MC, Jonh HT, Benjamin GC, Longnecker DE. *Principles and practice of Anesthesiology*. St Louis. Ed. Mosby year book. 1993:p. 1258-1288.
49. Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials*. 2000 Oct; 21(5):526.
50. Davis CS. Non-parametric methods for comparing multiple treatment groups to a control group, based in incomplete No-decreasing repeated measurements. *Stat Med*. 1996 dec;15(3):2509-21.

51. Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F Jr, Richardson DK, Ringer SA, Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics*. 1997 Mar;99(3):415-9.
52. Goetz L, Cohen A, Frigoletto F Jr, Lang JM, Lieberman E. Maternal epidural analgesia and rates of maternal antibiotic in a low-risk nulliparous population. *J Perinatol*. 2003 Sep;23(6):457-61.
53. Camann WR, Hortvet LA, Hughes N, Bader AM, Datta S. Maternal temperature regulation during extradural analgesia for labor. *Br J Anaesth*. 1991 nov;67(5):565-8.
54. Lieberman E, Eichenwald E, Mathur G, Richardson DK, Heffner LJ, Cohen A. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5): 983-988.
55. Nelson KE, Rauch T, Terebuh V, D'Angelo R. A Comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology*. 2002 May;96(5):1070-3.
56. American college of Obstetrics and Gynecology Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Dystocia and augmentation of labor. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. No 49. *Obstet Gynecol*. 2003 dec;102(6):1445-54.
57. Brasil. Ministério da Saúde. FABRESCO. ABENFO. Assistência humanizada a mulher. Brasília. Ministério da saúde, 2001.

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Lista de checagem

Critérios de inclusão

	SIM	NÃO
Gestação única		
Idade gestacional a partir de 37 semanas		
Feto vivo com vitalidade satisfatória		
Apresentação cefálica fletida		
Trabalho de parto		
Dilatação cervical entre 3-6cm		

Critérios de exclusão

	SIM	NÃO
Febre materna na randomização		
Gestante em uso de antibiótico		
Síndromes hemorrágicas		
Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia		
Multiparidade (acima de gesta III/para II)		
Indicação imediata de cesariana		
Contra-indicações absolutas a realização da técnica combinada		

8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anestesia Combinada para parto vaginal e temperatura materna intraparto: “Ensaio Clínico randomizado “

Prezada Senhora, este Termo de Consentimento pode conter palavras que você não entenda. Peça ao pesquisador que explique as palavras ou informações não compreendidas completamente. Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa que estudará a associação de anestesia combinada para aliviar a dor do trabalho de parto e aumento da temperatura materna intraparto. Você foi selecionada entre as mulheres que estão em trabalho de parto e preenchem alguns critérios para fazer parte desta pesquisa. A sua participação não é obrigatória. O objetivo deste projeto é verificar se existe alguma relação entre a anestesia combinada que fazemos para tirar a sua dor durante o parto e o aparecimento de febre durante o parto. As pacientes serão divididas em dois grupos: em um dos grupos as pacientes receberão o apoio de técnicas não farmacológicas para alívio da dor do parto, e o outro grupo receberá além destas técnicas não farmacológicas, anestesia combinada para alívio da dor. Nós não sabemos a que grupo a senhora fará parte, pois esta escolha será feita por sorteio realizado por computador e nós em nada podemos influenciar. Para participar deste estudo solicito a sua especial colaboração para a utilização correta das técnicas não farmacológicas, assim como para a realização de anestesia, se for o caso. Queremos deixar claro que as duas formas de alívio da dor do parto não são métodos novos e já vêm sendo utilizadas há muito tempo em obstetrícia, sendo consideradas bastante seguras. Em estudos anteriores não foram verificados efeitos colaterais ou complicações importantes tanto para você como para seu filho, com estas técnicas para analgesia de trabalho de parto.

Você precisa ficar ciente que, se selecionada para o grupo que receberá a analgesia combinada, será submetida a procedimento para realização de raqui-anestesia e alocação de cateter peridural que permanecerá até o nascimento de seu filho, sendo inclusive utilizado para administração de anestésico para estabelecimento de anestesia para cesariana, se necessário, não necessitando, portanto, de nova punção. Apesar de não existir relato de complicações com as doses de anestésicos que serão utilizadas, poderá ocorrer acidente de punção com anestesia peridural e como consequência existe grande chance do aparecimento de dor de cabeça no pós- parto imediato. No entanto, trata-se de uma complicação benigna, auto limitada, e fica garantido total apoio clínico pela equipe. Você precisa também ficar ciente da possibilidade do surgimento de febre. Esta febre não esta relacionada com infecção e a maioria das pesquisas acredita não ter nenhuma repercussão para você e seu filho.

Espera-se que, como resultado deste estudo, possa ser estimulada cada vez mais a realização de anestesia para o parto normal e com isto mais mulheres possam ser beneficiadas com este método. Você não terá nenhum gasto com a sua participação no estudo e também não receberá pagamento pelo mesmo. Efeitos indesejáveis são possíveis de ocorrer em qualquer estudo de pesquisa, apesar de todos os cuidados possíveis e podem acontecer sem que a culpa seja sua ou dos pesquisadores. Se você sofrer efeitos indesejáveis como resultado direto da sua participação neste estudo, a necessária assistência profissional será providenciada. A

sua identidade será mantida em sigilo. Os resultados do estudo serão sempre apresentados como o retrato de um grupo e não de uma pessoa. Dessa forma, você não será identificada quando o material de seu registro for utilizado, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Sua participação neste estudo é muito importante e voluntária. Você tem o direito de não querer participar ou de sair deste estudo a qualquer momento, sem penalidades ou perda de qualquer benefício ou cuidados a que tenha direito nesta instituição. Você também pode ser desligado do estudo a qualquer momento sem o seu consentimento nas seguintes situações:

- (a) você sofra efeitos indesejáveis não esperados;
- (b) o estudo termine.

Em caso de você decidir se retirar do estudo, favor notificar o profissional e/ou pesquisador que a esteja atendendo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP que poderá ser contactado em caso de questões éticas, por telefone ou email.

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo poderão fornecer qualquer esclarecimento sobre o estudo, assim como tirar dúvidas, bastando contato no seguinte endereço e/ou telefone:

Nome dos pesquisadores responsáveis: Flávia Orange, Renato Passini, Melania Amorim.

Endereço: Rua Simão Mendes 200/2302
Telefone: 81-32668177 e 99362028

8.3. Anexo 3 – Formulário

PESQUISA: ANALGESIA COMBINADA PARA PARTO VAGINAL E TEMPERATURA MATERNA INTRAPARTO: “ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

GRUPO _____
 FORMULÁRIO Nº
 DATA DE INCLUSÃO: / /
 Características da gestante

Nome :

Data da admissão: / /
 Registro: Idade:
 Gesta: Para:
 Idade gestacional em semanas completas (DUM, USG):
 HORA DA INCLUSÃO:

Avaliação inicial (imediatamente depois da randomização)

Dinâmica uterina (contrações em 10')
 Dilatação (cm)
 Bolsa rota: 1. Sim 2. Não
 Hora de início da técnica combinada ou uso de métodos não farmacológicos:
:

Acompanhamento da parturiente e do bem estar fetal

	h*	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	9h	10h	11h	12h	13h
Temp.													
PA													
FC													
FR													
BCF													

* Imediatamente antes do início da analgesia ou do uso dos métodos combinados

Alívio da dor depois do início de analgesia / métodos não-farmacológicos:

1. Sim 2. Não

Tempo necessário alívio da dor (min) :

Livre deambulação e mudanças de posição 1. Sim 2. Não

Amniotomia 1 Sim 2. Não

Efeitos colaterais intraparto

Hipoatividade uterina 1. Sim 2. Não

Uso de ocitocina: 1. Sim 2. Não

Dose máxima de ocitocina (gotas/min):

Prurido 1. Sim 2. Não

Febre materna intraparto 1. Sim 2. Não

Hipotensão 1. Sim 2. Não

Náuseas 1. Sim 2. Não
 Vômitos 1. Sim 2. Não
 Mal-estar 1. Sim 2. Não
 Depressão respiratória 1. Sim 2. Não
 Mau posicionamento fetal 1. Sim 2. Não

Intercorrências intraparto

FCF não tranqüilizadora 1. Sim 2. Não
 Mecônio no líquido amniótico 1. Sim 2. Não

Dados do parto

Hora do parto: : :
 Duração do primeiro estágio (min) (da inclusão até a dilatação completa)
 Duração do segundo estágio (min) (da dilatação completa até nascimento)
 Tipo de parto 1. Transpelvino 2. Cesariana
 Fórceps 1. Sim 2. Não

Desfechos neonatais

Peso da criança
 Apgar do 1º min Apgar do 5º min
 pH do cordão arterial
 Hipoxia perinatal 1. Sim 2. Não
 Aspiração na sala de parto 1. Sim 2. Não
 Oxigenioterapia 1. Sim 2. Não
 Tipo: 1. Máscara 2. CPAP 3. VM
 Início precoce da amamentação 1. Sim 2. Não
 Admissão em UTI 1. Sim 2. Não
 Alojamento conjunto 1. Sim 2. Não
 Sepsis neonatal 1. Sim 2. Não
 Pesquisa de infecção neonatal 1. Sim 2. Não
 Antibioticoterapia neonatal *Desfechos maternos tardios*
 Infecção materna 1. Sim 2. Não
 Forma clínica 1. Endometrite 2. ISC 3.
 Endometrite 2. ISC 3.
 Outras - Qual? _____
 Antibioticoterapia materna 1. Sim 2. Não

8.4. Anexo 4 – Tabela de números randômicos

0001: Não farmacológico	0002: Farmacológico
0003: Não farmacológico	0004: Não farmacológico
0005: Farmacológico	0006: Farmacológico
0007: Não farmacológico	0008: Farmacológico
0009: Não farmacológico	0010: Farmacológico
0011: Não farmacológico	0012: Farmacológico
0013: Farmacológico	0014: Não farmacológico
0015: Não farmacológico	0016: Não farmacológico
0017: Farmacológico	0018: Farmacológico
0019: Não farmacológico	0020: Não farmacológico
<hr/>	
0021: Farmacológico	0022: Não farmacológico
0023: Não farmacológico	0024: Não farmacológico
0025: Farmacológico	0026: Não farmacológico
0027: Não farmacológico	0028: Não farmacológico
0029: Farmacológico	0030: Farmacológico
0031: Não farmacológico	0032: Não farmacológico
0033: Não farmacológico	0034: Farmacológico
0035: Farmacológico	0036: Farmacológico
0037: Farmacológico	0038: Farmacológico
0039: Farmacológico	0040: Não farmacológico
<hr/>	
0041: Farmacológico	0042: Não farmacológico
0043: Não farmacológico	0044: Farmacológico
0045: Farmacológico	0046: Farmacológico
0047: Farmacológico	0048: Farmacológico
0049: Não farmacológico	0050: Farmacológico
0051: Farmacológico	0052: Não farmacológico
0053: Farmacológico	0054: Não farmacológico
0055: Farmacológico	0056: Farmacológico
0057: Farmacológico	0058: Não farmacológico
0059: Não farmacológico	0060: Não farmacológico
<hr/>	
0061: Não farmacológico	0062: Farmacológico
0063: Não farmacológico	0064: Não farmacológico
0065: Farmacológico	0066: Não farmacológico
0067: Farmacológico	0068: Não farmacológico
0069: Farmacológico	0070: Não farmacológico
0071: Não farmacológico	0072: Farmacológico
0073: Farmacológico	0074: Farmacológico
0075: Não farmacológico	0076: Não farmacológico
0077: Não farmacológico	0078: Não farmacológico
0079: Farmacológico	0080: Farmacológico

8.5. Anexo 5 – Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do IMIP e autorização para realização da pesquisa no IMIP

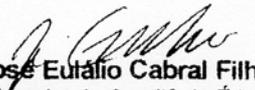
Instituto Materno Infantil
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o Projeto de pesquisa nº 1107, intitulado “**Analgesia para parto transpelviano e febre materna: Ensaio clínico randomizado**”, apresentado pela Pesquisadora **Flávia Augusta de Orange** foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira – IMIP, em Reunião Ordinária de 06 de dezembro de 2007.

Recife, 27 de dezembro de 2007.


Dr. José Eufálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

**ANALGESIA PARA PARTO TRANSPELVIANO E FEBRE
MATERNA: “ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”.**

AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA

O presente projeto foi devidamente analisado pela superintendência do Complexo Hospitalar do IMIP, não havendo quaisquer objeções nem entraves administrativos à sua realização.

Recife, 26 de setembro de 2008



ANTÔNIO CARLOS FIGUEIRA
Superintendente do Imip

8.6. Anexo 6 - Aviso de recebimento de Artigo Intitulado “Analgesia de parto e febre materna: Revisão Baseada em evidência”, enviado para a Revista Femina

Prezada Dra. Flávia,

O seu artigo intitulado "Analgesia de parto e febre materna: “Revisão Baseada em Evidências” recebeu o código identificador 47-10 e já foi encaminhado para os nossos conselheiros.

Aproveito a oportunidade para informá-la que eu cuido pessoalmente da Femina e que o Marcelo não mais trabalha comigo.

Cordialmente,

Prof. Aroldo F. Camargos
Editor Científico
Revista Femina

Em 20 de julho de 2010 08:17, flavia orange <orangeflavia@gmail.com

8.7. Anexo 7 - Aviso de recebimento de Artigo intitulado “combined spinal and epidural anesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial”, enviado para a Revista Anesthesiology

Date: 07-16-2010
To: "Flavia Augusta Orange" orangeflavia@gmail.com
From: "Anesthesiology Editorial Office" editorial-office@anesthesiology.org
Subject: MS # ALN201007072 - Author Acknowledgment

RE: MS # ALN201007072 - Combined Spinal and Epidural Anesthesia and Maternal Intrapartum Temperature during Vaginal Delivery: a Randomized Clinical Trial

Dear Dr. Orange:

We have now completed the processing of your submission and have assigned it the permanent manuscript number ALN201007072.

Please refer to the manuscript number listed for any further inquiries regarding your submission. If a manuscript, a decision will be sent to you within six weeks (eight for a Review Article) from this date. If a Letter to the Editor regarding a recently published article, or if an Editorial View, we will communicate with you again within one week regarding our plans for proceeding. We will notify you if there is a delay.

Please log in to Editorial Manager as an AUTHOR at <http://aln.edmgr.com/> to check on the status of your submission.

Thank you for considering Anesthesiology.

Anesthesiology Editorial Office
editorial-office@anesthesiology.org