

## Passagem Placentária de Drogas

M. Katayama, TSA<sup>1</sup> & M. T. R. J. Jacob<sup>2</sup>

Katayama M, Jacob M T R J — Placental transfer of drugs.

The authors make considerations about the anatomy and physiology of the placenta and its gas and nutrients transference. The processes involved, and the placental and pharmacologic factors able of altering the transfer are summarized. The Fick equation, as well the factors that influence the umbilical and uterine blood flow are approached with the special regards to their relationship to the usually utilized anesthetic drugs and corresponding clinical features. Some data concerning the fetal distribution of drugs and the drugs usually employed in general practice and anesthesia are also highlighted.

**Key-Words:** ANESTHETICS; NEWBORN; PHARMACOLOGY; PLACENTA: transfer, anesthetics, drugs, gases, nutrient; PREGNANCY

A placenta é um sistema único, com diferente composição genética, que separa dois seres distintos, e que apresenta diferenças nas respostas fisiológicas e sensibilidade a drogas. Através da placenta, o feto recebe os seus elementos nutritivos e elimina os produtos do seu metabolismo, tornando-o dependente da mesma, principalmente quando substâncias estranhas ganham a corrente sangüínea materna<sup>1, 2</sup>.

Nos dias atuais, como a prescrição de medicamentos é muito grande no período gestacional e durante o trabalho de parto, a transferência placentária de gases necessárias à sobrevivência e de substâncias estranhas ganha grande importância pelo impacto que produz sobre o complexo materno-fetal.

**Características da placenta:** A vilosidade placentária é o elemento funcional da placenta, que submerge na circulação materna e é constituída pela camada epitelial, o estroma e os capilares, que com freqüência se encontram estreitamente relacionados com o epitélio. Por isso, a placenta humana é denominada hemocorial.

Do lado materno, há a vascularização às custas dos vasos miometriais e endometriais. O sistema

miometrial arterial é formado por anastomoses das artérias ovarianas, vaginais, coronárias do colo uterino, perineais, pudendas e retais anteriores. As artérias ovarianas e uterinas se distribuem pelo útero, assegurando uma rica irrigação sangüínea. Dessas artérias partem as artérias radiais que perfuram o miométrio e chegam à base do endométrio.

As veias do endométrio se continuam com os grandes plexos venosos uterinos e ovarianos, e dependem da musculatura uterina para se dilatarem e contraírem.

As artérias endometriais dividem-se em artérias basais, que irrigam o terço basal do endométrio, e artérias espirais, que penetram até a superfície mucosa; no miométrio existem também derivações artério-venosas e as artérias espirais estão subordinadas aos distintos cotilédones, que dos tabiques desembocam no espaço intervilosos. Em seus cursos, essas artérias apresentam peculiaridades quanto ao diâmetro e à espessura de suas musculaturas. Ao entrar no miométrio, teriam um diâmetro de 20 $\mu$ , com musculatura bem desenvolvida, e próxima à lâmina basal, perdem a sua musculatura e podem atingir até 200 $\mu$  de diâmetro. Na primeira metade da gestação encontramos elementos celulares pertencentes ao citotrofoblasto ao redor das artérias e que desaparecem no período final.

A relação das artérias espirais com os cotilédones fetais é um problema desconhecido. Alguns autores admitem que as artérias desemboquem nos tabiques intercotilédones, mas há, atualmente, uma tendência a se aceitar o centro do cotilédone fetal, pobre em vilosidade (espaço intercotilédone), como o local da implantação<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Membro da CET/SBA do Instituto Penido Burnier, Responsável pelo Serviço de Anestesiologia do Centro Médico de Campinas

<sup>2</sup> Anestesiologista

Correspondência para M. Katayama  
Caixa Postal 6598  
13100 — Campinas, SP

Recebido em 30 de janeiro de 1984  
Aceito para publicação em 2 de agosto de 1984

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

As veias formam um complexo extremamente fino, com numerosas anastomoses. É de altíssima densidade a fim de constituir uma eficiente via de drenagem do espaço intervilloso. Convergem para as veias miometriais de uma forma reta e paralela à lâmina basal, para que, ao serem comprimidas durante uma contração uterina, evitem colapsos dos espaços intervilosos<sup>4</sup>.

Após entrarem na membrana coriônica, as duas artérias do cordão umbilical dividem-se de acordo com o número de cotilédones irrigados por elas. Cada cotilédone tem uma artéria principal que se ramifica em artérias de segunda e terceira ordens, partindo destas últimas a rede capilar das vilosidades.

O sistema venoso é semelhante, somente que entre as veias e a membrana coriônica existem numerosas anastomoses antes de sua união com a veia do cordão umbilical.

Há dois sistemas capilares no cotilédone fetal: (a) um sistema capilar endoviloso que se encontra em íntimo contato com o sincício e é encarregado do metabolismo feto-materno e, (b) uma rede paravascular que nos troncos das vilosidades envolvem as artérias e veias, formando uma verdadeira anastomose artério-venosa que está em relação com o sistema capilar endoviloso. Parecem existir para evitar sobrecarga dos capilares das vilosidades.

Os cotilédones aumentam durante a gestação cerca de 500 vezes o seu volume inicial, em parte por estiramento dos troncos vilosos e por proliferação destes troncos em ramificações de segunda e terceira ordens.

O revestimento epitelial das vilosidades consta de duas membranas de origem ectodérmica fetal. A externa é um sincício e a interna é formada por células do citotrofoblasto que diminui em número com o progredir da gestação, a partir do quarto mês. Ao final, elas praticamente desaparecem, adquirindo um aspecto mono-estratificado.

Entre os capilares das vilosidades e o revestimento epitelial, localiza-se o estroma composto de tecido conjuntivo com fibroцитos. Um fato curioso é que não existe sistema linfático em toda placenta e nem inervação nas vilosidades e no cordão umbilical<sup>4</sup>.

Dentro das vilosidades, os capilares formam uma rede de anastomoses. Tanto as vilosidades como os capilares encontram-se em maior número na lâmina basal que na lâmina coriônica. E a zona relativamente livre, próxima à lâmina coriônica, denomina-se lago sangüíneo coriônico.

As estruturas descritas são as que envolvem a passagem de drogas da mãe para o feto, constituindo o que Moya & Thorndike<sup>5</sup> compararam à "barreira hematoencefálica" e chamaram de "barreira placentária".

O volume do espaço intervilloso é estimado em aproximadamente 250 ml. Entretanto, não há dados sobre o volume minuto sangüíneo desse espaço. A maioria dos autores refere-se ao volume minuto útero-placentário, que é calculado em torno de  $10 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ .<sup>4</sup>

As alterações no fluxo sangüíneo placentário, causadas por contrações uterinas induzidas no trabalho de parto, remoção de líquido amniótico ou drogas ocitócicas, podem modificar a transferência placentária de drogas. Sabe-se que durante uma contração uterina ocorre considerável redução na perfusão útero-placentária, de 75-85%, devido à constrição das arteríolas miometriais e pela obstrução das veias uterinas<sup>1, 6</sup>.

**Maturação placentária:** Há informações de que há diferenças na transferência de drogas de acordo com a idade da placenta. Há dados sugestivos de que a transferência ocorre mais facilmente no início e no fim do que nos meados da gestação, e que as membranas placentárias vão aumentando a superfície e diminuindo a sua espessura na medida em que vão envelhecendo<sup>7</sup>. A camada que se interpõe entre os capilares fetais e o sangue materno torna-se progressivamente mais fina, variando de  $25 \mu$  no início a  $2 \mu$  ao termo. Além desses dados, sabe-se que ocorre hiper-maturação da placenta<sup>8</sup>, prejudicando a nutrição do feto.

Tais dados são de grande significado para a clínica atual, pois é muito comum a prescrição de medicamentos no início da gestação, na tentativa de corrigir alguns sinais e sintomas indesejáveis. Como há maior facilidade de transferência nesse período, é importante o conhecimento dos fatores implicados nessas transferências, principalmente nos três primeiros meses da gestação, a fim de não se prejudicar o desenvolvimento do embrião. Além disso, pode haver necessidade de se submeter uma gestante à anestesia ou de administrar a ela qualquer tipo de droga.

**Capacidade de metabolização:** Inúmeras reações de hidroxilação, N-dealquilação e desmetilação já foram demonstradas "in vitro" em extratos placentários incubados com substratos apropriados. Sabe-se que a placenta é rica em monoaminoxidase, enzima capaz de oxidar algumas catecolaminas e a serotonina, ou que há colinesterases em quantidades suficientes para hidrolisar ésteres, principalmente os da colina<sup>9, 10</sup>. Existe também alta atividade fosfo-enolpiruvato carboxilase, sugerindo a possibilidade de gliconeogênese na placenta<sup>11</sup>.

Embora questionável, desconhece-se a importância principal daquele fenômeno "in vivo", sendo considerados, no momento, de pequena importância no contexto geral<sup>12</sup>.

A passagem de drogas através da placenta apresenta dois tipos principais de efeitos:

1. No início da gestação, durante a formação dos diferentes sistemas que podem induzir o aparecimento de anormalidades anatômicas;
2. Durante o trabalho de parto, podendo levar ao recém-nascido uma série de depressões malélicas.

## MECANISMOS DE TRANSFERÊNCIA PLACENTÁRIA

### 1. Difusão simples

A difusão simples é o mais comum dos meios de transferência de nosso organismo e o mecanismo de passagem através das barreiras, de todas as drogas e substâncias estranhas que têm sido estudadas. Não envolve energia, resulta de transporte de acordo com gradiente de concentração e obedece os princípios gerais enunciados por Fick, seguindo, portanto, do ponto de vista matemático, a Equação de Difusão<sup>1,3</sup>.

$$dQ/dt = K \cdot A(C_m - C_f)/d \text{ onde}$$

$dQ/dt$  = a velocidade de difusão

$K$  = constante de difusão e que depende de numerosos fatores, como fluxo sanguíneo placentário materno, fluxo sanguíneo fetal e características da droga em questão (peso molecular, ligação com as proteínas plasmáticas, constante de dissociação, lipossolubilidade, pH sanguíneo materno e fetal etc.)

$A$  = área de superfície da membrana

$d$  = espessura da membrana

$C_m$  = concentração da droga no lado materno

$C_f$  = concentração da droga no lado fetal

$C_m - C_f$  = gradiente de concentração através da membrana

Bataglia<sup>1,4</sup>, estudando as estruturas das membranas placentárias, propôs a divisão de seis gradientes de concentrações envolvendo a placenta, e os separou em dois grupos:

Grupo A: representando gradientes entre várias membranas fetais, dependendo de (a) permeabilidade placentária, (b) fluxos sanguíneos uterino e umbilical e (c) metabolismo da substância nos tecidos fetal e materno. Assim, pode-se considerar três gradientes:

- 1 – Gradiente coriônico = dependente da concentração do lado materno e no córion fetal,
- 2 – Gradiente amniótico = constituído pelas concentrações em um reservatório fetal e no líquido amniótico e,

- 3 – Gradiente cório-amniótico = representado pelas concentrações da substância no córion e no líquido amniótico.

Verifica-se que as alterações nessas diferentes estruturas, devido a patologias, podem alterar consideravelmente a passagem de drogas pela placenta.

Grupo B: constituído de gradientes de concentrações placentários específicos e que são usualmente medidos nos estudos de transferência placentária de drogas:

- 1 – Diferença artério-venosa materna, que reflete a captação fetal da droga em estudo,
- 2 – Diferença artério-venosa fetal e,
- 3 – Gradiente de concentração transplacentário.

Como vemos, embora o processo de difusão seja muito simples, há numerosos fatores que interferem com este mecanismo.

### 2. Difusão facilitada

Esta difusão envolve a presença de substâncias carreadoras que atuam como auxiliares no transporte, levando a uma transferência maior que a esperada para uma simples difusão. Parece ocorrer com a glicose, a nível da placenta, que possui um elemento auxiliar para atravessar as membranas biológicas<sup>1,5</sup>. Nesse tipo de transferência não há gasto de energia, dependendo além do carreador, de um gradiente de concentração.

### 3. Filtração de Starling-Landis

Este mecanismo de transporte de substâncias através de membranas biológicas, principalmente nutrientes, é um dos mais comuns. Envolve as "forças de Starling" que dependem das pressões hidrostática e colóido-osmótica do sangue materno e da resistência oposta pela membrana do lado fetal. Por outro lado, esta resistência depende das pressões hidrostática e colóido-osmótica da circulação fetal. Tem maior importância na passagem de líquidos através de membranas<sup>1,6, 17</sup>.

### 4. Transporte ativo

O transporte ativo foi definido por Rosenberg<sup>1,8</sup> como um movimento contra um gradiente eletroquímico. Dentro desse conceito, são envolvidas cargas elétricas e não concentrações. Este transporte foi demonstrado para a glicose em túbulos renais de animais de experimentação<sup>1,8</sup>, quando a fração final de glicose transportada é acima de dez vezes a diferença de concentração.

Algumas substâncias atravessam a placenta por esse tipo de mecanismo, que exige gasto de energia. A demonstração desse fato, no entanto,

exige a evidência de que o material é transportado contra um gradiente de concentração, o sistema de transporte se encontra saturado, pode ser inibido por determinado metabolito e existe uma competição para esta transferência com relação a substâncias estruturalmente semelhantes<sup>13</sup>.

Tal mecanismo pode envolver uma combinação com enzimas ou outros constituintes de membrana e sempre há gasto de energia. Pode envolver ainda: (a) transferência da substância sem alteração molecular; (b) degradação da molécula pela placenta e, (c) inativação da substância, que perde, assim, sua atividade farmacológica.

Já foi demonstrado que alguns aminoácidos são transportados por esse mecanismo além de vitaminas hidrossolúveis e íons maiores, como o cálcio e o ferro<sup>2, 19</sup>.

O transporte ativo é de importância para a nutrição do embrião e do feto, que, assim, podem adquirir uma série de substâncias essenciais para sua formação e maturação, independente do gradiente materno-fetal.

## 5. Pinocitose

É o fenômeno que envolve o transporte ativo por vacuolização, segundo Clark<sup>20</sup>. Este autor demonstrou que ocorre processo de transporte para as macromoléculas, como as imunoproteínas. Este fenômeno ocorre na placenta mas, devido à lentidão do processo, não apresenta grande importância na transferência de drogas. Entretanto, reveste-se de importância o seu conhecimento quanto à passagem de anticorpos.

## 6. Descontinuidade das membranas

Page<sup>21</sup> demonstrou que existem pequenas descontinuidades nas membranas placentárias, sendo muito possível que tais descontinuidades permitam a passagem de eritrócitos. Tais "poros", se existem, são de importância, porém, não são fatos objetivamente comprovados.

## FATORES QUE INFLUENCIAM A PASSAGEM PLACENTÁRIA DAS DROGAS

### A) Características da placenta

A placenta não constitui uma barreira absoluta para a passagem de drogas, sendo que as velocidades de difusão através dela variam muito de acordo com a substância. Entretanto, há fatores que importam na maior ou menor difusibilidade, independente da droga ou substância analisada.

De acordo com o Princípio de Fick, duas características da placenta são vitais na transferência de drogas: a) área de superfície de contato

entre as circulações materna e fetal e b) espessura das membranas de separação.

a) Área de superfície de contato: A área funcional de troca é a área de seção transversa da placenta onde há uma grande proximidade entre a circulação materna e a fetal, separadas pela membrana denominada trofoblasto. Esta área de contato pode ser ampliada aumentando-se o tamanho ou a sua vascularização.

Já foi demonstrado que as necessidades fetais aumentam com o progredir da gestação e que, inicialmente, elas são supridas por um aumento da vascularização.

A área funcional é de difícil mensuração direta e tem sido calculada de forma indireta através da equação de Fick. Medidas planimétricas diretas indicam que, ao termo da gestação, a área efetiva de troca média normal está em torno de doze metros quadrados, graças às vilosidades. Esta área efetiva apresenta pequenas reservas, de modo que certos acidentes placentários, como infarto, placenta prévia ou descolamento prematuro da placenta podem subitamente diminuir consideravelmente a área efetiva de transporte. Sabe-se, também, que determinadas alterações, como a toxemia gravídica, são freqüentemente associadas a pequenas placentas, daí o sofrimento fetal<sup>22</sup>.

Tais condições comprometem sempre o estado geral fetal, por diminuírem as transferências materno-fetais.

b) Espessura das membranas: A espessura da placenta é medida pela distância entre os sistemas capilares materno e fetal, dependente do número e da espessura das camadas de membranas existentes entre elas. De acordo com o enunciado de Fick, a velocidade de difusão varia inversamente com a espessura dessas camadas. Esta espessura também é de difícil mensuração e pode ser extrapolada através da Equação de Fick, sendo definida como "resistividade da Membrana" ou Fator (d/KA).

$$d/KA = C_m - C_f / (dQ/dt)$$

Esta relação indica o gradiente de concentração necessário para uma determinada quantidade de substância difundir através da placenta em um determinado tempo.

### B) Característica da droga

A velocidade de difusão de uma substância depende de características próprias, incluindo a) peso molecular, b) lipossolubilidade, c) grau de ionização e d) ligação com proteínas.

a) Peso molecular: A difusão diminui com o aumento do peso molecular. Substâncias com peso molecular inferior a 600 atravessam a placenta por difusão simples; aquelas com peso molecular entre 600 e 1000 atravessam com

dificuldades crescentes e as com peso molecular superiores a 1000 não a atravessam<sup>2</sup>. Como a maioria das drogas empregadas em anestesia tem peso molecular inferior a 600, este é um fator pouco limitante na velocidade de difusão.

b) Lipossolubilidade: Quando duas substâncias apresentam peso molecular equivalentes, o fator que passa a ser importante na transferência placentária é a lipossolubilidade. Quanto maior a lipossolubilidade, mais facilmente a droga passa pelas membranas. Assim, o pentotal sódico, por ser mais lipossolúvel que o barbitol, atravessa muito mais rapidamente<sup>23</sup>.

Moya & Thorndike<sup>24</sup> compararam a placenta a uma barreira semelhante à hematoencefálica, com relação à lipossolubilidade das drogas. Esta semelhança tem-se apresentado como um obstáculo na procura de um agente anestésico potente que não atinja o feto em concentrações depressoras.

c) Grau de Ionização: Muito relacionado com a lipossolubilidade está o grau de ionização, representado pela constante de dissociação. Assim, as bases com pKa muito alto e ácidos com pKa muito baixos, atravessam pouco as membranas<sup>25</sup>. Os relaxantes musculares como a d-tubocurarina e succinilcolina, que são bases com nitrogênio quaternário com pKa elevados, são recomendados para as operações cesarianas<sup>26</sup>.

As bases orgânicas que facilmente se dissociam no pH sangüíneo, atravessam a placenta rapidamente como os anestésicos locais, qualquer que seja a via de administração<sup>27</sup> e a meperidina<sup>28, 29</sup>.

Correlacionado com tal fato, o estado materno-fetal tem importância, principalmente nos desequilíbrios ácido-básicos, facilitando ou dificultando a dissociação eletrolítica da droga, como a hiperventilação materna como causa de alcalose respiratória<sup>30</sup> que facilitaria a dissociação dos anestésicos locais, ampliando, assim, a passagem para o feto.

d) Ligação com as Proteínas Plasmáticas: As proteínas têm um vasto significado, envolvendo um número muito grande de compostos de tamanhos, estruturas e capacidade combinativa com outras drogas das mais variadas. Algumas áreas superficiais de sua molécula podem ser hidrofílicas e, outras mais interiores, hidrofóbicas. "In vivo" a maioria das proteínas se liga facilmente aos lípides<sup>31</sup>.

A ligação com proteínas tem muita importância pelas alterações que podem produzir na solubilidade das drogas, como a demonstrada para o ciclopropano<sup>32</sup>. Há uma correlação entre a solubilidade do ciclopropano no sangue total e seu conteúdo de hemoglobina, variando de 0,415 com 15 g% de hemoglobina para 0,292 com apenas 3 g%.

A ligação com proteína tem papel importante na difusão da droga, pois quanto maior esta ligação, menor será o gradiente de concentração transplacentário e vice-versa.

Entretanto, no caso da placenta, há ainda que se considerar a ligação com proteínas plasmáticas fetais, que é outro fator determinante do gradiente de concentração. Embora pouco estudado é clássico o exemplo do oxigênio e sua ligação com a hemoglobina. A hemoglobina fetal tem maior afinidade pelo oxigênio que a hemoglobina materna sob iguais condições de tensão, pH e temperatura<sup>33</sup>.

O sangue fetal e materno insaturados de oxigênio atingem um equilíbrio na membrana placentária com PO<sub>2</sub> semelhantes, porém, o conteúdo de oxigênio no sangue fetal é maior que no sangue materno.

Muitas proteínas plasmáticas interagem com pequenas moléculas. Há inclusive globulinas específicas que se ligam ao cobre e ao ferro, sendo essenciais para os seus transportes. As  $\alpha$  e  $\beta$  lipoproteínas ligam-se e transportam moléculas lipossolúveis de grande importância, como a Vitamina C e outros carotenóides, vitamina D, colesterol e esteróides e, por outro lado, as  $\gamma$  globulinas interagem com antígenos específicos e de modo negligenciável com drogas.

As mais importantes são as albuminas que correspondem a 50% do total das proteínas. As albuminas têm peso molecular aproximado de 69000 e ponto isoelétrico 5 (pH = 5). No pH plasmático normal apresentam carga discretamente negativa, mas se ligam tanto aos cátions como aos ânions. Por exemplo, o sódio interage no grupo aniônico e o cloro no grupamento catiônico, o que vale dizer que qualquer substância eletricamente carregada, facilmente se liga às albuminas.

Esta ligação, entretanto, deve ser reversível, e para que a reversibilidade ocorra, é necessária a manutenção da configuração estrutural da proteína. Ocorrendo desnaturação da proteína, a droga tem seu efeito alterado ou inativado.

Atualmente, muito se tem estudado sobre a ligação com proteínas plasmáticas de inúmeros agentes empregados em anestesia e é considerado como um dos principais determinantes, não só de passagem pelas membranas biológicas, como também quanto ao tempo de duração de efeito da droga e captação pelos tecidos. Um exemplo clássico é o da bupivacaína, cujo transporte pelas proteínas é tão grande e intenso que somente uma pequena quantidade atravessa a placenta<sup>2, 30</sup>.

### c) Fluxos sangüíneos umbilical e uterino

A Equação de Fick não considera os fluxos

sangüíneos uterino e umbilical, porque drogas que atravessam facilmente a placenta apresentam pequena relação com a concentração sangüínea, como são os casos da uréia, cloro e sódio, que têm a difusão limitada pela permeabilidade placentária. Entretanto, a transferência placentária de substâncias altamente difusíveis é função tanto do fluxo sangüíneo umbilical como do uterino. Se o fluxo sangüíneo placentário diminui, a oferta também diminui.

As drogas que atravessam lentamente a placenta são pouco afetadas por esse fenômeno; entretanto, aquelas que a atravessam rapidamente são muito afetadas, porque o gradiente de concentração materno-fetal irá se alterar rapidamente. Do mesmo modo, uma diminuição do fluxo sangüíneo umbilical irá alterar a eliminação de drogas que atravessam a placenta, alterando o gradiente de concentração transplacentário, dificultando, assim, a passagem desta droga. Estudos recentes de Wilkening et al.<sup>6</sup> mostram que a redução do fluxo sangüíneo uterino não tem efeito apreciável sobre o fluxo sangüíneo umbilical. Clinicamente, isso ocorre nos casos de hipotensão arterial materna, com diminuição do fluxo sangüíneo uterino, ou de compressão umbilical, que diminui o fluxo sangüíneo umbilical. Ambas as situações são prejudiciais para o feto, porque diminuem consideravelmente a troca de gases.

É necessário que ambos os fluxos estejam adequados, porque nada adianta um bom fluxo sangüíneo do lado materno contrapondo-se a um fluxo deficitário do lado fetal; a eficiência do transporte estará prejudicada. Este fenômeno é semelhante à distribuição desigual da relação ventilação/perfusão a nível pulmonar.

Embora não bem estudado, pode-se esperar que ocorram derivações funcionais a nível placentário que afetam grandemente a transferência de substâncias altamente difusíveis.

A posição da mãe tem influência na circulação placentária. Em decúbito dorsal, o útero aumentado de tamanho comprime a veia cava inferior, elevando a pressão venosa no lado caudal e diminuindo-a no coração direito. Com isto ocorre uma diminuição do gradiente de pressão entre as artérias e as veias uterinas.

O útero contraído, por sua vez, não exerce nenhuma pressão sobre as veias em qualquer posição. É de se considerar também a postura da mãe. Ao termo, a pressão no espaço intervuloso é provavelmente similar à do líquido amniótico, ficando em torno de 2kPa (15 mmHg). Durante a contração uterina, o fluxo sangüíneo uterino cai consideravelmente<sup>3,4</sup>. Verificou-se que o grau de isquemia depende da intensidade e duração das contrações uterinas; assim, a administração de drogas durante a contração faz com que uma

quantidade muito menor atinja o fluxo sangüíneo fetal<sup>6</sup>.

#### D) pH materno-fetal

O pH do sangue arterial materno é normalmente 0,10 a 0,15 unidades acima do pH sangüíneo umbilical. Assim, se considerarmos uma base orgânica com pKa próximo do pH materno<sup>7, 40</sup>, a concentração da base não dissociada tende a ser maior no sangue materno do que no fetal. Como a base não dissociada atravessa a placenta mais facilmente, ocorrerá um maior gradiente materno-fetal e conseqüentemente, maior passagem da droga para o feto e, ao equilíbrio, a concentração sangüínea fetal será maior que no sangue materno. Este fato é pouco significativo, mas deve ser considerado, principalmente, para as substâncias ionizáveis que apresentam pKa próximo do pH materno. Sabe-se, atualmente, que aumentando o gradiente do pH materno-fetal, por exemplo através da hiperventilação materna, a relação feto/materna da concentração da bupivacaína aumenta significativamente<sup>30</sup>.

#### E) Gradiente eletroquímico

O gradiente eletroquímico transplacentário, estimado em 20 mV<sup>35</sup>, pode afetar o gradiente de concentração materno-fetal de compostos ionizáveis, como é o caso dos anestésicos locais. Os cátions são atraídos pelo lado carregado negativamente da placenta no lado fetal, estabelecendo um gradiente de concentração elétrico, facilitando, assim, a passagem através da placenta.

#### F) Captação pela placenta e transferência de metabólitos de drogas

Uma distribuição diferente de substâncias na placenta pode ocorrer, seja por destruição ou devido à diferença na remoção ou nas constantes de dissociação dos complexos formados. Serotonina, adrenalina, noradrenalina são destruídas na placenta, devido ao alto teor de monoaminoxidase presente no tecido placentário. A acetilcolina é hidrolisada rapidamente, devido a alta atividade da colinesterase na placenta<sup>9</sup>. A captação e o metabolismo de drogas pela placenta e a transferência de seus metabólitos têm sido pouco estudados.

Há um aparente obstáculo para o flúor<sup>36</sup>, enquanto que a meperidina e seus metabólitos, a nor-meperidina e ácido meperidínico, atravessam com muita facilidade a placenta. A procaína e o ácido paraaminobenzóico também são captados e transportados facilmente.

Metabólitos do cloral hidratado administrados em parturientes, o tricloroetileno e ácido tricloroacético foram encontrados nos fetos<sup>37</sup>. A O-to-

luidina, um metabólito da prilocaína, pode produzir metahemoglobinemia, tanto materna como fetal, constatando-se a passagem do anestésico local ou de seu metabólito pela placenta<sup>3 8</sup>. Com esses escassos, mas importantes dados, entretanto, pode-se concluir que uma droga administrada na gestante pode acarretar no embrião ou no feto uma resposta totalmente inesperada.

## DISTRIBUIÇÃO FETAL DE DROGAS

As drogas farmacologicamente ativas que ganham a circulação fetal pela veia umbilical podem:

1. sofrer biotransformação no fígado;
2. distribuir-se nos tecidos;
3. ser eliminadas pelos rins e daí dirigir-se ao líquido amniótico;
4. ser reabsorvidas do líquido amniótico pelo feto e;
5. retornar à circulação materna através da artéria umbilical.

Esta distribuição é dependente da permeabilidade das membranas envolventes dos órgãos fetais e, como regra geral, a difusão ocorre mais facilmente no início do que no fim da gestação.

A distribuição, de um modo geral, é determinada pela capacidade seletiva de captação dos tecidos fetais<sup>3 3</sup>. A lipossolubilidade parece ser o fator determinante desta captação seletiva.

Entretanto, outros fatores têm importância na distribuição fetal de drogas. A ligação com proteínas plasmáticas fetais, diferente com relação às proteínas plasmáticas maternas, tem conotação importante. As células do parênquima hepático possuem proteínas específicas que se ligam aos ânions orgânicos e a sua inexistência ou deficiência, em certos estados patológicos, pode trazer conseqüências desastrosas com relação a determinadas drogas.

A circulação fetal tem papel preponderante, uma vez que a droga é liberada para um determinado órgão na dependência direta do seu fluxo sangüíneo.

Todas as drogas que alcançam a circulação fetal via veia umbilical passam diretamente para o fígado, de onde podem ir, ou para a veia porta e perfundir o parênquima hepático fetal, ou para o ducto venoso e ganhar a veia cava inferior através de uma derivação. A quantidade de sangue que deriva por esta via é importante para a distribuição aos outros tecidos, pois a porção de sangue não derivada pode sofrer metabolização hepática, ou ainda, ligar-se a proteínas plasmáticas específicas no fígado, diminuindo, conseqüentemente, a concentração da droga no sangue que vai ao coração direito. Este fator é importante durante a

passagem inicial, sendo pouco significativo após estabelecido o equilíbrio.

Durante a vida intra-uterina, o feto utiliza-se dos sistemas de eliminação de drogas maternas, mas assim que passa a fase extra-uterina, é obrigado a empregar os seus próprios processos, em geral, imaturos. Daí o conceito geral de que os agentes terapêuticos são mais tóxicos para os recém-nascidos que para adultos.

## TROCAS RESPIRATÓRIAS

A placenta é constituída de numerosas sinuosidades no lado materno onde se insinuam as vilosidades com os capilares fetais, havendo assim apenas três camadas de tecidos separando o sangue da circulação materna do da fetal: a camada endotelial do capilar, o tecido conjuntivo de suporte e o epitélio que reveste as vilosidades.

Estudos na mulher grávida com amostras obtidas de sangue do espaço intervuloso materno e simultaneamente das artérias e veias umbilicais permitiram verificar o gradiente de tensão de oxigênio existente entre estas duas camadas, registrando-se uma média de 2,6 kPa (20 mmHg) de gradiente efetivo (5,2 kPa (40 mmHg) para saturação de 75% no sangue materno e 2,6 kPa (20 mmHg) para saturação de 40% no sangue fetal<sup>3 9</sup>.

Entretanto, outros autores verificaram uma grande diferença entre o PO<sub>2</sub> arterial e o venoso maternos, que não deve ser representativo, porque há derivações maternas que misturam o sangue venoso da musculatura uterina, dando um falso valor para a oxigenação das vilosidades fetais<sup>4 0</sup>.

As medidas de PO<sub>2</sub> e PCO<sub>2</sub> registradas no sangue retirado dos espaços intervulvosos dão valores de 5,32 e 5,05 kPa (40 e 38 mmHg), respectivamente, que são os aproximados dos fetos humanos<sup>4 1</sup>. Fenômeno curioso é que o PO<sub>2</sub> materno aumentando, aumenta o PO<sub>2</sub> na veia umbilical, porém somente até certo limite. Em PO<sub>2</sub> materno muito alto, os valores na veia umbilical são aproximadamente os mesmos observados quando a mãe respira 21% de oxigênio<sup>4 2</sup>.

Parece que ocorre derivação fetal na placenta que mistura o sangue não oxigenado, tendendo a diminuir a concentração de oxigênio e aumentar a de anídrido carbônico na veia umbilical. O feto, como já foi demonstrado nos momentos que antecedem o nascimento, encontra-se em estado de acidose metabólica, com déficit de base positivo<sup>4 3</sup>.

Há poucas dúvidas quanto à eficiência dos pulmões. Além da espessura e do tecido coriônico o feto apresenta características diferentes para suprir esta deficiência.

- a) A hemoglobina fetal é diferente, tendo uma

capacidade maior de captar e conduzir o oxigênio. Desta forma, o feto transporta uma maior quantidade de oxigênio com relação ao adulto. A hemoglobina fetal tem uma maior afinidade pelo oxigênio em níveis de tensões iguais com relação à hemoglobina materna. Como conseqüência, temos a diferença fundamental na curva de dissociação da hemoglobina.

b) A concentração de hemoglobina aumenta quando a gestação aproxima-se do final para assegurar maior facilidade no transporte de oxigênio. Há aproximadamente um aumento de 180% de conteúdo de hemoglobina, que passa a 23 g%, contrastando com os 13 g% no adulto. Ao fim de seis meses de vida, o nascituro apresenta cifras de hemoglobina dentro dos padrões normais do adulto<sup>37</sup>.

## PASSAGEM PLACENTÁRIA DE DROGAS ESPECÍFICAS EMPREGADAS EM ANESTESIA

### 1. Hipnoanalgésicos

A transferência placentária da morfina é um fato conhecido desde o século passado<sup>44</sup>, quando se descreveu bradicardia e disritmias cardíacas no feto, após sua administração à mãe. Posteriormente, outros sinais foram descritos, como o aparecimento de pupila puntiforme e sinais de depressão respiratória. Da mesma forma, mães viciadas em morfina, heroína ou meperidina, dão à luz recém-nascidos com sintomas. Os sinais e sintomas que podem ocorrer no feto "in utero", assim como nos recém-nascidos, estão diretamente relacionados com a dose aplicada na mãe. Em coelhas, a administração prévia de morfina, seguida de operação cesariana para extração das crias, em tempo variando de 12 min. a 15 h, determina intensa depressão respiratória após uma hora. As crias extraídas 15 h após não apresentaram nenhuma diferença com relação ao grupo controle.

Na mulher grávida, o tempo decorrido e a via de administração são mais importantes que a dose. O grau de depressão respiratória nos nascituros é maior entre a segunda e terceira hora após a administração de morfina por via muscular na mãe. Observações semelhantes foram feitas com relação à heroína, meperidina, alfaprodina, metadona e dihidrocodeína.

A morfina, meperidina e metadona, administradas em mães 2, 3, 4, 5 e 6 minutos antes do nascimento, não acarretam nos recém-nascidos nenhuma depressão respiratória, embora estes apresentem sinais bioquímicos das substâncias em suas circulações. As placentas não apresentam sinais da droga, com o que se pode concluir que ela não representa barreira à passagem dos hipnoanalgésicos<sup>12, 45</sup>.

Desde 1949<sup>29</sup> sabe-se que a meperidina atua sobre o feto. Após administração de 50 a 300 mg de meperidina durante o trabalho de parto, as concentrações nos recém-nascidos variaram de 45 a 106% (média 77%) dos níveis sanguíneos maternos<sup>46</sup>.

A via de administração na mãe é importante, 50 mg por via muscular produz excreção urinária de meperidina no nascituro de 150 µg que chega a 430 µg, quando a mesma dose é empregada por via venosa<sup>29</sup>.

A pentazocina atravessa com maior dificuldade a placenta, porém, os efeitos fetais adversos não diferem, quando empregados em doses equipotentes<sup>28</sup>.

Os antagonistas competitivos de morfina e dos derivados têm-se mostrado eficientes no tratamento da depressão causada pela passagem da droga através da placenta. Os antagonistas são eficazes, tanto quando administrados na mãe, como quando injetados na veia umbilical. A placenta, portanto, não representa obstáculo à passagem dos antagonistas dos hipnoanalgésicos<sup>28, 47</sup>.

### 2. Tranqüilizantes

Todos os tranqüilizantes estudados, tanto em animais como no homem, apresentam uma passagem transplacentária muito fácil. Estudos com a clorpromazina em cadelas grávidas a termo mostraram que a droga passa facilmente pela placenta e distribui-se rapidamente pelos tecidos dos recém-nascidos. Imediatamente após o nascimento, após sacrifício, constatou-se a presença da droga em bile, fígado, rins, pulmões e tecido cerebral.

Estudos na mulher mostram que a droga se apresenta no líquido amniótico, embora não seja detectada no sangue do cordão umbilical. Mas, traços da droga foram detectados na urina materna e do nascituro. Não se estabeleceu nenhuma relação entre o estado do recém-nascido ao nascer, com a quantidade de tranqüilizante encontrada na urina.

A passagem placentária do diazepam é rápida, atingindo-se o equilíbrio materno-fetal em 5 a 10 segundos após a injeção venosa, e a sua eliminação pelo nascituro é lenta. Estudos recentes mostram que doses inferiores a 30 mg podem ser administradas durante o trabalho de parto, sem causar efeitos deletérios aos recém-nascidos. Doses superiores podem determinar hipotermia, hipotonia e letargia neonatal<sup>49</sup>.

### 3. Barbituratos

Barbitúricos de ação intermediária e longa: — a passagem de barbitúrico e seus derivados pela placenta é conhecida desde 1916<sup>48</sup>. Dile injetou

barbital sódico na veia marginal da orelha de coelhas grávidas e verificou o conteúdo de barbital nas circulações fetal e materna, na placenta e no líquido amniótico. Entre 1 e 60 min após a administração materna, detectou barbiturato no feto e na placenta, e em ambos houve um lento acúmulo de droga. O líquido amniótico também revelou a presença de droga.

Estudos em gestantes e seus recém-nascidos apresentaram resultados semelhantes, após administração de barbital sódico. Em 2 a 3 min, a droga começa a se equilibrar nos sangues fetal e materno, e níveis sanguíneos comparáveis se mantêm durante aproximadamente 15 h. Mas, se o nascimento ocorre logo após a injeção materna, os níveis sanguíneos fetais são inferiores aos níveis na circulação da mãe, devido, principalmente, à variação no volume de distribuição do barbitúrico em cada um dos seres e as alterações da circulação placentária.

A administração de amobarbital e barbital, 30 min e 50 h antes de se executar aborto legal, permitiu estudar a passagem placentária dessas drogas e sua distribuição. Verificou-se que ocorre acúmulo principalmente no cérebro, fígado e tecido placentário.

**Barbitúricos de ação curta:** o estudo da transmissão placentária do pentobarbital sódico em 100 mulheres grávidas, após injeção venosa de 250 mg, 1 a 185 min antes do nascimento, permitiu verificar que em três casos, após um minuto, a concentração sanguínea do barbitúrico no nascituro era discretamente inferior à concentração sanguínea materna. Os níveis sanguíneos nos recém-nascidos foram em média 74% dos níveis sanguíneos maternos e persistiram na mesma proporção durante 185 minutos. Não são de uso popular devido aos prolongados efeitos depressores no recém-nascido<sup>50</sup>.

**Barbitúricos de ação ultracurta:** as primeiras experiências com pentotal sódico foram realizadas em coelhas prenhas a termo com doses de 10 mg.kg<sup>-1</sup> que apresentaram rápida depressão respiratória fetal, com recuperação após 5 a 10 minutos. Doses de 15 mg.kg<sup>-1</sup> provocavam súbita apnéia fetal, embora as coelhas mães continuassem a respirar.

Estudos com métodos espectrométricos para revelar níveis de pentotal sódico demonstraram em sete pacientes a evidência de passagem transplacentária da droga. Outros autores verificaram que o tiopental aparece no sangue fetal em menos de 45 segundos, sem contudo estabelecerem uma relação com a profundidade do sono materno<sup>23</sup>.

Crawford<sup>51</sup>, em 41 casos após administração de 250 mg da droga, verificou que o nível sanguíneo de pentotal sódico no recém-nascido era maior quando os intervalos entre a injeção e o nasci-

mento eram muito curtos, com picos máximos entre 1,5 e 2 minutos, e que este nível cai espontaneamente com o aumento do tempo antes do nascimento. Assim, a conduta mais acertada é aguardar cerca de 8 minutos para depois efetuar a retirada do concepto<sup>50, 52</sup>.

Recentemente, verificou-se que o pentotal sódico que passa para o feto é retido em cerca de 50% pelo fígado fetal<sup>53</sup>. Apesar de grande ligação com as albuminas do plasma<sup>54</sup>, uma alta concentração atinge rapidamente o feto.

Com relação ao tiamilal e o metohexital fenômenos semelhantes ocorrem.

#### 4. Anestésicos inalatórios

Os anestésicos inalatórios atravessam a placenta facilmente e a velocidade de difusão está relacionada com alta lipossolubilidade e baixo peso molecular.

Os agentes pouco potentes determinam insignificante depressão no recém-nascido, enquanto que os mais potentes podem provocar uma depressão na atividade fetal proporcional à profundidade e duração da anestesia materna.

**Óxido nitroso:** em 1940<sup>55</sup> determinou-se as quantidades de óxido nitroso administrado em mistura com oxigênio e oxigênio-éter dietílico, transferidas da parturiente para o recém-nascido. O óxido nitroso detectado no momento do nascimento foi de 28 vol% e 21,7 vol% respectivamente, nos sangues arterial e venoso maternos. Nos sangues venoso e arterial do cordão umbilical obteve-se, respectivamente, 13,5 e 9,8 vol%. A relação entre o volume encontrado no sangue da veia umbilical e no sangue arterial materno foi 0,48. Desses dados, o autor verificou que apenas 50% do óxido nitroso estavam presentes no sangue fetal, comparado com a concentração no sangue materno.

Outros autores registraram valores semelhantes, sendo comum concentrações de óxido nitroso no sangue do recém-nascido menores do que as encontradas no sangue materno. Para explicar este fato Romney et al.<sup>56</sup> postularam que a constrição dos vasos do cordão pode ocorrer durante anestesia com óxido nitroso. Em menos de 4 minutos a concentração fetal atinge 80% da materna e, por volta do 14<sup>o</sup> e 19<sup>o</sup> minutos, estabelece-se o equilíbrio, que corresponde a 87%<sup>52</sup>.

Recentes comunicações de Fink et al.<sup>57</sup>, Brusard et al.<sup>58</sup> demonstram que no início da gravidez, em animais de laboratório, a administração de óxido nitroso leva a um aumento da incidência de reabsorção do embrião, equivalente a aborto espontâneo na mulher, o que aumenta a possibilidade de anormalidades ósseas. Estes fenô-

menos se exacerbam quando associados ao halotano. Estes experimentos demonstram em laboratório a evidência da passagem dessas substâncias pela placenta, acarretando sérios prejuízos ao embrião.

**Etileno:** agente pouco potente, praticamente abandonado nos dias atuais. Passa a placenta rapidamente, como o óxido nitroso, levando a efeitos semelhantes. Em administração prolongada pode determinar depressão fetal.

**Ciclopropano:** em estudos sobre a passagem do ciclopropano de mãe para feto, Smith<sup>5,9</sup>, em 1939, já obtivera os seguintes resultados: sangue arterial e venoso maternos respectivamente, 7,5 e 6,7 vol%, e sangue venoso e arterial do cordão umbilical, respectivamente 6 e 5,1 vol%.

Outros autores, posteriormente, mantendo as parturientes em 3º plano do II período com ciclopropano a 25%, sem medicação pré-anestésica, verificaram que o conteúdo desde gás era significativamente mais baixo nos recém-nascidos com baixa saturação de oxigênio. Entretanto, não encontraram relação entre a saturação de oxigênio, conteúdo de ciclopropano e início da atividade respiratória após o nascimento. Quantitativamente registraram valores de 5 a 15 mg% e 2 a 13 mg%, respectivamente, nos sangues materno e fetal. Relação concentração no sangue materno/concentração no sangue fetal = 0,4 a 0,8.

Em interessante estudo sobre nascimentos de gêmeos, pode-se observar que após a indução da anestesia com 50% de ciclopropano e manutenção com 25%, o nível materno atingiu valores de 16 a 20 mg%, em 10 minutos. Amostras do cordão umbilical do primeiro recém-nascido acusaram níveis de 13 a 16 mg% e, do segundo, retirados após 23 minutos, de até 23 mg%.

Outros achados de Apgar & Papper<sup>3,4</sup> permitiram concluir que a quantidade de ciclopropano no cordão umbilical é menor, porém proporcional à quantidade no sangue materno periférico. Não conseguiram correlacionar os volumes sangüíneos de anestésicos com os índices de Apgar nos recém-nascidos. Os mesmos autores concluíram que não há evidência de depressão da função placentária e que os efeitos sobre o feto se devem à ação anestésica direta. Embora os níveis sangüíneos fetais se aproximem rapidamente dos maternos, o equilíbrio não ocorre na prática clínica.

**Clorofórmio:** Whipple<sup>6,0</sup> verificou em cadelas grávidas que a "placenta continha aproximadamente a metade da droga no sangue materno e as crias um oitavo". Esses dados indicariam uma relação concentração no sangue umbilical/concentração no sangue materno = 1. O autor lembrou que estes achados em cadelas não eram transportáveis para o homem, mas que serviriam de base comparativa.

**Éter dietílico:** há relação direta entre as concentrações sangüíneas materna e fetal do éter dietílico, assim como a depressão respiratória dos recém-nascidos e concentração sangüínea umbilical do agente. Em alguns casos verificou-se discretas, porém, significativas concentrações maiores de éter no sangue do cordão em relação ao retroplacentário.

Estudos em ratos, camundongos e cobaias, com administração de éter a 10% durante 60 minutos, mostraram que as concentrações no cérebro e fígado fetais são semelhantes às placentárias, que por sua vez são inferiores às concentrações obtidas no cérebro e sangue maternos. Conclui-se que as concentrações fetais do éter estão muito próximas às encontradas nos músculos maternos.

Embora ainda contraditório, pode-se esperar que a concentração do éter dietílico se aproxime da materna em curto espaço de tempo.

**Tricloroetileno:** Hellivell & Hutton<sup>6,1</sup> demonstraram a transmissão placentária do tricloroetileno, detectando-o na circulação fetal, imediatamente após a sua administração à mãe. A alta lipossolubilidade da droga deve ter grande importância nessa passagem.

**Halotano:** Sheridan & Robson<sup>6,2</sup> demonstraram que o halotano pode ser identificado após o segundo minuto de administração materna. Geddes et al.<sup>6,3</sup> determinaram o tempo de transferência do halotano marcado com Br<sup>8,2</sup> em cobaias após administração de 0,5% em oxigênio. Verificou-se que em 10 minutos já não existe mais gradiente transplacentário. Nesta concentração (0,5%) a depressão do recém-nascido é pequena ou mesmo não ocorre<sup>5,0, 5,2</sup> (Tabela I).

Tabela I: Dados de Sheridan CA & Robson JG: Fluothane in Obstetrical Anesthesia. Canad Anaesth Soc J, 1959; 6: 365.

% Administrada	HALOTANO		
	Materno mg%	Fetal mg%	Duração min.
3,0	7,8	5,6	2
1,5	8,0	4,2	3
2,0	5,7	2,2	5
2,0	4,0	0	6
1,5	3,6	2,8	9
2,0	10,5	4,2	9

**Isoflurano:** Recentemente verificou-se que o isoflurano comporta-se de maneira semelhante ao halotano, porém com a vantagem de ser menos metabolizado no organismo e sensibilizar menos o miocárdio a disritmias quando associados a adrenalina<sup>6,4</sup>.

**Metoxiflurano:** Clark et al<sup>6,5</sup> demonstraram em 3 grupos de pacientes que receberam (I) metoxi-

PASSAGEM PLACENTÁRIA DE DROGAS

flurano-ar, somente para analgesia de maneira intermitente; (II) metoxiflurano-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> intermitente e (III) metoxiflurano-N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> contínuo para analgesia no período expulsivo. Registraram maiores níveis sangüíneos tanto materno como fetais no grupo II, que receberam de forma intermitente por tempo mais prolongado. Demonstraram, ainda, que há relação entre a concentração do metoxiflurano no sangue do cordão umbilical e os índices de Apgar nos nascituros. Concentrações sangüíneas acima de 3 mg% levam à depressão fetal. Esses dados evidenciam que altas concentrações, mesmo por períodos de tempo curtos, ou baixas concentrações por exposições prolongadas, devem ser evitadas.

**Enflurano:** em concentrações de 0,25 a 1,25% é seguro e, aparentemente, seu uso não está relacionado com depressão do recém-nascido ou disfunção renal neonatal. Em 2-3 minutos observa-se quantidades efetivas no sangue fetal e o equilíbrio materno-fetal estabelece-se por volta de 10 a 15 minutos<sup>50, 52</sup>.

**ANESTÉSICOS LOCAIS**

A transmissão placentária dos anestésicos locais não tem sido muito estudada. Mas, recentemente, a experiência clínica tem demonstrado que, excetuando complicações maternas, a infiltração local e os bloqueios dos pudendos ou espinhais não produzem nenhum dano aos recém-nascidos<sup>27, 66, 67</sup>.

A ausência de reações depressoras fetais tem sido relatada com bloqueios empregando-se os mais variados agentes, como a procaína, cloroprocaína, tetracaína, lidocaína e bupivacaína<sup>68-70</sup>, exceção feita a prilocaína que pode levar a mãe e o feto a quadro de metahemoglobinemia<sup>39</sup>. A procaína, mesmo injetada por via venosa na mãe, não produz depressão fetal por ser rapidamente hidrolisada pelo sangue e fígado maternos<sup>71</sup>.

Brown et al.<sup>72</sup> estudaram 114 gestantes quanto à passagem ao feto e lidocaína e mepivacaína,

após administração no espaço peridural. Lidocaína e mepivacaína a 1,5 e 2,0%, com adrenalina a 1:200000 e sem vasoconstritor. Amostras arterial e venosa maternas e fetais foram analisadas por técnicas de cromatografia a gás, sensível para as formas dos agentes não modificados a 0,05 µg.ml<sup>-1</sup> para lidocaína e 0,07 µg.ml<sup>-1</sup> para a mepivacaína. Os autores verificaram que a adição de adrenalina diminui a concentração plasmática materna e fetal de ambas as drogas, mas há uma pequena diferença entre elas. A mepivacaína passa em maior quantidade pela placenta em relação à lidocaína e foram detectados níveis plasmáticos nos recém-nascidos até 24 horas após o nascimento.

As concentrações no sangue venoso umbilical foram sensivelmente menores que no sangue materno. A relação concentração do agente no sangue venoso umbilical/concentração no sangue venoso materno foram, respectivamente, 0,521 e 0,59 para a lidocaína associada a adrenalina e sem vasoconstritor, e 0,64 e 0,69 para a mepivacaína em condições semelhantes.

Não houve correlação entre os índices de Apgar dos recém-nascidos e as concentrações do anestésico local ao nascimento, porém, Brown et al. verificaram que ao nascimento, as concentrações dos anestésicos locais no sangue venoso umbilical são aproximadamente 50 a 70% daquelas encontradas no sangue materno.

Lurie & Weiss<sup>75</sup> verificaram um aparecimento rápido de mepivacaína e lidocaína após injeção no espaço peridural, no sangue venoso do cordão, com pico máximo de concentração aos 10 minutos. O declínio da concentração é lento na primeira hora. A relação concentração fetal/concentração materna foi 0,66. Os autores consideram esta relação e as concentrações maternas e fetais como seguras e os limites aceitáveis tanto para a mãe como para o recém-nascido. Outros autores referem resultados semelhantes<sup>73, 76</sup>.

A bupivacaína, por ligar-se facilmente às proteínas plasmáticas maternas e fetais, produz baixo

oTabela II – Transferência placentária de anestésicos locais

BLOQUEIO	ANESTÉSICO	DOSE MÉDIA mg. kg <sup>-1</sup>	NÍVEL MATERNO mg. ml <sup>-1</sup>	VEIA UMBILICAL µg. ml <sup>-1</sup>	RELAÇÃO Cu/Cm	AUTOR(ES)
Peridural simples	Mepivacaína	5,2	2,9	1,9	0,69	Morishima et al. <sup>73</sup>
Peridural simples	Lidocaína c/ adr 1: 200000	4,5	1,4	0,8	0,57	Fox & Houle <sup>69</sup>
Paracervical/ pudendos	Lidocaína	5,6	2,7	1,3	0,48	Shnider & Way <sup>27</sup>
Sacro simples	Prilocaína	5,4	1,0	1,3	1,3	Poppers & Finster <sup>38</sup>
Peridural simples	Bupivacaína	0,71	0,68	0,25	0,36	Thomas et al.

gradiente de concentração<sup>77-79</sup> e como consequência, os efeitos indesejáveis no nascituro diminuem<sup>74, 80</sup>. A relação concentração no sangue venoso umbilical/sangue venoso materno é 0,36, um dos mais baixos (Tabela II).

Pode-se concluir que a placenta não constitui barreira à passagem dos anestésicos locais, mas que, em doses clínicas, eles não produzem efeitos deletérios significativos para os fetos e recém-nascidos.

## RELAXANTES NEUROMUSCULARES

**Adespolarizantes:** Antes do uso clínico dos curares, Pleyer<sup>44</sup> já demonstrara que coelhas grávidas, em que se administrava relaxante neuromuscular, apresentavam paralisia respiratória, mas que as crias mantinham-se ativas durante todo o tempo em que se ventilava artificialmente as coelhas-mães. Em cobaias, o mesmo fenômeno ocorre, exceto quando se empregam doses excessivas.

A injeção de curare em fetos, intra-uterinamente, produz paralisia muscular nas mães e não nos fetos, a não ser em doses muito elevadas. Concluiu-se que o curare passa rapidamente do feto para a mãe, mas não se pode provar o inverso<sup>44</sup>.

Harroun & Fisher<sup>81</sup> demonstraram que o curare em doses clínicas não atua no feto. Mantendo cadelas grávidas sob efeito da d-tubocurarina em ventilação controlada mecânica, extraía as crias sob anestesia local e cesariana. Nenhuma das 69 crias extraídas apresentou qualquer efeito da droga. Mas pequenas doses injetadas na veia umbilical provocaram paralisia muscular e apnéia em 15 segundos.

Pittinger & Morris<sup>82</sup> não conseguiram provar no homem que a passagem da d-tubocurarina pela placenta não ocorria na clínica, devido a pequena quantidade que chegava a este nível. Verificaram que altas doses (dez vezes acima da dose necessária para produzir apnéia) injetadas na artéria uterina provocavam aparecimento do relaxante neuromuscular na circulação dos recém-nascidos. Na clínica corrente não se conseguiu detectar a d-tubocurarina nos nascituros<sup>26</sup>. O mesmo pode-se dizer da galamina e da dialil-nor-bistoxiferina.

Já foi demonstrada a passagem do brometo de pancurônio pela placenta em níveis de 22%. A excreção urinária deste relaxante foi evidenciada nos recém-nascidos nas primeiras 24 horas após o nascimento. Entretanto, não houve nenhuma correlação entre as quantidades da droga administrada nas mães e as quantidades excretadas pelos recém-nascidos<sup>83, 84</sup>.

Estudos recentes<sup>84</sup> mostram que o brometo de fazadínio atravessa a placenta rapidamente, mas os níveis fetais (20%) são insuficientes para causar paralisia.

De acordo com a teoria, as substâncias altamente ionizáveis têm a transferência placentária retardada porque difundem pelas membranas muito lentamente<sup>4, 85</sup>.

**Despolarizantes:** A transmissão dos relaxantes neuromusculares despolarizantes parece ser difícil, pois apresentam nitrogênio quaternário em sua molécula, sendo assim, lipoinsolúveis. Além disso, a succinilcolina é rapidamente hidrolisada pela pseudocolinesterase na circulação e no fígado maternos, de modo a diminuir a oferta placentária<sup>4, 24</sup>.

Moya & Margolies<sup>10</sup> estudaram a capacidade da placenta de hidrolisar a succinilcolina, verificando que somente 5% é hidrolisada, uma vez que a atividade da pseudocolinesterase placentária é muito baixa. Moya & Kvisselgaard<sup>9</sup> demonstraram que a succinilcolina em doses clínicas não passa pela placenta. Recentemente, Baraka et al.<sup>86</sup> relataram dois casos de intensa depressão fetal após administração de succinilcolina a mães com pseudocolinesterase atípica, o que vem a favor da teoria da passagem da succinilcolina pela placenta, quando atinge a circulação placentária em doses elevadas.

## QUETAMINA

Em baixas doses (0,25 mg.kg<sup>-1</sup>) pode ser usada sem causar alterações nos recém-nascidos. Acima de 1 mg.kg<sup>-1</sup> observa-se hipertonia neonatal e baixos índices de Apgar. O equilíbrio materno-fetal ocorre em poucos minutos<sup>50, 52</sup>.

## OUTRAS DROGAS

**Atropina:** A atropina passa rapidamente da mãe para o feto e, seis minutos após a sua administração, já é detectável no feto, provocando taquicardia. John sugeriu que a resposta fetal quanto ao ritmo cardíaco após administração venosa na mãe fosse usada como teste de função placentária<sup>87</sup>. Além da taquicardia, dependendo da dose, pode ocorrer midríase nos recém-nascidos.

A escopolamina, outro agente anticolinérgico, atravessa rapidamente a placenta.

**Drogas cardiovasculares:** A digitoxina atravessa rapidamente a placenta e a concentração no miocárdio fetal é maior por unidade de peso de tecido que no coração materno.

Os tiazídicos, além de atravessarem rapidamente a placenta, podem ocasionar trombocitopenia e hiponatremia fetais, que são traduzidos clinicamente por letargia, hipotonia, palidez e às vezes convulsões, principalmente se a mãe além de fazer uso do diurético, está em regime pobre em sal.

A heparina não atravessa a placenta, pois possui peso molecular acima de 6000. Entre os

anticoagulantes, deve-se precaver contra o dicumarol, que pode conduzir o feto a hemorragias<sup>2, 7</sup>.

**Drogas Antireóideas:** A tireóide inicia sua função no 4.<sup>o</sup> mês de gestação. As drogas antireóideas atravessam facilmente a placenta. Os derivados tio-uracil inibem a síntese da tiroxina e podem produzir bócio no recém-nascido, que na maioria das vezes, regride espontaneamente. O uso do iodo radiativo durante a gestação pode produzir grave hipotireoidismo no feto, por efeito destrutivo local<sup>16</sup>.

**Antidiabéticos:** A gestação exacerba o diabetes mellitus aumentando a necessidade de insulina após o primeiro trimestre. Isto, devido à degradação da insulina pela placenta. A transferência ocorre pela placenta, porém, pequenas quantidades chegam ao feto, devido a sua degradação. Nenhum teratogênico foi descrito até o momento devido ao uso da insulina.

**Esteróides:** Alguns casos de malformações de recém-nascidos têm sido atribuídos à hidrocortisona e prednisolona. Há possibilidade de que estes agentes deprimam a função adrenal dos fetos.

Androgênios, como a metiltestosterona, podem causar masculinização dos fetos femininos. Pode ocorrer aumento do clitóris e fusão labial, se a droga é administrada no primeiro trimestre.

Os dados existentes, no momento, são insuficientes para confirmar uma relação de causa e efeito dos esteróides sobre os fetos.

**Álcool Etílico:** Após injeção venosa de solução a 10% de álcool em glicose o nível detectado na circulação fetal é de aproximadamente 20% da concentração sangüínea materna.

Mann et al.<sup>8, 89</sup> em recentes comunicações demonstraram em carneiros, que o álcool a 9,75% em infusão venosa difunde-se rapidamente, havendo uma correlação altamente significativa entre as concentrações materna e fetal. As concentrações mantêm-se altas durante a infusão. Ocorre signifi-

cante hiperglicemia e hiperlactacidemia maternas, sem alterar o estado do equilíbrio ácido-básico. Mas, o feto apresenta uma acidose metabólica inicial e acidose mista posteriormente, além de alterações no metabolismo e função cerebral.

O álcool tem baixo peso molecular e fraca propriedade dissociativa e de polarização, o que o torna livremente estável em água e relativamente solúvel em solventes gordurosos. Passa, assim, rapidamente pela placenta, além de diminuir o tono muscular uterino.

**Antibióticos:** Alguns antibióticos passam facilmente pela placenta, dependendo da concentração no sangue materno e da quantidade que se liga às proteínas plasmáticas. Por exemplo, a metecilina liga-se a proteínas em cerca de 40% e a dicloxaciclina apresenta 96% de ligação. Se a placenta humana é semelhante ao da cabra, a penicilina G não atinge níveis terapêuticos durante a administração de doses recomendadas nas mães. Apresenta um coeficiente concentração fetal/concentração materna 0,111, muito baixo, e provavelmente devido à ligação com proteínas<sup>90</sup>.

Conclui-se que os antibióticos, devido ao alto peso molecular e grande afinidade pelas proteínas plasmáticas, apresentam dificuldades para passar para a circulação fetal.

**Anticonvulsivantes:** Os poucos trabalhos na literatura sobre os anticonvulsivantes mostram que a fentoína, primidona, fenobarbital e seus metabólitos estão presentes no tecido fetal em concentrações consideráveis. Ao termo, os anticonvulsivantes estão presentes no plasma do recém-nascido em concentrações iguais ou discretamente menores que as do plasma materno. Os efeitos no nascituro vão depender da idade gestacional e do uso de anticonvulsivante durante todo o período gestacional, e conseqüentemente, da maturidade e capacidade de metabolização do fígado fetal<sup>91</sup>.

Katayama M, Jacob M T R J — Passagem placentária de drogas.

Os autores tecem considerações sobre a anatomia e fisiologia da placenta, e os mecanismos de transferência de gases (oxigênio e gás carbônico) e nutrientes. Fazem um resumo dos processos utilizados pela placenta na difusão de drogas e dos fatores mais importantes que alteram esta transferência, aqueles intrínsecos a sua fisiologia, bem como os ligados às drogas. A equação de Fick, bem como os fatores que influenciam os fluxos sangüíneos umbilical e uterino são abordados, de forma correlacionada à clínica e aos anestésicos

Katayama M, Jacob M T R J — Pasaje placentaria de drogas

Los autores hacen comentarios sobre la anatomía y fisiología de la placenta, y los mecanismos de transferencia de gases (oxígeno y gas carbónico) y nutrientes. Hacen un resumen de los procesos utilizados por la placenta en la difusión de drogas y de los factores más importantes que alteran esta transferencia, aquellos intrínsecos a la su fisiología, bien como los ligados a las drogas. La ecuación de Fick, bien como los factores que influncian los flujos sanguíneos del ombligo y uterinos son abordados, de forma relacionada a la

comumente empregados. Alguns dados sobre a distribuição fetal de drogas e os efeitos dos principais anestésicos e drogas comumente empregados em clínica médica e obstétrica são focalizados.

clínica y a los anestésicos comúnmente empleados. Algunos datos sobre la distribución fetal de drogas y los efectos de los principales anestésicos y drogas comúnmente empleados en clínica médica y obstétrica son puestos en foco.

Unitermos: ANESTÉSICOS; FARMACOLOGIA; GRAVIDEZ; PLACENTA: transferência anestésicos, drogas, gases, nutrientes; RECÉM-NASCIDOS.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asling J, May E L — Placental transfer of drugs. In La Du BN, Mandel HG, Way EL: *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1971.
2. Dilts P V — Placental transfer. *Clin Obst Gynecol*, 1981; 24: 2.
3. Netter F H — *The Ciba Collection of Medical Illustrations. Reproductive System 4<sup>th</sup> Printing*, New York. Embassy Photo Engravis Co., 1970.
4. Krantz K E, Kubli F — Placental, Líquido amniótico, membranas ovulares. in Kaser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsem K, Zander J: *Gynecologia y Obstetricia. Fundamentos, Patología, Diagnóstico y Terapéutica*. Barcelona, Mallorca, Ed. Salvat SA, 1970; 1-28.
5. Moya F, Smith B E — Uptake, distribución and placental transport of drugs and anesthetics. *Anesthesiology*, 1965; 26: 465-476.
6. Wilkening R B, Anderson S, Martensson L, Mischia G — Placental transfer as a function of uterine blood flow. *Am J Physiol*, 1982; 242: H429-H436.
7. Eriksson M, Katz C S, Yaffe S J — Drugs in pregnancy. *Clin Obst Gynecol*, 1973; 16: 199-224.
8. Vorherr H — Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and foetal postmaturity. Evaluation of fetoplacental function: management of the postterm grávida. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 123: 67-103.
9. Moya F, Kvisselgaard N — The placental transmission of succinylcholine. *Anesthesiology*, 1961; 22: 1-6.
10. Moya F, Margolis L — Hydrolysis of succinylcholine by placental homogenates. *Anesthesiology*, 1961; 22: 11-24.
11. Diamant Y Z, Mayorek M, Neuman S, Shafrir E — Enzymes of glucose and fatty acids metabolism in early and term human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 121: 58-61.
12. Mirkin E L — Perinatal pharmacology. Placental transfer, fetal localization and neonatal disposition of drugs. *Anesthesiology*, 1975; 43: 156-170.
13. Seeds A E — Placental transfer. in *Intrauterine Development*. Ed. Barnes, Philadelphia, Lea and Febiger, 1968; 103-128.
14. Battaglia F — Some theoretical aspects of placental metabolism. *J Pediat*, 1963; 62: 926-932.
15. Folkart G R, Dancis J, Money W L — Transfer of carbohydrates across guinea pig placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1960; 80: 221-223.
16. Marx G F — Placental transfer and drugs used in anesthesia. *Anesthesiology*, 1961; 22: 294-313.
17. Bissonette J M, Cronan J Z, Richards L L, Wickham W K — Placental transfer of water and nonelectrolytes during a single circulatory passage. *Am J Physiol*, 1979; 236: C47-C52.
18. Solomon A K — Transport of Solutes Across Biologic Membranes. in Papper E M, Kitz R J: *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents*. New York, McGraw Hill Co., 1963; 30-41.
19. Page E W, Glendening M B, Margolis A J, Harper H A — Transfer of D and L-histidine across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1962; 84: 1664-1683.
20. Clarck S L — Ingestion of proteins and colloid materials by columnar abortive cells in the small intestine in sucking rats and mice. *J Biophys Biochem Cytol*, 1959; 5: 41-50.
21. Page E W — Transfer of materials across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1957; 74: 705-718.
22. Wilkin P, Burztein M — La Permeabilité. Placentaire, in *La Placenta Humain*, Ed Snoeck, Paris, Masson et Cie., 1958.
23. Flowers C E — Placental transmission of barbiturates and thiobarbiturates and their pharmacological action on the mother and infant. *Am J Obstet Gynecol*, 1959; 78: 630-642.
24. Moya F, Thorndike V — Symposium on Placenta. Passage of drugs across the placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1962; 84: 1178-1181.
25. Schanker L S — Pharmacological implications of drug ionization. In Papper E M, Kitz R J: *Uptake and Distribution of Anesthetic Agents*. New York, McGraw Hill Co., 1963; 52-56.
26. Cohen E N, Paulson W J, Wall J, Elert B — Thiopental, curare and nitrous oxide anesthesia for cesarean section. *Surg Gynecol Obstet*, 1953; 97: 456-462.
27. Shnider S M, Way E L — Plasma levels of lidocaine (Xylocaine) in mother and newborn following obstetric conduction anesthesia. Clinical application. *Anesthesiology*, 1968; 29: 951.
28. Shnider S M, Way E L, Lord M J — Rate of appearance and disappearance of meperidine in fetal blood after administration of narcotic to the mother. *Anesthesiology*, 1966; 27: 227-228.
29. Way E L, Gimble A I, Keway W P, Ross H, Sung C, Ellsworth H — The absorption, distribution and excretion of isovivacaine (Demerol). *J Pharmacol Exp Ther*, 1949; 96: 477-484.
30. Kennedy R L, Eremberg A, Robillard J E, Merkon A, Turner T — Effects of changes in maternal foetal pH on the transplacental equilibrium of bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979; 51: 50-54.
31. Featherstone R M — Binding on Protein and Fat. in Papper E M, Kitz R J: *uptake and distribution of anesthetic agents*. New York, McGraw Hill Co., 1963; 42-51.
32. Possati S, Faulconer A — Effects of concentration of hemoglobin on solubility of cyclopropane in human blood. *Anesth Analg*, 1958; 37: 338-340.
33. Metcalfe J, Moll W, Bartels H — Gas exchange across the placenta. *Fed Proc*, 1964; 23: 774-790.
34. Apgar V, Papper E M — Transmission of drugs across the placenta. *Anesth Analg*, 1952; 31: 309-313.
35. Widdas W F — Transport mechanism in the fetus. *Br Med Bull*, 1961; 17: 107-111.

36. Ericsson Y, Ulberg S – Autoradiographic investigation of the distribution of F18 in mice and rats. *Acta Odont Scand*, 1958; 16: 363-382.
37. Bonica J J – Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia. Philadelphia, FA, Davis Co., 1972.
38. Poppers P J, Finster M – The use of prilocaine hydrochloride (Citanest) for epidural analgesia in obstetrics. *Anesthesiology*, 1968; 29: 1134.
39. Prystowsky H – Fetal Blood Studies. VII-The Oxygen Pressure Gradient Between the Maternal and Fetal Bloods of the Human in Normal and Abnormal Pregnancy. in Willye W D, Churchill-Davidson, HA: *A Practice of Anesthesia*, 4<sup>th</sup> ed., London, Year Book Med Publ, 1978.
40. Vasicka A, Quilligan E J, Aznar R, Lipsitz P J, Bloor B M – Oxygen tension in maternal and fetal blood, amniotic fluid and cerebrospinal fluid of mother and baby. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 123: 67-103.
41. Bartela H, Moll W, Metcalfe J – Physiology of gas exchange in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1962; 84: 172-174.
42. Morishima H O, Daniel S S, Richards R T, James L S – The effects of increased maternal PaO<sub>2</sub> upon the fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 123: 257-264.
43. Mondalou H, Yeh S Y, Hon E H, Forsythe A – Fetal and neonatal biochemistry and Apgar scores. *Am J Obstet Gynecol*, 1973; 117: 942-951.
44. Preyer W – Specielle physiologie des embryo. Leipzig T Grieben, 1985, citado por Marx G F: placental transfer and drugs used in anesthesia. *Anesthesiology*, 1961; 22: 294-313.
45. Moore J, McNabb T G, Glynn J P – The placental transfer of pentazocine and pethidine. *Br J Anaesth*, 1973; Suppl. 798.
46. Jenkins V R, Talbert W M, Dilts P V – Placental transfer of meperidine hydrochloride. *Obstet Gynecol*, 1972; 39: 254-259.
47. Shhier R W, Sprague A D, Dilts Jr. P V – Placental transfer of meperidine hydrochloride. Part II. *Am J Obstet Gynecol*, 1973; 115: 556-559.
48. Dillie J M – Studies on barbiturates; placental transmission of nonanesthetic doses of barbital. *Am J Obstet Gynecol*, 1936; 32: 328.
49. Bakke O M, Haram K – Time-course of transplacental passage of diazepam: influence of injection delivery interval on neonatal drugs concentrations. *Clin Pharmacokinetics*, 1982; 7: 353-362.
50. Miller R D – Anesthesia. New York. Churchill-Livingstone, 1981; 2: 1141.
51. Crawford J S – Some aspects of obstetric anesthesia, use of thiopentone sodium. *Br J Anaesth*, 1955; 28: 146.
52. Bonica J J – Obstetric Analgesia and Anesthesia. Amsterdam. W F S A, 1980.
53. Finster M, Morishima H O, Mark L C, Perel J M, Dayton P J, James L S – Tissue thiopental in the fetus and newborn. *Anesthesiology*, 1972; 36: 155-158.
54. Goldbaun L R, Smith P K – The interaction of barbiturates with serum albumin and its possible reaction to their disposition and pharmacological actions. *J Pharmacol Exp Ther*, 1954; 111: 197-209.
55. Smith C A – Effects of nitrous oxide anesthesia for cesarean section with studies on placental transmission. *Surg Gynecol Obstet*, 1940; 70: 787.
56. Romneu S L, Gabel P V, Kaneoka T – Albert Einstein College of Medicine. Personnel Communication. in Marx G F: placental transfer of drugs used in anesthesia. *Anesthesiology*, 1961; 22: 294-313.
57. Fink B R, Shepard T H, Blandau R J – Teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature*, 1967; 214: 146-148.
58. Bussard D A, Stoelting R K, Peterson C, Ishaq M – Fetal changes in hamsters anesthetized with nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology*, 1974; 41: 275-278.
59. Smith C A – Effect of obstetrical anesthesia upon oxygenation of maternal and fetal blood with particular reference to cyclopropane. *Surg Gynecol Obstet*, 1950; 70: 787.
60. Whipple C H – Pregnancy and chloroform anesthesia. Study of maternal, placental and fetal tissues. *J Exp Med*, 1912; 15: 246.
61. Helliwell P J, Hutton A M – Trichloroethylene anesthesia, distribution in foetal and maternal circulation of pregnant sheep and goats. *Anesthesia*, 1950; 5: 4-8.
62. Sheridan C A, Robson J C – Fluothane in obstetrical anesthesia. *Canad Anesth Soc J*, 1959; 6: 635.
63. Geddes J C, Brand L, Finster M, Mark L – Distribution of halothane on brain maternal and fetal guinea pig tissues. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 542-547.
64. Palahniuk R J, Shnider S M – Maternal and fetal cardiovascular and acid base changes during halothane and isoflurane anesthesia in the pregnant ewe. *Anesthesiology*, 1974; 41: 462-472.
65. Clark R B, Cooper J O, Brown W E, Greinfestein F E – The effect of methoxyflurane on the foetus. *Br J Anaesth*, 1970; 42: 286-294.
66. Holmen A, Korhonen M, Ojala A – Bupivacaine in paracervical block. Plasma level and changes in maternal and foetal acid-base balance. *Br J Anaesth*, 1969; 41: 603-608.
67. Petrie R H, Paul W L, Miller F C, Arce J J, Paul R H, Nakamura R M, Hon E H – Placenta transfer of lidocaine following paracervical block. *Am J Obstet Gynecol*, 1974; 120: 791-801.
68. Finster M, Morishima H O, Boyers R N, Covino B G – The placental transfer of lidocaine and its uptake by fetal tissues. *Anesthesiology*, 1972; 36: 159-163.
69. Fox G S, Houle G L – Transmission of lidocaine hydrochloride across the placenta during cesarean section. *Canad Anesth Soc J*, 1969; 16: 135-140.
70. Holmen A – Placental transfer of bupivacaine and lidocaine and their myocardial and cerebral uptake in the rabbit. *Acta Anesth Scand*, 1973; 17: 149-152.
71. Johnson K, Gilbert C R A – Intravenous procaine for obstetrical anesthesia. *Anesth Analg*, 1946; 25: 133.
72. Brown Jr. W U, Bell G C, Lurie A O, Weiss J B, Scanlon J W, Apter M H – Newborn blood levels of lidocaine and mepivacaine in the first post-natal day following maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 1975; 42: 698-707.
73. Morishima H O, Daniels S S, Finster M, Poppers P J, James L S – Transmission of mepivacaine hydrochloride (Carbocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 1966; 27: 146-154.
74. Thomas J, Climie C R, Mathers L E – The maternal plasma level and placental transfer of bupivacaine following epidural analgesia. *Br J Anaesth*, 1969; 41: 1035-1040.
75. Lurie A O, Weiss J R – Blood concentration of mepivacaine and lidocaine in mother and after epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*, 1970; 106: 850-856.
76. Morishima H O, Heyman M A, Rudolph A M, Barret C T, James L S – Transfer of lidocaine across the sheep placenta to the fetus. Haemodynamic and acid responses of the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 122: 581-588.
77. Ghonein M M, Pandya H – Plasma protein binding of bupivacaine and its interaction with other drugs in man. *Br J Anaesth*, 1974; 46: 435-438.
78. Tucker G T, Boyes R N, Brindenbaugh P O, Moore D C – Binding of anilide type local anesthetic in human plasma: II. Implication in vivo with special reference to transplacental distribution. *Anesthesiology*, 1970; 33: 304-414.
79. Tucker G T, Boyes R N, Brindenbaugh P O, Moore D C – Binding of anilide type local anesthetics in human plasma. *Anesthesiology*, 1970; 33: 287-303.

80. Hyman M D, Shnider S M,— Maternal and neonatal blood concentration of bupivacaine associated with obstetrical conduction anesthesia. *Anesthesiology*, 1971; 34: 81-86.
81. Harroun P, Fisher C W — Physiological effects of curare. Its failure to pass the placental membrane or inhibit uterine contraction. *Surg Gynecol Obstet*, 1949; 89: 73-78.
82. Pittinger C B, Morris L E — Placental transmission of d-tubocurarine chloride from maternal to fetal circulation in dogs. *Anesthesiology*, 1953; 14: 238.
83. Speirs I, Sim A W — The placental transfer of pancuronium bromide. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 370-373.
84. Bertrand J C, Duvaldestin P, Henzel D, Desmontes J M — Quantitative assessment of placental transfer of fazadinium in obstetric anesthesia. *Acta Anaesth Scand*, 1980; 24: 135-137.
85. Kivalo I, Saarikoski S — Placental transmission and foetal uptake of C14 dimethyltubocurarine. *Br J Anaesth*, 1972; 44: 557.
86. Baraka A, Haroun S, Bassili M, Abu-Haider G — Responses of the newborn to succinylcholine injection in homozygotic atypical mothers. *Anesthesiology* 1975; 43: 115-116.
87. John A H — Placental transfer of atropine and effect on foetal heart. *Br J Anesth*, 1965; 37: 57.
88. Mann L I, Bhakthavathsalan A, Liu M, Makowski P — Placental transport of alcohol and its effect of maternal and fetal acid base balance. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 122: 837-844.
89. Mann L I, Bhakthavathsalan A, Liu M, Makowski P — Effect of alcohol on foetal cerebral functions and metabolism. *Am J Obstet Gynecol*, 1975; 122: 845-851.
90. Kauffman R E, Boulus E M, Azernoff D L — Placental transfer of penicilin G during constant rate infusion in the goat. *Am J Obstet Gynecol*, 1973; 117: 64-68.
91. Nau H, Kuhnz W, Egger H J, Rating D, Helge H — Anticonvulsivants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacol*, 1982; 7: 508-543.