

FARMACOLOGIA DA GRAVIDEZ

I - INTRODUÇÃO

Um Anestesiologista que trabalhe na área da obstetrícia, tem que ter um conhecimento profundo da fisiologia e farmacologia da gravidez, pois só desse modo poderá agir de forma segura e correcta em situações tantas vezes imprevistas, que requerem decisões imediatas, como é frequente acontecer na prática clínica diária na área da Obstetrícia.

Devemos sempre ter presente que, qualquer fármaco administrado à mãe vai exercer o seu efeito: primeiro na mãe, depois na placenta, e finalmente no feto.

Todos estes efeitos estão interrelacionados, e sofrem efeitos directos e indirectos, funcionando como uma unidade materno-feto-placentar.

II - EFEITO DOS FÁRMACOS NA MÃE

A gravidez causa profundas alterações fisiológicas que afectam mãe e feto. Estas alterações atingem especialmente os sistemas cardiovascular e respiratório, que têm significativas implicações no manuseamento da analgesia e anestesia obstétricas.

SISTEMACARDIOVASCULAR

O progressivo aumento do volume sanguíneo, é relativamente maior do que o aumento do volume globular, de que resulta uma hemodiluição. Este facto provoca uma redução do hematócrito e uma redução da viscosidade sanguínea (12% a 20%).

O débito cardíaco está aumentado durante a gravidez.

A maior vascularização dos rins, músculos, pele, mucosas e mamas, constituem um reservatório adicional para este excesso de volume sanguíneo, daí não haver evidência de sobrecarga numa gravidez de termo normal.

A compressão aortocava leva a uma diminuição do retorno venoso resultando numa diminuição do débito cardíaco e hipotensão. A hemostase sanguínea também está alterada durante a gravidez, apresentando uma tendência de hipercoaguabilidade.

A resposta vascular aos fármacos vasoactivos está diminuída durante a gravidez. As grávidas devem por isso adoptar preferencialmente a posição de DLE e quando em DD, fazer o latero-desvio esquerdo do útero. O preenchimento vascular prévio a um bloqueio do neuro-eixo, especialmente sub-aracnoideu, com cristalóides ou colóides, é recomendado para evitar a hipotensão provocada pela vaso-dilatação do bloqueio simpático, e prevenir a hipotensão.

As veias epidurais distendidas são facilmente puncionadas durante a inserção de uma agulha ou de um cateter epidural.

A anestesia loco-regional pode diminuir, mas não abolir o aumento do débito cardíaco durante o trabalho de parto.

SISTEMA RESPIRATÓRIO

Ao longo da gravidez, as alterações anatómicas provocadas pelo aumento do volume abdominal, levam a um aumento dos diâmetros torácicos, de modo que a capacidade residual pulmonar total não sofre grandes alterações.

Cerca de 1/3 das grávidas de termo, desenvolvem zonas de oclusão das vias aéreas, durante ventilação normal em D. Dorsal.

O consumo de O₂ está aumentado em cerca de 10% a 23%, e chega a atingir os 100% durante o trabalho de parto.

O volume minuto aumenta 50% a 65%. Isto deve-se ao aumento do volume tidal, e ocorre provavelmente devido a influências hormonais. A hiperventilação resulta em diminuição do CO₂ materno, compensado pelo aumento do bicarbonato plasmático, resultando somente alcalose ligeira. Durante o trabalho de parto, a hiperventilação aumenta à medida que as dores vão sendo mais fortes. As técnicas de relaxamento concentradas na respiração, têm um efeito benéfico por diminuírem esta hiperventilação. A hiperventilação (especialmente a iatrogénica, provocada durante uma anestesia geral) pode resultar em acidose fetal progressiva. O aumento do consumo de O₂ e a redução na CRF, provoca um rápido aparecimento de hipóxia e hipercapnia mesmo após um curto período de apneia, obstrução das vias aéreas ou inalação de uma mistura de gás hipóxico. O aporte de O₂ deve portanto ser precoce e abundante aquando da indução anestésica. A anestesia inalatória tem uma indução muito rápida nas mulheres grávidas.

Numa gravidez de termo a MAC para os agentes inalatórios está reduzida.

A analgesia com bloqueio do neuro-eixo reduz a hiperventilação causada pelas dores, com conseqüente redução no volume minuto e consumo de O₂. A associação hipocapnia e alcalose está reduzida com conseqüente aumento do equilíbrio ácido-base fetal.

DOSES DE AL PARA BLOQUEIOS EPIDURAIS

As necessidades de AL estão reduzidas significativamente nas mulheres grávidas (cerca de 30% a 35%). Esta diminuição das necessidades é devida a:

1. Diminuição do volume do espaço epidural devido ao ingurgitamento venoso.
2. Alteração do balanço ácido-base do LCR.
3. Factores hormonais.
4. Obesidade.

EFEITO DOS FÁRMACOS NA TRANSFERÊNCIA UTERO-PLACENTAR CIRCULAÇÃO UTERO-PLACENTAR

Um bom entendimento da perfusão útero-placentar, é essencial para uma boa prática anestésica.

O fluxo sanguíneo uterino pode ser afectado por agentes utilizados para aumentar a actividade uterina e por técnicas utilizadas no alívio da dor do trabalho de parto, ou na anestesia para cesariana.

A adaptação fisiológica da grávida, resulta num aumento do fluxo sanguíneo uterino. Numa gestação de termo, 10% do débito cardíaco materno destina-se à perfusão uterina, 80% a 90% do qual para o espaço interviloso.

O fluxo útero-placentar é determinado pelo fluxo sanguíneo uterino:

$$\text{Fluxo Uterino} = \frac{\text{Pressão Arterial Uterina} - \text{Pressão Venosa Uterina}}{\text{Resistência Vascular Uterina}}$$

Todos os fármacos administrados à mãe, vão ter efeito no feto. Os efeitos farmacológicos dos fármacos utilizados, tem de ser estudados num modelo multicompartmental.

Este modelo consiste em 3 compartimentos, cada um deles com características anatómicas, fisiológicas e farmacológicas muito diferentes uns dos outros.

COMPARTIMENTO MATERNO

Todos os sistemas maternos estão alterados na gravidez, sendo que os que têm mais implicações anestésicas, são as alterações na fisiologia cardiovascular que suporta o feto no útero, e as alterações que ocorrem na distribuição, eliminação, metabolização e eliminação dos fármacos.

O aumento do volume plasmático, bem como o volume total de água no organismo, leva a um decréscimo relativo da concentração plasmática das proteínas. Enquanto a concentração plasmática das proteínas diminui, a quantidade total de proteínas aumenta. Este aumento absoluto das proteínas plasmáticas provoca um aumento de volume de distribuição para os fármacos lipossolúveis durante a gravidez. A clearance para muitos fármacos está aumentada, mas não tanto como o volume de distribuição. Daqui resulta um aumento da semi-vida para muitos fármacos lipossolúveis, que se traduz na permanência dos fármacos nos tecidos maternos e no aumento da exposição fetal ao fármaco disponível para transferência placentar. A maior parte dos fármacos anestésicos são lipossolúveis, estando portanto nesta categoria.

COMPARTIMENTO PLACENTAR

Do ponto de vista farmacológico, a placenta é uma membrana semipermeável, que os fármacos atravessam por simples difusão. É considerada farmacologicamente inactiva para os fármacos anestésicos.

COMPARTIMENTO FETAL

O compartimento fetal é muito diferente do materno, do ponto de vista fisiológico e farmacológico. O feto depende da mãe para todo o seu suporte. Cerca de 50% do débito cardíaco fetal perfunde a placenta em cada minuto.

A fisiologia da circulação fetal tem um impacto directo na exposição fetal aos fármacos que atravessam a placenta.

Existe também uma diferença qualitativa e quantitativa das proteínas plasmáticas de transporte, afectando o volume da distribuição para os fármacos lipossolúveis. Isto resulta num aumento da concentração plasmática fetal da fracção livre, em relação à mãe.

A captação dos fármacos é também diferente, tendo o feto uma apetência para acumular os fármacos em alguns sistemas, nomeadamente o SNC e o sistema cardiovascular. O sistema renal está também imaturo, podendo verificar-se uma diminuição da clearance plasmática. A diferença de pH entre o plasma fetal e o plasma materno pode alterar o gradiente de concentração de fármaco entre os dois compartimentos.

TRANSFERÊNCIA PLACENTAR

Somente substâncias não ionizadas e livres (não conjugadas as proteínas) conseguem atravessar a placenta, e o seu movimento é constante até que se estabeleça um equilíbrio.

O pKa do fármaco determina a fracção do fármaco que fica capaz de atravessar a placenta. Se houver alterações de pH em qualquer um dos compartimentos, fetal ou materno, isso vai levar a alterações na difusão através da placenta.

A lipossolubilidade de um fármaco, é muito importante para determinar a facilidade de transferência placentar.

Para fármacos lipossolúveis com baixo peso molecular, e não ionizados (como é o caso dos gases anestésicos), o único factor que determina a transferência placentar é a perfusão placentar. A espessura da barreira que o fármaco tem de atravessar vai-se alterando ao longo da gravidez. É maior no início da gestação, tornando-se cada vez mais fina à medida que a gravidez se aproxima do fim.

Somente os fármacos livres (não ionizados e não fixados às proteínas) conseguem atravessar a placenta da mãe para o feto. O fármaco livre obedece a um gradiente de concentração. O gradiente materno-fetal é uma situação dinâmica em que a mãe inicialmente funciona como dadora de fármaco, e no final como receptora. É um eficiente meio de eliminação de fármacos.

A interrupção da transferência feto-materna, que ocorre aquando do nascimento, deixa o feto sem possibilidade de eliminar os fármacos através da mãe, tendo de o fazer pelos seus próprios meios.

III - EFEITO DOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS NO R-N INDUTORES

EFEITOS DIRECTOS

Atravessam rapidamente a placenta. O Tiopental atinge o pico de concentração na veia umbilical ao fim de um minuto. Se a dose for inferior a 4mg/kg o Apgar do RN não é afectado. Não existe vantagem em adiar o nascimento para permitir a redistribuição materna do fármaco, uma vez que o SNC do RN acaba

por receber uma baixa quantidade de Tiopental, devido à sua rápida metabolização hepática. Os mesmos factos são validos para o Propofol.

A Ketamina atravessa rapidamente a placenta. Em doses inferiores a 1mg/kg permite RN com Apgares superiores aos obtidos com induções com barbitúricos.

EFEITOS INDIRECTOS

TIOPENTAL – Reduz a PUP em 20%, apesar de não afectar a PAM e o débito cardíaco materno.

PROPOFOL – Não altera a PUP em doses inferiores a 2mg/kg

KETAMINA – a sua maior vantagem sobre os restantes indutores é ser capaz de manter a PAM mesmo em presença de hipovolémia.

AGENTES INALATÓRIOS

Os agentes anestésicos inalatórios são usados em concentrações analgésicas para complementar uma anestesia geral.

EFEITOS DIRECTOS

Em concentrações analgésicas e quando associados ao N₂O para cesariana, atravessa rapidamente a placenta, mas não têm efeitos nefastos no RN. O N₂O atravessa rapidamente a placenta e estabelece o equilíbrio com as concentrações maternas ao fim de 15min. Concentrações superiores a 50% estão relacionadas com diminuição acentuada dos Scores de Apgar.

EFEITOS INDIRECTOS

Em doses analgésicas ao diminuírem as RVU, aumentam o aporte de O₂ ao feto.

Em doses anestésicas podem diminuir a oxigenação fetal se provocarem diminuição da PAM e do débito cardíaco, o que implica uma diminuição da PUP.

RELAXANTES MUSCULARES

Os relaxantes musculares são compostos amónios quaternários fortemente ionizados no pH plasmático, atravessando a placenta de uma forma muito lenta. Somente em casos de overdose ou ausência congénita de pseudocolinesterases estes efeitos podem ser clinicamente significativos. Nenhum relaxante muscular tem efeito na fibra muscular uterina.

NARCÓTICOS

EFEITOS DIRECTOS

Os narcóticos provocam uma diminuição dos Scores de Apgar no RN por acção depressiva directa no SNC. Não podem ser desprezados os efeitos cardíacos directos com diminuição da FC fetal.

EFEITOS INDIRECTOS

O efeito mais evidente é a depressão respiratória que pode comprometer a capacidade de transporte de O₂ e a sua transferência para o feto.

Ao poderem provocar hipotensão materna, podem diminuir a PUP.

ANESTÉSICOS LOCAIS

Os AL são utilizados quer para analgesia quer para anestesia

EFEITOS DIRECTOS

Os AL atravessam rapidamente a placenta após serem absorvidos dos locais onde são administrados. A utilização de AL na mulher grávida é segura desde que se cumpram as regras de segurança por todos nós conhecidas.

EFEITOS INDIRECTOS

A PUP pode ser afectada pelos AL em função de:

1. Concentração plasmática
2. Efeito local no tonus vascular
3. Bloqueio simpático

Todos estes efeitos podem ser minimizados se:

1. Se utilizar a menor dose eficaz de AL
2. Evitar grandes depósitos de AL próximo de vasos uterinos
3. Prevenir o aparecimento de hipotensão materna em caso de BNE, ou fazer o seu tratamento imediato sempre que se manifeste.

A farmacologia peri-natal constitui uma área complexa e de difícil investigação. Uma compreensão básica da farmacologia peri-natal é de vital importância para uma prática anestésica segura.

Bibliografía:

- 1: Miranda, Alexandro, Tratado de Anestesiología y reanimación en obstetricia, principios fundamentales y bases de aplicación práctica, 1977: 3-81, 147-309
- 2: Datta, Sanjay, Common Problems in Obstetric Anesthesia, 1996: 1-13, 49-57, 89-99, 101-164
- 3: Bol. Hosp. Vina Del Mar, Pharmacology And Pregnancy, 1992; 48(2): 99-106
- 4: Montella KR. Clin Chest Med, Pulmonary Pharmacology In Pregnancy, 1992 Dec; 13(4): 587-95
- 5: Ramanathan S, Grant GJ : Vassopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for caesarean section, Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32-559
- 6: Ueland K: Cardiorespiratory physiology of Pregnancy. In Sciarra JJ, Droegemueller W, editors: Gynecology and obstetrics, vol 3; Hagerstown, 1979, Harper and Row