

Fisiologia e farmacologia da placenta: efeitos da anestesia sobre o útero, placenta e feto

Placental physiology and pharmacology: effects of anesthesia on the uterus, placenta and fetus

Leandro Fellet Miranda Chaves¹, Itagyba Martins Miranda Chaves², Hellen Bedin Bonin³, Tássia Veloso Gomes⁴

RESUMO

Justificativa e objetivos: o objetivo desta revisão é proporcionar ao leitor informações úteis para a condução adequada da anestesia obstétrica. **Conteúdo:** inicialmente, discorre-se sobre a fisiologia e as funções da placenta e os principais determinantes do fluxo útero-placentário. Os mecanismos de passagem transplacentária de fármacos são elucidados com destaque para a difusão simples, que se fundamenta na lei de Fick. A correlação de técnicas e drogas anestésicas com a segurança materna, circulação útero-placentária e o bem-estar fetal é pormenorizada nos seguimentos da anestesia regional, relacionada ao uso de anestésicos locais e opioides e da anestesia geral, com o uso de anestésicos venosos, inalatórios e bloqueadores neuromusculares. **Conclusão:** o progresso e novos conhecimentos sobre as técnicas anestésicas em obstetria são de suma importância para a segurança materno-fetal.

Palavras-chave: Placenta; Troca Materno-Fetal; Feto; Anestesia Geral; Anestesia Por Condução; Anestesia Obstétrica.

ABSTRACT

Background and objectives: *The objective of this review is to provide the reader with useful information for the proper conduct of obstetric anesthesia. Contents: Initially, the authors discuss about the physiology and functions of the placenta and the major determinants of utero-placental flow. The mechanisms of transplacental transfer of drugs are elucidated with emphasis on simple diffusion, which is based in the Fick's law. The correlation of anesthetic drugs and techniques with maternal safety, uteroplacental circulation and fetal well-being is detailed in regional anesthesia, related to the use of local anesthetics and opioids, and in general anesthesia, related to the use of inhaled and intravenous anesthetics, and also neuromuscular blockers. Conclusion: Progress and new knowledge about anesthetic techniques in obstetrics are important to provide a good level of security to the mother and fetus.*

Key words: *Placenta; Maternal-Fetal Exchange; Fetus; Anesthesia, General; Anesthesia, Conduction; Anesthesia, Obstetrical.*

CONSIDERAÇÕES ANATOMOFUNCIONAIS

A placenta humana é um órgão hemocorial, ou seja, os glóbulos vermelhos entram em contato direto com o trofoblasto fetal. É responsável pela transferência de gases para o feto, papel desempenhado pelos pulmões ao nascimento. Atua também de maneira semelhante aos rins, realizando a excreção, o balanço hídrico e a manutenção fisiológica do pH fetal. Tem função endócrina, secretan-

¹Anestesiologista Título Superior em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia; Corresponsável pelo CET/SBA do Hospital Universitário da UFJF; Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Ascomcer; Anestesiologista do Hospital Albert Sabin, em Juiz de Fora - MG

²Anestesiologista Título Superior em Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia; Corresponsável pelo CET/SBA do Hospital Universitário da UFJF; Professor Aposentado da disciplina Anestesiologia da Faculdade de Medicina da UFJF; Membro do Conselho Editorial da Revista Brasileira de Anestesiologia; Membro da equipe de transplante renal do Hospital João Felício em Juiz de Fora - MG

³Médica em Especialização do 3º ano em Anestesiologia do CET/SBA do Hospital Universitário da UFJF em Juiz de Fora - MG

⁴Médica em Especialização do 1º ano em Anestesiologia do CET/SBA do Hospital Universitário da UFJF em Juiz de Fora - MG

Trabalho realizado no CET/SBA do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG.

Endereço para correspondência:
Dr. Leandro Fellet Miranda Chaves
Avenida Independência, 1585/1403 - Centro,
Juiz de Fora - MG
E-mail: leandrofellet@hotmail.com

do os hormônios proteicos como a gonadotrofina coriônica (hCG) e esteroides como a progesterona, estradiol, estrona e estriol.¹

O fluxo sanguíneo uterino origina-se das artérias uterinas, com mais ou menos contribuição das artérias ovarianas.¹ Os principais fatores que regulam o fluxo sanguíneo são:

- **pressão de perfusão:** é o principal determinante do fluxo sanguíneo uterino. Não se observa no útero, ao contrário de outras circulações (cerebral, coronariana), o fenômeno da autorregulação nem a hiperemia reativa pós-isquêmica. O fluxo sanguíneo útero-placentário varia linearmente de acordo com a pressão arterial materna. Assim, no terceiro trimestre, uma queda de pressão arterial média de 90 mmHg para 60 mmHg diminuirá o fluxo uterino em aproximadamente 33%;
- **resistência vascular intrínseca:** um estímulo endógeno (simpático) ou exógeno (drogas) que aumenta a resistência vascular uterina, sem alterar a pressão arterial sistêmica, ocasionará diminuição do fluxo sanguíneo uterino e das trocas materno-fetais. Como regra geral, os estímulos que causam vasoconstrição periférica também causam vasoconstrição uterina, porém predomina a resposta vascular uterina;
- **resistência vascular extrínseca:** é representada pelas contrações uterinas, que comprimem os vasos que suprem a musculatura uterina. Em resposta à compressão vascular extrínseca, ocorre diminuição de perfusão uterina e da circulação útero-placentária. Não há dúvida em afirmar-se que as alterações na pressão de perfusão são os principais determinantes do fluxo placentário durante as contrações uterinas, com evidentes reflexos no bem-estar do conceito. A hipoperfusão e asfixia fetal acontecerão sempre que houver hipotensão sistêmica materna, elevação da resistência vascular uterina ou elevação da tensão miométrial.²

TRANSFERÊNCIA TRANSPLACENTÁRIA DE DROGAS

Respeitados os princípios farmacocinéticos, o que circula pela mãe passa para o feto.³ As trocas materno-fetais se fazem entre as vilosidades placentárias (feto) e os espaços intervilosos (mãe). A

passagem de drogas através da membrana placentária se faz pelos seguintes mecanismos:

Difusão simples

Processo mais comum, passivo, que depende apenas de um gradiente de concentração e que não envolve gasto de energia nem a presença de carreadores. Por esse processo, atravessam a placenta o O₂, CO₂, sódio, cloreto, ácidos graxos e a maioria das moléculas com peso molecular abaixo de 600 daltons. A passagem transplacentária por difusão simples obedece à lei de Fick, representada pela seguinte fórmula:³⁻⁵

$$Q/t = K A (C_m - C_f) / D, \text{ onde:}$$

Q/t = velocidade de difusão

K = constante de difusão, que é diretamente proporcional à lipossolubilidade da substância e inversamente proporcional à ligação proteica, à ionização e ao peso molecular da mesma.

A = área de superfície da membrana: proporcional à transferência transplacentária. Nos casos de *abruptio placentae* (redução aguda), no infarto placentário, na hipertensão (formação de fibrose) e nos casos de infecção intrauterina, a área encontra-se reduzida. No diabetes mellitus, a placenta está aumentada, o que pode ser causa do maior desenvolvimento do feto, por aumentar a transferência de nutrientes.

C_m = Concentração materna: além da dose administrada, todos os fatores que aceleram a absorção das drogas ou que reduzem seu metabolismo ou excreção vão contribuir para que a concentração materna seja elevada e, conseqüentemente, o gradiente materno-fetal se eleve.

C_f = Concentração fetal: o fato de que parte do sangue que retorna pela veia umbilical passa pelo ducto venoso sem passar pelo fígado reduz, mas não elimina a possibilidade de metabolismo de primeira passagem, aumentando a biodisponibilidade de drogas. Além disso, o fígado fetal imaturo tem ainda capacidade limitada de depuração. Esses dois fatores são importantes por facilitarem a elevação da concentração sanguínea das drogas no feto e, conseqüentemente, interferir no estabelecimento de um gradiente materno-fetal. Outros fatores, como as alterações de pH, podem também influir nesse processo.

D = Espessura da membrana: a membrana placentária é formada por camadas celulares e tecido conjuntivo, o que a torna espessa. Essa espessura tende a ir se reduzindo com o tempo, sendo em torno de 25 μ no início da gestação e 2 a 6 μ (média de 3,7 μ) na época do nascimento. A passagem de drogas fica progressivamente mais fácil à medida que a gravidez progride, facilitando o atendimento das necessidades crescentes de um organismo em intenso desenvolvimento. Entretanto, a partir da 36^a semana, começa a haver diminuição da permeabilidade, indicando o início de um processo de envelhecimento do órgão.

Difusão facilitada

Nesse processo não ocorre dispêndio de energia, entretanto, necessita de um carreador, que torna a passagem mais eficiente. Esse é o mecanismo pelo qual moléculas de glicose ou de ácido láctico atravessam a placenta.

Transporte ativo

O transporte ativo através da membrana constitui um mecanismo menos frequente, porém responsável pela passagem transplacentária de substâncias como cálcio e ferro, aminoácidos e vitaminas A e C.³⁻⁵ Esse tipo de transporte envolve gasto de energia e independe de gradiente de concentração.

EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA A AGENTES QUÍMICOS _____

A FDA (*Food and Drug Administration*) propôs uma classificação para as drogas utilizadas e existentes no mercado, relacionada ao risco de produzir alterações no desenvolvimento embrionário. Embora tenha sido proposto seu abandono, ela ainda continua sendo fonte de informação extremamente útil para uso clínico.^{5,6}

- **categoria A - Estudos controlados mostram não haver risco.** Estudos adequados, bem controlados, em mulheres grávidas não mostraram risco para o feto;

- **categoria B - Sem evidência de risco humano.** Estudos em animais não indicam riscos, mas não existem estudos em humanos ou estudos animais evidenciaram riscos que não foram confirmados em estudos humanos bem controlados;
- **categoria C - O risco não pode ser afastado.** Faltam estudos em humanos e os estudos em animais ou são positivos ou igualmente faltam. Entretanto, os benefícios potenciais podem justificar o possível risco;
- **categoria D - Evidência positiva de risco.** Dados de investigação preliminar ou pós-comercialização demonstraram risco para o feto. Entretanto, os benefícios potenciais podem ser mais significativos que o risco potencial;
- **categoria X - Contraindicada na gravidez.** Estudos em animais ou humanos, investigação preliminar ou pós-comercialização caracterizam risco fetal que claramente se sobrepõe a qualquer possível benefício para a paciente.⁶

Na Tabela 1, são relacionadas, utilizando essa classificação, as drogas mais frequentemente utilizadas durante a anestesia.

EFETOS DA ANESTESIA SOBRE O ÚTERO, PLACENTA E FETO _____

Quando se analisam os possíveis problemas que podem advir da anestesia obstétrica, uma das preocupações é o não-comprometimento da contratilidade uterina, pois o prolongamento do trabalho de parto pode resultar risco para o feto.² Além disso, as drogas utilizadas não devem induzir depressão no feto.

Anestésicos locais

A maioria das drogas utilizadas em anestesia atravessa facilmente a placenta através de difusão simples, porém, deve-se lembrar que, nesse processo, o equilíbrio entre os compartimentos materno e fetal faz-se apenas pela fração lipossolúvel, livre (não-ionizada). Os anestésicos locais são bases fracas, com relativo baixo grau de ionização e considerável lipossolubilidade.³ No caso dos aminoamidas, os valores de pKa (7,6 a 8,1) são suficientemente próximos do pH fisiológico, de forma

que alterações bioquímicas materno-fetais podem alterar significativamente a proporção entre frações ionizadas e não-ionizadas dos mesmos.

A absorção de anestésicos locais do espaço peridural ou mesmo a injeção intravascular inadvertida leva à sua passagem transplacentária por difusão simples para o plasma e tecidos fetais onde, em situações de acidose (hipóxia fetal), ocorre a ionização da fração livre do anestésico, que terá dificuldade

de atravessar a barreira placentária de volta ao plasma materno, com tendência a acúmulo e toxicidade para o conceito (*ion trapping*).⁹ A diminuição de pH fetal leva ao aumento absoluto de cerca de 30% da quantidade de moléculas do anestésico local no feto.³ Estudos demonstraram que a bupivacaína é mais segura que a lidocaína nessas situações, já que a transferência de drogas com alto grau de ligação proteica materna como a bupivacaína é limitada.¹⁰

Tabela 1 - Classificação de Drogas Utilizadas em Anestesia Segundo seu Risco Teratogênico^{7,8}:

Grupo Farmacológico	Categoria B	Categoria C	Categoria D	Categoria X
AINES	Cetoprofeno, diclofenaco, naproxeno	Ác. mefenâmico, fenilbutazona		
Analgésicos (ambos os tipos e seus antagonistas)	Naloxona	Aspirina e salicilatos, opióides (codeína, fentanil e similares, morfina, naltrexona)		
Anestésicos Gerais	Enflurano, sevoflurano, desflurano, metohexital, propofol	Halotano, isoflurano, óxido nitroso, cetamina, etomidato, tiopental	Barbitúricos (exceto tiopental e metohexital)	
Anestésicos Locais	Etidocaína, lidocaína, prilocaína, ropivacaína	Bupivacaína, cloroprocaína, propocaína, tetracaína		
Antibióticos e Anti-parasitário	Metronidazol, penicilinas, cefalosporinas	Gentamicina	Aminoglicosídeos (exceto gentamicina), tetraciclina	
Anticolinérgico	Ipatrópio	Demais componentes do grupo		
Antieméticos	Metoclopramida, ondansetron			
Benzodiazepínicos			Alprazolam, lorazepam, midazolam	Temazepam, triazolam
Beta-Bloqueadores	Acebutol, pindolol, sotalol	Bisoprolol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol	Atenolol	
Broncodilatadores Adrenérgicos	Terbutalina	Efedrina, epinefrina, nor-epinefrina, isoproterenol, salbutamol		
Drogas Cardiovasculares		Adenosina, bloqueadores do canal de cálcio, IECA (1º trimestre), nitroprussiato de sódio, quinidina	Amiodarona, IECA (2º e 3º trimestres)	Nitrito de amilo
Hemostáticos	Ac. tranexâmico	Protamina, fator VIII humano		
Hormônios		Corticosteróides vasopressina		Estrógenos conjugados e esterificados, ocitocina
Agentes Diversos		Albumina humana, bloqueadores neuromusculares, KCl, droperidol, furosemida, dopamina, fenilefrina, metaraminol, nafazolina, xantinas		Ergotamina

Trabalhos realizados com bloqueio perineal com dose de 80 mg de lidocaína descreveram concentração máxima (C_{max}) de 0,64 µg/mL, com concentração materna e fetal no momento do parto de 0,54 e 0,42 µg/mL, respectivamente, e relação feto/materna de 0,73. Utilizando 0,80 mg/kg por via perineal, observaram concentrações plasmáticas materna e fetal no momento do parto de 0,14 e 0,06 µg/mL, respectivamente, com relação feto/materna de 0,45.¹¹

Na administração de lidocaína pela via peridural, utilizando dose média de 420 mg de lidocaína 2% para realização de parto cesáreo, Cavalli *et al.* (2006) evidenciaram C_{max} de 6,4 µg/mL e a relação feto/materna no momento do parto de 0,44. Utilizando 400 mg da lidocaína 2% em anestesia peridural de gestantes com ou sem pré-eclâmpsia, encontraram C_{max} de 2,8 µg/mL no grupo-controle e relação feto/materna de 0,73. Portanto, demonstram que, em doses habituais, a lidocaína apresenta taxa de transferência placentária em torno de 50%. A lidocaína, na dose de 400 mg administrada por via perineal para bloqueio locorregional em pacientes submetidas a parto via vaginal, apresentou tempo para a concentração (T_{max}) na circulação sanguínea materna de 15 min com C_{max} de 3,22 µg/mL. O tempo de latência entre a administração da droga por via perineal e a ocorrência do parto foi de 11 minutos, com concentração materna e fetal de 2,7 e 1,3 µg/mL, respectivamente, enfatizando taxa de transferência placentária em torno de 46% no momento do nascimento.¹¹

Na literatura são descritas concentrações plasmáticas tóxicas da lidocaína em torno de 5 a 6 µg/mL para indivíduos adultos, que podem apresentar crises convulsivas, bradicardia e hipotensão quando a droga atinge os níveis tóxicos.¹² Em relação ao feto, não se conhece o nível com potencial de toxicidade, porém são descritas bradicardia fetal, dificuldade para adaptação à vida extrauterina e crise convulsiva nas primeiras 24 horas de vida nos casos em que a mãe apresenta níveis elevados da concentração plasmática. Os dados apresentados sobre nível plasmático materno que atinge 3 a 4 µg/mL e a transferência placentária da lidocaína na gestante em torno de 50% alertam para os cuidados necessários com o uso da lidocaína, mesmo por diferentes vias de administração.^{11,12}

A bupivacaína é provavelmente a droga anestésica mais utilizada para anestesia peridural em

obstetrícia. Por outro lado, a margem de segurança da mistura racêmica é menor do que a de outros agentes. Em relação à estereoisomeria da bupivacaína na transferência transplacentária e, adicionalmente, aos efeitos dessa passagem sobre o feto, estudos realizados em ovelhas gestantes revelaram a passagem dos enantiômeros R(+) e S(-) através da placenta. As razões de concentrações plasmáticas da bupivacaína, com administração de 75 mg via peridural para cesariana em humanos, salientaram relação entre o sangue do cordão umbilical e o sangue materno de 0,33 *versus* 0,31 µg/mL para os enantiômeros R(+) e S(-) da bupivacaína, sem diferença estatisticamente significativa.¹¹ Estudo comparando a transferência placentária de bupivacaína racêmica com ropivacaína realçou que ambas atravessam a barreira com taxas semelhantes, apesar das diferenças em relação à lipossolubilidade e estereoisomeria.¹³

Concentrações plasmáticas progressivamente elevadas são encontradas após injeções peridurais repetidas de anestésicos locais, especialmente os do tipo aminoamidas, que apresentam meia-vida de eliminação prolongada.⁹ O aminoéster 2-cloroprocaína é rapidamente metabolizado pela pseudocolinesterase plasmática, de modo que, após injeção peridural, a meia-vida de eliminação plasmática materna é de aproximadamente três minutos. Em casos de reinjeções, a 2-cloroprocaína é detectável no plasma por apenas cinco a 10 minutos e não existe evidência de acúmulo desse fármaco. Além da segurança materna, praticamente só aparece no sangue fetal o metabólito inativo ácido cloroaminobenzoico da 2-cloroprocaína, uma ampla vantagem em relação aos aminoamidas, que têm seu metabolismo diminuído pela imaturidade hepática do concepto.¹⁴

A administração subaracnoidea de anestésicos locais resulta em concentrações plasmáticas baixas devido a pequenas doses e à relativa pouca vascularização da área. Entretanto, a raquianestesia ainda pode levar a concentrações significantes de drogas no sangue venoso umbilical fetal.

Opioides espinais

Os opioides lipofílicos melhoram a qualidade do bloqueio sensitivo ao serem associados aos anestésicos locais durante analgesia e anestesia

de parto. O fentanil e o sufentanil têm sido os mais comumente utilizados na prática obstétrica. O mecanismo de ação dos opioides, administrados por via peridural, é espinhal e supraespinhal, este por absorção sistêmica. Apresentam curto tempo para pico de ação, rápido término dos efeitos após dose única e manutenção da estabilidade cardiovascular. Entretanto, quando utilizados em altas doses ou com infusão contínua, essas drogas têm efeitos mais duradouros. Altas doses maternas de fentanil e sufentanil estão associadas à bradicardia, diminuição do tônus e até mesmo depressão respiratória fetal.^{11,15}

Na literatura, há relatos de caso de depressão respiratória fetal com doses repetidas em analgesia peridural para trabalho de parto, porém não se conhece bem o nível de toxicidade para o feto. O fentanil passa rapidamente do espaço peridural, área de rica vascularização, para a corrente sanguínea e apresenta curto intervalo de tempo para equilíbrio entre esses setores. Este fato é evidenciado pela detecção do fármaco no plasma já na primeira coleta sanguínea (1 minuto) de gestantes submetidas a parto cesáreo com anestesia peridural utilizando fentanil na dose única de 100 µg. Em relação à transferência placentária do fentanil, foi encontrada relação feto/materna de 0,892, com níveis de concentração plasmática fetal e materna no momento do parto de 0,245 e 0,310 ng/mL, respectivamente. Neste estudo não foram observadas complicações perinatais secundárias ao uso do fentanil por via peridural em dose única de 100 µg. Os dados apresentados para uso do fentanil em dose única por via peridural para cesariana alertam para cuidados com o uso de doses repetidas na analgesia peridural contínua durante o trabalho de parto, devido à alta taxa de transferência placentária desse fármaco e a possibilidade de doses cumulativas para o feto.¹¹

Em ensaio clínico comparando técnica raqui-peridural combinadas com a meperidina venosa para analgesia de parto, foi observada bradicardia fetal profunda em algumas pacientes que receberam sufentanil intratecal em uma hora após a injeção. Apesar destas e outras descrições de bradicardia fetal após uso de opioide lipofílico tanto por via subaracnoidea quanto peridural para analgesia de parto, acredita-se que o principal fator envolvido seja a queda súbita dos níveis de catecolaminas, que são tocolíticas, causando aumento da

intensidade das contrações e diminuindo o aporte sanguíneo ao feto.³

Modernamente, o uso de opioides hidrofílicos espinhais como a morfina em obstetrícia visa à analgesia pós-operatória em cesarianas, com pouco espaço na analgesia de parto devido ao seu risco-benefício. Por causa de seu caráter hidrossolúvel e uso de pequenas doses, é pouco absorvida pela circulação sistêmica e é praticamente destituída de efeitos diretos no feto.

Anestésicos inalatórios

O halotano, enflurano, isoflurano e sevoflurano são potentes e equivalentes depressores miométriais, existindo direta relação entre a sua concentração e o grau de depressão uterina, com risco de hipotonia uterina quando usados em concentrações superiores a 0,5 a 1 CAM. Estudos em animais de laboratório (ratos) mostram que a ação depressiva da musculatura lisa seria devida à alteração das concentrações intracelulares do AMP-cíclico não mediada pelos receptores beta, já que não é antagonizada pelos agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Ocorre também diminuição da resposta à ocitocina, podendo resultar em atonia uterina.²

O óxido nitroso não interfere diretamente no fluxo útero-placentário, porém, na anestesia com óxido nitroso em associação ao oxigênio a 50-70% e na ausência de halogenados, diminui o fluxo útero-placentário devido aos níveis elevados de noradrenalina que ocorrem. Além disso, se o óxido nitroso está sendo usado, há tempo para seu acúmulo no recém-nascido, podendo provocar hipóxia por difusão.²

Anestésicos venosos

Os agentes venosos não parecem afetar diretamente a contratilidade miométrial.¹⁶ O mais provável é que a redução no débito cardíaco, como resultado dos efeitos gerais das drogas, leve à redução no fluxo uterino, com consequente hipoperfusão placentária e inibição temporária das contrações uterinas.

Os opioides têm amplo emprego em obstetrícia, principalmente por via intramuscular e peridural,

para alívio da dor no trabalho de parto. Entretanto, pela possibilidade de promover depressão respiratória materno-fetal, devem ser usados com cautela. Estudos em ovelhas informaram que o fentanil, alfentanil e sufentanil venosos rapidamente cruzam a placenta e podem ser detectados no sangue fetal em aproximadamente um minuto.¹⁵ Ficou demonstrado que doses venosas de 1 µg/kg de fentanil em pacientes submetidas à cesariana não causam alterações nos índices de Apgar, na gasometria arterial ou na avaliação neurocomportamental dos recém-nascidos, quando comparados com outro grupo em que não foi utilizado o fentanil.¹⁵

Estudo realizado com 15 gestantes híginas submetidas à anestesia geral para cesariana com 10 µg/kg de fentanil resultou em um (6,25%) neonato com índice de Apgar 8 no quinto minuto, um (6,25%) com índice 9 e os demais com índice 10 (87,5%), além de baixas concentrações fetais do opioide.¹⁷ A extração hepática na primeira passagem e a diluição que o fentanil sofre na circulação fetal, após ter ultrapassado a placenta, poderiam explicar a baixa concentração na artéria umbilical e a não-ocorrência de depressão respiratória nos recém-nascidos.¹⁷ Porém, relatos de casos de anestesia geral para cesariana demonstraram depressão respiratória fetal com fentanil em doses menores que as utilizadas na citação anterior.

O remifentanil venoso pode ser utilizado para analgesia de parto e anestesia geral para cesariana. Na gestante, a depuração plasmática é o dobro do adulto normal.¹⁸ Apesar dessa aparente segurança, ainda não se conhece sua ação sobre a contratilidade e o fluxo sanguíneo uterino.¹⁹ Várias técnicas de analgesia com remifentanil têm sido descritas na literatura, com muito sucesso. Pode-se utilizar a analgesia controlada pelo paciente (PCA) com uma pequena infusão contínua basal (0,05 µg/kg/min) associada a *bolus* de resgate (25mcg), quando solicitado pelo paciente, ou apenas a técnica de PCA com *bolus* intermitentes (0,2 a 0,5 µg/kg em intervalos de um a cinco minutos). Comparado com a meperidina venosa, o PCA de remifentanil apresentou baixos escores de dor, mais satisfação materna e menores incidências de hipoxemia materna e alterações na frequência cardíaca fetal.^{18,20}

Em pesquisa acerca de cesarianas sob anestesia geral, o uso do remifentanil em *bolus*, associado ou não à infusão contínua, causou depressão respiratória fetal prontamente revertida pela naloxona.

Isso mostra que, apesar da rápida depuração plasmática, o remifentanil atravessa a barreira placentária e pode causar depressão respiratória no feto. Entretanto, no grupo do remifentanil somente com *bolus* inicial, não houve diferença nos índices de Apgar e de oxigenação fetal em relação ao grupo-controle (sem remifentanil).¹⁸⁻²⁰

Não existem estudos até o momento que indiquem o uso do propofol com segurança durante a gestação. Seu uso em cesariana é corroborado por amplas investigações comparativas com o tiopental, nos quais não foi observada diferença em relação ao Apgar do recém-nascido no caso de injeção de propofol na indução anestésica.²¹ No que toca à recuperação materna, esta foi mais rápida. O propofol atravessa a barreira placentária, mas as concentrações medidas no sangue do cordão umbilical são pequenas e não parecem ter significado clínico.²² O uso de propofol como agente de manutenção em anestesia geral para cesariana proporciona despertar materno e índices de comportamento neonatal comparados aos obtidos com o isoflurano.²³

O tiopental sódico não afeta a contratilidade uterina, mesmo em doses superiores a 500 mg, mas tem sido observada redução do fluxo sanguíneo uterino de aproximadamente 15% em animais de laboratório. Em humanos, foi detectada redução do fluxo intervilo usando a técnica do Xe 133. Atravessa também a membrana placentária, apresentando pico de concentração na veia umbilical em menos de dois minutos e, na artéria umbilical, três a quatro minutos após sua administração. Depois disso, sua concentração na mãe e no feto começa a diminuir.^{21,24} Boa parte do que passa para o feto sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, tendo sido encontradas altas concentrações de tiopental no fígado fetal. O tiopental deprime o feto somente se usado em doses acima de 4 mg/kg.

O etomidato parece provocar alterações ácido-básicas fetais de menos intensidade do que as vistas com o tiopental sódico, o que provavelmente está associado à estabilidade hemodinâmica, com manutenção de fluxo sanguíneo mais adequado à manutenção da circulação útero-placentária.^{2,3}

A cetamina eleva o tônus basal e a atividade miométrial proporcionalmente à dose injetada. Doses acima de 2 mg/kg elevam-no em cerca de 40%, havendo, também, aumento do tônus pós-parto. Devido à elevação dos níveis de catecolaminas

plasmáticas, pode levar à vasoconstrição com redução do fluxo sanguíneo uterino e hipóxia fetal. Constitui boa opção para a indução da anestesia, especialmente nas pacientes hipovolêmicas, não comprometendo o feto, desde que não sejam utilizadas doses acima de 1,5 mg/kg.^{2,3}

Quanto ao uso de benzodiazepínicos, o midazolam, embora apresente meia-vida mais curta que o tiopental e melhores resultados em relação à mãe (mais estabilidade circulatória, melhor hipnose), produz mais depressão fetal, especialmente nas duas primeiras horas de vida. Entretanto, testes neurocomportamentais em neonatos realizados algumas horas após o nascimento não indicaram diferenças significativas quanto ao uso do tiopental e midazolam.^{2,3} O diazepam, quando utilizado, é encontrado em concentrações mais altas no feto do que na mãe, podendo essa relação chegar até o dobro. Isto se deve ao fato de que a ligação do diazepam às proteínas se apresenta reduzida na grávida, fazendo com que uma fração maior de droga livre passe para o conceito, podendo resultar em depressão respiratória neonatal.¹¹ Além disso, devido à sua alta taxa de ligação com proteínas plasmáticas, ele pode deslocar outras substâncias, como as bilirrubinas de seu sítio de ligação proteica no feto, predispondo à icterícia neonatal. Seu uso não é indicado em obstetrícia.

Bloqueadores neuromusculares

Os bloqueadores neuromusculares constituem, entre as drogas utilizadas em anestesia, uma exceção importante em relação à passagem transplacentária, pois apresentam pesos moleculares bastante altos e possuem, em sua estrutura, dois grupamentos aminoquaternários, o que significa elevado grau de ionização.^{2,3,11} Essas duas características, importantes para impedir sua penetração no sistema nervoso central, fazem com que a passagem transplacentária dos bloqueadores neuromusculares seja mínima. Durante o primeiro trimestre da gestação, a concentração das colinesterases plasmáticas cai aproximadamente 25%, permanecendo estável até o termo, sendo causa de aumento da atividade de fármacos cujo metabolismo depende dessas enzimas com a succinilcolina e o mivacúrio.^{2,3,11}

Anestesia regional *versus* anestesia geral

A opção mais frequente de anestesia na paciente grávida, especialmente para a realização do parto (seja ele vaginal ou cesariana), é a anestesia regional. Nesta, os anestésicos locais atravessam facilmente a placenta, porém, desde que respeitadas as doses máximas recomendadas, sua tolerância é boa, tanto pela mãe como pelo feto. Considerando os anestésicos gerais, em condições maternas e fetais normais, os resultados obtidos são semelhantes aos da anestesia regional.³

Entretanto, se houver comprometimento fetal, o benefício do uso da anestesia regional pode ser significativo. De maneira geral, os índices de Apgar, após anestesia geral, são piores ao nascimento, mas, na ausência de hipóxia, hipotensão arterial, compressão da aorta e/ou da veia cava e excessiva hiperventilação, o equilíbrio ácido-básico não é alterado e o recém-nascido tem boa recuperação. Os índices neurocomportamentais podem ser afetados, mas por curto período. Costuma-se valorizar muito o tempo decorrido entre a indução da anestesia geral e a retirada do feto. Se esse tempo não excede oito a 10 minutos, o recém-nascido fica bem, porque há pouco tempo para que fatores maternos induzam acidose fetal.^{2,3,11} Um fator, entretanto, que parece mais importante é o tempo decorrido entre a incisão uterina e a retirada do feto, que não deve ultrapassar a três minutos, mesmo quando se trata de bloqueio.

CONCLUSÃO

O bem-estar fetal é fruto da harmonia entre o feto, a placenta e a circulação útero-placentária. Devido aos importantes progressos alcançados nessa área de conhecimento em relação ao uso de fármacos e técnicas anestésicas durante o período de gestação, o anestesiológico dispõe de novas drogas e novas informações que lhe permitem oferecer bom nível de segurança ao binômio mãe-feto.

REFERÊNCIAS

1. Rezende J, Linhares E. Endocrinologia da gravidez: trocas materno-ovulares. In: Rezende J, Montenegro CAB. Obstetrícia fundamental. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.50-67.

2. Martins CAS. Circulação e atividade útero-placentária: efeitos das drogas usadas em anestesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 1993; 43(1):11-7.
3. Horta ML, Lemonica IP. Passagem transplacentária e efeitos embriofetais de drogas usadas em anestesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002; 52(1):101-13.
4. Reynolds LP, Redmer DA. Angiogenesis in the placenta. *Biol Reprod.* 2001; 64:1033-40.
5. Briggs GC, Freeman RK, Sumner JY. *Drugs in pregnancy and lactation.* Philadelphia: Lippincott Williams E Wilkins; 2005.
6. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology.* 1994; 49:446-7.
7. Zanini AC, Basile AC, Martin MIC, Oga S. *Guia de medicamentos.* São Paulo: Atheneu; 1995.
8. Herman NL, Norris MC. Surgery during pregnancy. *Obstet Anesth.* 1999; 44: 161-85.
9. Brown WU, Bell GC, Alper MH. Acidosis, local anesthetics and the newborn. *Obstet Gynecol.* 1976; 48:27-32.
10. Hamshaw TA, Rogerson N, Reynolds F. Transfer of bupivacaine, lignocaine and pethidine across the rabbit placenta: Influence of maternal protein binding and fetal flow. *Placenta.* 1984 Jan-Feb; 5(1):61-70.
11. Cavalli RC, Baraldi CO, Cunha SPC. Transferência placentária de drogas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006; 28(9):557-64.
12. Morishima HO, Daniel SS, Finster M, Poppers PJ, James LS. Transmission of mepivacaine hydrochloride (carbocaine) across the human placenta. *Anesthesiology.* 1966; 27:147-54.
13. Johnson RF, Cahana A, Olenick M, Herman N, Paschall RL, Minzter B et al. A comparison of the placental transfer of ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg.* 1999; 89(3):703-8.
14. Kuhnert BR, Kuhnert PM, Prochaska AL, Gross TL. Plasma levels of 2-chloroprocaine in obstetric patients and their neonates after epidural anesthesia. *Anesthesiology.* 1980; 53:21-4.
15. Zakowski MI, Ham AA, Grant GJ. Transfer and uptake of alfentanil in the human placenta during in vitro perfusion. *Anesth Analg.* 1994 Dec; 79(6):1089-93.
16. Moore J, Bill KM, Flynn RJ, Mckeating KT, Howard PJ. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia.* 1989; 44:753-7.
17. Portela AAV, Reis GFF, Silva GAM, Cyreno NU. Fentanil em anestesia geral para cesariana: Dosagem das concentrações plasmáticas maternas e fetais. *Rev Bras Anesthesiol.* 1991; 41(6):377-80.
18. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nicholson G. Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labor. *Br J Anaesth.* 2005; 95:504-9.
19. Edgan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2000; 13:449-55.
20. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, Glass PS, Penning DH, Reynolds JD. A preliminary investigation of remifentanyl as a labor analgesic. *Anesth Analg.* 2000; 91:606-8.
21. Gin T, Gregory MA, Oh TE. The haemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anesth Intensive Care.* 1990; 18:175-9.
22. He YL, Seno H, Tsujimoto S, Tashiro C. The effects of uterine and umbilical blood flows on the transfer of propofol across the human placenta during in vitro perfusion. *Anesth Analg.* 2001; 93(1):151-6.
23. Abboud TK, Zhu J, Richardson M, Peres Da Silva E, Donovan M. Intravenous propofol vs thiamylal-isoflurane for caesarean section, comparative maternal and neonatal effects. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39:205-9.
24. Valtonem M, Kanto J, Rosenberg P. Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarian section. *Anaesthesia.* 1989; 44:758-62.