

Transferência placentária de drogas

Placental drug transfer

Ricardo de Carvalho Cavalli¹, Cláudia de Oliveira Baraldi², Sérgio Pereira da Cunha³

Resumo

Grávidas podem depender do uso de medicações para minimizar os agravos da doença preexistente. A gravidez, por si só, pode causar situações que comprometem o bem-estar materno, como náuseas e vômitos, as quais necessitam de tratamento. O obstetra deve estar atento à transferência placentária de drogas e à exposição do feto a agentes teratogênicos ou tóxicos, que podem comprometer o seu desenvolvimento ou mesmo sua vida futura. O transporte através da placenta envolve o movimento de moléculas entre três compartimentos: sangue materno, citoplasma do sincitiotrofoblasto e sangue fetal. Esse movimento pode ocorrer pelos seguintes mecanismos: difusão simples, difusão facilitada, transporte ativo, bombas classe P, V, F e grande família ABC e endocitose. Com o uso de anticonvulsivantes a incidência de malformações maiores em recém-nascidos expostos é de 4 a 6%, comparado com 2 a 4% na população geral. A politerapia é mais lesiva, especialmente se o ácido valproico e a hidantoína fazem parte da associação. Para as pacientes epiléticas clinicamente assintomáticas há dois anos recomenda-se a suspensão da drogas em uso, porém se apresentam crises, torna-se prudente consultar neurologista para discussão da terapia anticonvulsivante com melhores benefícios e menores efeitos colaterais. Os anestésicos locais e os opióides são largamente utilizados durante a resolução da gestação. A lidocaína utilizada como anestésico por via perineal para episiotomia, na dose fixa de 400 mg, apresenta alta concentração plasmática materna e alta taxa de transferência placentária no momento do nascimento, que vem alertar para o cuidado no uso de doses repetidas. A bupivacaína administrada por via epidural representa anestésico seguro, apresentando-se na forma racêmica e com transferência placentária em torno de 30%. A fentanila, anestésico opióide, utilizado por via epidural na resolução por cesariana, na dose fixa de 0,10 mg, apresenta alta taxa de transferência placentária, da ordem de 90%, o que vem alertar para cautela no uso de doses repetidas em analgesia durante o trabalho de parto.

PALAVRA-CHAVES: Troca materno-fetal; Anormalidades induzidas por drogas; Gravidez, Anticonvulsivos/efeitos adversos; Anestésicos/efeitos adversos

Abstract

Pregnant women may depend on the use of medications to minimize the problems caused by preexisting disease, and pregnancy itself can cause situations that compromise the maternal well-being and that require treatment. The obstetrician should be aware of the placental transfer of drugs and of fetal exposure to teratogenic or toxic agents that might compromise the development of the fetus or even its future life. Transport through the placenta involves the movement of molecules between three compartments: maternal blood, cytoplasm of the syncytiotrophoblast, and fetal blood. This movement can occur through the following mechanisms: simple diffusion, facilitated diffusion, active transport, class P, V, F and large ABC family pumps, and endocytosis. With the use of anticonvulsants the incidence of major malformations in exposed newborns is 4 to 6%, compared to 2 to 4% in the general population. Multidrug treatment is more damaging, especially when valproic acid and hydantoin are part of the combination. The recommendation for epileptic patients who have been clinically asymptomatic for two years is to discontinue the drugs they are taking. However, if seizures occur it is advisable to consult a neurologist to discuss anticonvulsant therapy with better benefits and less side effects. Local anesthetics and opioids are extensively used during the resolution of pregnancy. Lidocaine applied by the perineal route for episiotomy at

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

1 Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

2 Médica Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

3 Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Correspondência: Ricardo de Carvalho Cavalli

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – 8º andar Hospital das Clínicas – Av. Bandeirantes, 3900 – Bairro: Monte Alegre – 14049-900 – Ribeirão Preto-SP
Tel: 16-3602-2588 – Fax: 16-3633-0649 – e-mail: rccavalli2000@yahoo.com.br

Recebido em: 4/9/2006

Aceito com modificações em: 26/9/2006

a fixed dose of 400 mg presents a high concentration in maternal plasma and a high rate of placental transfer at the time of birth, with the need for caution regarding the use of repeated doses. Bupivacaine administered by the epidural route is a safe anesthetic which is present in the racemic form and has a placental transfer of about 30%. Fentanyl, an opioid anesthetic used by the epidural route in resolution of cesarean section at the fixed dose of 0.10 mg, presents high rates of placental transfer of the order of 90%, requiring caution with the use of repeated doses for analgesia during labor.

KEYWORDS: Maternal-fetal exchange; Abnormalities, drug-induced; Pregnancy; Anticonvulsants/adverse effects; Anesthetics/efeitos adversos

Introdução

Muitas pacientes com doenças crônicas, em uso de medicação, encontram-se em idade fértil e acabam engravidando em vigência do uso de drogas. Destas, algumas dependem do uso de medicações para minimizar os agravos da doença preexistente. A gravidez, por si só, pode causar situações que comprometem o bem-estar materno, como náuseas e vômitos, as quais necessitam de tratamento.

Nesses casos, o obstetra se depara com um conflito, pois possui dois pacientes diferentes: mãe e feto. Ao mesmo tempo em que prima pelo bem-estar materno, deve estar atento à transferência placentária de drogas e à exposição do feto a agentes teratogênicos ou tóxicos, que podem comprometer o seu desenvolvimento, ou mesmo sua vida futura. Enquanto muitas drogas prescritas aumentam os riscos de danos fetais, existem situações patológicas maternas, como diabetes, epilepsia, hipertensão e doenças da tireóide que, se não tratadas, podem levar ao comprometimento da gestação, com maiores riscos fetais e maternos¹.

Diante desse dilema, torna-se clara a necessidade de identificarmos medicações que sejam efetivas no tratamento materno, com menores danos fetais possíveis. Com esse fim, são necessários estudos mais detalhados de drogas utilizadas na gestação, sua farmacocinética e transferência placentária, pois com exceção das substâncias com alto peso molecular, como heparina e insulina, a maioria das drogas parecem atravessar a barreira placentária, causando graus variáveis de exposição fetal.

Mecanismos de transferência placentária

A placenta humana, em gestação de termo, apresenta, em média, 20 cm de diâmetro, 2 cm de espessura e 500 g peso. A área da superfície de intercâmbio materno-fetal estimada é de 67,02 m² e a capilar das vilosidades tem cerca de 50 km de extensão linear².

Sabemos que a placenta apresenta permeabilidade seletiva, porém o *transfer* placentário humano é pouco conhecido, e a maior parte das informações

vêm de experiências em mamíferos. O transporte através da placenta envolve o movimento de moléculas entre três compartimentos: sangue materno, citoplasma do sinciciotrofoblasto e sangue fetal. Esse movimento de moléculas pode ocorrer por um destes mecanismos apresentados adiante.

Por difusão simples as moléculas ultrapassam a membrana sinciciocapilar (bicamada fosfolipídica) por difusão passiva. O gradiente é descendente, sem gasto de energia, até o equilíbrio de concentrações. Gases, moléculas hidrofóbicas, benzeno, uréia, etanol, pequenas moléculas sem carga elétrica são assim transportados³.

Para difusão facilitada as moléculas necessitam de auxílio de proteínas de transporte para ultrapassar a camada fosfolipídica. O gradiente de concentração é descendente, sem gasto de energia. Proteínas de transporte, canais protéicos ou iônicos são regulados por estímulos e transportam açúcares, nucleosídeos e íons³.

O transporte ativo é realizado por proteínas transportadoras dependentes de energia (ATP), contra o gradiente de concentração (ascendente): são as chamadas bombas iônicas⁴.

Outras formas de transporte são as bombas classe P que transportam íons, as classe V e F que transportam prótons e a grande família ABC que transporta aminoácidos e moléculas complexas⁵.

Por fim temos a endocitose, em que ocorre invaginação da membrana da superfície celular, formando vesículas que transportam o conteúdo por meio do sinciciotrofoblasto. A captação eletiva de macromoléculas ocorre através da ligação com receptores específicos de membrana. Este mecanismo é responsável pelo transporte de IgG materno para o feto⁵.

Alterações fisiológicas na gravidez

Durante a gestação, o organismo materno passa por diversas modificações, que podem ser adaptativas para melhor suportar a gravidez, ou decorrentes dos elevados níveis de estrógeno e progesterona. A absorção de drogas se altera, pois a motilidade gastrointestinal e a secreção gástrica

ficam diminuídas, e mudanças no pH gástrico alteram a ionização e solubilidade de muitas substâncias, modificando sua biodisponibilidade. Depois de absorvidas, as drogas podem ter seu metabolismo hepático alterado, decorrente dos elevados níveis hormonais, que estimulam o sistema de oxidação microsomal⁶.

O volume sanguíneo da gestante aumenta em torno de 40%, principalmente às custas de plasma, o que interfere na concentração terapêutica da droga⁶. A água corpórea total está aumentada entre 5 e 8% na grávida, além de estar presente no feto, placenta e líquido amniótico, aumentando o volume de distribuição e diminuindo a concentração da droga^{7,8}.

Os níveis de proteínas plasmáticas maternas estão diminuídos e podem, também, ter sua afinidade de ligação alterada pelos hormônios circulantes, com conseqüente aumento da fração livre de drogas. A concentração de albumina fetal é sempre menor que a materna, e por isto há maior fração livre de drogas na circulação fetal⁹.

Proteínas transportadoras

Muitas evidências têm demonstrado que a placenta expressa transportadores em sua membrana^{10,11}, muitos dos quais têm a função de remover da circulação fetal alguns compostos endógenos e substâncias externas consideradas tóxicas^{12,13}. Especificamente as proteínas transportadoras da família ABC (ATP-binding protein), como as P-glicoproteínas (PGP), as MRP1-3 (multidrug resistance-associated proteins) e a BCRP (breast cancer resistance protein), são fortemente expressas no tecido placentário^{14,15}.

Acredita-se que esses transportadores possam limitar consideravelmente a transferência placentária de drogas, pois fazem o transporte de algumas substâncias, que atravessaram a barreira, novamente para a circulação materna, protegendo o feto de possíveis agentes tóxicos. No entanto, essas proteínas parecem interagir com apenas certos compostos, mediante sítios de ligação ainda não esclarecidos, e poucas drogas foram até então estudadas quanto a esse transporte. Com o esclarecimento desse mecanismo de proteção, o impacto na transferência placentária de drogas provavelmente será promissor, pois permitirá o desenvolvimento de drogas que sabidamente serão retiradas da circulação fetal e reencaminhadas à circulação materna.

Exemplo de droga que é retirada da circulação fetal e retornada à materna é a glibenclamida, sulfoniluréia de segunda geração, usada como hipoglicemiante oral, que age estimulando células

pancreáticas a liberarem insulina endógena^{8,16}. Além de apresentar alta ligação a proteínas plasmáticas, com pequena fração livre da droga para atravessar a barreira placentária, e de ter meia-vida curta, baixo volume de distribuição e rápida depuração, a glibenclamida é transportada por BCRP e MRP3, do compartimento fetal para o materno¹³. Estudo randomizado controlado, com 404 pacientes com diabetes gestacional, em uso de glibenclamida, mostrou níveis indetectáveis da droga no sangue fetal (cordão umbilical)⁸. Em modelo experimental de perfusão placentária, com concentrações equivalentes iniciais de glibenclamida (200 ng/mL) no lado materno e fetal, mostrou-se diminuição de 63% na concentração fetal, com fluxo constante do compartimento fetal para o materno, mesmo contra o gradiente de concentração da droga¹⁶. Outro estudo experimental demonstrou níveis fetais insignificantes de glibenclamida, mesmo com concentração materna oito vezes maior que a concentração terapêutica¹⁷. Estes estudos demonstraram possível mecanismo de transporte ativo da glibenclamida do compartimento fetal para o materno, no intuito de extrair a droga do feto^{8,17}.

Drogas utilizadas na gestação

Muitas drogas lícitas e ilícitas acabam sendo usadas por pacientes durante o período gestacional. No entanto, por motivos éticos e de segurança, apenas limitado número de drogas são estudadas na gestação, casos em que o uso da medicação é necessário para melhor desfecho materno-fetal. Entre essas drogas se encontram com grande número de estudos na literatura os anticonvulsivantes e os anestésicos, que terão destaque especial nesta revisão.

Anticonvulsivantes

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, afetando pelo menos 50 milhões de pessoas no mundo e em torno de 0,5 a 1% das mulheres grávidas^{18,19}. A doença precisa ser controlada, principalmente no período gestacional, momento em que pode haver descompensação clínica com necessidade de maiores doses de medicações ou mesmo associação de drogas¹⁹.

Até o momento, não há consenso sobre qual anticonvulsivante é mais seguro na gestação, pois todos têm potencial teratogênico^{20,21}. A incidência de malformações maiores em nascidos de mães epiléticas em uso de qualquer anticonvulsivante é de 4 a 6%, comparado com 2 a 4% na população geral¹⁹. Sabe-se também que a politerapia é mais lesiva que a monoterapia, especialmente se o ácido

valpróico e a hidantoína fazem parte da associação²², e que durante a gestação a monoterapia é a escolha, sempre que possível²³. Atualmente a droga anticonvulsivante com melhores resultados perinatais relativos a malformações fetais é a carbamazepina, porém não existem estudos bem controlados sobre a teratogenicidade deste fármaco²³.

As anormalidades mais comumente encontradas são os defeitos do tubo neural, de linha média na face, hipoplasia digital, microcefalia e restrição de crescimento²⁴. Mais recentemente, tem sido relacionada exposição intra-útero a anticonvulsivantes com déficit neurocognitivo^{19,24,25}.

Todas as drogas antiepilépticas (carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, hidantoína, fenitoína, primidona) atravessam a barreira placentária e atingem concentrações fetais iguais ou superiores às concentrações maternas^{4,26,27}. Neste sentido é fundamental a história clínica das crises convulsivas nos últimos dois anos e a terapia medicamentosa em uso.

Estudos recentes relatam que a frequência das crises não é alterada significativamente na gravidez na maior parte (60 a 83%) das mulheres com epilepsia²⁸, mas que o efeito da gravidez sobre a epilepsia é imprevisível^{28,29}. A gravidade da epilepsia anterior à gestação é indicativa da exacerbação das crises durante a mesma. Assim, se as crises epiléticas são bem controladas antes, há pequeno risco de aumento de frequência durante a gravidez. Por outro lado, se a mulher é mal controlada antes da gravidez, há maior probabilidade de as crises se agravarem³⁰.

Em trabalho retrospectivo avaliando 126 pacientes com epilepsia, 69% destas apresentaram evolução favorável da epilepsia, sem alteração significativa da frequência das crises, o que torna factível a suspensão de drogas em pacientes bem controladas, pois as mesmas representaram 80% da pacientes com evolução favorável³¹.

Finalmente, deve-se considerar a suspensão da ingestão da droga anticonvulsivante para as mulheres que desejam engravidar e que não apresentam convulsões por longo tempo, no mínimo dois anos, em uso da medicação³². A suspensão do uso da medicação está associada a risco de 25-40% de recorrência de crises convulsivas, mesmo entre as mulheres que não mais apresentavam crises nos dois últimos anos de uso da medicação^{32,33}. No entanto, se apresentar crises convulsivas, o tratamento durante a gestação é essencial, evitando-se o ácido valpróico e os hidantoinatos, que têm maior risco teratogênico²². Recomenda-se optar sempre que possível pela monoterapia e manter seguimento conjunto com o neurologista para a melhor escolha terapêutica que apresente benefícios clínicos maternos e segurança fetal^{25,33}.

Anestésicos

Para uma assistência anestésico-obstétrica de qualidade, necessária nos dias atuais, deve-se conduzir o trabalho de parto e/ou procedimento anestésico-cirúrgico embasando-se nos conhecimentos de fisiologia da gestação, fisiopatologia das doenças próprias e intercorrentes desse período, domínio das técnicas e conhecimento farmacológico das drogas anestésicas e analgésicas empregadas⁷.

Muitas drogas são transportadas através da placenta por difusão simples, sem gasto de energia, dependente do gradiente de concentração da droga livre, da razão e da extensão da barreira placentária de troca³⁴. A inacessibilidade à placenta *in situ* e os conceitos sobre a segurança de uso de drogas para a mãe e o feto têm restringido os estudos diretos em placenta humana.

A lidocaína, droga anestésica, tem sido extensivamente utilizada em obstetrícia e a sua presença facilmente detectada no sangue do cordão umbilical. No entanto, a concentração e a distribuição fetal, após a administração materna, são mais difíceis de serem determinadas. Especulações sobre a distribuição e concentração sanguínea fetal, transferência placentária e avaliação sobre o papel da lipossolubilidade, o grau de ionização e a influência das proteínas transportadoras dificultam o estudo da farmacocinética fetal desta droga³⁵.

Trabalhos realizados com bloqueio perineal³⁶, com dose de 80 mg de lidocaína, descreveram concentração máxima (Cmax) de 0,64 µg/mL, com concentração materna e fetal no momento do parto de 0,54 e 0,42 µg/mL, respectivamente, e relação feto/materna de 0,73. Utilizando 0,80 mg/kg por via perineal, observaram concentrações plasmáticas materna e fetal no momento do parto de 0,14 e 0,06 µg/mL, respectivamente, com relação feto/materna de 0,45³⁷. Na administração de lidocaína pela via epidural, utilizando-se dose média de 420 mg de lidocaína para realização de parto cesáreo, evidenciou-se Cmax de 6,4 µg/mL e a relação feto/materna no momento do parto de 0,44³⁸. Utilizando 400 mg da lidocaína em anestesia epidural de gestantes com ou sem pré-eclâmpsia, encontraram Cmax de 2,8 µg/mL no grupo controle e relação feto/materna de 0,73³⁹. Portanto, os estudos demonstram que em uso de doses habituais, a lidocaína apresenta taxa de transferência placentária em torno de 50%.

A lidocaína, na dose de 400 mg, que corresponde a 20 mL da droga a 2%, administrada por via perineal para bloqueio locorregional em pacientes submetidas a parto via vaginal apresentou tempo para a concentração (Tmax) na circulação sanguínea materna de 15 min com Cmax de 3,22 µg/mL.

O tempo de latência entre a administração da droga por via perineal e a ocorrência do parto foi de 11 minutos, com concentração materna e fetal de 2,7 e 1,3 µg/mL, respectivamente, demonstrando taxa de transferência placentária em torno de 46% no momento do nascimento⁴⁰. Na literatura são descritas concentrações plasmáticas tóxicas da lidocaína em torno de 5 a 6 µg/mL para indivíduos adultos, que podem apresentar crises convulsivas, bradicardia e hipotensão quando a droga atinge os níveis tóxicos⁴¹. Em relação ao feto não se conhece o nível com potencial de toxicidade, porém são descritas bradicardia fetal, dificuldade para adaptação à vida extra-uterina e crise convulsiva nas primeiras 24 horas de vida, nos casos em que a mãe apresenta níveis elevados da concentração plasmática³⁸.

Os dados apresentados sobre nível plasmático materno que atinge 3 a 4 µg/mL e transferência placentária da lidocaína na gestante em torno de 50% associado ao perfil tóxico desta droga alertam para os cuidados necessários com o uso da lidocaína, que não devem exceder a dose de 400 mg mesmo que por diferentes vias de administração⁴⁰.

A bupivacaína é provavelmente a droga anestésica mais utilizada para anestesia epidural em obstetrícia. Por outro lado, sua margem de segurança é menor do que a de outros agentes anestésicos e a dose habitual na anestesia peridural é de 75 mg⁴². Está disponível como mistura racêmica dos enantiômeros (+)-(R) e (-)-(S) e sua administração requer cautela, devido ao seu perfil associado à alta toxicidade no sistema nervoso central, com o desencadeamento de crises convulsivas, e no sistema cardiovascular, podendo apresentar hipotensão grave⁴³. A avaliação do perfil de enantiosseletividade da bupivacaína pode contribuir para elaboração da droga na forma do enantiômero mais seguro para a mãe e para o feto, ao invés de disponibilizar a droga na forma racêmica⁴³.

Em estudos sobre a farmacocinética dos enantiômeros da bupivacaína, com administração de 75 mg via epidural para resolução da gestação por cesariana, foram encontrados valores de depuração maiores para o enantiômero (+)-(R)-bupivacaína, 32,95 versus 25,52 L/h em relação ao enantiômero (-)-(S)-bupivacaína, com diferença significativa demonstrando diferente farmacocinética dos enantiômeros, portanto mais rápida eliminação da (+)-(R)-bupivacaína^{44,45}. Não foram observados efeitos adversos relacionados ao uso da bupivacaína em relação à parturiente.

Em relação à enantiosseletividade da bupivacaína na transferência transplacentária e adicionalmente aos efeitos dessa passagem sobre o feto, estudos realizados em ovelhas gestantes demonstram a passagem dos enantiômeros através

da placenta⁴⁶. A bupivacaína atravessa a placenta humana por difusão passiva e essa passagem é influenciada pela diferença no grau de concentração entre as proteínas plasmáticas materna e fetais, pela capacidade da placenta em acumular bupivacaína e pelo pH fetal. Esses fatores, segundo os autores, provavelmente contribuem para baixa passagem placentária da bupivacaína para o feto e como consequência menores chances de ocorrência de efeitos adversos, que são caracterizados por bradicardia fetal e hipotonia generalizada⁴⁷.

Os dados da literatura relativos à transferência transplacentária da bupivacaína em humanos não discriminam entre os enantiômeros. As razões de concentrações plasmáticas da bupivacaína, com administração de 75 mg via epidural para resolução da gestação por cesariana, demonstraram relação entre o sangue do cordão umbilical e o sangue materno de 0,33 versus 0,31 ng/mL para os enantiômeros (+)-(R) e (-)-(S)-bupivacaína, sem diferença estatisticamente significativa^{44,45}. Neste estudo os recém-nascidos não apresentaram alterações associadas à utilização da bupivacaína, porém há necessidade de estudos com doses repetidas na analgesia de trabalho de parto⁴⁵.

A bupivacaína, na dose fixa de 75 mg por via epidural, justifica seu uso na prática obstétrica, por ser droga segura com baixa taxa de transferência placentária e ausência de efeitos colaterais para ambos os enantiômeros, porém com ênfase na possível escolha pelo (+)-(R)-bupivacaína, que apresenta mais rápida eliminação^{44,45}.

Os opióides têm demonstrado aumentar a qualidade do bloqueio sensitivo ao serem associados aos anestésicos locais, durante analgesia e anestesia de parto, e a fentanila e a sulfentanila têm sido os mais comumente utilizados na prática obstétrica. Durante o trabalho de parto, o mecanismo de ação dos opióides, administrados via epidural, é em nível espinhal, embora possa ocorrer absorção sistêmica⁴⁸.

A fentanila tem sido a droga de escolha devido ao curto tempo para pico de ação, rápido término dos efeitos após dose única e manutenção da estabilidade cardiovascular⁴⁹. Entretanto, quando utilizada em altas doses ou com infusão contínua, esta droga tem efeitos mais duradouros. Os efeitos das altas doses da fentanila estão associados a bradicardia, diminuição do tônus e até mesmo depressão respiratória. Na literatura há relatos de caso de depressão respiratória fetal com doses repetidas em analgesia de trabalho de parto, porém não se conhece bem o nível de toxicidade para o feto⁵⁰.

A fentanila passa rapidamente do espaço epidural, área de rica vascularização, para a corrente sanguínea e apresenta curto intervalo de

tempo para equilíbrio entre esses setores. Este fato é evidenciado pela detecção do fármaco no plasma já na primeira coleta sangüínea (1 minuto) de gestantes submetidas a parto cesáreo com anestesia epidural utilizando fentanila na dose única de 0,10 mg. A meia-vida de eliminação da fentanila de 192,5 minutos, observada neste estudo, concorda com dados da literatura reportados, tanto para infusão endovenosa única como para administração via epidural, em não-gestantes⁵¹.

Em relação à transferência placentária da fentanila foi encontrada relação feto/materna com mediana de 0,892, com níveis de concentração plasmática fetal e materna no momento do parto de 0,245 e 0,310 ng/mL, respectivamente. Neste estudo não foram observadas complicações perinatais secundárias ao uso da fentanila por via epidural em dose única de 0,10 mg⁵¹.

Os dados apresentados para uso da fentanila em dose única por via epidural para resolução da gestação por via cesariana alertam para cuidados com o uso de doses repetidas na analgesia epidural contínua durante o trabalho de parto devido à alta taxa de transferência placentária deste fármaco e à possibilidade de doses cumulativas para o feto⁵¹.

As doses cumulativas podem ocasionar efeitos deletérios para o binômio materno-fetal, evidenciando a necessidade de estudos da concentração fetal frente a doses repetidas no controle da dor durante o trabalho de parto.

Conclusões

Estudos sobre farmacocinética de drogas durante a gestação, taxa de transferência placentária e alterações embrio-fetais possíveis com os efeitos adversos das drogas administradas devem ser valorizados e individualizados pelas características específicas de cada fármaco. Os estudos sobre este tema devem ser continuamente pesquisados, no intuito de valorizar o bem-estar materno-fetal e a assistência obstétrica de qualidade inigualável.

Os conhecimentos atuais caminham para o estudo da farmacogenética individual de cada paciente e cada fármaco, avaliando a tolerabilidade e a dose recomendada segura e eficaz para o almejado sucesso terapêutico materno-fetal. A preservação da saúde materno-fetal vislumbra a qualidade da vida futura do concepto.

Referências

- Gedeon C, Behravan J, Koren G, Piquette-Miller M. Transport of glyburide by placental ABC transporters: implications in fetal drug exposure. *Placenta*. 2006;27(11-12):1096-102.
- Teasdale F, Jean-Jacques G. Morphometric evaluation of the microvillous surface enlargement factor in the human placenta from mid-gestation to term. *Placenta*. 1985;6(5):375-81.
- Reynolds F, Knott C. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1989;11:389-449.
- Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28(3):235-69.
- Audus KL. Controlling drug delivery across the placenta. *Eur J Pharm Sci*. 1999;8(3): 161-5.
- Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):303-13.
- Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(5):328-43.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134-8.
- Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Huleihel M, Mazor M, Ben Zvi Z. New aspects in placental drug transfer. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(12):873-6.
- Young AM, Allen CE, Audus KL. Efflux transporters of the human placenta. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(1):125-32.
- Ugele B, St-Pierre MV, Pihusch M, Bahn A, Hantschmann P. Characterization and identification of steroid sulfate transporters of human placenta. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(2):E390-8.
- St-Pierre MV, Hagenbuch B, Ugele B, Meier PJ, Stallmach T. Characterization of an organic anion-transporting polypeptide (OATP-B) in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1856-63.
- Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*. 2006;27(8):861-8.
- Unadkat JD, Dahlin A, Vijay S. Placental drug transporters. *Curr Drug Metab*. 2004;5(1):125-31.
- St-Pierre MV, Serrano MA, Macias RI, Dubs U, Hoechli M, Lauper U, et al. Expression of members of the multidrug resistance protein family in human

- term placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(4):R1495-503.
16. Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195(1):270-4.
 17. Elliot BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):653-60.
 18. Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy. *Drugs.* 1999;57(4):535-44.
 19. Morrell MJ. Antiepileptic drug use in women. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002. p. 132-48.
 20. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38(9):981-90.
 21. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1132-8.
 22. Tennis P, Eldridge RR; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia.* 2002;43(10):1161-7.
 23. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology.* 2003;61(6 Suppl 2):S35-42.
 24. Holmes LB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs: a progress report. *J Med Genet.* 2002;39(4):245-7.
 25. Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet.* 2002;39(4):251-9.
 26. Pienimäki P, Hartikainen AL, Arvela P, Partanen T, Herva R, Pelkonen O, et al. Carbamazepine and its metabolites in human perfused placenta and in maternal and cord blood. *Epilepsia.* 1995;36(3):241-8.
 27. Myllynen P, Pienimäki P, Jouppila P, Vahakangas K. Transplacental passage of oxcarbazepine and its metabolites in vivo. *Epilepsia.* 2001;42(11):1482-5.
 28. Sawhney H, Vasishta K, Suri V, Khunnu B, Goel P, Sawhney IM. Pregnancy with epilepsy: a retrospective analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;54(1):17-22.
 29. Swartjes JM, van Geijn HP. Pregnancy and epilepsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;79(1):3-11.
 30. Yerby MS. Pregnancy and epilepsy. *Epilepsia.* 1991;32 Suppl 6:S51-9.
 31. Lorenzato RZ, Cavalli RC, Duarte G, Sakamoto AC, Mauad Filho F, Nogueira AA, Cunha SP. Epilepsia e gravidez: evolução e repercussões. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(8):521-6.
 32. Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(1 Pt 1):121-8.
 33. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy: reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurol Clin.* 1994;12(3):479-95.
 34. Pasanen M, Pelkonen O. Human placental xenobiotic and steroid biotransformations catalyzed by cytochrome P450, epoxide hydrolase, and glutathione S-transferase activities and their relationships to maternal cigarette smoking. *Drug Metab Rev.* 1989-1990;21(3):427-61.
 35. Kennedy RL, Bell JU, Miller RP, Doshi D, de Sousa H, Kennedy MJ, et al. Uptake and distribution of lidocaine in fetal lambs. *Anesthesiology.* 1990;72(3):483-9.
 36. Philipson EH, Kuhnert BR, Syracuse CD. Maternal, fetal, and neonatal lidocaine levels following local perineal infiltration. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(4):403-7.
 37. Sakuma S, Oka T, Okuno A, Yoshioka H, Shimazu T, Ogawa H. Placental transfer of lidocaine and elimination from newborns following obstetrical epidural and pudendal anesthesia. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1985;5(2):107-15.
 38. Downing JW, Johnson HV, Gonzalez HF, Arney TL, Herman NL, Johnson RF. The pharmacokinetics of epidural lidocaine and bupivacaine during cesarean section. *Anesth Analg.* 1997;84(3):527-32.
 39. Ramanathan J, Bottorff M, Jeter JN, Khalil M, Sibai BM. The pharmacokinetics and maternal and neonatal effects of epidural lidocaine in preeclampsia. *Anesth Analg.* 1986;65(2):120-6.
 40. Cavalli RC, Lanchote VL, Duarte G, Dantas EC, de Prado MF, de Duarte LB, et al. Pharmacokinetics and transplacental transfer of lidocaine and its metabolite for perineal analgesic assistance to pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(8):569-74.
 41. Sawyer RJ, von Schroeder H. Temporary bilateral blindness after acute lidocaine toxicity. *Anesth Analg.* 2002;95(1):224-6.
 42. Morishima HO, Ishizaki A, Zhang Y, Whittington RA, Suckow RF, Cooper TB. Disposition of bupivacaine and its metabolites in the maternal, placental, and fetal compartments in rats. *Anesthesiology.* 2000;93(4):1069-74.
 43. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LM. Extradural S (-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth.* 1998;80(3):289-93.

44. Papini O, Mathes AC, Cunha SP, Lanchote VL. Stereoselectivity in the placental transfer and kinetic disposition of racemic bupivacaine administered to parturients with or without a vasoconstrictor. *Chirality*. 2004;16(2):65-71.
45. Duarte LB, Moises EC, Cavalli RC, Lanchote VL, Duarte G, Cunha SP. Pharmacokinetics and stereoselectivity of bupivacaine in normal pregnant women submitted to epidural anesthesia for cesarean section. *Eur J Clin Pharmacol*. In press 2006.
46. Santos AC, Karpel B, Noble G. The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1698-703.
47. Johnson RF, Cahana A, Olenick M, Herman N, Paschall RL, Minzter B, et al. A comparison of the placental transfer of ropivacaine versus bupivacaine. *Anesth Analg*. 1999;89(3):703-8.
48. Gomar C, Fernandez C. Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(9):542-58.
49. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Gilman AG, Limbird LE, Hardman JG, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 569-619.
50. Desprats R, Dumas JC, Giroux M, Campistron G, Faure F, Teixeira MG, et al. Maternal and umbilical cord concentrations of fentanyl after epidural analgesia for cesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;42(2):89-94.
51. Moises EC, de Barros Duarte L, de Carvalho Cavalli R, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Pharmacokinetics and transplacental distribution of fentanyl in epidural anesthesia for normal pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(7):517-22.