

Passagem Transplacentária e Efeitos Embríofetais de Drogas Usadas em Anestesia *

Placental Transfer and Embryo-Fetal Effects of Drugs Used in Anesthesia

Márcio Leal Horta, TSA¹, Ione Pellegatti Lemonica²

RESUMO

Horta ML, Lemonica IP - Passagem Transplacentária e Efeitos Embríofetais de Drogas Usadas em Anestesia

Justificativa e Objetivos - A anestesia da paciente grávida engloba situações diversas e que devem ser analisadas com muita propriedade. Além da exposição do feto e de uma possível ação tóxica dos agentes a serem utilizados na anestesia, devem ser considerados o período gestacional, as características de cada droga e as doses a serem utilizadas. A falta de informações adequadas sobre o risco do uso de drogas na gestação torna difícil ao anestesiológico uma opção segura quando se vê diante da necessidade de anestésias em uma paciente grávida, tanto para cirurgia não obstétrica, como em cirurgia obstétrica. No primeiro caso, é importante evitar o parto prematuro (ou o aborto) e o aparecimento de alterações permanentes no feto. No segundo caso, não deve haver interferência na contratilidade uterina nem depressão significativa no feto. A finalidade desta revisão é atualizar os conhecimentos sobre a passagem transplacentária e os efeitos materno-fetais das drogas usadas em anestesia.

Conteúdo - São revisados os mecanismos de passagem transplacentária de drogas, os princípios fundamentais de embriofetotoxicidade e analisados alguns aspectos importantes sobre efeitos embríofetais das drogas utilizadas na anestesia. Também é apresentada a classificação de risco teratogênico, de acordo com o FDA, das drogas que o anestesiológico mais utiliza durante o ato anestésico.

Conclusões - Embora ainda persistam muitas dúvidas em relação à escolha de drogas para a anestesia de pacientes grávidas, o anestesiológico dispõe hoje de novas drogas e de informações que lhe permitem oferecer maior segurança para o binômio mãe-feto.

UNITERMOS - COMPLICAÇÕES: teratogenia; DROGAS: efeitos embríofetais; FISILOGIA: placenta

SUMMARY

Horta ML, Lemonica IP - Placental Transfer and Embryo-Fetal Effects of Drugs Used in Anesthesia

Background and Objectives - Anesthesia for pregnant patients has several peculiarities that need to be adequately analyzed. Besides fetus exposure and possible toxic effects of anesthetic agents, gestational age, drug properties and doses should be considered. The lack of adequate information about the risk of using drugs during gestation turns it difficult for anesthesiologists to make a safe choice when facing the need to anesthetize a pregnant patient, both for non-obstetric or for obstetric surgery. In the former case, it is important to avoid premature labor (or abortion) and permanent fetus abnormalities; in the latter, there should be neither interference on uterine contractility nor significant fetus depression. This review aimed at updating information on placental transfer of anesthetic drugs and maternal-fetal effects of anesthetic drugs.

Contents - The mechanisms of placental transfer of drugs and the basic principles of embryo-fetotoxicity are reviewed and important aspects of embryo-fetal effects of anesthetic drugs are analyzed. FDA's classification of drugs most frequently used in anesthesia is presented, according to their teratogenic risk.

Conclusions - There are still many issues involving the choice of anesthetic drugs to be used in pregnant patients, but today there are new drugs and information allowing anesthesiologists to grant greater security to both mother and fetus.

KEY WORDS - COMPLICAÇÕES: teratogenicity; DROGAS: embryo-fetal effects; FISILOGIA: placental

INTRODUÇÃO

A falta de informações sobre o risco do uso de drogas durante o período de gestação e a limitação na obtenção de dados na espécie humana, levam frequentemente à não recomendação do seu uso na paciente gestante¹. Se, por um lado, essa recomendação procura trazer mais segurança para o binômio mãe-feto, por outro, cria dificuldades para o profissional no que se refere ao julgamento criterioso, isento e tranquilo da relação risco-benefício na administração de drogas à paciente grávida.

Essa dificuldade de julgamento tem particular importância para o anestesiológico que lida, na cirurgia não obstétrica, com uma paciente portadora de uma doença que exige uma intervenção cirúrgica, fatores que, por si só, implicam risco materno-fetal e podem dificultar o julgamento dos resultados².

Com relação aos agentes anestésicos inalatórios, dois aspectos importantes devem ainda ser ressaltados: o primeiro é que as exposições experimentais em geral não refletem a realidade de exposição humana, que tende a ser única, em concentrações elevadas e em curto espaço de tempo. O se-

* Recebido da (Received from) Universidade Católica de Pelotas, RS
1. Professor Titular da Universidade Católica de Pelotas, Mestre em Anestesiologia e Doutorando do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP
2. Doutora em Farmacologia, Especialista em Toxicologia da Reprodução, Docente do Curso de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Apresentado (Submitted) em 28 de maio de 2001
Aceito (Accepted) para publicação em 26 de julho de 2001

Correspondência para (Mail to):
Dr. Márcio Leal Horta
Rua Anchieta, 4043
96015-420 Pelotas, RS
E-mail: marciolhorta@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2002

gundo se refere ao pessoal de sala de cirurgia, exposto a concentrações baixas, mas por períodos muito prolongados e repetidos, especialmente quando não se dispõe de um bom sistema de eliminação de gases expirados.

Embora existam revisões extensas sobre esse assunto³⁻⁵, o surgimento de novas drogas no mercado e novos conhecimentos sobre as drogas antigas, tornam importante uma atualização de conhecimentos. Neste artigo são revisados os conhecimentos atuais sobre as trocas materno/placentário/fetais e sobre os riscos do uso de drogas na paciente gestante, enfocando principalmente as drogas utilizadas em anestesia, sendo apresentada uma classificação quanto ao seu risco embriofetotóxico.

TRANSFERÊNCIA PLACENTÁRIA DE DROGAS

Nos animais vivíparos, o ovo é pobre em reservas nutritivas e se desenvolve dentro do organismo materno. Este fato implica profundas modificações fisiológicas na mãe e no estabelecimento de uma via de troca entre mãe e feto, capaz de permitir que este último receba os nutrientes necessários para seu desenvolvimento adequado e elimine seus resíduos metabólicos. Após um curto período inicial em que há troca por difusão entre o ovo e as secreções tubárias e uterinas maternas, essa função fundamental é cumprida pela placenta, através da qual se pode dizer que, respeitados os princípios farmacocinéticos, o que circula pela mãe passa para o feto.

Quando se analisam as trocas que se fazem entre mãe e feto, três elementos fundamentais devem ser considerados: o feto, o compartimento amniótico e a placenta. Embora a dinâmica do líquido amniótico seja muito intensa (estima-se que seu volume total possa ser renovado em cerca de três horas)⁶ e embora ele possa acumular substâncias produzidas na placenta, como acontece com o POEF ("Plasma Opioid Enhancing Factor"), responsável pelo aumento do efeito dos opióides, verificado em ratos após a ingestão de líquido amniótico⁷, parece que, em relação aos agentes usados em anestesia, o líquido amniótico não é muito importante. Por exemplo, o fentanil, quando administrado em mulheres entre a 8ª e a 14ª semanas de gestação, foi detectado na placenta e na massa encefálica fetal, onde se acumulou, mas não no líquido amniótico⁸.

A placenta humana a termo pesa cerca de 500 g, sendo o fluxo sanguíneo uteroplacentário, nessa época, de cerca de 600 ml.min⁻¹. As trocas materno-fetais se fazem entre vilosidades placentárias (feto) e os espaços intervilosos (mãe). Entre os espaços intervilosos e os capilares fetais, existe a membrana placentária, constituída de sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto e tecido conjuntivo⁹.

A passagem de drogas através da membrana placentária se faz através de diversos mecanismos:

DIFUSÃO SIMPLES

O processo mais comum de passagem de drogas através de membranas é a **difusão simples**, passiva, em que depende apenas de um gradiente de concentração e que não envolve

gasto de energia nem a presença de carreadores. Por esse processo, atravessam a placenta o oxigênio, o gás carbônico, o sódio, o cloreto e ácidos graxos, assim como a grande maioria das moléculas que apresentam peso molecular abaixo de 600 e as características físico-químicas necessárias para transpor membranas. A passagem transplacentária por difusão simples obedece à lei de FICK, representada pela seguinte fórmula:

$$\frac{Q}{t} = K \frac{A(C_m - C_f)}{D}$$

Onde:

Q/t = Velocidade de difusão.

K = Constante de difusão da droga. Será tanto mais alta quanto maior for a lipossolubilidade da droga e mais baixos forem a ligação protéica, a ionização (que depende do pKa da droga e do pH da mãe e do feto) e o peso molecular.

A = Área de superfície placentária. A placenta apresenta uma área de 10 a 15 m², sendo sua área funcional cerca de 1,8 m². Nos casos de *abruptio placentae* (redução aguda), no infarto placentário, na hipertensão (formação de fibrose) e nos casos de infecção intra-uterina, a área placentária se encontra reduzida. No diabetes, a placenta está aumentada, o que pode ser a causa do desenvolvimento maior do feto, por aumentar a transferência de nutrientes. Também ocorre aumento da placenta na eritroblastose fetal, mas, nesse caso, a placenta é hidrópica e, portanto, funcionalmente prejudicada.

C_m = Concentração materna. Além da dose administrada, todos os fatores que acelerem a absorção das drogas ou que reduzam sua metabolização ou excreção vão contribuir para que a concentração materna seja elevada e, conseqüentemente, o gradiente materno-fetal se eleve.

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

D = Espessura da membrana. A membrana placentária é formada por camadas celulares e tecido conjuntivo, o que a torna espessa. Essa espessura tende a ir se reduzindo com o tempo, sendo cerca de 25 μ no início da gestação, e 2 a 6 μ (média de 3,7 μ) na época do nascimento⁶. A passagem de drogas fica progressivamente mais fácil à medida em que a gravidez progride, facilitando o atendimento das necessidades crescentes de um organismo em intenso desenvolvimento. Entretanto, a partir da 36ª semana, começa a haver

uma diminuição da permeabilidade³, indicando o início de um processo de envelhecimento do órgão.

DIFUSÃO FACILITADA

Outro processo de difusão através da membrana placentária é o de **difusão facilitada**, no qual não ocorre dispêndio de energia. Esse processo, entretanto, necessita da presença de um carreador, que torna a passagem mais eficiente. Esse é o mecanismo pelo qual moléculas de glicose ou de ácido láctico atravessam a placenta.

TRANSPORTE ATIVO

O **transporte ativo** através da membrana constitui um mecanismo menos freqüente, porém responsável pela passagem transplacentária de substâncias muito importantes. Esse tipo de transporte envolve gasto de energia e independe de gradiente de concentração. Por esse mecanismo são transportados, por exemplo, íons grandes, como cálcio e ferro, aminoácidos e vitaminas A e C.

FILTRAÇÃO

Através de simples processo de **filtração** através da membrana passa a água, que pode carrear consigo alguns solutos.

PINOCITOSE

A **pinocitose** ocorre com moléculas grandes tais como as imunoglobulinas. É o mecanismo pelo qual passam anticorpos da mãe para o feto, explicando a transferência materno-fetal de imunização, processo benéfico quando se trata de anticorpos contra doenças, e maléfico se a transferência é de anticorpos contra o fator Rh.

SOLUÇÕES DE CONTINUIDADE

As **soluções de continuidade** propiciam a passagem do sangue fetal para o organismo materno, o que leva a aparecerem anticorpos anti-Rh na mãe Rh negativa que tem um filho Rh positivo.

OUTROS FATORES

Outros fatores devem ser considerados por interferirem nos mecanismos gerais de passagem, descritos acima.

Fluxos Sangüíneos Placentário (fetal) e Interviloso (materno) - Dependem, entre outros fatores, do valor da pressão arterial e do estado contrátil dos vasos nos respectivos lados da membrana. A ocorrência de constrição dos vasos placentários determina redução de perfusão e das trocas materno-fetais.

Redução de Fluxo nas Áreas de Permeabilidade - Podem ocorrer alterações de fluxo em áreas de maior permeabilidade, levando a disfunções dos mecanismos de troca, de forma

análoga às que ocorrem nos pulmões nas alterações da relação ventilação/perfusão.

Ligação ou não a Moléculas - Normalmente, quando são avaliadas as concentrações de drogas nos compartimentos, são referidos os dados relativos à concentração total. Entretanto, o equilíbrio determinado entre os dois lados da membrana pelo processo de difusão é dependente unicamente da fração lipossolúvel. A fração ligada a proteínas, a fração ionizada e a fração eventualmente ligada a tecidos não influem nesse equilíbrio, permitindo assim, que as concentrações totais da droga nos dois lados da membrana possam ser completamente diferentes. Isto pode simular diferenças na capacidade de drogas atravessarem a placenta e, por outro lado, resultar na ocorrência de problemas, pois alterações de pH do recém-nascido podem determinar aumento da fração livre da droga, com conseqüente aumento de seu efeito e até aparecimento de intoxicação.

Sentido dos Fluxos - Na placenta coexistem os sistemas de fluxos concorrente e de contracorrente. O sistema de fluxos contracorrentes, assim como acontece nos rins, é muito mais eficiente para a transferência de substâncias do que o de fluxos concorrentes.

Metabolismo Placentário - O oxigênio é consumido pelo trofoblasto, o que faz parecer pouco eficiente a sua passagem quando se analisam as tensões de oxigênio umbilicais. Também pode haver consumo ou metabolismo de outros elementos, simulando uma menor eficiência no processo de passagem transplacentária.

Diferença de Pressão - Além de aspectos relacionados à lei de Fick, a passagem através da placenta é influenciada também pela diferença de pressão existente entre os dois lados da membrana. Do lado materno, a pressão nos lagos placentários apresenta valores aproximados de 70 a 80 mmHg, sendo o de 8 mmHg no território venoso. A pressão no espaço interviloso, no útero em repouso, é de 5 a 8 mmHg, podendo elevar-se, no trabalho de parto, até valores de 30 a 50 mmHg durante as contrações e de 8 a 12 mmHg nos intervalos. Do lado fetal, nas artérias umbilicais a pressão arterial é de 50 mmHg, sendo a venosa de 25 mmHg. A pressão capilar fetal, estimada em cerca de 30 mmHg, apresenta níveis superiores aos apresentados no lado materno. O fato de o gradiente pressórico tender a ser no sentido feto-materno faz com que, nas soluções de continuidade da placenta, a passagem se faça preferencialmente nesse sentido, explicando assim, o processo de iso-imunização pelo fator Rh. A tendência é sempre de que a mãe receba sangue do feto e, com isso, vá produzindo anticorpos que serão, posteriormente, transferidos ao feto por pinocitose⁶.

EXPOSIÇÃO INTRA-UTERINA A AGENTES QUÍMICOS

Ao se avaliar a exposição da paciente gestante a qualquer tipo de agente químico (dentre eles os fármacos utilizados em anestesia), não se devem considerar apenas seus efeitos sobre o organismo materno, mas sim, os efeitos sobre uma nova unidade, denominada unidade materno-placentária-fetal. Dessa forma, a utilização de fármacos, bem como

os testes farmacológicos e toxicológicos realizados anteriormente à sua comercialização, devem considerar as novas condições cinéticas existentes no organismo da gestante, alvo primário de ação dessas substâncias, e suas possíveis ações sobre o organismo embriofetal¹⁰.

Durante o período de gestação, diversas são as variáveis que devem ser avaliadas quanto à ação de substâncias químicas sobre o conceito em desenvolvimento. Uma primeira variável diz respeito à diferença de sensibilidade apresentada pelas diversas espécies animais frente a essas substâncias. Assim sendo, animais de experimentação podem apresentar sensibilidade diferente quando expostos a uma mesma substância química, podendo essa sensibilidade ser diferente da apresentada pela espécie humana. Como, no campo da teratogênese, é impossível a realização de experiências humanas, os resultados obtidos nos testes com animais são extrapolados para a espécie humana. De uma forma geral, admite-se que o homem seja mais sensível aos agentes químicos que os animais de laboratório, o que faz com que, para a comercialização de uma nova droga, sejam aplicados índices de segurança para a determinação das doses seguras, para a utilização humana, de uma molécula testada em animais.

Além da passagem transplacentária, diferente nas diversas fases do período gestacional, a exposição intra-uterina pode resultar diferentes manifestações finais resultantes de um desenvolvimento anormal do conceito, dependendo do período da gestação no qual ocorra. Assim, a exposição embrionária nas duas primeiras semanas vai encontrar um embrião com células indiferenciadas, totipotentes e com a possibilidade de, se lesadas quimicamente, serem repostas por células normais. Como consequência, dependendo do número de células lesadas, ocorrerá o desenvolvimento de um indivíduo normal (quando ocorrem condições para que as células lesadas sejam repostas) ou a morte embrionária precoce e aborto (caso um grande número de células seja lesado, sem possibilidade de reposição).

Cessado esse período inicial da gestação, inicia-se um período caracterizado por intensa proliferação e diferenciação celular, quando serão formados todos os órgãos e sistemas embrionários. Neste, e somente neste período, é que se pode dizer que qualquer alteração no desenvolvimento normal do embrião pode resultar a gênese de malformações fetais. No homem, o período de maior sensibilidade embrionária aos agentes químicos estende-se do 17º ao 60º dias da gestação, porém, considerando-se as variações individuais existentes em relação aos eventos primordiais do período gestacional, consideram-se os três primeiros meses da gestação humana como o período de maior sensibilidade.

A esse período de maior organogênese segue-se o período fetal, durante o qual a exposição intra-uterina a agentes químicos não mais resulta a gênese de malformações, mas pode interferir no crescimento fetal e/ou no desenvolvimento dos sistemas anteriormente formados, dentre os quais o sistema nervoso central. Em consequência da exposição nesse período, poderão ocorrer, como manifestações finais retar-

do de desenvolvimento e alterações funcionais no recém-nascido.

Outro parâmetro que deve ser considerado, quando avaliada a exposição intra-uterina a agentes químicos e seus possíveis efeitos fetais, é a dose a ser administrada. Hoje, sabe-se que para cada agente químico existe uma dose limite abaixo da qual pode-se administrar com segurança e acima da qual começam a aparecer efeitos tóxicos sobre o organismo embriofetal¹⁰.

Todas essas considerações indicam que cada paciente gestante é única e deve ser abordada individualmente, levando-se em consideração as características físico-químicas da droga a ser utilizada, assim como as características de exposição materno-fetal.

Os conhecimentos adquiridos nas últimas décadas com relação aos possíveis efeitos adversos advindos da exposição a drogas durante o período de gestação, resultaram grande preocupação da classe médica sobre qual a escolha mais adequada para essa utilização. Assim, o FDA (*Food and Drug Administration*) propôs uma classificação para as drogas utilizadas e existentes no mercado em cinco diferentes categorias, de acordo com o risco de produzir alterações no desenvolvimento embriofetal¹¹:

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

Categoria B - Sem evidência de risco humano. Estudos realizados em animais mostraram risco não comprovado, porém na espécie humana, ou não existem estudos humanos adequados e os estudos animais são negativos.

Categoria C - O risco não pode ser afastado. Faltam estudos em humanos, e os estudos em animais ou são positivos ou igualmente faltam. Entretanto, os benefícios potenciais podem justificar o possível risco.

Categoria D - Evidência positiva de risco. Dados de investigação preliminar ou pós-comercialização demonstraram risco para o feto. Entretanto, os benefícios potenciais podem ser maiores que o risco potencial

Categoria X - Contra-indicada na gravidez. Estudos em animais ou humanos, relatos de investigação preliminar ou pós-comercialização caracterizam risco fetal que claramente se sobrepõe a qualquer possível benefício para a paciente.

No quadro I, são relacionadas, utilizando essa classificação, as drogas mais freqüentemente utilizadas durante a anestesia^{12,13}.

DROGAS ANESTÉSICAS E EFEITOS FETAIS

A anestesia na paciente grávida engloba situações diversas e que devem ser analisadas com muita propriedade. Além da exposição do feto à anestesia e de uma possível ação tóxica dos agentes a serem utilizados, devem ser considerados o período gestacional, cada droga e as doses a serem utilizadas.

PASSAGEM TRANSPLACENTÁRIA E EFEITOS EMBRIOFETAIS DE
DROGAS USADAS EM ANESTESIA

Quadro I - Classificação de Drogas Utilizadas em Anestesia Segundo seu Risco Teratogênico. (Critério FDA - *Food and Drug Administration* - USA)^{12,13}

Grupo Farmacológico	Categoria B	Categoria C	Categoria D	Categoria X
AINES	Cetoprofeno, diclofenaco, naproxeno	Ácido mefenâmico, diflunisal, fenilbutazona, tolmetina		
Analgésicos (ambos os tipos e seus antagonistas)	Naloxona	Aspirina e salicilatos, opióides (buprenorfina, codeína, dezocina, fentanil e similares, morfina, papaverina, naltrexona)		
Anestésicos Gerais	Enflurano, sevoflurano, desflurano, metohexital, propofol	Halotano, isoflurano, óxido nitroso§, cetamina, etomidato, tiopental,	Barbitúricos (exceto tiopental e metohexital)	
Anestésicos Locais	Etidocaína, lidocaína#, prilocaína, ropivacaína	Bupivacaína, clorprocaína, propacaína, tetracaína		
Antibióticos e Antiparasitários	Metronidazol, penicilinas e cefalosporinas (exceto moxalactama)	Gentamicina, moxalactama	Antibióticos aminoglicosídeos (exceto gentamicina), tetraciclina	
Anticolinérgicos	Ipatrópio	Demais componentes do grupo		
Antieméticos	Metoclopramida, ondansetron			
Benzodiazepínicos ♦			Alprazolam, halazepam, lorazepam, midazolam	Estazolam, quazepam, temazepam, triazolam
Beta-Bloqueadores	Acebutolol, pindolol, sotalol	Betaxolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, levobunolol, metoprolol, metipranolol, nadolol, propranolol, timolol	Atenolol	
Broncodilatadores Adrenérgicos	Terbutalina	Bitolterol, efedrina, epinefrina, etilnorepinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol		
Drogas Cardiovasculares	Encainida, moricizina	Adenosina, bloqueadores dos canais de cálcio, digitálicos, inibidores da ECA (primeiro trimestre), nitratos (exceto os mencionados em outras alíneas), nitroprussiato de sódio, quinidina	Amiodarona, inibidores da ECA (2° e 3° trimestres)	Nitrito de amilo
Hemostáticos	Ácido tranexâmico	Protamina, fator VIII (globulina anti-hemofílica) humano,		
Hormônios		Corticoesteróides, vasopressina		Estrógenos conjugados e esterificados, ocitocina
Agentes Diversos		Albumina humana, bloqueadores neuromusculares (faltam informações sobre galamina e succinilcolina), cloreto de potássio, droperidol, furose-mida, simpaticomiméticos (dopamina, efedrina, epinefrina, fenilefrina, metaraminol, nafazolina), xantinas		Ergotamina, quinina

- Classificação do "PDR Generics". É também classificada na categoria C no "Drugs use in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk".

§ - Discutível essa classificação. Alguns autores acham que, em função dos achados em animais de laboratório, seja D.

♦ - Entre os benzodiazepínicos, não têm classificação de risco: bromazepam, cetozolam, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam.

Um dos aspectos a serem considerados diz respeito à possível interferência da técnica anestésica ou das características de ação da droga utilizada no meio de equilíbrio constituído pela unidade materno-placentária-fetal. Quando se analisam os possíveis problemas que podem advir na anestesia obstétrica, uma das preocupações é a do não comprometi-

mento da contratilidade uterina, pois o prolongamento do trabalho de parto pode resultar em risco para o feto. Além disso, as drogas utilizadas não devem induzir depressão no feto. Na anestesia para cirurgias durante a gravidez, a preocupação com o binômio mãe-feto direciona-se primordialmente para a prevenção do aborto ou do parto prematuro, podendo

ser até vantajosa a redução na contratilidade uterina. A depressão do sistema nervoso central fetal não se constitui em sério problema, uma vez que as drogas utilizadas tendem a voltar para o organismo materno, que as eliminará ¹⁴.

Um aspecto importante a ser considerado nos atos anestésico-cirúrgicos durante a gravidez é a possibilidade de que ocorra, de alguma maneira, comprometimento do desenvolvimento fetal normal ¹⁴. Assim, além da possibilidade de a droga utilizada apresentar um efeito embriofetotóxico, deve-se considerar o risco de que ocorram efeitos adversos no feto em decorrência de hipóxia, seja ela conseqüente à deficiente ventilação pulmonar ou à interferência nos fluxos sanguíneos placentário e/ou intervilo. Esses fluxos sanguíneos podem ser comprometidos pela hipotensão arterial sistêmica (conseqüente à anestesia geral ou regional ou à compressão da veia cava), ou pela vasoconstrição provocada pelo uso de agentes simpatomiméticos. Estes agentes, quando utilizados na correção da hipotensão arterial, podem levar à vasoconstrição uterina, fazendo com que, concomitantemente à melhora da pressão arterial sistêmica materna, a perfusão uterina venha a ser comprometida ¹⁵. Neste caso, a melhor opção de uso de agentes simpatomiméticos na paciente grávida é a efedrina que, por mecanismo hormonal, não possui ação importante nos vasos do útero grávido ¹⁶. Em casos de contra-indicação do uso de efedrina (taquicardia, estenoses valvulares cardíacas, terapia com agonistas β -adrenérgicos), o uso da fenilefrina em doses baixas tem-se mostrado satisfatório, podendo ser esta uma segunda opção de escolha ¹⁷.

Ainda com relação ao fluxo intervilo, pode ser observada uma tendência à ocorrência de vasoconstrição placentária, com diminuição do pH fetal, sempre que ocorrer alcalose materna, seja ela de origem metabólica ou respiratória ¹⁸. A grande maioria das drogas utilizadas em anestesia atravessa facilmente a placenta através de difusão simples, porém, deve-se lembrar que, neste processo, o equilíbrio entre os compartimentos materno e fetal faz-se apenas pela fração lipossolúvel, livre. A lidocaína (pKa de 7,8 a 36 °C), droga de uso diário em anestesia, pode ser um bom exemplo do que pode ocorrer. Supondo o pH materno estável em 7,45 e pH fetal variando de 7,35 a 7,20, o seguinte cálculo pode ser feito: com pH de 7,35, ao ser atingida a situação de equilíbrio entre os dois compartimentos, haverá, por unidade de volume, para cada 100 moléculas não ionizadas de cada lado da membrana, 224 moléculas ionizadas na mãe e 282 no feto. Se, entretanto, o pH fetal diminuir para 7,20, passará a haver, para as mesmas 224 moléculas ionizadas na mãe, 398 moléculas no feto ⁹. A diminuição de pH fetal leva pois, a um aumento absoluto de cerca de 30% da quantidade de moléculas do anestésico local no feto. Se o nascimento da criança ocorre nessas condições de baixo pH, à medida que sua acidose é corrigida, aumenta a quantidade de moléculas do anestésico na forma não ionizada, o que poderia facilitar a ocorrência de toxicidade. Tucker ¹⁹ mostrou que se costuma dizer que a bupivacaína é mais segura que a lidocaína porque as relações entre as concentrações fetal e materna são de 0,2 para a bupivacaína e de 0,5 para a lidocaína. O que

ocorre é que a falta da glicoproteína α_1 -ácida leva a uma redução da ligação dos anestésicos locais no feto. Se analisarmos apenas a fração não ionizada, as relações materno-fetais estarão sempre próximas de 1. O importante é a relação entre a concentração tóxica da droga e a concentração sanguínea fetal de droga livre, que pode ser significativamente maior para a bupivacaína e para a etidocaína do que para a lidocaína e para a mepivacaína, indicando maiores margens de segurança no uso dos dois primeiros anestésicos.

Os bloqueadores neuromusculares constituem, dentre as drogas utilizadas em anestesia, uma exceção importante em relação à passagem transplacentária, pois apresentam pesos moleculares bastante altos e possuem, em sua estrutura, dois grupamentos amino quaternários, o que significa elevado grau de ionização. Essas duas características, importantes para impedir sua penetração no sistema nervoso central, fazem com que a passagem transplacentária dos bloqueadores neuromusculares seja mínima ²⁰.

A opção mais freqüente de anestesia na paciente grávida, especialmente para a realização do parto - seja ele vaginal ou cesariana - é a anestesia regional. Nesta, os anestésicos locais atravessam facilmente a placenta, porém desde que respeitadas as doses máximas recomendadas, sua tolerância é boa, tanto pela mãe como pelo feto.

Algumas drogas utilizadas na anestesia regional, entretanto, apresentam peculiaridades que devem ser consideradas. O uso da prilocaína pode resultar em metahemoglobinemia mais facilmente no feto que no adulto ^{4,21}. A bupivacaína, por se aderir às hemácias, reduzindo sua sobrevivência, tende a agravar a icterícia neonatal ²². A mepivacaína que, como todos os anestésicos locais, tende a se acumular no feto devido à diferença de pH materno-fetal, tem muito baixa metabolização pelo fígado do recém-nascido, sendo encontrada em seu sangue por vários dias após sua administração ²³. No feto, a imaturidade hepática afeta, em maior ou menor grau, a metabolização de todas as amidas. Em vista disso, ésteres como a clorprocaína têm sido propostos para uso na infiltração perineal. Isto se deve ao fato de que esse anestésico é rapidamente hidrolisado pelas esterases maternas, fazendo com que praticamente só apareça no sangue materno e, conseqüentemente, no sangue fetal, seu metabólito inativo, o ácido cloroaminobenzoico ²⁴.

Com relação aos anestésicos gerais, em condições maternas e fetais normais, os resultados obtidos são semelhantes aos da anestesia regional. Entretanto, se houver comprometimento fetal, o benefício do uso da anestesia regional pode ser significativo ²⁵. De uma maneira geral, os índices de Apgar, após anestesia geral, são piores ao nascimento, mas na ausência de hipóxia, hipotensão arterial, compressão da aorta e/ou da veia cava e excessiva hiperventilação, o equilíbrio ácido-básico não é alterado e o recém-nascido tem boa recuperação ^{2,26}. Os índices neurocomportamentais podem ser afetados, mas por um período curto. Costuma-se valorizar muito o tempo decorrido entre a indução da anestesia geral e a retirada do feto. Se esse tempo não excede de 8 a 10 minutos, o recém-nascido fica bem porque não há tempo para que fatores como a hiperventilação materna induzam

acidose fetal. Além desse transtorno, se o óxido nítrico está sendo usado, há tempo para seu acúmulo no recém-nascido, provocando hipóxia por difusão^{26,27}. Um fator, entretanto, que parece mais importante, é o tempo decorrido entre a incisão uterina e a retirada do feto, que não deve ultrapassar a 3 minutos, mesmo quando se trata de bloqueio²⁶.

A opção pelo uso de anestésicos venosos na paciente gestante deve, por sua vez, ser muito bem avaliada devido aos problemas que podem ser desencadeados.

O propofol apresenta rápida captação e distribuição tecidual, entrando em rápido equilíbrio no organismo materno-fetal²⁸ com diminuição rápida no sangue fetal após o nascimento.

Se usado em infusão contínua, parece sofrer metabolismo ou captação contínua pelos tecidos fetais²⁹, e essa não parece ser uma boa técnica para anestesia obstétrica, embora não seja grande a redução nos índices de capacidade neurológica e adaptativa do recém-nascido³⁰. Em comparação com o tiopental, esse hipnótico apresenta resultados contraditórios com relação aos índices de recuperação do recém-nascido³¹⁻³³. Tem a vantagem de reduzir a resposta hipertensiva à intubação traqueal^{30,32}, mas já foi demonstrado que ele relaxa a musculatura uterina humana isolada³⁴. No todo, não parece vantajoso como indutor rotineiro da anestesia para cesarianas².

O tiopental, atravessa também a membrana placentária apresentando um pico de concentração na veia umbilical em menos de dois minutos, e na artéria umbilical três a quatro minutos após sua administração, após o que sua concentração na mãe e no feto começa a diminuir³⁵. Boa parte do que passa para o feto sofre metabolização de primeira passagem no fígado, tendo sido encontradas altas concentrações de tiopental no fígado fetal. Essa concentração elevada é atribuída à intensa captação da droga por proteínas citoplásmicas dos hepatócitos, proteínas essas responsáveis também pela captação do halotano e da lidocaína³⁶. O tiopental deprime o feto somente se usado em doses a partir de 8 mg.kg⁻¹³⁷.

Com relação ao uso de benzodiazepínicos, o midazolam, embora apresente meia-vida mais curta que o tiopental³⁸ e melhores resultados com relação à mãe (mais estabilidade circulatória, melhor hipnose), produz maior depressão fetal, especialmente nas duas primeiras horas de vida^{39,40}. Entretanto, testes neurocomportamentais em neonatos, realizadas algumas horas após o nascimento, não indicaram diferenças significativas quanto ao uso do tiopental e midazolam³⁹. O diazepam, quando utilizado, é encontrado em concentrações mais altas no feto do que na mãe⁴¹, podendo essa relação chegar até ao dobro. Isto se deve ao fato de que a ligação do diazepam às proteínas se apresenta reduzida na grávida⁴², permitindo que, após o nascimento, a redução dessa ligação no neonato resulte em depressão.

O uso da cetamina em anestesia para cesarianas pode resultar em hipertensão arterial e taquicardia, o que a torna inadequada para pacientes com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia.² Essa droga pode ser um bom agente para a indução da anestesia, especialmente nas pacientes hipovolêmicas, não comprometendo o feto, desde que não sejam utilizadas doses acima de 1,5 mg.kg⁻¹^{43,44}.

Apesar dos progressos importantes alcançados nessa área de conhecimento, muitas dúvidas permanecem ainda com relação ao uso de drogas durante o período de gestação. Entretanto, o anestesista dispõe de novas drogas e novas informações que lhe permitem oferecer um bom nível de segurança ao binômio mãe-feto.

Placental Transfer and Embryo-Fetal Effects of Drugs Used in Anesthesia

Márcio Leal Horta, TSA, M.D., Ione Pellegatti Lemonica

INTRODUCTION

The lack of information on the use of drugs during gestation and insufficient data in humans often lead to the non recommendation of their use during pregnancy¹. If on one side, such recommendation aims at bringing more safety to mother and fetus, on the other, it makes difficult to the professional a criterious and unbiased judgment of the risk-benefit ratio of administering drugs to pregnant patients.

This is especially important for anesthesiologists dealing with non-obstetric surgeries which, by themselves, imply maternal-fetal risks and may impair the evaluation of results².

Two aspects of inhalational anesthetics should be highlighted: the first is that experimental exposures in general do not reflect human exposure reality which tends to be unique in high doses and a short period of time; the second has to do with the surgical staff, exposed to low concentrations but for very long and repeated periods, especially in the absence of a good expired gases scavenging system.

There are extensive reviews on the subject³⁻⁵, but the introduction of new drugs and new information about existing ones call for knowledge updates. Current knowledge about maternal/placental/fetal transfer and about the risks of using drugs in pregnant patients is reviewed in this article, with a major focus in anesthetic drugs. A classification of their embryo-fetotoxic risk is also presented.

PLACENTAL TRANSFER OF DRUGS

The eggs viviparous animals are poor in nutrients and develop inside the maternal body. This implies deep changes in the mother to establish a transfer pathway between mother and fetus, able to transfer to the latter all nutrients needed for its adequate development as well as to eliminate metabolic residues. After a short initial transfer period by diffusion between the egg and tube and uterine secretions, this fundamental function is performed by the placenta through which one may say that, respected the pharmacokinetic principles, what circulates in the mother is transferred to the fetus.

In analyzing maternal-fetal transfers, three fundamental elements must be considered: fetus, amniotic compartment and placenta. Although amniotic fluid dynamics is very intense (it is estimated that its total volume can be renewed in approximately 3 hours)⁶, and although it may accumulate substances produced in the placenta, as it is the case of POEF (Plasma Opioid Enhancing Factor), responsible for the exacerbation of opioid effects in experimental studies in rats ingesting amniotic fluid⁷, it seems that the amniotic fluid is not so important when anesthetic agents are concerned. For example, fentanyl administered to women between 8 and 14 weeks of gestation was detected in the placenta and fetal brain, but not in the amniotic fluid⁸.

Term human placenta weighs approximately 500 g and the uterine-placental blood flow at this time is of approximately 600 ml.min⁻¹. Maternal-fetal transfers are accomplished between placental villi (fetus) and intervillous spaces (mother). Between intervillous spaces and fetal capillaries there is the placental membrane, constituted of syncytiotrophoblast, cytotrophoblast and connective tissue⁹.

There are several mechanisms responsible for drug transfer through the placental membrane:

SIMPLE DIFFUSION

Simple passive diffusion is the most common process of drug transfer through membranes, which only depends on a concentration gradient and does not involve energy waste or the presence of carriers. Through this process, oxygen, CO₂, sodium, chloride and fatty acids cross the placenta, as well as most molecules with molecular weight below 600 and membrane crossing physical-chemical properties. Simple diffusion placental crossing follows FICK's law, represented by the following formula:

$$\frac{Q}{t} = K \frac{A(C_m - C_f)}{D}$$

Where:

Q/t = Diffusion speed.

K = Drug diffusion constant. The highest the drug liposolubility and the lowest the protein binding, ionization (which depends on drug's pKa and mother and fetus pH) and molecular weight, the highest the diffusion constant.

A = Placental surface area. The placenta measures 10 to 15 m² and its functional area is of approximately 1.8 m². This area is decreased in the presence of abruptio placentae, placental infarction, hypertension (fibrosis) and intra-uterine infection. Placenta is increased with diabetes, which may explain a further fetal development by increased nutrients transfer. There is also placental increase with fetal erythroblastosis, but in this case placenta is hydropic, thus functionally impaired.

C_m = Maternal concentration. In addition to the dose, all factors accelerating drug absorption or decreasing its metabolism or excretion will contribute for high maternal concentration and, as a consequence, for higher maternal-fetal gradient.

C_f = Fetal concentration. Part of the blood returning by the umbilical vein goes through the ductus venosus without crossing the liver and decreases the possibility of first passage metabolism, thus increasing drug bioavailability. In addition, fetal liver has a limited metabolization ability. These two factors are important for making easier the increase of drug concentration in fetal blood and interfering in the establishment of a maternal fetal gradient. Other factors, such as pH changes, may also impact this process.

D = Membrane thickness. Placental membrane is made up of cell layers and connective tissue, which make it thick. This thickness tends to decrease with time, being approximately 25 μ in the beginning of gestation and 2 to 6 μ (mean 3.7 μ) at birth⁸. Drug transfer is progressively easier as pregnancy progresses to help meet increasing needs of a body in fast development. However, from the 36th week, there is a decrease in patency³, indicating the beginning of aging of the organ.

FACILITATED DIFFUSION

Facilitated diffusion is another placental membrane diffusion process where there is no energy waste. This process, however, needs a carrier to make the transfer more efficient. This is the mechanism through which glucose or lactic acid molecules cross the placenta.

ACTIVE TRANSPORTATION

Active transportation through the membrane is a less frequent mechanism, but is responsible for the transfer of very important substances. This type of transportation involves energy wasting and is independent of the concentration gradient. Large ions, such as calcium and iron, aminoacids and vitamins A and C are transported by this mechanism.

FILTRATION

Water, which may carry some solutes, is transferred by simple membrane filtration process.

PINOCYTOSIS

Pinocytosis is a process that takes place with large molecules such as immunoglobulines. It is the mechanism through which maternal antibodies are transferred to the fetus and explains the maternal-fetal transfer of immunization, a beneficial process in case of antibodies against diseases, and malefic if the transfer is of anti-Rh antibodies.

SOLUTIONS OF CONTINUITY

Solutions of continuity allow for the transfer of fetal blood to the mother, leading to the formation of anti-Rh antibodies in a Rh negative mother with an Rh positive baby.

OTHER FACTORS

Other factors interfering in the general transfer mechanisms described above should be considered.

Placental (fetal) and Intervillous (maternal) Blood Flows - They depend, among other factors, on blood pressure and contractile status of vessels on both sides of membrane. Constriction of placental vessels determines a decrease in perfusion and maternal-fetal transfers.

Flow Decrease in Patency Areas - There may be flow changes in areas of greater patency leading to a dysfunction in transfer mechanisms, similar to what happens to the lungs when ventilation/perfusion ratio is changed.

Binding or not to Molecules - When drug concentrations in compartments are evaluated, data refer to total concentration. However, the balance between both membrane sides, determined by the diffusion process, is solely dependent on the liposoluble fraction. Protein bound, ionized and tissue-bound fractions do not affect such balance, thus allowing total drug concentration in each membrane side to be completely different. This may mimic differences in drug ability to cross the placenta and may also result in problems because neonate pH changes may determine an increase in drug's free fraction with a consequent increase in effects and even intoxication.

Flow Sense - Concurrent and countercurrent flow systems coexist in the placenta. Countercurrent flow system, similar to what happens in the kidneys, is far more efficient than concurrent systems to transfer substances.

Placental Metabolism - Oxygen is consumed by trophoblasts and its transfer seems to be less efficient when umbilical oxygen tensions are analyzed. There may also be consumption or metabolism of other elements, mimicking poorer transplacental transfer efficiency.

Pressure Difference - In addition to FICK's law-related aspects, placenta crossing is also affected by the difference in pressure between both membrane sides. On the maternal side, placental pressure is approximately 70 to 80 mmHg and 8 mmHg in venous territory. Intervillous space pressure in the uterus at rest is 5 to 8 mmHg and may increase in labor to 30 to 50 mmHg during contractions and to 8 to 12 mmHg in the intervals. On the fetal side, umbilical artery pressure is 50 mmHg and venous pressure is 25 mmHg. Fetal capillary pressure, estimated in approximately 30 mmHg, is higher than that of the maternal side. Since the pressure gradient tends to be in the fetal-mother sense, during placental solutions of continuity the transfer occurs mainly in this sense, thus explaining the iso-immunization process by Rh factor. The trend is always the mother receiving fetal blood and producing antibodies which eventually will be transferred to the fetus by pinocytosis⁶.

INTRAUTERINE EXPOSURE TO CHEMICALS

In evaluating pregnant women exposure to any type of chemicals (among which anesthetic drugs), one should not only consider the maternal effects but also the effects on a new unit, called maternal-placental-fetal unit. So, the use of drugs, as well as pharmacological and toxicological tests performed before their commercialization, should consider the new existing kinetic conditions in the pregnant body - primary target for such substances - and their potential actions on the embryo-fetal organism¹⁰.

Several variables should be evaluated during gestation to determine the action of chemical substances. Experimental animals may show a different sensitivity when exposed to the same chemical and such sensitivity may be different from that shown by humans. Since in teratogenesis it is impossible to perform human experiences, results of animal tests are extrapolated to humans. Generally, it is admitted that humans are more sensitive to chemicals than lab animals. This is why, for the commercialization of a new drug, safety indices are applied to determine safe doses for human utilization of a drug tested in animals.

In addition to placental crossing, which is different depending on the gestational age, intrauterine exposure may cause different final manifestations of abnormal fetus development, depending on the gestational age when it occurred. So, embryonic exposure during the first two weeks will find a fetus with indifferentiated totipotent cells which may be replaced by normal cells in case of chemical injury. As a consequence, and depending on the number of injured cells, there will be the development of a normal individual (in the presence of conditions for the injured cells to be replaced) or early embryonic death and abortion (if a large number of cells are injured without possibility of replacement).

After this initial gestation period, there is a period characterized by an intense cell proliferation and differentiation when all embryonic organs and systems are formed. It is only in this period that one may state that any change in the embryo's normal development may result in fetal malformations. In men, the period of highest embryonic sensitivity to chemical agents goes from the 17th to the 60th day of gestation. However, considering individual differences as to major events of gestation, the first three months of human gestation are considered the period of highest sensitivity.

This period is followed by the fetal period during which intrauterine exposure to chemicals no longer results in malformations, but may interfere with fetal growth and/or the development of previously formed systems, among them the central nervous system. Final manifestations of development delays and newborn functional abnormalities may be consequences of such exposure.

Another parameter to be considered when evaluating intrauterine exposure to chemicals and possible fetal effects is the dose. It is now known that for all chemical agents there are limits below which the drug may be safely administered and above which toxic effects on the embryo-fetal organism start to be seen¹⁰.

All these considerations indicate that each pregnant patient is unique and should be individually managed, taking into consideration the physical-chemical properties of the drug as well as maternal-fetal exposure characteristics.

The knowledge obtained during the last decades about potential adverse effects of drug exposure during pregnancy have resulted in an increased concern about the best drug choice. So, FDA (Food and Drug Administration) has proposed a classification for drugs used and available in the market. Five different categories were suggested according to the risk of affecting embryo-fetal development¹¹:

Category A - Controlled studies showed absence of risk. Adequate and well controlled studies with pregnant women have shown no fetal risk.

Category B - Without evidences of human risk. Animal studies have not proven risk, but in humans either there are no adequate studies or animal studies are negative.

Category C - The risk cannot be ruled out. There is a lack of human studies and animal studies either are positive or are also lacking. Potential benefits, however, may justify a potential risk.

Category D - Positive evidence of risk. Preliminary or post-commercialization investigation data have shown fetal risk. Potential benefits, however, may override potential risk.

Category X - Contraindicated in pregnancy. Animal or human studies, preliminary or post-commercialization reports have shown fetal risk which clearly overrides any potential benefit for the patient.

According to this classification, drugs more frequently used in anesthesia are listed in Chart I^{12,13}.

ANESTHETIC DRUGS AND FETAL EFFECTS

Anesthesia in pregnant patients involves several situations which should be thoroughly analyzed. In addition to fetal exposure to anesthesia and to a potential toxic action of drugs, gestational age, drugs and doses should be taken into consideration.

One aspect to be considered is the possible interference of the anesthetic technique or of the drug action in the maternal-placental-fetal unit balance. When potential problems of obstetric anesthesia are analyzed, one concern is the non-involvement of uterine contractility because a prolonged labor may result in fetal risk. In addition, drugs should not induce fetal depression.

In anesthesia for surgery during pregnancy, the concern with the maternal-fetal binomial is especially directed to preventing abortion or premature labor and uterine contractility decrease may be even useful. Fetal central nervous system depression is not a severe problem because drugs tend to return to the maternal body to be excreted¹⁴.

An important aspect to be considered in anesthetic-surgical procedures during pregnancy is the possibility of normal fetal development impairment¹⁴. So, in addition to the possibility

of embryo-fetotoxic effect of the drug, the risk of adverse fetal effects caused by hypoxia, either due to pulmonary ventilation deficiency or to placental and/or intervillous blood flow interference, must be considered. Such blood flows may be impaired by systemic hypotension (as a consequence of general or regional anesthesia or vena cava compression) or by vasoconstriction caused by sympathicomimetic agents. These agents, when used to correct hypotension, may lead to uterine vasoconstriction thus impairing uterine perfusion¹⁵. In this case, the best option would be ephedrine which, due to a hormonal mechanism does not significantly act upon pregnant uterus vessels¹⁶. When ephedrine is contraindicated (tachycardia, cardiac valve stenosis, β -adrenergic agonists therapy) low doses of phenylephrine have shown to be satisfactory and may constitute a second choice¹⁷.

Still related to the intervillous flow, a trend to placental vasoconstriction decreasing fetal pH can be observed whenever there is maternal alkalosis, either metabolic or respiratory¹⁸.

Most anesthetic drugs easily cross the placenta through simple diffusion, but it must be reminded that during this process the balance between maternal and fetal compartments is achieved only by the free liposoluble fraction. Lidocaine (pKa of 7.8 to 36 °C), routinely used in anesthesia, is a good example of what may occur. Supposing a stable maternal pH of 7.45 and a fetal pH varying from 7.35 to 7.20, the following calculation may be done: with a pH of 7.35, when a balance is achieved between both compartments, there will be, for each 100 non-ionized molecules at each side of the membrane, 224 ionized molecules at maternal and 282 at the fetal side by volume unit. If, however, fetal pH decreases to 7.20, there will be, for the same 224 maternal ionized molecules, 398 fetal molecules⁹. So, fetal pH decrease leads to an absolute increase of approximately 30% of local anesthetic molecules in the fetus. If the child is born in this condition of low pH, as its acidosis is corrected, there is an increase in non-ionized anesthetic molecules which could induce toxicity. According to Tucker¹⁹, it is usual to say that bupivacaine is safer than lidocaine because fetal-maternal concentrations ratio is 0.2 for bupivacaine and 0.5 for lidocaine. The fact is that the lack of acid glucoprotein α_1 leads to a decrease in fetal local anesthetic binding. If analyzing the non-ionized fraction alone, maternal-fetal ratios will always be close to 1. The important is the ratio between drug toxic concentration and fetal blood concentration of free drug, which may be significantly higher for bupivacaine and etidocaine than for lidocaine and mepivacaine, thus indicating higher safety margins for the first two anesthetics.

Neuromuscular blockers are an important exception regarding transplacental crossing because they have quite high molecular weights and present in their structure two amino quaternary clusters meaning a high ionization level. These two characteristics, important to prevent their penetration in the central nervous system, minimize transplacental crossing of neuromuscular blockers²⁰.

The most popular anesthetic option for pregnant patients, especially for delivery - be it vaginal or cesarean section - is re-

PLACENTAL TRANSFER AND EMBRYO-FETAL EFFECTS OF
DRUGS USED IN ANESTHESIA

Chart I - Classification of Anesthetic Drugs According to their Teratogenic Risk. (FDA Criteria - USA) ^{12,13}

Pharmacological Group	Category B	Category C	Category D	Category X
NSAIDs	Ketoprofen, diclofenac, naproxene	Mefenamic acid, diflunisal, phenylbutazone, tolmetine		
Analgesics (both types and antagonists)	Naloxone	Aspirine and salicylates, opioids (buprenorphine, codeine, dezocine, fentanyl and alike, morphine, papaverine, naltrexone)		
General Anesthetics	Enflurane, sevoflurane, desflurane, methohexital, propofol	Halothane, isoflurane, nitrous oxide§, ketamine, etomidate, thiopental	Barbiturates (except thiopental and methohexital)	
Local Anesthetics	Etidocaine, lidocaine#, prilocaine, ropivacaine	Bupivacaine, chlorprocaine, propacaine, tetracaine		
Antibiotic and antiparasitic agents	Metronidazol, penicilines and cephalosporins (except moxalactam)	Gentamicine, moxalactam	Antibiotics aminoglycosides (except gentamicine), tetracyclines	
Anticholinergics	Ipratropium	Remaining group components		
Antiemetics	Metoclopramide, ondansetron			
Benzodiazepinics ♦			Alprazolam, halazepam, lorazepam, midazolam	Estazolam, quazepam, temazepam, triazolam
Beta-Blockers	Acebutol, pindolol, sotalol	Betaxalol, bisoprolol, carvedolol, esmolol, labetalol, levobunolol, metoprolol, metipranolol, nadolol, propranolol, timolol	Atenolol	
Adrenergic bronchodilators	Terbutaline	Bitolterol, ephedrine, epinephrine, ethylnorepinephrine, isoetarine, isoproterenol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol		
Cardiovascular Drugs	Encainide, moricizine	Adenosine, calcium channel blockers, digitalics, ACE inhibitors (first trimester), nitrates (except for those mentioned in other items), sodium nitroprusside, quinidine	Amiodarone, ACE inhibitors (2 nd and 3 rd trimesters)	Amile nitrite
Hemostatics	Tranexamic Acid	Protamine, factor VIII (human anti-hemophilic globuline)		
Hormones		Steroids, vasopressin		Estrogens conjugate and sterified, ocitocine
Others		Human albumin, neuromuscular blockers (there is no information on galamine and succinylcholine), potassium chloride, droperidol, furosemide, sympathomimetics agents (dopamine, ephedrine, epinephrine, phenylephrine, metaraminol, nafazoline), xantines		Ergotamine, quinine

- "PDR Generics" classification. It is classified in category C in "Drugs used in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk".

§ - This classification is arguable. Some authors believe that, due to lab animal findings, it should be D.

♦ - Among benzodiazepinics, there is no risk classification for: bromazepam, cetozolam, clonazepam, clorazepate, chlordiazepoxide, diazepam, flurazepam, nitrazepam, oxazepam, prazepam.

gional anesthesia. Here, local anesthetics cross the placenta very easily, but when maximum recommended doses are respected, there is a good maternal and fetal tolerance. Some local anesthetic drugs, however, have peculiarities that should be considered. Prilocaine induces metahemo-

globinemia more easily in fetus and newborn than in adults ^{4,21}. As bupivacaine binds to red blood cells, decreasing their survival, it tends to worsen neonatal jaundice ²². Mepivacaine which, as all local anesthetics, tends to accumulate in the fetus due to maternal-fetal pH differences, is poorly metabolized

by the newborn liver and is found in the blood several days after its administration²³. Fetal liver immaturity affects in a higher or lesser degree, the metabolism of all amides. So, esters, such as chlorprocaine have been proposed for perineal infiltration because it is rapidly hydrolyzed by maternal esterases, so that practically only its inactive metabolite, chloroaminobenzoic acid, is found in maternal blood and, therefore, also in fetal blood²⁴.

As to general anesthesia, results are similar to regional anesthesia in normal maternal and fetal conditions. However, if there are fetal problems, the benefit of regional anesthesia may be significant²⁵. After general anesthesia, Apgar scores are usually worse at birth, but in the absence of hypoxia, hypotension, aorta and/or vena cava compression and excessive hyperventilation, the acid-base balance is not changed and the neonate has a satisfactory recovery^{2,26}. Neuro-behavioral indices may be affected, but for a short period. Time elapsed between induction of general anesthesia and fetal extraction is usually very valued. If this time is not longer than 8 to 10 minutes, newborn is in good condition because there is no time enough for factors such as maternal hyperventilation to induce fetal acidosis. In addition, if nitrous oxide is being used, a longer time will allow the installation of diffusion hypoxia^{26,27}. However, a factor which seems to be more important is the time elapsed between uterine incision and fetal extraction, which should not exceed 3 minutes, even in case of blockade²⁶.

Venous anesthetics in pregnant patients should be carefully evaluated due to problems they may trigger.

Propofol is rapidly uptaken and distributed through the tissues, leading to a fast maternal-fetal balance²⁸ with a fast decrease in fetal blood after birth. If used in continuous infusion, it seems to suffer metabolism or continuous uptake by fetal tissues²⁹ and this does not seem to be a good obstetric anesthesia technique although neonate neurological and adaptative indices are not significantly decreased³⁰. As compared to thiopental, such drug has contradictory results in neonate recovery scores³¹⁻³³. It has the advantage of decreasing hypertensive response to tracheal intubation^{30,32}, but it has already been shown that it relaxed isolated uterine muscles³⁴. In general, it does not seem to be advantageous as a routine for cesarean sections².

Thiopental also crosses the placental membrane, reaches umbilical vein concentration peak in less than two minutes and umbilical artery concentration peak in three to four minutes, after which maternal and fetal concentration starts to decrease³⁵. A large part of what goes to the fetus is metabolized by liver first passage and high thiopental concentrations have been found in fetal livers. This high concentration is caused by intense drug uptake by hepatocyte cytoplasmic proteins, which are also responsible for halothane and lidocaine uptake³⁶. Thiopental will only depress the fetus if used in excess of 8 mg.kg⁻¹³⁷.

As to benzodiazepines, midazolam although with a shorter half-life as compared to thiopental³⁸ and better maternal results (more circulatory stability, better hypnosis), causes more fetal depression especially during the first two hours of

life^{39,40}. Neonatal neuro-behavioral tests, however, performed few hours after birth, have not shown significant differences as compared to thiopental³⁹. Diazepam, when used, is found in higher fetal than maternal concentrations⁴¹, sometimes reaching a 2-1 ratio. Diazepam protein binding is decreased in pregnant women⁴², allowing, after birth, the decrease of this binding in the neonate to result in depression.

Ketamine in cesarean section anesthesia may result in hypertension and tachycardia, making it inadequate for pre-eclampsia or eclampsia patients². The drug may be a good agent for anesthesia induction, especially in hypovolemic patients and does not affect the fetus if doses does not exceed 1.5 mg.kg⁻¹^{43,44}.

CONCLUSION

Important progresses were achieved in this area of knowledge, but there are still many issues about the use of drugs during gestation. Anesthesiologists, however, have now new drugs and information to offer a good safety level to mother and fetus.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Koren G, Pastuszak A, Ito S - Drugs in pregnancy. *New Engl J Med*, 1998;338:1128-1137.
02. Glosten B - Anesthesia for Obstetrics, em: Miller RD - Anesthesia, 4th Ed, New York, Churchill-Livingstone, 2000;2024-2068.
03. Smith BE - Teratology in anesthesia. *Clin Obstet Gynecol*, 1974;17:145-163.
04. Katayama M, Jacob MTRJ - Passagem placentária de drogas. *Rev Bras Anestesiologia*, 1985;35:375-390.
05. Abboud T - Nonobstetric surgery during pregnancy. *Seminars in Anesthesia*, 1992;XI:51-54.
06. Rezende J, Montenegro CAB - Trocas Materno-Ovulares, em: Rezende J - Obstetrícia, 8^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1998;80-92.
07. Di Pirro JM, Thompson AC, Kristal MB - Amniotic-fluid ingestion enhances the central analgesic effect of morphine. *Brain Res Bull*, 1991;26:851-855.
08. Cooper J, Jauniaux E, Gulbis B et al - Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. *Br J Anaesth*, 1999;82:929-931.
- 09 - Douglas MJ - Perinatal Physiology and Pharmacology, em: Norris MC - Obstetric Anesthesia, 2nd Ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999;113-134.
10. Lemonica IP - Embriofetotoxicidade, em: Oga S - Fundamentos de Toxicologia, 1^a Ed, São Paulo, Atheneu, 1996;87-94.
11. Federal Register. 1980;44:37434-37436.
12. Zanini AC, Basile AC, Martin MIC et al - Guia de Medicamentos, São Paulo, Atheneu, 1995
13. Herman NL - Surgery During Pregnancy, em: Norris MC - Obstetric Anesthesia, 2nd Ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 161-185.
14. Steinberg ES, Santos AC - Surgical anesthesia during pregnancy. *Internat Anesthesiol Clin*, 1990;28:58-66.
15. Ralston DH, Shnider SM, De Lorimier AA - Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology*, 1974;40:354-370.

PLACENTAL TRANSFER AND EMBRYO-FETAL EFFECTS OF
DRUGS USED IN ANESTHESIA

16. Tong C, Eisenach JC - The vascular mechanism of ephedrine's beneficial effect on uterine perfusion during pregnancy. *Anesthesiology*, 1992;76:792-798.
17. Rosen MA - Management of anesthesia for the pregnant surgical patient. *Anesthesiology*, 1999;91:1159-1163
18. Motoyama EK, Rivard G, Acheson F et al - The effect of changes in maternal pH and PCO₂ on the PO₂ of fetal lambs. *Anesthesiology*, 1967;28:891-903.
19. Tucker GT - Pharmacokinetics of local anesthetics. *Br J Anaesth*, 1986;58:717-731.
20. Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T et al - Rocuronium (Org 9426) for cesarean section. *Br J Anaesth*, 1994;73:336-341.
21. Nilsson A, Engberg G, Henneberg S et al - Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy. *Br J Anaesth*, 1990;64:72-76.
22. Clark DA, Landaw SA - Bupivacaine alters red blood cell properties: a possible explanation for neonatal jaundice associated with maternal anesthesia. *Pediatr Res*, 1985;19:131-141.
23. Di Fazio C - Local anesthetics pharmacology: practical aspects. Refr Course, ASRA 17th Annual Meeting, Tampa, 1992;7-25.
24. Philipson EH, Kuhnert BR, Syracuse CD - 2-Chloroprocaine for local perineal infiltration. *Am J Obstet Gynecol*, 1987;157:1275-1278.
25. Dick WF - Anaesthesia for caesarean section (epidural and general): effects on the neonate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995;59:(Suppl):S61-S67.
26. Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB et al - Neonatal effect of prolonged anesthetic induction for cesarean section. *Obstet Gynecol*, 1981;58:331-335.
27. Warren TM, Datta S, Ostheimer GW et al - Comparison of the maternal and neonatal effects of halothane, enflurane, and isoflurane for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 1983;62:516-520.
28. Gin T, Gregory MA, Chan K et al - Maternal and fetal levels of propofol at caesarian section. *Anaesth Intensive Care*, 1990;18:180-184.
29. Dailland P, Cockshot ID, Lirzin JD et al - Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology*, 1989;71:827-834.
30. Yau G, Gin T, Kotur CF et al - Propofol for induction and maintenance of anaesthesia at caesarean section. *Anaesthesia*, 1991;46:20-23.
31. Djordjevic B, Stojiljkovic MP, Mostic T et al - Propofol and thiopentone in elective cesarean section: effect on the mother and neonate. *Vojnosanit Pregl*, 1998;55:601-604.
32. Moore J, Bill KM, Flynn RJ et al - A comparison between propofol and thiopental as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia*, 1989;44:753-757.
33. Celleno D, Capogna M, Tomassetti M et al - Neurobehavioral effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. *Br J Anaesth*, 1989;62:649-654.
34. Shin Y, Kim Y, Collea J - Relaxant effects of propofol on contractility in isolated human pregnant uterine muscle. *Anesthesiology*, 1997;87:A921.
35. Kosaka Y, Takahashi T, Mark LC - Intravenous thiobarbiturate anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology*, 1969;31:489-506.
36. Finster M, Morishima HO, Mark LC et al - Tissue thiopental concentrations in the fetus and newborn. *Anesthesiology*, 1972;36:155-158.
37. Finster M, Mark LC, Morishima HO et al - Plasma thiopental concentration in the newborn following delivery under thiopental-nitrous oxide anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*, 1966;95:621-629.
38. Bach V, Carl P, Ravlo O et al - A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia: III. Placental transfer and elimination in neonates. *Anesth Analg*, 1989;68:238-242.
39. Bland BAR, Lawes EG, Duncan PW et al - Comparison of midazolam and thiopental for rapid sequence induction for elective cesarean section. *Anesth Analg*, 1987;66:1165-1168.
40. Ravlo O, Carl P, Crawford ME et al - A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia: II. Neonates. *Anesth Analg*, 1989;68:234-237.
41. Scher J, Hailey DM, Beard RW - The effects of diazepam on the fetus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1972;79:635-638.
42. Dean M, Stock B, Patterson RJ et al - Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1980;28:253-261.
43. Little B, Chang T, Chucot L et al - Study of ketamine as an obstetric anesthetic agent. *Am J Obstet Gynecol*, 1972;113:247-260.
44. Dich-Nielsen J, Holasek J - Ketamine as induction agent for caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1982;26:139-142.

RESUMEN

Horta ML, LEMONICA IP - Pasaje Transplacentaria y Efectos Embriofetales de Drogas Usadas en Anestesia

Justificativa y Objetivos - La anestesia de la paciente embarazada engloba diversas situaciones que deben ser analizadas con mucha propiedad. Además de la exposición del feto y de una posible acción tóxica de los agentes que serán utilizados en la anestesia, deben ser considerados el período gestacional, las características de cada droga y las dosis que serán utilizadas. La falta de informaciones adecuadas sobre el riesgo del uso de drogas en la gestación torna difícil al anestesista una opción segura cuando se ve delante de la necesidad de anestesiar una paciente embarazada, tanto para cirugía no obstétrica, como en cirugía obstétrica. En el primer caso, es importante evitar el parto prematuro (o aborto) y el apareamiento de alteraciones permanentes en el feto. En el segundo caso, no debe haber interferencia en la contratilidad uterina ni depresión significativa en el feto. La finalidad de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre el pasaje transplacentaria y los efectos materno-fetales de las drogas usadas en anestesia.

Contenido - Son revisados los mecanismos de pasaje transplacentaria de drogas, los principios fundamentales de embriofetotoxicidad y analizados algunos aspectos importantes sobre efectos embriofetales de las drogas utilizadas en la anestesia. También se presenta la clasificación de riesgo teratogénico, de acuerdo con el FDA, de las drogas que el anestesista utiliza más durante el acto anestésico.

Conclusiones - No obstante aún persistan muchas dudas en relación a la selección de drogas para la anestesia de pacientes embarazadas, el anestesista hoy dispone de nuevas drogas y de informaciones que le permiten ofrecer mayor seguridad para el binomio madre-feto.