

EFEITOS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS SOBRE O FETO E RECÉM NASCIDO

DR. ALVARO GUILHERME B. EUGÊNIO, E.A.-S.B.A. (*)

AP 2164

São relatados os efeitos sobre o feto e o neonato dos anestésicos locais quando utilizados em parturientes. Estes efeitos são divididos em: indiretos e diretos. Entre os indiretos há os devidos a alterações da fisiologia materna, principalmente queda de pressão arterial e hipoventilação com repercussão nos gases do sangue da mãe e conseqüente aparecimento de sofrimento fetal e depressão neonatal. O outro efeito indireto esta relacionado ao aparecimento de metahemoglobinemia materna.

Os efeitos diretos que os anestésicos locais podem determinar sobre o concepto podem ser devidos a dois mecanismos: 1.º) passagem transplacentária da droga e 2.º) punção inadvertida intraútero de alguma parte do organismo fetal e injeção direta do anestésico local, o que pode ocorrer quando da realização de bloqueio paracervical ou caudal para analgesia de parto.

Os anestésicos locais podem atuar sobre o feto e o recém-nascido de modo e em extensão diferentes. Os efeitos dos anestésicos locais sobre o concepto podem ser produzidos por dois mecanismos: indireto e direto.

EFEITOS INDIRETOS

Até hé não muito pouco tempo conheciam-se apenas alguns efeitos dos anestésicos locais em relação ao feto e recém-nascido. Não estão eles ligados a passagem transplacentária e sim são devidos a alterações que os anestésicos locais produzem no organismo materno e que tem repercussão para

(*) Professor da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento integrado de Campinas (Faculdade de Ciências Médicas, Maternidade de Campinas e Clínica Pierro) Chefe do Serviço de Anestesia da Maternidade de Campinas.

o lado do concepto. Os efeitos indiretos produzidos pelos anestésicos locais sobre feto e recém-nato são dois: 1.º) Efeitos devidos a alterações da fisiologia materna, com ou sem intoxicação; 2.º) Metahemoglobinemia.

A. ALTEBAÇÕES DA FISILOGIA MATERNA COM OU SEM INTOXICAÇÃO

Quando do uso de anestésicos locais em parturientes, quer seja por bloqueio podendo, paracervical, caudal ou peridural é possível a intoxicação materna. A toxicidade determinada pelo anestésico local pode acarretar alterações na fisiologia materna representadas principalmente por variações na tensão dos gases do sangue, queda da pressão arterial e baixa no fluxo sanguíneo a nível dos espaços intervilosos. Como consequência ocorrerão distúrbios nas trocas metabólicas ao nível da placenta o que pode levar a sofrimento fetal.

Smith (26) cita que no período de 1955 a 1962, no Centro Obstétrico do Grace New Community Hospital, foram observadas mais convulsões maternas devidas ao uso de anestésicos locais que devidas a eclâmpsia e epilepsia combinadas.

Por outro lado, a administração dessas drogas a parturientes pela via raquídea, quer seja no espaço subaracnoideo, quer seja no peridural, mesmo sem que sejam alcançadas taxas sanguíneas altas do agente, mas desde que o nível do bloqueio autonômico e motor estenda-se acima do ponto ideal, pode também desencadear alterações na fisiologia materna — hipotensão arterial e/ou insuficiência ventilatória — com conseqüente repercussão para o lado fetal.

A profilaxia e o tratamento da intoxicação pelos anestésicos locais é bastante conhecida, bem como são bem conhecidos os cuidados que se deve tomar ao se administrar uma anestesia na raque, seja ela intra ou extradural. Talvez caiba aqui tão somente chamar a atenção para o agravamento do dano fetal que pode determinar o uso indiscriminado de vasopressores quando da tentativa de correção da hipotensão que eventualmente acompanha as anestésias raquídea e peridural. Devemos sempre ter em mente que as drogas adrenérgicas vasoativas, como metoxamina, neosinefrina e norepinephrina, só fazem piorar as condições de perfusão dos espaços intervilosos, perfusão já prejudicada pela hipotensão arterial. Dessa maneira tais hipotensões devem ser tratadas com a administração generosa de fluídos e manobras, como o deslocamento do útero para a esquerda e a de Trendelenburg. Se um vasopressor deve ser usado, dar preferência a efedrina, por não atuar exclusivamente ao nível do vaso.

B. METAHEMOGLOBINEMIA

Com a descoberta da prilocaina em 1960 por Lofgrèn e Tegner ⁽¹¹⁾ e concomitante com sua introdução em anestesia obstétrica face a sua menor toxicidade e maior duração de ação comparada com a lidocaina, passou-se a observar, em alguns casos, um quadro de marcada cianose materna, que não melhora com oxigenoterapia, associada a cianose e depressão do recém-nascido. Tal fato foi descrito pela primeira vez no ano de 1964 por Daly ⁽⁶⁾.

O quadro foi identificado como metahemoglobinemia.

Metahemoglobina é a hemoglobina na qual o ferro do núcleo heme é oxidado da forma ferrosa bivalente (Fe^{++}) à forma férrica trivalente (Fe^{+++}). Nesta forma o oxigênio não pode ser aceito. A capacidade de carrear oxigênio é assim reduzida de acordo com a quantidade de metahemoglobina presente. Em adição há um desvio na curva de dissociação do oxigênio da hemoglobina restante para a esquerda, limitando assim ainda mais a quantidade de oxigênio fornecida aos tecidos ⁽²⁷⁾. Metahemoglobina é continuamente formada nos eritrócitos circulantes, mas substâncias redutoras oriundas do metabolismo normal dos eritrócitos convertem-na em hemoglobina. O metabolismo da glicose desempenha papel importante neste mecanismo.

O conteúdo normal da metahemaglobina no sangue humano está ao redor de 1% (0 a 1.5 mg%) no adulto e 1.5% (0 a 2.8 mg%) no neonato de termo. O recém-nado tem uma tendência aumentada para formar metahemoglobina, em parte porque a hemoglobina fetal é mais sensível à oxidação e em parte porque as enzimas ativas na sua redução estão presentes em quantidade insuficiente.

Cianose torna-se evidente em concentrações inferiores de metahemoglobina (1.5 g%) que de hemoglobina reduzida (5 g%) e assim sendo pode ser detectada clinicamente com um nível de metahemoglobina que resulta numa perda relativamente pequena da capacidade do sangue em conduzir oxigênio. Contudo, mesmo um pequeno declínio no conteúdo de oxigênio do sangue pode ser de vital importância para alguns fetos durante o trabalho e imediatamente após o parto.

Como explicar o aparecimento da metahemoglobinemia em presença de prilocaina?

Um intervalo de tempo entre o pico de concentração de prilocaina no sangue e a concentração máxima de metahemoglobina sugere que a causa provável seja um metabolito do anestésico local. A ortotoluidina, produto resultante da degradação metabólica da prilocaina, seria a responsável pela oxidação da hemoglobina para metahemoglobina ⁽¹⁶⁾. Em

adição, a enzima redutase, responsável pela conversão da metahemoglobina em hemoglobina, pode também ser bloqueada pela prilocaina (2).

A quantidade de metahemoglobina formada está relacionada com o agente causador e não com o nível de hemoglobina existente. Há certas discrepâncias concernentes à quantidade de metahemoglobina produzida por uma dada dose de prilocaina. Os níveis obtidos em trabalhos realizados nos EE.UU. (3,12) são inferiores aos publicados em trabalhos suecos e japoneses (1,16,32), mas há sempre uma relação direta entre a dose do anestésico local e a porcentagem da metahemoglobina formada. Recomenda-se não se exceder a dose de 600 mg a fim de que se evite a formação de quantidades significantes de metahemoglobina (1,5 g 100 ml).

Spoerel (27) e Scott (24) são de opinião que a prilocaina não deve ser usada em bloqueio peridural contínuo para analgesia obstétrica. Injeções repetidas determinam um efeito cumulativo e possibilitam que a metahemoglobina atinja valores acima do nível que acarreta o aparecimento da cianose.

Uma vez aparecida a cianose o tratamento deverá ser feito com a administração intravenosa de 1 a 2 mg/kg de uma solução a 1% de azul de metileno.

Embora Burne (5) tenha descrito um caso de metahemoglobinemia seguindo-se ao uso de lidocaina, Bridenbaugh (3) e Marx (13) mostram a evidente diferença entre os níveis de metahemoglobina formada quando se utiliza prilocaina em confronto com lidocaina. Gertie Marx chama a atenção para a necessidade de se cotejar a baixa toxicidade para o sistema nervoso central da prilocaina com o aparecimento de metahemoglobinemia materna e fetal.

EFEITOS DIRETOS

Os efeitos diretos que os anestésicos locais podem determinar sobre o concepto podem ser devidos a dois mecanismos: 1.) por passagem transplacentária da droga; 2.º) por punção inadvertida intra-útero de alguma parte do organismo fetal e injeção da droga.

A. PASSAGEM TRANSPLACENTÁRIA

Durante muito tempo os estudiosos preocuparam-se com os efeitos que níveis sanguíneos tóxicos dos anestésicos locais pudessem produzir no organismo materno. Acreditava-se mesmo que na ausência de hipotensão arterial ou intoxicação do sistema nervoso central materno uma anestesia regional administrada a parturiente não deprimiria o concepto.

Na última década as pesquisas foram orientadas no sentido de avaliar a passagem transplacentária e o papel que aqueles agentes podem desempenhar na depressão fetal.

Já em 1961, Bromage (4) chamava a atenção para a possibilidade da passagem transplacentária do anestésico local, atingindo níveis sanguíneos fetais elevados, quando concentrações indesejavelmente altas da droga acumulam-se no sangue materno, especialmente durante administração prolongada por via peridural.

Kobak e Sadove em 1961 (10), observaram alterações na frequência cardíaca fetal concomitante com a administração de bloqueio paracervical. Várias hipóteses foram então formuladas para explicar o fato. Entre elas a de que o anestésico local seria rapidamente absorvido do local da injeção e placenta indo atuar diretamente no organismo fetal, sendo responsável pelo aparecimento de sinais de sofrimento e pela mortalidade e morbidade neonatal. Relatos posteriores de Teramo (23), Gordon (9), O'Meara (15), Rosefsky (19), Schnider (21) e Rogers (18) entre outros, confirmam esta teoria.

Em 1966 Morishima (14) deu a conhecer seus estudos sobre a passagem através da placenta de mepivacaina administrada a mãe por via caudal e peridural. Dentro de 10 minutos após a injeção materna a droga pode ser detectada no sangue fetal sendo que os níveis mais altos são encontrados 30 minutos após a injeção. O valor médio da razão entre a concentração no sangue da veia umbilical e no sangue venoso materno foi de 0.71. Houve uma correlação entre níveis sanguíneos fetais elevados da droga e neonatos deprimidos, com baixo índice de Apgar e acidose.

Em 1968, Epstein (7) publica nota prévia a respeito da passagem através da placenta da lidocaina e prilocaina quando de anestésias peridurais. Este autor não observou, apesar de confirmar a passagem para o lado fetal, depressão dos recém-natos com estas drogas. Seus resultados mais detalhados são dados a conhecer em 1969 (33).

Em 1968, Schnider (22) relata os resultados de suas pesquisas sobre a cinética da transferência da lidocaina através da placenta humana. Administrando a droga à mãe por via venosa na dose de 2 mg/kg detectou-a no sangue venoso do cordão após 2 a 3 minutos. As taxas máximas são encontradas ao redor do 6.º minuto após o que o nível no sangue fetal declina para tornar-se não dosável pelo método empregado entre 30 a 45 minutos. Há um permanente gradiente entre as taxas encontradas na veia uterina materna e na veia umbilical fetal. O valor médio da relação entre a concentração da droga na veia umbilical e na veia uterina foi de 0.55.

O mesmo autor ⁽²⁸⁾ demonstrou que a lidocaina usada para anestesia obstétrica — caudal, peridural, paracervical ou bloqueio pudendo — é rapidamente absorvida dos locais de injeção para a circulação materna, cruza a placenta e raramente atinge níveis sanguíneos fetais que são associados com depressão neonatal. A razão entre as concentrações da droga na veia umbilical e artéria materna foi 0.52.

Ainda em 1968, Usubiaga ⁽³¹⁾ demonstrou que a procaina em doses menores que 4 mg/kg não atravessa a placenta. Com doses maiores a droga é encontrada rapidamente no sangue da veia umbilical. Apesar disto as crianças nasceram em boas condições de vitalidade.

Em 1969, Thomas et al ⁽²⁹⁾ dão a conhecer o resultado de seus estudos sobre a difusão placentária da bupivacaína quando usada por via peridural, que se aproxima dos padrões até então conhecidos para a lidocaina, prilocaina e mepivacaína. Já Reynolds ⁽¹⁷⁾ encontrou cifras bastante distintas para a razão entre concentrações na veia umbilical e no sangue materno de lidocaina (58%) e bupivacaína (30%). Também aponta o menor perigo de acúmulo no sangue materno de bupivacaína em relação a lidocaina quando de técnicas contínuas.

Tucker ⁽³⁰⁾ chama a atenção para a possível influência do poder de fixação nas proteínas plasmáticas dos anestésicos locais e a sua passagem transplacentária. Acredita que um dos fatores do menor valor da razão concentração umbilical/concentração materna da bupivacaína (0.2 a 0.4) em relação aos outros agentes (lidocaina = 0.5), mepivacaína = 0.7 e prilocaina = 1.0) é o maior poder de combinação com as proteínas plasmáticas que a bupivacaína apresenta em relação à mepivacaína e lidocaina.

A transferência de drogas através da placenta pode ser comparada à transferência de drogas através da barreira hematoencefálica. Todas as drogas mais comumente usadas como anestésicos locais tem a propriedade de atravessar a placenta atingindo o organismo fetal. O processo pelo qual o fazem é o de difusão simples.

O dano fetal vai depender da velocidade e da quantidade de difusão do agente através da placenta, fatores estes que são regidos pela lei de Fick.

$$Q/E = K \frac{A \cdot (C_m - C_f)}{X} \text{ onde}$$

Q/E = velocidade de difusão (quantidade por unidade de tempo)

A = área placentária disponível

C_m	=	concertação no sangue materno
C_f	=	concentração no sangue fetal
X	=	espessura da placenta
K	=	constante de difusão

Quem se propõe a administrar anestésico local para parturiente deve sempre visar obter um valor baixo para o resultado desta equação, objetivando com isso proteger o feto.

B. PUNÇÃO INADVERTIDA DO FETO

A proximidade da cabeça fetal, principalmente quando já encaixada na bacia, com as regiões anatômicas onde o anestésico local deve ser depositado na execução de um bloqueio caudal ou paracervical chama a atenção para a possibilidade de punção inadvertida do espaço fetal. Sinclair (25) e Finster (8) relatam 4 casos de intoxicação do recém-nado pelo anestésico local injetado diretamente no polo cefálico, punccionado inadvertidamente quando da execução de um bloqueio caudal como método de analgesia obstétrica. Os recém-nascidos apresentaram bradicardia, apnéia e convulsões. Foram tratados com ventilação artificial, lavagens gástricas repetidas e exsanguinações. Com esta terapêutica dois sobreviveram.

A possibilidade da injeção direta no escalpo fetal foi também comprovada por Sayre (20) pelo aparecimento de pneumoencéfalo em um neonato deprimido com suspeita de punção do escalpo durante realização de um bloqueio caudal materno.

Este acidente é passível também de ocorrer durante a execução do bloqueio paracervical quando se utilizam agulhas inadequadas e dirigidas medianamente em lugar de lateralmente.

CONCLUSÃO

Como se infere, os trabalhos publicados na última década a respeito da passagem transplacentária dos anestésicos locais e seus efeitos sobre o feto são numerosos, nem todos sendo concordes no que concerne a resultados e afirmações.

Entretanto, podemos concluir afirmando que a melhor maneira de se proteger o concepto dos efeitos maléficos dos anestésicos locais é o perfeito conhecimento de porque e como estas drogas podem produzir dano fetal e depressão neonatal.

Estes conhecimentos certamente conduzirão a um procedimento correto, com a eleição do melhor tipo de bloqueio, realizando-o com perfeição, escolhendo a droga mais indicada e utilizando doses, volumes e concentrações adequadas.

SUMMARY

EFFECTS OF LOCAL ANESTHETIC AGENTS ON THE
FETUS AND NEWBORN

When used in the mother, local anesthetic agents can present indirect and direct effects on the fetus and neonates.

Indirect effects are due to changes in maternal physiology related to falls in blood pressure and hypoventilation that produces hypoxia with consequent fetal distress and neonatal depression. Methaemoglobinemia in the mother can also have an influence.

Direct effects in the concept can be due to two mechanisms: 1) placental crossing of the drug, and; 2) direct puncture of the fetal body with injection of the local anesthetic agent that can happen in paracervical or caudal blocks.

REFERÊNCIAS

1. Adamson, D.H., and Spoerel, W.E.: Methaemoglobin levels during continuous epidural analgesia using prilocaine. *Acta Anaesth Scandinav Suppl XXIII*, 379, 1966.
2. Arens, J.F. and Carrera, A4E.: Methemoglobin levels following peridural anesthesia with prilocaine for vaginal delivery. *Anesth & Analg* 49:219, 1970.
3. Bridenbaugh, P.O., Eridenbaugh, L.D. and Moore, D.C.: Methemoglobinemia and infant response to lidocaine and prilocaine in continuous caudal anesthesia: a double-blind study, *Anesth & Analg* 48:824, 1969.
4. Bromage, P.R. and Robson, J.G.: Concentration of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia*, 16:461, 1961.
5. Burne, D. and Doughty, A.: Methaemoglobinaemia following lignocaine. *Lancet* 2:971, 1964.
6. Daly, D.J., Davenport, J. and Newland, M.C.: Methaemoglobinemia following the use of prilocaine. A preliminary report. *Brit. J. Anaesth* 36:737, 1964.
7. Epstein, B.S., Banerje, S.C. and Coakley, C.S.: Passage of lidocaine and prilocaine across the placenta. *Anesth & Analg* 47:223, 1968.
8. Finster, M., Poppers, P.J., Sinclair, J.C., Morishima, H.O. and Daniel, S.S.: Accidental intoxication of the fetus with local anesthetic drug during caudal anesthesia. *Am. J. Obst. Gynec.* 92:922, 1965.
9. Gordon, H.R.: Fetal bradycardia after paracervical block. Correlation with fetal and maternal blood levels of local anesthetic (mepivacaine) *New. Engl. J Med* 279, 910, 1968.
10. Kobak, A.J. and Sadove, M.S.: Combined paracervical and pudendal nerve blocks — a simple form of transvaginal regional anesthesia: *Amer. J. Obst. Gynec.* 81:72, 1961.
11. Löfgren, N. and Tegner, C.: Studies on local anesthetics XX. Synthesis of some alfa-monoalkylamino — 2 — methylpropinamildes. a new useful local anesthetic. *Acta Chem. Scandinav.* 14:486, 1960.
12. Lund, P.C. and Cwik, J.C.: Citanest: A clinical and laboratory study. *Anesth & Analg*: 44:712, 1965.
13. Marx, G.F.: Fetal arrhythmia during caudal block with prilocaine. *Anesthesiology* 28:222, 1967.
14. Morishima, H.O., Daniel, S.S., Finster, M., Poppers, P.J. and James, L.S.: Transmission of mepivacaine hydrochloride (carbocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 27:147, 1966.

15. O'Meara, O.P.: Neonatal intocaxication after paracervical block. *New Eng. J. Med.* 278:1127, 1968.
16. Onji, Y. and Tyuma, I.: Methemoglobin formation by a local anaestheite and some related compounds. *Acta Anaesth. Scand. Suppl.* 16:151, 1965.
17. Reynolds, F. and Taylor, G.: Maternal and neonatal concentration of bupivacaine: a comparison with lignocaine during continuous extradural analgesia. *Anaesthesia* 25:14, 1970.
18. Rogers, R.E.: Fetal bradycardia associated with paracervical block anesthesia in labor. *Amer. J. Obst. Gynec.* 106:913, 1970.
19. Rosefsky, J.B. and Petersiel, M.E.: Perinatal deaths associated with mepivacaine paracervical block anesthesia in labor. *New Engl. J. Med.* 278: 531, 1968.
20. Syre, M., Frech, R.S. and McAlister, W.H.: Intracranial air in a depressed newborn following fetal scalp puncture during obstetrical nerve block anesthesia. *J. Canad. Ass. Radiol.* 20:269, 1969.
21. Schnider, S.M.: High fetal blood levels of mepivacaine and fetal bradycardia. *New Eng. J. Meed.* 279:947, 1968.
22. Schnider, S.M. and Way, E[L.]: The kinetics of transfer of lidocaine across the human placenta. *Anesthesiology.* 29:944, 1968.
23. Schnider, S.M. and Way, E.L.: Plasma levels of lidocaine in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia: clinical applications. *Anesthesiology* 29:951, 1968.
24. Scott, D.B., Owen, J.A. and Richmond, J.: Methaemobloginaemia due to prilocaine. *Lancet* 2:728, 1964.
25. Sinclair, J.C., Fox, H.A., Lentz, F.J., Fuld, G.L. and Murphy, J.: intoxication of the fetus by local anesthetic. A newly recognized complication of maternal caudal anesthesia. *New Engl J Med* 273:1173, 1965.
26. Smith, B.E., Hehre, F.W. and Hess, O.W.: Convulsions associated with anesthetic agents during labor and delivery. *Anesth & Analg.* 43:476, 1964.
27. Spoerel, W.E., Adamson, D.H., and Eberhard, R.S.: The significance of methaemoglobinaemia induce by prilocaine (Citanest). *Can. Anes. Soc. J.:* 14:1, 1967.
28. Teramo, K. and Widholm, O.: Studies of the effect of anesthetics on fetus. I. The effect of paracervical block with mepivacaine upon foetal acid base values. *Acta. Obst. et Gynec. Scandinav.* 27. Suppl. 2, 1967.
29. Thomas, J., Climie, C.R. and Mather, L.E.: The maternal plasma levels and placental transfer of bupivacaine following epidural anesthesia. *Brit. J. Anesth.* 41:1035, 1969.
30. Tucker, G.T., Boyes, R.N., Bridenbaugh, P.O. and Moore, D.C.: Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma: I. Implications in vivo with special reference to transplacental distribution. *Anesthesiology* 33:304, 1970.
31. Usubiaga, J., La Iupa, M. Moya, F., Wikinski, J.A. and Velazco, R.: Passage of procaine hydrochloride and PABA across the human placenta. *Amer. G. Obst. Gynec.* 100: 918-23, april, 1968.
32. Wiedling, S.: Citanest. *Acta Anaesth Scandinav. suppl.* XVI. 1965.
33. Epstein, B.S., Banerje, S.C. and Coakley, C.S.: Blood concentration of prilocaine and lidocaine with epinephrine during continuous epidural anesthesia for obstetrics. *Anesth & Analg* 48:592, 1969.