

1317
**PASSAGEM TRANSPLACENTARIA DE ANESTÉSICOS
LOCAIS E DE RELAXANTES MUSCULARES (*)**

DR. ALFREDO FERNANDES DE CARVALHO, E.A. ()**

Depois de analisadas as condições que podem levar a incorreta avaliação da atuação dos relaxantes musculares e dos anestésicos locais sobre o conceito, foram objeto de discussão os fatores que em maior ou menor grau contribuem para facilitar ou dificultar a passagem dessas drogas da mãe para o feto através a superfície placentária de trocas.

A passagem transplacentária de anestésicos locais e de relaxantes musculares obedece à Lei de difusão de Fick, ou seja a quantidade da droga que passa na unidade de tempo da mãe para o conceito é proporcional à área de superfície de troca transplacentária e à diferença de concentração materno-fetal, além de ser proporcional a uma constante de difusão da droga K e é inversamente proporcional à espessura da membrana, representada pela parede da vilosidade corial. A constante K depende de vários fatores, sendo principais no caso específico, o grau de solubilidade lipóide, o grau de ionização em pH orgânico e o peso molecular da droga.

No estudo conjunto de ambas as categorias de substâncias, há fatores a considerar na passagem, e fatores de erro na avaliação clínica da vitalidade fetal, para que não se atribua erradamente ou exclusivamente aos anestésicos locais e aos relaxantes musculares a depressão fetal porventura existente.

(*) Tema apresentado em Mesa Redonda sobre Passagem Transplacentária de Drogas — XII Jornada de Anestesiologia Rio-Minas-São Paulo e III da SAERJ.

(**) Chefe do Serviço de Anestesia do Hospital Estadual Getúlio Vargas — Rio de Janeiro — Responsável pelo CET.

recebido em 24/4/78
aprovado em 6/6/78

138

FATORES A CONSIDERAR

Diversos são os fatores a serem considerados na passagem transplacentária de drogas e substâncias, entre as quais se incluem as que são objetos deste tema. (1,9,10,28,29,30,31,32,37,39,40,46).

FLUXO SANGUÍNEO PLACENTÁRIO

O fluxo sanguíneo placentário é de importância capital, uma vez que todas as drogas ou substâncias que atingem o feto naturalmente são carregadas pela corrente sanguínea, tanto materna quanto fetal. O fluxo sanguíneo placentário sofre variações para menos por condições maternas de ordem sistêmica e de ordem regional. Entre as primeiras, citam-se hipertensão arterial de qualquer etiologia (obstétrica, não obstétrica, orgânica, funcional, psicogênica, medicamentosa etc.) e hipotensão arterial também de qualquer etiologia (perda sanguínea, perda do tono vascular etc.). Entre as condições de ordem regional, podem ser citados: hiperatividade uterina primária ou secundária (a ocitócicos, a parto obstruído); uso de vasopressores com conseqüente arterioloconstrição uterina, hiperóxia materna etc.

Do lado ovular trazem diminuição do fluxo sanguíneo placentário condições como o normal envelhecimento da placenta em seu determinismo biológico, principalmente post-termo; alterações degenerativas patológicas, como calcificações, trombozes, infartos; deslocamento prematuro parcial da placenta; obstruções do funículo (compressores, trombozes). Quando as condições de vitalidade fetal são precárias, também está diminuído o fluxo sanguíneo da placenta.

Estando diminuído o fluxo sanguíneo placentário, estará diminuída a transpassagem de drogas; estando morto o feto, a transpassagem será nula.

CAPACIDADE FUNCIONAL DA PLACENTA

A capacidade funcional da placenta também é fator de grande importância na transpassagem de drogas.

Até cerca do sétimo mês, a placenta tem excesso de capacidade funcional em relação ao feto, declinando daí em diante, exatamente quando o feto passa a crescer mais rapidamente com maiores exigências metabólicas. O envelhecimento placentário diminui a capacidade funcional do órgão, diminuição essa compensada até certo ponto pelo afinamento progressivo da parede vilositária que vem permitir maior facilidade nas trocas materno-fetais.

AP. 17/16

INTEGRIDADE PLACENTÁRIA

É evidente que uma placenta íntegra oferece maior superfície para trocas. Placentas envelhecidas, degeneradas, infartadas, calcificadas ou descoladas parcialmente oferecem menor área para trocas. Placentas totalmente deslocadas não permitem. é óbvio, qualquer passagem, com decesso fetal imediato.

FATORES DE ERRO NA AVALIAÇÃO CLÍNICA DA VITALIDADE FETAL

Numerosos e de diversa natureza são os fatores que podem levar a erro na avaliação da vitalidade fetal relacionada com o uso materno de relaxantes musculares e de anestésicos locais. Os principais são os que a seguir se citam (1,9,10,28,29,30,31,32,37,39,41,46).

1. Depressão fetal por drogas outras usadas na analgesia parto.
2. Depressão fetal provocada por anestésicos gerais.
3. Sofrimento fetal de variada etiologia.
4. Prematuridade fetal.
5. Tocotraumatismos.

ESTUDO DA PASSAGEM TRANSPLACENTÁRIA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Neste item serão tecidas considerações tanto sobre fatores que facilitam a transpassagem dos anestésicos locais quanto sobre os que a dificultam, assim como suas ações e efeitos diretos e indiretos sobre o concepto (1,4,5,6,7,9,17,18,19,21,22,23,28,29,30,31,32,33,39,41,43,44,45).

1. *Fatores que facilitam a passagem transplacentária dos anestésicos locais:*

- 1.1 — Alto grau de solubilidade lipóide.
- 1.2 — Baixo grau de ionização em pH orgânico.
- 1.3 — Baixo peso molecular.
- 1.4 — Proximidade da injeção.

Os três primeiros fatores acima citados capacitam os anestésicos locais a atravessar com facilidade a chamada barreira placentária, pois são solúveis nas gorduras, pouco ionizados em pH orgânico, não ficando portanto, retidos no or-

ganismo materno ou na placenta em sítios com carga elétrica contrária; e o seu peso molecular é baixo, menos de 600.

Quanto ao fator último citado, refere-se exclusivamente a deposições de anestésicos locais nos paramétrios ou no próprio colo uterino, condições em que maior passagem para o feto pode ocorrer por absorção arterial uterina (1,29).

Embora não fazendo parte do tema é interessante observar que há relatos de injeções de anestésicos locais em alta dose na própria apresentação fetal em casos de bloqueio paracervical e de anestesia caudal, com graves conseqüências para o feto (1,29).

2. *Fatores que dificultam a passagem transplacentária de anestésicos locais:*

2.1 — *Uso não venoso* — depositando-se o anestésico local em outros sítios do organismo materno que não o venoso, evidentemente que há um tempo para a sua absorção e chegada à corrente sangüínea. Dependendo do anestésico e do uso ou não de vasoconstritor, a absorção será mais lenta ou menos lenta, levando-se sempre vários minutos para atingir um "plateau" sangüíneo de concentração máxima. Devido esse tempo prolongado de absorção, os anestésicos locais do tipo amida já terão sofrido em boa proporção catabolismo pela pseudocolinesterase (15) e os tipos amida terão se ligado em maior ou menor grau às proteínas plasmáticas, além de sofrer catabolismo hepático (14,44). Assim, tanto os níveis sangüíneos máximos maternos quanto a transpassagem serão menores do que quando a injeção é venosa, intencional ou acidental, principalmente nesta última face à grande quantidade injetada (1,4).

2.2 — *Ligação a proteínas plasmáticas* — esta ligação está sempre presente, em maior ou menor grau, regulando a quantidade de droga que permanece livre para exibir atividade. A ordem decrescente desta ligação é: bupivacaína, mepivacaína e lidocaína (14).

2.3 — *Hidrólise enzimática materna* — válida para a procaína e já comentado (45).

2.4 — *Uso de vasoconstritor* — o vasoconstritor é usado em anestesia local ou de bloqueio com duas finalidades principais: para aumentar a duração do bloqueio anestésico e para evitar o aparecimento de reações tóxicas sistêmicas, uma vez que a vasoconstrição por ele provocada impede a rápida absorção do anestésico, fazendo com que ele permaneça maior tempo no local de sua deposição. Conseqüentemente, menor quantidade da droga atinge a corrente sangüínea materna,

pelo menos enquanto durar a atuação do vasoconstritor (43). Daí, maior proteção fetal.

3. *Efeitos nocivos diretos sobre o feto:*

Os efeitos nocivos diretos sobre o feto são inerentes ao próprio anestésico local atuando em doses excessivas sobre territórios orgânicos vitais, causando depressão do sistema nervoso central, depressão cardio-circulatória e mesmo morte do feto. Com a prilocaína, há a possibilidade de meta-hemoglobinemia fetal (15).

Há que se levar em consideração: dose única excessiva; dose normal venosa acidental, dose a repetição, principalmente de anestésicos locais que requerem injeções mais frequentes para manutenção da analgesia (efeito cumulático). Levar sempre em consideração a relação dose total/tempo.

4. *Efeitos nocivos indiretos sobre o feto:*

Estes efeitos não são inerentes à atuação do anestésico local sobre o feto mas sim secundários à sua ação ou efeitos indesejáveis sobre o organismo materno, não corrigidos a tempo e a contento. Podem ser citados:

4.1 — *Por hipotensão arterial materna* — nos bloqueios espinhais, com menor oferta conseqüente de sangue ao ovo.

4.2 — *Por hipoventilação materna* — nos casos de paralisia alta ou total dos músculos respiratórios nos bloqueios espinhais e nos casos de fenômenos tóxicos como tremores, agitação, depressão e convulsões.

4.3 — *Por fenômenos tóxicos maternos* —

4.4 — *Devidos ao vasoconstritor* — em suas ações sistêmicas e uterinas (1).

4.5 — *Devidos ao uso de vasopressores* — para correção de hipotensão arterial materna na vigência de bloqueios anestésicos, de vez que provocam isquemia útero-placentária. Quando mandatário, dar-se-á preferência para drogas pressoras de ação tonicárdica exclusiva ou mista, evitando-se os de ação periférica pura antes da extração fetal.

4.6 — *Por falta de rotação da cabeça fetal* — como conseqüência do relaxamento dos músculos perinais nos bloqueios anestésicos espinhais, prolongando o período expulsivo e/ou aumentando a incidência de partos instrumentais (1).

4.7 — *Por falta de prensa abdominal* — materna nos bloqueios anestésicos, por paralisia dos músculos abdominais e por embotamento do reflexo provocador dos reflexos expulsivos, o que traz as mesmas conseqüências citadas no item anterior (1).

Aqui serão considerados os fatores que facilitam ou que dificultam a passagem dos relaxantes musculares da mãe para o feto através a barreira placentária. Também serão ditas algumas palavras sobre os seus efeitos diretos e indiretos sobre o concepto (1,9,10,16,28,29,30,31,32,39,46,61).

1. *Fatores que facilitam a passagem transplacentária dos relaxantes musculares:*

1.1 — Baixo peso molecular.

1.2 — Uso venoso.

Tanto o peso molecular baixo (menos de 600) como o uso clínico em injeções venosas, facilitam a transpassagem materno-fetal. A injeção venosa durante a fase de relaxamento da matriz permite maior transferência do relaxante para o concepto. Sabendo-se que durante a metrossístole há menor oferta sangüínea à placenta, (1,31) e que em poucos segundos após a injeção venosa já há oferta do relaxamento muscular ao feto, pode-se diminuir a sua transpassagem fazendo-se a injeção durante a contração uterina ou mesmo nos segundos finais da metrodiástole.

2. *Fatores que dificultam a passagem transplacentária de relaxantes musculares:*

2.1 — Baixa solubilidade lipóide.

2.2 — Alto grau de ionização em pH orgânico.

Estes dois fatores, como já foi referido, contribuem para a formação da constante K da equação de Fick. Neste caso, o efeito é exatamente o oposto em relação aos anestésicos locais, ou seja, há dificuldade na transpassagem dos relaxantes musculares.

2.3 — Ligação a proteínas plasmáticas maternas.

Os relaxantes musculares ligam-se em maior ou menor grau a essas proteínas, supondo-se que a d-tubocurarina prefira ligar-se a globulinas (25). A galamina distribui-se igualmente entre plasma e eritrócitos (25). A consequência é que menor quantidade da droga fica livre para exibir ações e efeitos.

2.4 — Hidrólise enzimática materna — é válida para a succinilcolina, que é catabolizada rapidamente e em primeira linha pela colinesterase plasmática (15,27).

2.5 — Injeção venosa ao início da metrosístole — é um artifício de que pode lançar mão o anestesista, tendo sido já objeto de algumas palavras anteriormente.

3. *Efeitos nocivos diretos sobre o feto:*

Da prática clínica e de estudos experimentais tanto em "anima nobile" quanto em "anima vili", conclui-se que os relaxantes musculares atravessam a barreira placentária em quantidades sem valor clínico nas doses habituais (1,12,13,26,34,35,47,48).

Chama-se a atenção para o fato de a galamina ter a sua passagem facilitada (25) enquanto a succinilcolina parece ter a sua transpassagem proporcional à dose injetada (24,27).

Talvez seja de bom alvitre chamar a atenção para o fato de que este relaxante despolarizante pode atingir o feto em concentrações maiores do que a usual para a mesma dose se a genitora for homozigótica atípica em relação à pseudocolinesterase (12).

4. *Efeitos nocivos indiretos sobre o feto:*

Estes efeitos podem resultar de eventuais hipóxia e hiper-cabia maternas não reconhecidas ou não tratadas adequadamente.

SUMMARY

PLACENTAL TRANSFER OF LOCAL ANESTHETICS AND MUSCLE RELAXANTS

Many drugs may depress the fetus during labor and sometimes local anesthetics and muscle relaxants are indicted erroneously.

The factors that influence placental transfer of drugs are reviewed and their influence on the relaxants and local anesthetics are stressed. Chemical and physical properties of these drugs may decrease or increase the velocity of placental transfer and influence the toxicity for the fetus.

REFERÊNCIAS

1. Bonica J J — Principles and Practice of Obstetric Analg & Anesth Vol 1, F A Davis Co Philadelphia, 1967.
2. Baraka A, Haroun S, Bassili M, Abu-Halder G — Response of the newborn to succinylcholine injection in homozygotic atypical mothers. *Anesthesiology* 43:115, 1975.
3. Berenger C, Galluser M, Payeur C, Gauthier-Lafaye P — Passage transplacentaire des myorésolutifs. *Cahiers d'Anesthésiologie* 18:699, 1970.
4. Bromage P R — Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotraqueal administration. *Anaesthesia* 16:461, 1961.
5. Beazley J M, Taylor G, Reynolds F — Placental transfer of bupivacaine after paracervical block. *Obst Gynec* 39:2, 1972.
6. Blankenbaker W L, Di Fazio C A, Berry A F — Lidocaine and its metabolites in the newborn. *Anesthesiology* 42:325, 1975.
7. Belfrage P, Raabe N, Thalme B, Berlin A — Lumbar epidural analgesia with bupivacaine in labor. *Am J Obst Gynec* 121:360, 1975.

8. Brown W U, Bell C G, Lurie A O, Weiss J B, Scanlon J W, Alper M H — Newborn blood levels of lidocaine and bupivacaine in the first post natal day following maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 42:698, 1975.
9. Cecil Gray T, Nunn J F — *Anesthesia General*. Trad es Vol 1, 3.ª Ed Salvat Ed Barcelona 1974.
10. Collins V J — *Anestesiologia*. Trad esp Editorial Interamericana. México, 1968.
11. Caton D — Obstetric anesthesia and concepts of placental transport. *Anesthesiology* 46:132, 1977.
12. Crawford J S — Some aspects of obstetric anaesthesia. *Brit J Anaesth* 28:146, 1956.
13. Crawford J S, Gardiner J E — The use of relaxant drugs. *Brit J Anaesth* 28:154, 1956.
14. de Jong R H — *Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia*. Charles C Thomas, Springfield, 1970.
15. Evans F T, Cecil Gray T — *Modern Trends in Anaesthesia* 2. Butterworths, London, 1962.
16. Eger II, E I — *Anesthetic uptake and action*. The Williams & Wilkins Co Baltimore, 1974.
17. Fox G S, Houle G L — Transmission of lidocaine hydrochloride across the placenta during caesarian section. *Can Anaesth Soc J* 16:135, 1969.
18. Fox G S, Houle G L, Desjardins P D, Mercier G — Intrauterine fetal lidocaine concentrations during continuous epidural anesthesia. *Am J Obst Gyn* 110: 896, 1971.
19. Finster M, Morishima H O, Boyes R N, Covino G G — The placental transfer of lidocaine and its uptake by fetal tissues. *Anesthesiology* 36:159, 1972.
20. Gibbs C P, Munson E S, Tham M K — Anesthetics coefficients for maternal and fetal blood. *Anesthesiology* 43:100, 1975.
21. Houle G L, Fox G S, Torkington M G — Transmission of carbonated lidocaine across the placenta during cesarean section. *Can Anaesth. Soc J* 18:505, 1971.
22. Hook R, Greenberg R A, Henre F W — Continuous lumbar peridural anesthesia in Obstetrics VII: Distribution of local anesthetics in maternal and fetal blood. *Anesth Analg Curr Res* 50:693, 1971.
23. Hollmén A M — The placental transfer of bupivacaine and lidocaine and their myocardic and cerebral uptake in the rabbit. *Acta Anaesth Scan* 17:149, 1973.
24. Kvisselgard N, Moya F — Investigation of placental threshold to succinylcholine. *Anesthesiology* 22:7, 1961
25. Katz R L — *Monographs in Anesthesiology*. Vol 3, Muscle Relaxants. American Elsevier Publishing Co N York, 1975.
26. Kivalo I, Saarikoski S — Placental transfer of 14C dimethyltubocurarine during cesaeran section. *Brit J Anaesth* 48:239, 1976.
27. Moya F, Kvisselgard N — Placental transmission of succinylcholine. *Anesthesiology* 22:1, 1961.
28. Moya F, Smith B E — Uptake, distribution and placental transport of drugs and anesthetics. *Anesthesiology* 26:465, 1965.
29. Marx G F — *Clinical anesthesia: Parturition and Perinatology*. Vol 10/2. F A Davis Co Philadelphia 1973.
30. Marx G F — Placental transfer and drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* 22:294, 1961.
31. Martin C B — Placental and Fetal Physiology. *Tnesthesiology* 26:447, 1965.
32. Mirkin B L — *Perinatal Pharmacology: Placental transfer, fetal localization and neonatal deposition of drugs*.
33. Morishima H O, Salha D S, Finster M, Poppers P J, James L S — Transmission of mepivacaine hydrochloridre (carbocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 27:147, 1966.

34. Neeld J B, Seabrook P D, Chastain G M, Frederickson, E L — Clinical comparison of pancuronium and tubocurarine for cesarean section anesthesia. *Anesth Analg Curr Res* 53:9, 1974.
35. Pittinger C B, Morris L E — Placental transmission of d-tubocurarine chloridre from maternal to fetal circulation in dogs. *Anesthesiology* 14:238, 1953.
36. Pittinger C B, Morris L E — Observations of the placental transmission of gallamine triethiodide (Flaxedil), succinylcholine chloridre (Anectine) and decamethonium bromidre (Syncurine) in dogs *Anesth. Analg Curr Res* 34:107, 1955.
37. Reis Jr A — Passagem transplacentária de drogas anestésicas. *Rev Bras Anest* 26:655, 1976.
38. Shnider S M — Serum cholinesterase during pregnancy, labor and puerperium. *Anesthesiology* 3:115, 1965.
39. Stern B H — Placental transfer of drugs. *Bulletin, Sinai Hospital of Detroit*. 19:167, 1971.
40. Scanlon, J W, Ostheimer G W, Lurie A O, Brown W V, Weiss J B, Alper M H — Neurobehavior responses and drug concentration in newborns after maternal epidural anesthesia With bupivacaine. *Anesthesiology* 45:400, 1976.
41. Shnider S M — A review: Fetal and neonatal effects of drugs in Obstetrics. *Anests Analg* 45:372, 1966.
42. Scurr C, Feldman S — *Scientific Foundations of Anaesthesia*. William Heinemann Medical Books. London, 1970.
43. Thomas J, Climie C R, Long G, Nighjoy L E — The influence of adrenaline on the maternal plasma levels and placental transfer of lignocaine following lumbar epidural administration. *Brit J Anaesth* 4:1029, 1969.
44. Tucker C T, Boyes R N, Bridenbaug P O, Moore D C — Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma. *Anesthesiology* 33:304, 1970.
45. Usubiaga J S, La Iuppa M, Moya F, Wikinski J A, Velazco R — Passage of procaine hydrochloridre and para-amino benzoic acid across the human placenta. *Am J Obst Gynec* 100:918, 1968.
46. Wylie W D, Churchill-Davidson H C — *A Practice of Anaesthesia*. 2d Ed Year Medical Publishers. Chicago, 1966.
47. Whitacre R J, Fisher A J — Clinical observation on the use of curare in anesthesia. *Anesthesiology* 6:124, 1945.
48. Whitacre R J, Fisher L E — Curare in cesarean section. *Anesth Analg* 27:164, 1948.