

ESTUDO CLÍNICO

Baixas doses de midazolam para ansiólise de gestantes submetidas ao parto cesariano: um estudo randomizado

Pedro Solfa Campos Oliveira^{a,b,*}, Beatriz Cesar Sant'Anna^b, Náira Bueno Seixas^b, José Alexandre Mendonça^{b,c}

^aPrograma de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Campinas

^bServiço de Anestesiologia, Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas

^cServiço de Reumatologia, Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Recebido em 9 de abril de 2020; aceito em 10 de julho de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Ansiedade;
Cesárea;
Gestantes;
Midazolam

RESUMO:

Justificativa: A ansiedade e o medo são sentimentos frequentes em gestantes submetidas ao parto cesariano. Tal sentimento, além de psicologicamente desagradável, pode promover alterações endocrinometabólicas. O uso de benzodiazepínicos nesse grupo de pacientes é infrequente e os estudos sobre o tema são escassos. Os objetivos deste estudo foram determinar a eficácia ansiolítica de baixas doses de midazolam no período pré-operatório imediato ao parto cesariano e avaliar se há interferência dessa conduta na vitalidade neonatal, no nível de consciência materno e na recordação do momento do nascimento.

Métodos: Cinquenta gestantes (grupo Midazolam: 25; grupo Controle: 25) com indicação de parto cesariano foram incluídas neste estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Midazolam (0,0125 mg/kg) ou solução placebo foram administrados imediatamente antes da anestesia raquidiana e a ansiólise foi mensurada pela escala visual analógica antes e após a solução. Dados referentes ao índice de Apgar de 1° e 5° minutos, escala de Ramsay e recordação do momento do nascimento, verificada 90 minutos após a ocorrência, foram coletados.

Resultados: Gestantes que receberam o midazolam tiveram redução da ansiedade em 1,3 pontos pela escala visual analógica, enquanto o grupo Controle praticamente não apresentou alteração ($p = 0,027$). Não houve alterações estatisticamente significativas nos índices de Apgar, no nível de consciência materna e na recordação do momento do parto.

Conclusões: Baixas doses de midazolam podem ser utilizadas para o controle da ansiedade de gestantes submetidas ao parto cesariano sem promover efeitos indesejados significativos.

Autor correspondente:

E-mail: pscoliveira@gmail.com (P.S. Oliveira)

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.07.039>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A ansiedade e o medo são sentimentos frequentes em pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos, apesar dos grandes avanços científicos e tecnológicos que aumentaram a segurança dos atos operatórios e anestésicos (1,2). Gestantes submetidas ao parto cesariano, cirurgia mais realizada no mundo, também apresentam alta incidência de ansiedade, podendo chegar a 72% apesar de o contexto, em geral, não ser patológico (3).

Esses sentimentos, além de psicologicamente desagradáveis, podem promover pior evolução no período perioperatório. Gestantes ansiosas tendem a apresentar níveis séricos de cortisol mais elevados, assim como seus recém-nascidos, como demonstrado pela análise de amostras de sangue de cordão umbilical (4,5). Além disso, há maior prevalência de dor pós-operatória, com necessidade de doses superiores de analgésicos no período pós-operatório e risco aumentado de desenvolver dor crônica. De maneira geral, pacientes ansiosas apresentam pior recuperação cirúrgica, com maior frequência de infecções, inapetência, insônia e tempo prolongado de internação (6,9). Um estudo demonstrou que a hipotensão causada pela anestesia raquidiana também é influenciada pela ansiedade no período pré-natal imediato, o que pode provocar maior acidemia neonatal, seja pela hipotensão em si, ou por maior necessidade de vasopressores (10).

Os fatores que justificam a ansiedade nesse grupo de pacientes são as preocupações com a própria saúde e a do seu feto, o medo de sentir dor, a separação temporária dos familiares, além do fato de ficarem acordadas durante todo o procedimento em ambiente não familiar (11). Algumas pacientes podem preferir a anestesia geral à raqui-anestesia para não permanecerem acordadas durante o procedimento (3).

Estratégias têm sido propostas para tentar reduzir a ansiedade no período pré-operatório, utilizando meios farmacológicos e não-farmacológicos. Recursos audiovisuais, orientação verbal e folhetos explicativos que orientem sobre o processo perioperatório podem melhorar a satisfação dos pacientes cirúrgicos e, se bem conduzidos, reduzem a ansiedade de maneira satisfatória (12,14). O uso de benzodiazepínicos como medicação pré-anestésica em procedimentos cirúrgicos é amplamente difundido em função dos efeitos ansiolítico e amnésico que promovem conforto aos pacientes. Apesar disso, raramente são utilizados em partos cesarianos devido a receios de anesthesiologistas, obstetras e pediatras. Isso porque essas pacientes já apresentam retardo do esvaziamento gástrico, de modo que a sedação tem maior risco de broncoaspiração. Além disso, a passagem transplacentária dos fármacos pode se associar a menor vitalidade ao nascimento. Ainda, o efeito amnésico dos benzodiazepínicos seria indesejado, pois poderia interferir na recordação da mãe em relação ao momento do nascimento (15). Apesar da relevância do tema, ensaios clínicos que abordam o assunto ainda são escassos e,

na literatura pesquisada, não se encontraram quaisquer revisões sistemáticas.

O objetivo deste estudo clínico foi avaliar se baixas doses de midazolam reduzem efetivamente a ansiedade dessas gestantes além de avaliar se há interferência dessa medicação no bem-estar do recém-nascido, no nível de consciência materno e na recordação do momento do nascimento.

Métodos

Foi realizado um estudo clínico prospectivo, paralelo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado no qual foram selecionadas gestantes com indicação obstétrica de parto cesariano. Este estudo baseia-se no contexto de estudos de não-inferioridade, visto que utilizamos doses de midazolam menores do que as utilizadas em estudos prévios, propondo conferir, assim, um melhor perfil de segurança para o binômio mãe-feto. A alteração da ansiedade após administração da solução intravenosa entre os grupos foi definida como desfecho primário, enquanto a avaliação de índice de Apgar, escala de Ramsay e recordação do momento do nascimento foram classificados como desfechos secundários. A coleta de dados teve início após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), sob o CAAEC 73249617.0.0000.5481, parecer 2.326.760, de 11/10/ 2017, e seguiu os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, além da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial. O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o código RBR-23jx2s e seguiu os padrões definidos pelo Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

Os dados do estudo foram coletados em um hospital geral universitário de nível de atenção terciário, que fornece atendimento ao sistema público e complementar de saúde, localizado na cidade de Campinas, estado de São Paulo, Brasil. Foram incluídas no estudo pacientes com idade entre 18 e 40 anos, estado físico 2 pela classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA) e gestação a termo. Os critérios de exclusão foram procedimentos de emergência, restrição do desenvolvimento ou malformação fetal, sofrimento fetal agudo, gestação múltipla, gestantes cardiopatas, pneumopatas de grau moderado a severo, portadoras de psicopatologias moderadas a severas, pacientes que apresentavam dor ou aquelas cuja escala visual analógica de ansiedade (EVA) inicial era 0 ou 1.

As pacientes eram convidadas a participar do estudo por um dos pesquisadores enquanto aguardavam na sala de pré-parto, situada no próprio centro obstétrico, onde recebiam informações sobre a pesquisa, liam e assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, além de serem coletados os seguintes dados pelo prontuário ou pela entrevista: idade, peso, altura, paridade, número de partos cesarianos prévios, idade gestacional e indicação do parto cesariano. Após essa

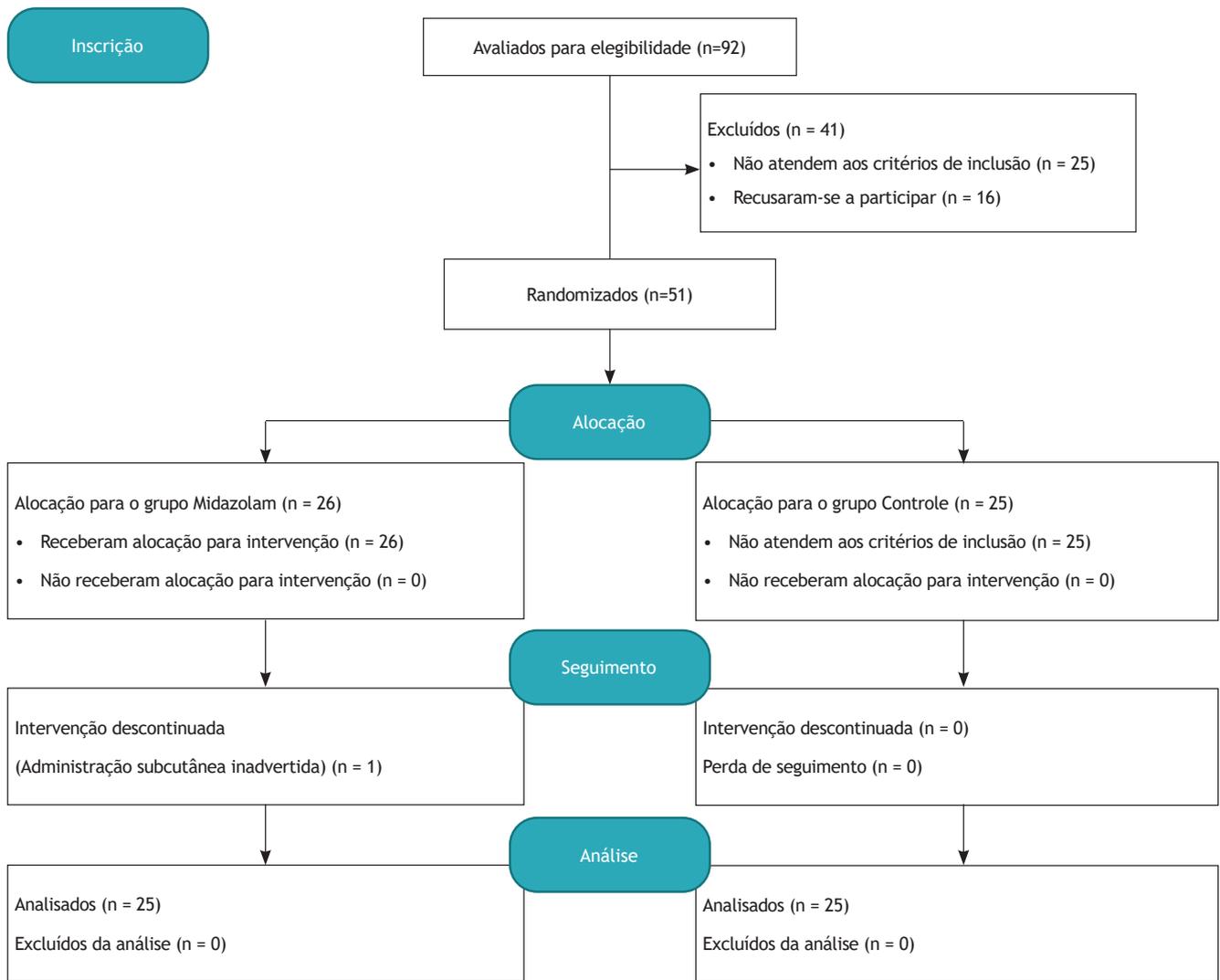


Figura 1 Fluxograma de inclusão para ensaio clínico

primeira etapa, as pacientes aguardavam por diferentes períodos até serem encaminhadas à sala de parto por um técnico de enfermagem.

Uma vez nessa sala, as pacientes eram monitoradas com cardioscópio, oxímetro de pulso e aferidor não invasivo de pressão arterial. O mesmo pesquisador apresentava uma EVA à paciente com o uso de figuras e a seguinte pergunta padronizada era feita: *De zero a dez, quanta ansiedade a senhora está sentindo neste momento? Sendo zero nenhuma ansiedade e dez a pior ansiedade que a senhora pode imaginar* (16). Logo após, enquanto o anestesiológista responsável pela paciente preparava o material e medicações para o bloqueio subaracnóideo, o pesquisador, fora da sala operatória e sem a presença do anestesiológista, realizava a randomização para definir o grupo no qual a paciente seria incluída, grupo Midazolam ou grupo Controle, e preparava a solução. Em seguida, ele adentrava a sala operatória para administrar a solução sem interagir com a paciente ou o anestesiológista. Pacientes do grupo Midazolam recebiam

uma dose única de midazolam, intravenosa, em bolus de 0,0125 mg/kg, e as do grupo Controle recebiam o mesmo volume em solução placebo de solução salina a 0,9% pela mesma via. Tal aleatorização foi realizada utilizando um aplicativo para *smartphones* disponibilizado pela organização RANDOM.ORG (17).

A administração da solução ocorria no intervalo entre a randomização e o posicionamento da paciente para bloqueio espinal. Este era realizado pela injeção subaracnóidea padronizada de 12 mg de bupivacaína hiperbárica a 0,5%, 20 µg de fentanil e 80 µg de morfina com a paciente em posição sentada, utilizando uma agulha de calibre 26G ou 27G do tipo Quincke. O controle da hipotensão decorrente do bloqueio simpático era feito com co-hidratação de aproximadamente 10 ml/kg infundidos através de cateter venoso periférico 18G, deslocamento uterino manual ou com cunha de Crawford e infusões em bolus de 0,25 a 0,5 mg de metaraminol, tendo como objetivo a manutenção da pressão arterial em níveis semelhantes à observada previamente ao bloqueio.

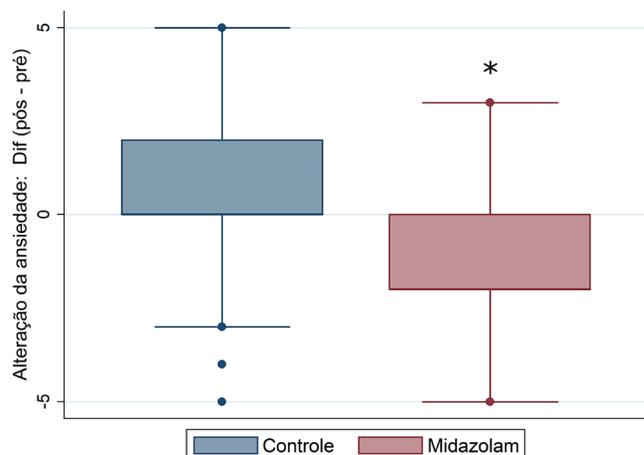


Figura 2 Boxplot da evolução da ansiedade nos grupos Controle e Midazolam, segundo a Escala Visual Analógica (EVA). Dif, diferença; * $p = 0,0274$.

A avaliação do nível de ansiedade pela EVA era novamente realizada no curto intervalo entre a colocação dos campos estéreis pelo cirurgião e a incisão cirúrgica inicial. Nesse momento, a pergunta era feita por um médico anestesiolista que desconhecia o grupo no qual a paciente havia sido alocada. Logo em seguida, o mesmo profissional determinava o grau de sedação da paciente pela escala de Ramsay (18).

Dados antropométricos e referentes à vitalidade dos recém-nascidos foram coletados pelo médico pediatra, também cego à randomização. Tais dados eram: peso, comprimento e índice de Apgar de primeiro e quinto minutos (19,20).

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

Foi realizada uma análise estatística descritiva, por meio de frequências simples e acumuladas para as variáveis categóricas, com médias e desvio-padrão para as variáveis contínuas. Para comparação entre os grupos, foi utilizado um modelo ANOVA, um teste de distribuição t de Student e o teste de Mann-Whitney para comparação dos grupos no que tange à vitalidade fetal segundo o índice de Apgar, para o primeiro e quinto minutos de avaliação. O nível de significância adotado foi de 5%. O tamanho amostral foi determinado com base em estudos prévios (15,24,26) e por meio de análises recorrentes dos testes de hipóteses realizados durante a coleta de dados. Os cálculos foram realizados utilizando os softwares *Statistical Analysis System para Windows (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA -versão 9.4)* e o *Minitab Statistical Software (versão 16)*.

Resultados

Noventa e duas gestantes foram avaliadas para elegibilidade durante o período de dezembro de 2017 a

setembro de 2018, sendo que 50 delas foram inseridas no estudo sob razão de alocação de 1:1 (MIDAZOLAM, $n = 25$; CONTROLE, $n = 25$). Dezesesseis pacientes se recusaram a participar, 25 pacientes não atenderam aos critérios de inclusão e, durante o seguimento, uma paciente recebeu midazolam por via subcutânea, de maneira inadvertida, devido ao acesso venoso mal colocado. O fluxograma de inclusão para ensaios clínicos é mostrado na Figura 1. Características maternas e dos recém-nascidos não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, como pode ser observado na Tabela 1.

A evolução da ansiedade para cada paciente foi calculada subtraindo-se da EVA pré-administração o valor da EVA pós-administração. A média de redução da ansiedade no grupo que recebeu o midazolam foi de 1,3 pontos, enquanto o grupo controle praticamente não apresentou alteração (Tabela 2). Essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa com p -valor de 0,0274, utilizando um modelo ANOVA. As variações da ansiedade também estão representadas no boxplot da Figura 2. O tamanho do efeito para a EVA, comparando tempos e grupos, foi de 0,73 favorável ao grupo experimental.

Os índices de Apgar de primeiro e quinto minutos estão representados na Tabela 3. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Duas pacientes do grupo Midazolam apresentaram Apgar de primeiro minuto inferior a 8. Uma dessas pacientes era usuária de cocaína (Apgar 1' = 7) e outra apresentava diabetes mellitus gestacional e hipotireoidismo controlados (Apgar 1' = 2).

Apenas uma das pacientes do grupo Midazolam, que tiveram seus recém-nascidos apresentados logo após o nascimento, não se recordou daquele momento quando questionada 90 minutos após o parto. Esta apresentou queda atípica do nível de consciência, como será explicitado adiante. Um número maior de pacientes teve seu recém-nascido apresentado após o nascimento no grupo Controle, porém tal diferença não foi estatisticamente significativa nessa amostra, como pode ser observado na Tabela 4.

Todas as pacientes do estudo apresentaram nível de consciência grau 2 pela escala de Ramsay no momento imediatamente anterior ao início do procedimento cirúrgico. Curiosamente, uma paciente do grupo Midazolam teve queda do nível de consciência aproximadamente dez minutos após a administração do fármaco, momento em que a avaliação preconizada pelo estudo já havia ocorrido. Ela se manteve inconsciente até o término do procedimento cirúrgico, mas respondia aos estímulos verbais. Acreditamos que esse quadro não tenha relação com a administração do midazolam, visto a desproporcionalidade do efeito à dose significativamente baixa do fármaco. Apesar de não podermos fornecer um diagnóstico preciso do ocorrido, sugerimos que possa ter relação com algum fator psicológico ou ao contexto de possível gravidez não desejada.

Tabela 1 Características maternas e dos recém-nascidos de ambos os grupos (média ± DP).

Variável	Grupo Midazolam (n = 25)	Grupo Controle (n = 25)
Idade (anos)	28,9 ±5,5	28,2 ±5,6
IMC (kg/m ²)	32,9 ±7,0	32,5 ±4,8
Número de gestações	2,5 ±1,3	2,2 ±1,0
Número de cesarianas prévias	1,0 ±0,9	0,8 ±0,7
Idade gestacional (semanas)	39,1 ±1,1	39,3 ±1,2
Peso do RN	3,3 ±0,4	3,3 ±0,6
Altura do RN	47,7 ±1,7	47,9 ±2,3

IMC, índice de massa corpórea; RN, recém-nascido.

Tabela 2 Comparação entre tempos e grupos em relação à escala de ansiedade.

Grupo	EVA	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	p-valor
Midazolam (n = 25)	Pré-solução	6,7	2,0	2,0	7,0	10,0	0,004
	Pós-solução	5,4	1,5	2,0	5,0	8,0	
	Dif (Pós-Pré)	-1,3	2,1	-5,0	-2,0	3,0	
Controle (n = 25)	Pré-solução	6,6	1,8	3,0	7,0	10,0	0,862
	Pós-solução	6,6	2,8	1,0	7,0	10,0	
	Dif (Pós-Pré)	0,0	2,3	-5,0	0,0	5,0	

Dif, diferença.

Tabela 3 Apgar de primeiro e quinto minutos em ambos os grupos (média ± DP).

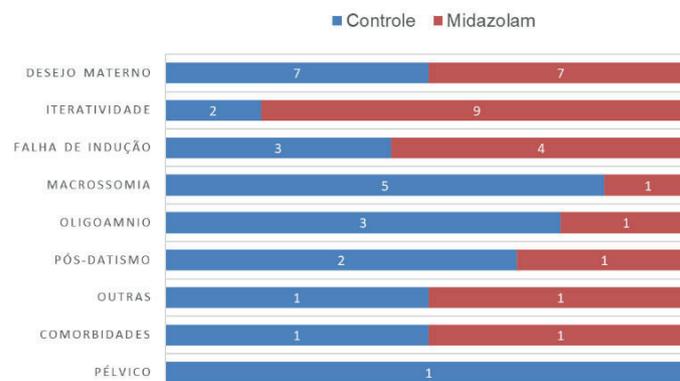
Apgar	Grupo Controle (n = 25)	Grupo Midazolam (n = 25)	p-valor
1º minuto	9,4 ±0,6	8,9 ±1,6	0,169m
5º minuto	9,8 ±0,4	9,8 ±0,4	0,746m

m, teste de Mann-Whitney.

Tabela 4 Comparação entre os grupos em relação à apresentação do recém-nascido à mãe e recordação desse evento após 90 minutos.

Variável	Categoria	Grupo Controle (n = 25)		Grupo Midazolam (n = 25)		p-valor
		n	%	n	%	
Apresentação à mãe	Não	1	4	6	24	0,098 ^f
	Sim	24	96	19	76	
Recordação após 90 minutos	Não	0	0	1	5	Não calculado [†]
	Sim	24	100	18	95	

^f, teste exato de Fisher; [†], devido à baixa variabilidade.

**Figura 1** Indicações dos partos cesarianos entre os grupos.

Nota-se que 14 mulheres fizeram a cirurgia por desejo, sendo 7 de cada grupo. Iteratividade foi a segunda indicação mais frequente, com 11 mulheres, sendo 9 do grupo Experimental (Figura 3).

Discussão

O achado mais importante deste estudo é a eficácia do midazolam na dose de 0,0125 mg/kg em promover ansiólise em gestantes submetidas ao parto cesariano sem efeitos indesejados significativos. Por ser duplo-cego, placebo-controlado, randomizado e mantendo condutas padronizadas do ato anestésico, acreditamos que o estudo teve seus vieses metodológicos reduzidos para tentar obter melhor representatividade da população estudada.

Por ser um sentimento subjetivo, a mensuração da intensidade da ansiedade não é trivial. Na literatura, encontramos métodos que possuem o objetivo de quantificar a ansiedade perioperatória. O teste ideal para tal fim deve ser efetivo, simples e de rápida aplicação, podendo ser realizado por profissionais não psicólogos ou psiquiatras (21). A Escala Visual Analógica (EVA) específica para ansiedade é utilizada amplamente em diversos estudos como ferramenta metodológica, pois permite avaliação rápida, sequencial e de fácil execução pelos diversos profissionais da saúde (16,21,22). Neste estudo, o uso dessa escala permitiu avaliar a ansiedade de maneira quantitativa, o que não aconteceu na maioria dos estudos prévios. Além disso, pudemos utilizá-la em dois momentos distintos, antes e após a administração da solução. Enfatizamos também, em nosso estudo, o momento da administração da solução, antes de períodos de maior preocupação para a paciente, como o bloqueio raquidiano, o início do procedimento e o nascimento.

Estudos anteriores sobre o assunto são escassos e as metodologias variam significativamente. Danielak-Nowak et al (23) compararam o uso de midazolam ou propofol, utilizando uma dose de indução seguida de infusão contínua, no período posterior ao nascimento. Foi demonstrado benefício do propofol relacionado ao início de ação e menor incidência de amnésia, embora ele tenha causado dor à infusão em alguns pacientes. Jiang et al (24) avaliaram o nível de sedação em pacientes que receberam dexmedetomidina em doses variáveis, apresentando casos de sedação profunda e bradicardia, conforme a dose utilizada. Nesse estudo, não foram coletados dados relacionados à satisfação materna, recordação após o parto e vitalidade neonatal. No estudo de Mokhtar, Elsakka e Ali (25), a dose utilizada de midazolam foi superior à nossa (0,035 mg/kg) e era administrada 30 minutos antes do parto. Embora os resultados desse estudo tenham mostrado redução da ansiedade no grupo experimental, o momento da administração pode tornar a concentração plasmática do midazolam no momento do parto menos previsível, seja por diferenças interindividuais de metabolização hepática ou pela imprevisibilidade do horário do parto.

Um estudo que se assemelhou à nossa proposta administrou uma combinação de midazolam 0,02 mg/kg,

e fentanil 1 µ/kg no momento da assepsia da pele para o bloqueio subaracnóideo. A avaliação fetal utilizou geometrias arteriais e venosas de cordão umbilical, oximetria de pulso e escores neurocomportamentais, além do índice de Apgar. Apesar disso, a avaliação da satisfação materna foi realizada com uma única pergunta já no período pós-operatório, permitindo a influência de outros fatores externos. Consideramos também que essas doses teriam maior potencial de promover amnésia ou alteração de consciência nas pacientes (15). A dose utilizada em nosso estudo promoveu queda estatisticamente significativa da ansiedade, caracterizada por redução de 1,3 pontos (13%) pela escala visual analógica. Deve-se considerar que, por ser uma dose consideravelmente baixa, confere um melhor perfil de segurança ao binômio mãe-feto. Por outro lado, é discutível se tal intensidade da queda é suficiente para melhorar o conforto materno. Consideramos, portanto, que essa dose deve ser considerada como mínima ou inicial a ser utilizada para a administração de midazolam nesse grupo de pacientes.

Assim como no estudo de Frolich et al (15), o midazolam não promoveu redução da vitalidade fetal após o nascimento. O índice de Apgar de quinto minuto foi muito semelhante entre os grupos. Quanto ao índice no primeiro minuto, apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas, nota-se que a média de valores encontrados no grupo Midazolam é menor. Estudos com amostras maiores talvez possam demonstrar melhor a tendência dessa variável.

O uso da escala de Ramsay, apesar de ser muito útil em unidades de terapia intensiva, nos pareceu um método pouco sensível para alterações mais sutis do nível de consciência, visto que seus graus possuem grande discrepância. Em nosso estudo, todas as pacientes permaneceram conscientes e colaborativas, caracterizando grau 2 de Ramsay, nos momentos de avaliação preconizados pelo estudo. Apesar disso, uma das pacientes apresentou um quadro atípico, similar à catatonia, aproximadamente 10 minutos após a administração do midazolam, permanecendo com os olhos fechados e não interagindo verbalmente, porém sem aparentar estar dormindo. A paciente foi a única que não se recordou de ter sido apresentada ao filho. Nós não detectamos falha na dose administrada e não encontramos explicação para a situação, visto que doses tão baixas não tendem a promover tal quadro, seja em pacientes gestantes ou não gestantes. Sugerimos que alguma explicação psicossocial externa possa estar envolvida. Esse caso parece ser isolado e consideramos que não deve inviabilizar o uso do midazolam.

O número amostral restrito foi uma das limitações deste estudo. Em parte, isso se relacionou ao significativo número de pacientes que se recusaram a participar do estudo. Acreditamos que as pacientes, ao lerem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficavam receosas ao serem informadas de que, embora o midazolam seja uma medicação amplamente utilizadas que seria administrada em baixas doses, ele poderia atravessar

sar a barreira placentária e atingir a circulação fetal. Outras limitações foram: não ser multicêntrico, a não padronização do atendimento fornecido por outros profissionais da saúde envolvidos com os cuidados do paciente e a inconsistência de características do ambiente à qual a paciente estava exposta, como ruídos e o número de pacientes compartilhando a mesma sala de pré-parto. Por outro lado, alguns desses fatores podem ter menor interferência no estudo, considerando que priorizamos, em nossa análise, os dados referentes à evolução da ansiedade antes e após a intervenção, em vez de apenas analisar seu valor final.

Tendo em vista a alta prevalência de ansiedade em gestantes submetidas a parto cesariano, o uso de midazolam em baixas doses mostrou-se ser eficaz e seguro em uma população controlada e pode ser uma alternativa para ansiólise, ponderando-se devidamente a relação risco-benefício.

Conclusão

Baixas doses de midazolam reduzem a ansiedade de gestantes submetidas ao parto cesariano sem promover efeitos adversos significativos. Futuros estudos podem reforçar esses achados.

Declaração de contribuição dos autores

Declaramos que todos os autores contribuíram de forma substancial em todos os itens exigidos nas *Normas aos Autores*.

Financiamento:

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento dos setores público, comercial, ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Jafar MF, Khan FA. Frequency of preoperative anxiety in Pakistani surgical patients. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2009;59(6):359-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19534368>
- Jawaid M, Mushtaq A, Mukhtar S, Khan Z. Preoperative anxiety before elective surgery. *Neurosciences (Riyadh)* [Internet]. 2007;12(2):145-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857597>
- Maheshwari D, Ismail S. Preoperative anxiety in patients selecting either general or regional anesthesia for elective cesarean section. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 30];31(2):196-200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25948900>
- Keshavarzi F, Farnia V, Yazdchi K, Najafi F, Brand S, Bajoghli H, et al. Effect of maternal anxiety on maternal serum and fetal cord blood cortisol. *Asia Pac Psychiatry* [Internet]. 2014;6(4):435-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24664930>
- O'Donnell KJ, Bugge Jensen A, Freeman L, Khalife N, O'Connor TG, Glover V. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11B-HSD2. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2012;37(6):818-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.014>
- Maranets I, Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* [Internet]. 1999;89(6):1346-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589606>
- Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J* [Internet]. 2014;90:222-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24572639>
- Borges NC, Pereira LV, Moura LA de, Silva TC, Pedrosa CF. Predictors for Moderate to Severe Acute Postoperative Pain after Cesarean Section. *Pain Res Manag* [Internet]. 2016;2016:1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956847>
- Pan PH, Tonidandel AM, Aschenbrenner CA, Houle TT, Harris LC, Eisenach JC. Predicting acute pain after cesarean delivery using three simple questions. *Anesthesiology* [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 30];118(5):1170-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485992>
- Orbach-Zinger S, Ginosar Y, Elliston J, Fadon C, Abu-Lil M, Raz A, et al. Influence of preoperative anxiety on hypotension after spinal anaesthesia in women undergoing Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2012;109(6):943-9.
- Kennedy BW, Thorp JM, Fitch W, Millar K. The theatre environment and the awake patient. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 1992;12(6):407-11. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=23026079>
- Pritchard MJ. Managing anxiety in the elective surgical patient. *Br J Nurs* [Internet]. 2009;18(7):416-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373185>
- Ortiz J, Wang S, Elayda MA, Tolpin DA. Informação pré-operatória ao paciente: podemos melhorar a satisfação e reduzir a ansiedade? *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2015 Jan;65(1):7-13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709413001050?via%3Dihub>
- Alanazi AA. Reducing anxiety in preoperative patients: a systematic review. *Br J Nurs* [Internet]. 2014 Apr 10;23(7):387-93. Available from: <http://www.magonlineibrary.com/doi/10.12968/bjon.2014.23.7.387>
- Frölich MA, Burchfield DJ, Euliano TY, Caton D. A single dose of fentanyl and midazolam prior to Cesarean section have no adverse neonatal effects. *Can J Anaesth* [Internet]. 2006;53(1):79-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371613>
- Hornblow AR, Kidson MA. The Visual Analogue Scale for Anxiety: A Validation Study. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 1976;10(4):339-41. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3109/00048677609159523>
- RANDOM.ORG [Internet]. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://www.random.org/>
- Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* [Internet]. 2000;4(4):217-25. Available from: <http://ccforum.com/content/4/4/217>
- APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* [Internet]. 1953 May;32(4):260-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13083014>

20. APGAR V, HOLADAY DA, JAMES LS, WEISBROT IM, BERRIEN C. Evaluation of the newborn infant; second report. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1958 Dec 13;168(15):1985-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13598635>
21. Facco E, Stellini E, Bacci C, Manani G, Pavan C, Cavallin F, et al. Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva Anestesiol* [Internet]. 2013 Dec;79(12):1389-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860442>
22. Kindler CH, Harms C, Amsler F, Ihde-Scholl T, Scheidegger D. The Visual Analog Scale Allows Effective Measurement of Preoperative Anxiety and Detection of Patients' Anesthetic Concerns. *Anesth Analg* [Internet]. 2000;90(3):706-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10702461>
23. Danielak-Nowak M, Musiol E, Arct-Danielak D, Duda I, Ludwik K. A comparison of subhypnotic doses of propofol and midazolam during spinal anaesthesia for elective Caesarean section. *Anestezjol Intens Ter* [Internet]. 2016 Mar 11;48(1):13-8. Available from: https://journals.viamedica.pl/anaesthesiology_intensivetherapy/article/view/AIT.2016.0003/31158%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18a&NEWS=N&AN=609308144
24. Jiang W, Wang Q, Xu M, Li Y, Yang R, Song X, et al. Assessment of different loading doses of dexmedetomidine hydrochloride in preventing adverse reaction after combined spinal-epidural anesthesia. *Exp Ther Med* [Internet]. 2017;13(6):2946-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28587365>
25. Mokhtar AM, Elsakka AI, Ali HM. Premedication with midazolam prior to cesarean delivery in preeclamptic parturients: A randomized controlled trial. *Anesth essays Res* [Internet]. 2016;10(3):631-6. Available from: <http://www.aeronline.org/text.asp?2016/10/3/631/191117%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27746564%5Chttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5062194>