

## PASSAGEM TRANSPLACENTÁRIA DE DROGAS ANESTÉSICAS (\*)

DR. ALMIRO DOS REIS JÚNIOR (\*\*)

AP 1946

*São estudados, inicialmente, os aspectos gerais da transferência placentária de drogas anestésicas. A lei de difusão de Fick é descrita, procurando-se analisar a importância de cada um dos fatores incluídos na equação, tais como, constante de difusão, espessura da membrana placentária, área placentária utilizada na transferência de drogas e gradiente de concentração materno-fetal, bem como às variáveis que nestes interferem. Posteriormente, são abordados os aspectos especiais da transferência placentária de drogas anestésicas, dando-se ênfase maior ao comportamento de anestésicos locais.*

Já foi dito que a placenta é a encruzilhada de todos os problemas relativos à anestesiologia obstétrica. Assim, o estudo da transferência para o feto de drogas utilizadas neste campo médico constitui-se num dos mais interessantes e importantes de seus problemas e diz respeito grandemente a anestesiológicos e obstetras no sentido de que possam reduzir ou eliminar seus efeitos conceptuais.

Não seria possível, contudo, discutir aqui todos os aspectos desta complexa questão. Assim, procuraremos analisar os principais fatores gerais que regulam a passagem transplacentária de drogas anestésicas e apenas sumariamente, os aspectos relativos ao comportamento específico das mais comumente empregadas.

### ASPECTOS GERAIS

Acreditava-se, até há algum tempo, que a barreira placentária funcionasse de maneira semelhante a uma membrana semipermeável, permitindo que a transpusessem livre-

---

(\*) Palestra proferida no Curso de Anestesia Obstétrica realizado durante o XV Congresso Argentino de Anestesiologia — Buenos Aires — 1975.

(\*\*) Do Serviço Médico de Anestesia de São Paulo.

mente água, cristalóides e colóides de baixo peso molecular, mas que tivesse a capacidade de bloquear o trânsito de compostos de alto peso molecular. Sabe-se, hoje, que a transferência placentária de drogas é parecida com a absorção de anestésicos inalatórios pela circulação pulmonar e que existem semelhanças entre barreiras sangue/cérebro e materno/fetal.

*Mecanismos de passagem placentária de drogas* — Admite-se, atualmente, que substâncias estranhas cruzam a placenta por três mecanismos principais: difusão, transporte ativo e determinados processos especiais. Drogas anestésicas o fazem por difusão simples, que é o processo pelo qual as moléculas deslocam-se através de uma membrana, de uma região de mais alta concentração para outra de mais baixa concentração tendendo obter igualdade. A agitação térmica das moléculas é responsável por este movimento; não há gasto energético.

*Lei da difusão de Fick* — A transferência placentária de drogas anestésicas é regulada principalmente por fatores físico-químicos e obedece à Lei da Difusão de Fick, que é expressa pela fórmula:

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

Onde :	Q	—	Quantidade de droga transferida para o lado fetal
	t	—	Unidade de tempo
	K	—	Constante de difusão da droga
	A	—	Área placentária útil
	C <sub>m</sub>	—	Concentração da droga no sangue materno
	C <sub>f</sub>	—	Concentração da droga no sangue fetal
	C <sub>m</sub> - C <sub>f</sub>	—	Gradiente de concentração materno/fetal da droga
	E	—	Espessura da membrana placentária

Portanto de acordo com a Lei de Fick a quantidade de droga transferida do organismo materno para o fetal por unidade de tempo é diretamente proporcional à constante de difusão da droga, à área placentária utilizada nas trocas materno-fetais, à diferença entre as concentrações da droga nos sangues materno e fetal e inversamente proporcional à espessura da membrana ou "barreira" placentária.

*Constante de difusão (K)* — Para determinada substância ela depende fundamentalmente de:

- 1 — peso molecular
- 2 — configuração espacial
- 3 — grau de ionização
- 4 — solubilidade nas gorduras

O primeiro dos quatro fatores é de importância até certo ponto, secundária. Sabe-se que drogas de baixo peso molecular (menor de 100), como o óxido nitroso, atravessam facilmente a barreira placentária enquanto que aquelas de peso molecular acima de 1.000 não a transpõem; entretanto, a maioria das drogas utilizadas em anestesiologia tem peso molecular entre 100 e 600 e atravessam a barreira placentária na dependência principal dos dois últimos fatores, dos quais, sem dúvida, a solubilidade nas gorduras é o mais importante. Sabe-se que drogas anestésicas transpõem a placenta com maior facilidade quando não ionizadas e tanto mais facilmente o fazem quanto mais solúveis forem nos lipídios.

*Superfície e espessura da barreira placentária* — A placenta humana é constituída por diversas estruturas, dentre elas o sinício que cobre os vilos, o tecido conjuntivo coriônico e a camada endotelial das paredes capilares. Ela adquire sua maturidade no fim do terceiro mês da gestação; nos dois terços finais do primeiro trimestre da gravidez ela cresce rapidamente. No termo a placenta tem forma ovalada, arredondada ou irregular, 15-20 cm de diâmetro, 2-3 cm de espessura e pesa 500-600 g. A espessura da barreira placentária (E) diminui na medida em que a gravidez progride calculando-se que na prenhez de termo ela seja de 2-6 micra. Pelo contrário a superfície placentária (A) aumenta com o passar dos meses de gestação; em seu final, a superfície placentária utilizada nas trocas materno-fetais é de 15 m<sup>2</sup>.

A permeabilidade da placenta aumenta continuamente até a 36<sup>a</sup> semana da gravidez e depois declina até o término da mesma. A degeneração placentária consiste de endarterite obliterante progressiva dos vasos fetais os quais, em virtude de necrose das vilosidades coriônicas, conduzem ao aparecimento de infartos localizados, representados por discretas áreas de fusão de tais vilos necrosados; concomitantemente, áreas hemorrágicas surgem na placenta. O processo de envelhecimento placentário conduz, assim, diretamente à redução da eficiência do órgão, pela diminuição de sua área ativa; isto tem considerável importância quando o tempo de gravidez prolonga-se além do normal.

De acordo com os dados acima expostos, haveria maior possibilidade de transferência de drogas anestésicas da mãe para o produto conceptual no final da gravidez. Isto não



quer dizer, contudo, que uma determinada droga anestésica não possa ultrapassar a barreira placentária em qualquer época gestacional. Devemos ter sempre em mente que numerosos estudos experimentais têm demonstrado efeitos adversos de algumas drogas comumente utilizadas em anestesiologia, principalmente teratogênicos, embora por uma série de razões cuja discussão escapa ao espírito deste trabalho, resultados obtidos em animais não possam ser transferidos diretamente para a espécie humana sem outras considerações.

*Gradiente de concentração materno/fetal* — O gradiente de concentração (Cm-Cf) alcançado ao nível da placenta é principalmente função da quantidade de droga administrada à mãe; entretanto outros fatores são também importantes, tais como distribuição através dos espaços extracelulares materno e fetal, ligação a elementos proteicos existentes no plasma e nos tecidos, metabolização pela mãe, pelo concepto e discutivelmente pela placenta, finalmente, excreção pelos emunctórios materno-fetais.

O gradiente de concentração, embora importante na transferência de gases respiratórios, poderá desempenhar papel secundário na passagem de drogas anestésicas para o lado conceptual; isto dependerá de outros fatores, especialmente solubilidade nos lipídios e grau de ionização da droga considerada. Assim, fármacos como a succinilcolina que são altamente ionizáveis e de pequena solubilidade nas gorduras não podem ser demonstrados na circulação fetal, a menos que altos níveis da droga sejam estabelecidos no sangue materno, através da utilização de doses bem acima daquelas empregadas normalmente na prática clínica.

O gradiente de concentração materno/fetal para determinada droga, logicamente, depende de suas concentrações dos dois lados da placenta. Assim vejamos separadamente cada um destes aspectos.

*Concentração da droga anestésica do lado materno da placenta* — Depende, principalmente, de sua concentração no sangue arterial sistêmico, do volume e da perfusão do espaço intervilo e da capacidade da circulação conceptual de absorver a droga. Vários fatores interferem aqui:

1 — *Quantidade administrada* — Não há o que discutir.

2 — *Via de administração* — É de grande importância, no que concerne à passagem de uma determinada droga anestésica para o lado fetal. Acredita-se hoje que toda substância introduzida no organismo materno caminha durante um ou dois movimentos circulatórios, de forma coesa. Nestas condições, o agente anestésico alcança rapidamente e em altas concentrações o território placentário. É claro que,

quanto mais rápida e/ou quanto mais concentrada for a solução injetada, tanto maior será a coesão e, também, tanto maior será a concentração da droga no sangue do espaço interviloso.

Se o agente anestésico for utilizado por via intramuscular, nunca a placenta será atingida por concentração elevada, mas sim por concentrações baixas, embora de modo mais prolongado. Apesar de acreditarem alguns autores que, nestas condições, o feto possa receber maior quantidade de anestésico em virtude de maior distribuição e fixação pelos tecidos maternos, outros admitem que pelo contrário ele deva receber uma maior dose da droga quando à mãe foi administrada a substância por via venosa.

Quando uma droga depressora é oralmente fornecida à mãe, grande parte dela é eliminada pelo tubo digestivo, sem ser absorvida; outra porção é retida pelo fígado. Desta forma, apenas quantidades mínimas da droga ingerida teriam a possibilidade de atingir o produto conceptual e, em condições normais, nunca a placenta seria atingida por concentrações elevadas.

Para um anestésico inalado, sua concentração arterial materna vai depender diretamente da concentração alveolar que, por sua vez, varia com a concentração inspirada, com a ventilação pulmonar e com a capacidade de absorção do anestésico contido no ambiente alveolar pela circulação pulmonar.

A concentração inspirada, logicamente, é de grande relevância no estabelecimento da concentração alveolar. Para anestésicos empregados em baixa concentração, a solubilidade nos lipídios passa a ter ainda maior importância.

A ventilação pulmonar atua de maneira acentuada; isto vale especialmente nos primeiros minutos da anestesia inalatória ocasião em que o ar contido nos pulmões deve ser substituído pela mistura anestésica. Acredita-se que com ventilação pulmonar normal em poucos minutos a concentração alveolar do anestésico será quase idêntica àquela existente na mistura inspirada. Influências especiais são exercidas aqui pelo volume-minuto e pela capacidade residual funcional, que sofrem amplas modificações durante a gravidez.

No decorrer do período gestacional, a frequência respiratória, os volumes correntes e minuto elevam-se de 10%, 39% e 42%, respectivamente; a ventilação alveolar aumenta de 68%. A gravidez é, assim, normalmente conduzida a um estado de hiperventilação, que atinge seu máximo na época do parto, quando atuam mais a dor e a ansiedade. O volume expiratório de reserva e o volume residual estão reduzidos na gravidez, o que acarreta, quando no termo, diminuição da capacidade residual funcional de 18% do normal. As ca-

pacidades inspiratória e vital são também aumentadas mas não de forma tão evidente. Acredita-se que a redução da capacidade residual funcional decorre da elevação do diafragma, pelo aumento do conteúdo abdominal e da maior tendência apresentada pelos pulmões de entrar em colapso.

As alterações ventilatórias acima mencionadas são muito importantes na determinação da concentração alveolar do anestésico que por sua vez influirá diretamente nos níveis arteriais da droga. O papel da hiperventilação se faz sentir mais nitidamente quando empregamos anestésicos altamente solúveis nas gorduras. É por isto que a indução com tais drogas é muito mais rápida, na grávida de termo, do que na mulher que está fora de período gestacional.

A redução da capacidade residual funcional tende a tornar mais rápidas as alterações da concentração alveolar do anestésico. Esta influência parece maior em relação aos gases menos solúveis nas gorduras e menor quando utilizados aqueles altamente lipossolúveis. Estes efeitos são claramente observáveis no início da indução anestésica.

A diminuição da capacidade residual funcional não é somente importante no que respeita à anestesia inalatória propriamente dita, mas também porque ela acarreta modificações mais rápidas das tensões parciais de oxigênio e de gás carbônico e do pH do sangue arterial, durante o ciclo respiratório, tornando a grávida de termo altamente susceptível de sofrer alterações bruscas em seus níveis de gases respiratórios; assim em curto espaço de tempo, a hipóxia, a hiper-carbia e a acidose ou, pelo contrário, a hipocapnia e a alcalose são desenvolvidas. Não devemos esquecer que a grávida já tem um consumo aumentado de oxigênio. Tanto a hipoventilação como a hiperventilação pulmonar podem ter reflexos na circulação uterina e, assim, na transferência placentária de anestésicos.

Outro fator influi na concentração arterial de um anestésico inalatório; a capacidade da circulação pulmonar de absorvê-lo. Esta depende, principalmente da solubilidade do anestésico no sangue, do débito cardíaco e do gradiente de tensão alvéolo/sangue venoso. O primeiro destes fatores, o mais importante, faz com que drogas anestésicas altamente solúveis no sangue sejam rapidamente retiradas do ambiente alveolar e, ao mesmo tempo, que a concentração alveolar se aproxime mais lentamente da inspirada.

Os anestésicos gerais, normalmente, são muito solúveis nos lipídios, menos nas proteínas e muito pouco nas soluções eletrolíticas. Durante a gravidez, numerosas alterações sanguíneas ocorrem: a taxa de hemoglobina, o número de glóbulos vermelhos/mm<sup>3</sup> de sangue e o hematócrito são re-

duzidos; desde que a membrana das hemácias tem alto conteúdo gorduroso, isto poderá ser importante quando por exemplo, são empregados metoxifluorano, halotano, tricloroetileno ou éter etílico. Também no termo da gravidez, as proteínas, as bases e o conteúdo de gás carbônico estão reduzidos; por outro lado, há uma hiperlipemia plasmática especialmente à custa do aumento da gordura neutra, dos fosfolipídios e do colesterol. Apesar destas evidentes alterações bioquímicas, não se sabe, até o momento qual seu real valor no transporte de agentes anestésicos pela circulação materna, nem qual sua influência exata na transferência placentária de tais substâncias.

O volume circulatório pulmonar depende diretamente do débito cardíaco que é assim o responsável pela quantidade de sangue à qual o gás anestésico é exposto por minuto. Desta maneira quanto maior for o débito cardíaco, maior será a quantidade de anestésico movida dos pulmões. É fato conhecido que não só o débito ventricular mas também a frequência cardíaca e a velocidade circulatória aumentam progressivamente até o sétimo ou oitavo mês da gestação, com tendência para a aproximação dos valores normais por ocasião do término da mesma.

Quanto maior for o débito cardíaco, mais lentamente a concentração alveolar do anestésico irá se aproximando da inspirada e, portanto, mais lentamente será feita a indução anestésica. A influência deste fator na tensão alveolar de agentes anestésicos pouco solúveis nas gorduras, como é o caso do óxido nítrico é muito pequena. Com os anestésicos muito solúveis nos lipídios, o débito cardíaco adquire maior importância; porém, a rápida indução anestésica no final da gravidez, demonstra que a hiperventilação pulmonar é de muito maior influência que o aumento do débito cardíaco,

O gradiente de tensão alvéolo/sangue venoso tem, também, papel marcante no processo de passagem da droga anestésica do ambiente pulmonar para a circulação materna. Obviamente quanto menor for sua concentração venosa, maior será a quantidade de anestésico que, do ambiente alveolar, alcançará a circulação pulmonar, reduzindo deste modo a concentração alveolar da droga. Por outro lado, a concentração do anestésico no sangue venoso pulmonar será tanto menor quanto maior for a absorção da droga pelos tecidos, a qual depende da solubilidade tecidual do agente em relação à do sangue, do débito cardíaco do fluxo sanguíneo tecidual e do gradiente de tensão tecido/sangue arterial.

3 — *Distribuição e redistribuição* — Anestésicos, uma vez introduzidos no organismo materno sofrem processos de degradação, hidrólise ou biotransformação, e são submetidos

à distribuição e à redistribuição, as quais dependem principalmente da perfusão tecidual, do nível sanguíneo arterial de seu coeficiente de partição e de sua difusão através de membranas celulares. A perfusão tecidual tem grande influência e faz com que órgãos altamente perfundidos, como cérebro, coração, rins e fígado, se tornem saturados primeiramente e rapidamente. Obviamente, este comportamento no organismo materno reduz a oferta de droga anestésica à circulação fetal e, conseqüentemente, seu efeito sobre o nascituro.

4 — *Solubilidade nos lipídios* — Já vimos que quanto mais solúvel for um anestésico nos lipídios mais facilmente passará ele pela barreira placentária; nestas condições logicamente, seu nível no sangue materno tenderá a cair. Nem sempre as solubilidades nos sangues materno e fetal são idênticas; contudo, a solubilidade nos lipídios é sempre fator de grande importância na passagem placentária de drogas anestésicas.

5 — *Afinidade tecidual* — Certos tecidos parecem ter uma afinidade especial por determinadas drogas usadas em anestesiologia; é sabido por exemplo, que, enquanto o cérebro a tem por drogas anestésicas de um modo geral, a meperidina e os derivados da fenotiazina são particularmente retidos pelo tecido pulmonar.

6 — *Ligação a proteínas plasmáticas* — Veremos este aspecto mais adiante quando tratarmos da passagem placentária de anestésicos locais.

7 — *Condições circulatórias* — Sendo o útero um órgão altamente perfundido no final da gravidez o comportamento das circulações materna e fetal é de valor capital na transferência de drogas através da placenta. O fluxo sanguíneo arterial uterino é calculado em 500-700 ml/minuto. Admitese que, dessa quantidade, 400-600 ml/minuto fluam através da placenta enquanto que o volume restante é utilizado para a manutenção da correta nutrição miometral; além disso, pequena porção do sangue que flui pela placenta não participa das trocas materno-fetais mas sim serve para a nutrição do tecido placentário. Assim, apenas parte do fluxo sanguíneo uterino mais precisamente 350-550 ml/minuto, está diretamente relacionada com as trocas materno-fetais. O sangue chega ao espaço intervilo a uma pressão de 70-80 mmHg, a qual cai aqui a 10 mmHg; do ambiente placentário materno ele é drenado para o sistema venoso, na fase de relaxamento uterino.

Fatores que interferem na circulação materno-fetal exercem também, nítida influência no mecanismo de passagem de drogas anestésicas pela placenta. A fase ativa da concen-



tração uterina normalmente determina compressão temporária das paredes finas das veias e, com isto, aumento de pressão no espaço interviloso; durante o relaxamento do útero o sangue aqui contido é rapidamente drenado para o sistema venoso materno, por diferença de pressão. Contudo, as contrações uterinas, quando muito aumentadas em sua intensidade, frequência ou tono, prejudicam evidentemente as trocas materno-fetais. Fatores que alteram a pressão arterial ou a resistência vascular periférica ao nível da circulação materna, bem como condições patológicas que modificam o fluxo sanguíneo conceptual ou que favorecem alterações estruturais placentárias, perturbam as trocas respiratórias normais materno--fetais, ao mesmo tempo em que interferem no mecanismo de transferência de drogas anestésicas da mãe para o produto conceptual. São bastante conhecidos, neste aspecto, o efeito Poseiro, as ações da síndrome hipotensiva postural, da hipotensão e da hipertensão arterial, da hipoxia, da hipercarbica, da desidratação, da anemia, de drogas como adrenalina, noradrenalina e alguns vasopressores.

8 — *Degradação e eliminação* — Naturalmente, qualquer droga anestésica uma vez introduzida no organismo materno, começa imediatamente a sofrer processos de degradação e/ou de eliminação. A velocidade com que isto ocorre, vai depender fundamentalmente das condições pulmonares, hepáticas e renais maternas. Quanto mais rapidamente tais processos têm lugar, mais depressa baixará a concentração da droga no sangue da grávida.

9 — *Concentração da droga no sangue fetal* — Disto trataremos mais adiante.

*Concentração da droga anestésica do lado fetal da placenta* — Depende principalmente de:

1 — *Concentração no sangue arterial materno* — Já vimos os diversos fatores que a determinam.

2 — *Perfusão do espaço interviloso* — Também já estudamos a importância deste fator.

3 — *Metabolização pela placenta* — Pouco se sabe sobre a capacidade do tecido placentário de reter drogas, através de afinidade especial por estas, bem como acerca da possibilidade de metabolização de fármacos pela placenta. Sabe-se, contudo, que a administração de anestésicos gasosos e voláteis a animais de experimentação pode determinar aumento da atividade metabólica da placenta; se outras drogas provocam efeito semelhante, não é exatamente conhecido.

4 — *Ligação a proteínas plasmáticas* — Discutiremos estes aspectos mais adiante, quando tratarmos da passagem placentária de anestésicos locais.

5 — *Distribuição e redistribuição* — Sabe-se que também do lado conceptual ocorrem processos de distribuição e de redistribuição de drogas que tenham atravessado a barreira placentária, as quais são inclusive retidas especificamente por tecidos altamente perfundidos, como cérebro e fígado. Por este fato e pelos demais que interferem na determinação do valor do gradiente de concentração materno-fetal, freqüentemente se observa uma evidente falta de relação entre o grau de depressão da mãe e o do recém-nascido bem como entre o estado deste e os níveis de drogas encontrados nos vasos umbilicais. Devemos lembrar aqui que o cérebro fetal tem alto conteúdo aquoso, bem maior que o do adulto; isto naturalmente importa quanto à capacidade do órgão de reter drogas.

É importante ter em mente que a concentração de um anestésico nas artérias umbilicais reflete mais precisamente o que ocorre ao nível da circulação cerebral fetal do que a concentração do mesmo no sangue venoso umbilical. Isto assim se passa desde que deixando a placenta, o sangue conceptual circula para a veia cava inferior, mistura-se com aquele que vem de vísceras abdominais e dos membros inferiores e chega à aurícula direita; aqui, a concentração da droga torna-se menor pela mistura deste sangue com aquele que vem das veias cavas superiores. Da aurícula direita a maior parte deste sangue vai ter, via forame oval, à aurícula esquerda, que também recebe pequeno fluxo proveniente dos pulmões; chega, então, ao ventrículo esquerdo. Portanto, cérebro e miocárdio fetais recebem a droga anestésica em concentrações elevadas. A aorta conceptual recebe sangue vindo do ventrículo esquerdo e boa parte daquele que vem do ventrículo direito, via canal arterial; este é o sangue que será também conduzido às artérias umbilicais.

6 — *Fluxo sanguíneo umbilical* — O volume de sangue que circula pelos vasos placentários fetais por unidade de tempo, é menor relativamente ao materno. Calcula-se que esteja em torno de 250 ml/minuto; assim, normalmente, a relação entre os fluxos sanguíneos conceptual e materno é de 1/1,5. A placenta não tem sistema nervoso e sua perfusão é regulada pela relação pressão arterial/resistência vascular umbilical. Condições patológicas que modificam o fluxo sanguíneo umbilical ou que favorecem alterações estruturais placentárias interferem nas trocas respiratórias materno-fetais normais do mesmo modo que no mecanismo de transferência de drogas anestésicas da mãe para o produto conceptual. São bastante conhecidos neste aspecto, os efeitos da anemia, da hipoxia, da hipercarbica, da hipotensão arterial, da taquicardia e da bradicardia, do descolamento prematuro

de placenta, da placenta prévia, das circulares, do nó e da compressão do cordão umbilical, da eritroblastose fetal e de drogas diversas.

Especificamente durante a intervenção cesariana, diversos fatores podem produzir transferência placentária anormal, tanto de gases respiratórios como de drogas; podemos aqui incluir a diminuição da circulação uterina em virtude de manipulação e incisão do útero, a manipulação do cordão umbilical, que causa constrição dos vasos umbilicais, e o descolamento da placenta, que se inicia tão logo seja feita a abertura do útero e comece sua retração. Muitos acreditam que nos partos vaginais, a circulação materno-fetal é interrompida assim que o desprendimento do nascituro se completa; dentro deste conceito, não haveria a possibilidade de passagem de drogas anestésicas ao recém-nascido, quando são estas administradas à mãe após aquele momento.

#### ASPECTOS ESPECIAIS

Estudamos até agora os principais fatores gerais que regulam o transporte de drogas anestésicas à placenta, bem como os mais importantes elementos físico-químicos e fisiopatológicos que condicionam sua passagem para o ambiente fetal. Diríamos agora que, na verdade, todas as drogas utilizadas em anestesia obstétrica podem transpor a barreira placentária. Ocorre que por razões já expostas, muitas não têm efeitos evidentes no organismo conceptual, desde que neste penetram em quantidades ínfimas, quimicamente não dosáveis ou farmacologicamente inativas, ou apenas em condições anormais, não condizentes com a boa prática anestesiológica.

*Anestésicos locais* — O estudo da passagem placentária de anestésicos locais começou a ser mais seriamente realizado há poucos anos. Drogas que são rapidamente hidrolisadas como é o caso da procaína causam transferência para o organismo fetal apenas de seus produtos de degradação, salvo quando doses elevadas são administradas à mãe; nisto diferem dos anestésicos locais de uso atual que o fazem de maneira intacta.

Sabe-se atualmente que todos os anestésicos locais de uso clínico corrente que são possuidores de baixo peso molecular, de alta solubilidade nas gorduras e de pequeno grau de ionização podem passar facilmente e de maneira rápida da mãe para o feto e neste agir muitas vezes maleficamente.

Uma vez injetada em qualquer região do organismo materno, o anestésico local é, a partir daqui absorvido; assim, penetra na circulação materna onde pode ser rapidamente detectado. Os níveis sanguíneos maternos de agentes anesté-

sicos locais mantêm-se em determinados pontos por algum tempo, durante o qual a placenta fica a eles exposta, e depois declinam; isto assim acontece em virtude de que o fornecimento da droga a partir do local de injeção e a sua metabolização são processos relativamente lentos. A prilocaína é degradada de maneira mais rápida que outros anestésicos locais de uso corrente; isto faz com que a queda dos níveis desta droga na circulação materna seja, também, mais rápida.

Devemos ter em mente que o emprego de anestésicos locais em técnicas regionais contínuas pode determinar, a cada administração, níveis progressivamente mais elevados e com isto concentrações indesejavelmente altas da droga na circulação materna. Neste aspecto, é interessante lembrar a diferença que existe entre certas drogas, por exemplo, entre a bupivacaína e a lidocaína; em virtude de diferentes regimes de administração, ao final de algumas horas de analgesia, pode ocorrer que a lidocaína venha a apresentar níveis sanguíneos maternos várias vezes maiores que os atingidos quando do uso da bupivacaína, desde que esta última droga é injetada menos freqüentemente. Assim, existe um menor perigo de acúmulo no sangue materno de bupivacaína em relação à lidocaína, quando empregadas técnicas contínuas. Naturalmente, a par das implicações maternas, existem as conceptuais.

A anestesia paracervical é, sem dúvida, o tipo de bloqueio regional que determina níveis de anestésicos locais mais altos nas circulações sanguíneas materna e fetal, especialmente quando a adrenalina não é adicionada à solução. Isto decorre da proximidade entre os locais de injeção e as artérias uterinas, o que facilita a rápida absorção da droga pela mãe e a transferência de grandes doses para o organismo conceptual. Também a administração intravascular inadvertida, nesse ou em outros tipos de bloqueios, com o conseqüente estabelecimento de altos níveis sanguíneos fetais, pode conduzir o produto conceptual à depressão do aparelho cardiovascular e do sistema nervoso central.

Há, quase sempre, um permanente gradiente entre as taxas encontradas nas veias uterinas e na veia umbilical, mas seu valor varia com a droga considerada. A relação média entre as concentrações fetal e materna é de 0,5 para a lidocaína, de 0,6 para a mepivacaína, de 0,3 para a bupivacaína e de 1,0 para a prilocaína. Assim, esta última faz exceção à regra; pouco tempo depois de sua administração à mãe, não podem ser encontradas diferenças entre concentrações sanguíneas materna e conceptual, sendo até possí-



vel que, depois de algum tempo, a fetal seja um pouco mais elevada que a materna.

Algumas das possíveis explicações para a existência do gradiente de concentração materno/fetal seriam a distribuição, a redistribuição, a degradação e a eliminação do anestésico local nos dois lados da placenta, a solubilidade nos lipídios e os fatores físico-químicos e hemodinâmicos capazes de interferir ao nível placentário de maneira a controlar aqui a maior ou menor transferência da droga. Embora tais fatores possam contribuir de alguma forma, sabe-se que são de pequena importância no estabelecimento do gradiente; por exemplo, a bupivacaína, que é o anestésico local mais solúvel nas gorduras, não é, entretanto, o que com maior facilidade atravessa a barreira placentária. A possibilidade de metabolização da droga anestésica pelo tecido placentário foi considerada mas sabe-se, atualmente, que ela não existe, apesar do grande número de enzimas existentes naquele órgão.

Assim, a explicação mais convincente para a existência do gradiente de concentração materno-fetal seria o poder de combinação dos diversos anestésicos locais com proteínas plasmáticas, que é diferente para cada um deles; a bupivacaína tem, neste sentido, capacidade nitidamente superior a dos demais enquanto que a prilocaína praticamente não se liga a proteínas plasmáticas. A fração protéica envolvida no processo não foi ainda completamente determinada, apesar de vários estudos feitos a respeito. Na medida em que a concentração aumenta na circulação, qualquer que seja o anestésico local, a porcentagem de droga ligada a proteínas plasmáticas diminui; isto vale para mãe e feto. Quando anestésicos locais são usados em altas doses e elevadas concentrações sanguíneas maternas são estabelecidas, a possibilidade de sua transferência para o feto aumenta. Isto assim se passa desde que a passagem pela placenta de anestésicos locais se faz por difusão simples e a fração destes capaz de permear o tecido placentário é aquela que está dissolvida no plasma e não a que está unida a proteínas plasmáticas. É discutido se os anestésicos locais poderiam ligar-se da mesma forma a proteínas plasmáticas maternas e fetais ou se isto ocorreria com menor intensidade com o sangue conceptual, relativamente ao da mãe.

A tendência atual em anestesia obstétrica, no sentido da proteção fetal, é para o emprego da bupivacaína. A razão para isto está baseada principalmente no favorável gradiente de concentração materno-fetal que ela induz e na possível maior facilidade de ligação a proteínas plasmáticas do lado materno da placenta. Realmente, a bupivacaína produz con-

centrações no sangue fetal geralmente não elevadas e sempre mais baixas do que aquelas encontradas com outros anestésicos locais de uso corrente, o que a tornaria menos tóxica para o produto conceptual; entretanto, aventa-se a hipótese de que anestésicos locais com alta capacidade de ligação a proteínas plasmáticas fetais poderiam ser perigosos para neonatos com hiperbilirrubinemia.

A adição de adrenalina às soluções anestésicas reduz significativamente os níveis sanguíneos maternos do anestésico local; alguns autores, entretanto, admitem que, na dependência do tipo e da técnica do bloqueio, aquela droga não é capaz de reduzir de maneira idêntica os níveis sanguíneos fetais na veia umbilical. Desta forma, tal conduta sem dúvida aumenta a segurança do método anestésico para a mãe mas nem sempre o faz de modo semelhante para o feto e para o recém-nascido, inclusive por outras implicações que apresenta.

Transpondo a barreira placentária, o anestésico local concentra-se como outras drogas, mais no cérebro, no miocárdio e no fígado do feto; neste último órgão, em virtude da circulação fetal, as concentrações podem atingir níveis elevados. Como seria de se esperar, os níveis sanguíneos nas artérias umbilicais são sempre mais baixos que os da veia umbilical.

*Barbitúricos* — Atravessam a barreira placentária rapidamente, quando administrados por via venosa. Acredita-se que isto ocorra porque estas drogas são ácidos fracos lipossolúveis e se apresentam sob forma não dissociada, dentro da faixa normal de pH. Comportam-se assim todos os barbitúricos e tiobarbituratos; desta forma, poderíamos aqui incluir o pentotal sódico, o secobarbital, o pentobarbital, o fenobarbital etc. As concentrações materna e fetal destas drogas entram em equilíbrio em poucos minutos; em determinados casos, elas podem ser mantidas elevadas por várias horas.

Há muitos anos, estabeleceu-se a idéia errônea de que o pentotal sódico poderia ser administrado à mãe, sem prejuízos para o produto conceptual, desde que este fosse retirado do ambiente uterino antes de decorrido determinado prazo. Sabe-se hoje, que essa droga atravessa a barreira placentária quase imediatamente, estabelecendo-se o equilíbrio entre suas concentrações nos sangues materno e fetal em cerca de três minutos; a partir deste equilíbrio, elas tendem a declinar. Naturalmente, este conceito é válido quando doses únicas de tiobarbiturato são administradas. O tiamilal sódico e o metahexital sódico comportam-se, em relação ao pentotal sódico, de maneira semelhante.

Penetrando na circulação fetal, o tiobarbiturato concentra-se em maior quantidade nas vísceras e no tecido muscular; sendo a droga administrada intermitentemente, haveria maior transferência placentária e acúmulo no feto, em virtude do estabelecimento de maiores gradientes de concentração materno-fetais. Quando o tiobarbiturato é administrado em dose única, seu nível plasmático materno baixa de 90% em apenas 1 minuto. Por outro lado, a fase sistólica da contração uterina tem ação bloqueadora em relação à transferência de drogas da mãe para o concepto. Assim, julga-se recomendável que a introdução do tiobarbiturato no organismo materno seja feita, preferentemente, em injeção única e no início de uma metrossístole. Não devemos esquecer que a asfixia, presente por ocasião do nascimento em maior ou menor grau, potencializa a depressão causada pela droga anestésica, seja por ação direta ou indireta, através do aumento da permeabilidade cerebral. Desta forma, a asfixia deve ser imputada, muitas vezes, a maior responsabilidade pelo estado de depressão de um recém-nascido. Sabe-se que a hiperoxia não tem efeito evidente na permeabilidade cerebral a drogas anestésicas.

*Anestésicos inalatórios* — Todos eles transpõem a placenta com facilidade e tanto a incidência como a intensidade da depressão que exercem sobre o recém-nascido estão diretamente relacionadas à profundidade e à duração da anestesia.

O etileno e o clorofórmio, hoje fora de uso, transpõem rapidamente a barreira placentária. O óxido nitroso o faz facilmente em virtude de seu baixo peso molecular; o gradiente de concentração materno/fetal que se estabelece deve-se provavelmente, à constrição de vasos do cordão umbilical que ocorre durante sua administração. O éter etílico e o ciclopropano, administrados à mãe, em pouco tempo podem ser encontrados no organismo conceptual; o equilíbrio entre as concentrações materna e fetal é conseguido em prazo curto para o primeiro anestésico mas, aparentemente, quanto ao segundo, tal equilíbrio não é alcançado na prática clínica. O tricloroetileno aparece na circulação fetal quase imediatamente após o início de sua administração à mãe e as concentrações materna e fetal igualam-se em poucos minutos; na verdade, a concentração da droga no sangue conceptual pode superar a do sangue materno, desde que aquele tem maior capacidade para absorver o tricloroetileno do que este, em virtude de possuir maior massa total de células vermelhas por unidade de volume de que o anestésico, concentra-se mais na camada lipóídica da membrana celular. Enflorano, metoxiflurano e halotano também passam para o organis-

mo fetal com facilidade; em relação aos dois últimos até agora melhor estudados, sabe-se que o equilíbrio materno/fetal só se estabelece após administração prolongada à mãe.

*Relaxantes musculares* — Praticamente não atravessam a barreira placentária. Os despolarizantes só o fazem quando doses extremamente elevadas são administradas à mãe; nestas condições, gradientes de concentração suficientemente altos para permitir a transferência placentária podem ser produzidos tanto pela succinilcolina como pelo decametônio. Desde que a destruição hidrolítica da droga pela placenta não é fator de importância, parece que a baixa solubilidade nas gorduras e o grau de ionização são os responsáveis pela impermeabilidade placentária a essas drogas. Nas doses habitualmente usadas em anestesiologia, apenas quantidades pequenas de relaxantes musculares não despolarizantes podem ser encontrados no recém-nascido; isto vale para d-tubocurarina, dialil-nor-toxiferina, pancurônio e galamina. Este último relaxante muscular parece atravessar com maior facilidade a barreira placentária embora, da mesma forma, em quantidade muito pequena e incapaz de produzir efeitos bloqueadores neuromusculares na criança. Em virtude da maior sensibilidade do recém-nascido aos relaxantes musculares não despolarizantes, parece que a succinilcolina deva ser a droga de escolha em anestesia obstétrica.

*Outras drogas* — Narcóticos, como morfina, metadona, dextromoramida, fentanil e outros, atravessam facilmente a barreira placentária. Além do tipo de narcótico também a via e o momento de administração são de grande importância no que diz respeito aos efeitos depressores que possam ter sobre o organismo fetal; sabe-se, atualmente, que o efeito narcótico máximo sobre o feto ocorre entre a segunda e a terceira hora após sua administração intramuscular à mãe e que crianças nascidas antes da primeira e depois da quinta hora sofrem, em menor grau, a ação depressora dessas drogas; não é ainda bem conhecida a razão disso mas parece que, principalmente, redistribuição e ligação a proteínas interferem no problema. Embora não haja ainda estudos conclusivos admite-se que os antagonistas dos narcóticos, como nalorfina e levalorfan, atravessam a placenta de maneira semelhante aos narcóticos.

Tranquilizantes, como promazina, prometazina e clorpromazina, não fazem exceção à regra. Em relação a esta última droga, pouco ainda se sabe mas conhece-se que a prometazina tem suas concentrações materna e fetal igualladas em um quarto de hora, podendo permanecer no sangue fetal por várias horas. Outros fármacos hipnóticos e sedativos como hidrato de cloral, paraldeído, álcool etílico e sul-



fato de magnésio também atingem rapidamente o organismo conceptual após passarem com facilidade a barreira placentária.

A ketamina e seus metabolitos podem ser dosados no sangue fetal logo após sua administração à mãe; a dose fornecida tem grande importância na passagem placentária da droga e o equilíbrio materno/fetal pode ocorrer em prazo curto.

A propanidida alcança o produto conceptual mas os níveis materno/fetais são ainda muito baixos após alguns minutos, provavelmente pela hidrólise da droga; como a colinesterase plasmática está presente na placenta, em grande quantidade, é possível que isto contribua para reduzir os níveis sanguíneos fetais de propanidida.

O diazepam, uma vez administrado à mãe, rapidamente atinge o organismo conceptual; foi encontrado que os níveis sanguíneos fetais desta podem ser dobrados em relação aos da mãe e que sua degradação pelo feto é muito lenta.

O althesin também é capaz de atingir rapidamente o organismo fetal mas nada existe ainda de definitivo a respeito de seu comportamento frente à barreira placentária.

Drogas coadjuvantes da anestesia, como atropina e escopolamina, vasopressores e vasoconstritores, não fazem exceção à regra; também transpõem a placenta e atingem o organismo fetal. Apesar de terem efeitos deletérios bem conhecidos sobre a circulação uterina, realmente pouco se sabe de concreto sobre a transferência placentária de drogas vasoconstritoras e vasopressoras; embora adrenalina e noradrenalina possam ser destruídas ao nível placentário pela monoaminoxidase, sabe-se que tais drogas são capazes de passar da mãe para o organismo fetal.

## SUMMARY

### PLACENTAL TRANSFER OF ANESTHETIC DRUGS

Drugs are transferred passively by the placenta according to the law of membrane diffusion of Fick. There may be also active transport. The physicochemical characteristics of anesthetic drugs are studied as they affect membrane transfer as well as the properties of the placental barrier, influence of circulation, maternal and fetal redistribution and metabolism.

Special aspects of placental transfer as that of local anesthetic drugs, barbiturates and other intravenous as well as inhalation and volatile agents are reviewed.

## BIBLIOGRAFIA

- Apgar V, Burns J J, Brodie B B & Papper E M — The transmission of meperidine across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 64:1368, 1952.
- Beazley M, Taylor G & Reynolds F — Placental transfer of bupivacaine after paracervical block. *Obstet Gynecol* 39:2, 1972.

- Belfrage P, Berlin A, Lindstedt M & Raabe N — Plasma levels of bupivacaine following pudendal block in labour. *Brit J Anaesth* 45:1067, 1973.
- Belfrage P, Raabe N, Thalme B & Berlin A — Lumbar epidural analgesia with bupivacaine in labor. Determination of drug concentration and pH in fetal scalp blood, and continuous fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 121:360, 1975.
- Bonica J J — Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia. F A Davis Company, Philadelphia, 1969.
- Clark R B, Cooper J O, Brown W E & Greifenstein F E — The effect of methoxy-fluorane on the foetus. *Brit J Anaesth* 42:286, 1970.
- Climie C R, McLean S, Starmer G A & Thomas J — Methaemoglobinemia in mother and fetus following continuous epidural analgesia with prilocaine. *Brit J Anaesth* 39:155, 1967.
- Crawford J S — Principles and Practice of Obstetric Anaesthesia, Second Edition, Blackwell Sci Publ, Oxford, 1965.
- Crawford S & Rudofsky S — Placental transmission and neonatal metabolism of promazine. *Brit J Anaesth* 37:303, 1965.
- Crawford J S & Rudofsky S — The placental transmission of pethidine. *Brit J Anaesth* 37:929, 1965.
- Dalta S, Houle G L & Fox G S — Concentration of lidocaine hydrochloride in newborn gastric fluid after elective caesarean section and vaginal delivery with epidural analgesia. *Can Anaesth Soc J* 22:79, 1975.
- Dawes G S — Changes in the circulation at birth. *Anesthesiology* 26:522, 1965.
- Devoghel J C — Enflurane (Ethrane) in obstetrics. *Acta Anaesthesiol. Belg* 25:283, 1974.
- Dudley A G, Conrad L L & Martin D M — Newborn methemoglobinemia following propitocaine intrapartum epidural block. *Obstet Gynecol.* 35:75, 1970.
- Epstein B S, Banerjee S G & Coakley Ch S — I. Passage of lidocaine and prilocaine across the placenta. *Anesth Analg (Clev)* 47:223, 1968.
- Finster M, Mark L C, Morishima H O, Moya F, Perel J M, James L S & Dayton P G — Plasma thiopental concentrations in the newborn following delivery under thiopental-nitrous oxide anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 95:621, 1966.
- Finster M, Morishima H O, Boyes R M & Covino B G — The placental transfer of lidocaine and its uptake by fetal tissues. *Anesthesiology* 36:159, 1972.
- Finster M, Morishima H O, Mark L C, Perel J M, Dayton P G & James L S — Tissue thiopental concentrations in the fetus and newborn. *Anesthesiology* 36:155, 1972.
- Finster M, Perel J M & Papper E M — Uptake of thiopental by fetal tissues and the placenta. *Fed Proc* 27:706, 1968.
- Fox G A & Houle G L — Transmission of lidocaine hydrochloride across the placenta during caesarean section. *Can Anaesth Soc J* 16:135, 1969.
- Fox G S, Houle G L, Desjardins P D & Mercier G — Intrauterine fetal lidocaine concentrations during continuous epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 110:896, 1971.
- Fry B W & Taves D R — Maternal and fetal fluorometabolite concentration after exposure to methoxyflurane. *Am J Obstet Gynecol.* 119:199, 1974.
- Gauteri R F & Ciuchta H P — Effect of certain drugs on perfused human placenta. *J Pharm Sci* 51:55, 1962.
- Geretto P — Ação teratogênica do fluotano no rato. *Rev Bras Anest* 23:17, 1973.
- Gisburg J — The placental effects of drugs used in labour. *Brit J Anaesth* 45:790, 1973.
- Hamilton W J & Boyd J D — Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat* 94:297, 1960.
- Hook R, Greenberg R A & Hehre F W — Continuous lumbar peridural anesthesia in obstetrics. VII: distribution of local anesthetic agents in maternal and fetal blood. *Anesth Analg (Clev)* 50:693, 1971.
- Houle G L, Fox G S & Torkington M G — Transmission of carbonated lidocaine across the placenta during caesarean section. *Can Anaesth Soc J* 18:505, 1971.



- Houle G L, Fox G S & Torkington I M G — A comparison between lignocaine hydrochloride and lignocaine carbon dioxide base for epidural anaesthesia during vaginal delivery. *Brit J Anaesth* 43:1145, 1971.
- Hyman M D & Schnider S M — Maternal and neonatal blood concentrations of bupivacaine associated with obstetrical conduction anesthesia. *Anesthesiology* 34:81, 1971.
- Idanpaan-Heikkila, J E, Touppila P I, Poulakka J O & Vorne M S — Placental transfer and fetal metabolism of diazepam in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 109:1011, 1971.
- Jenkins V R, Talbert W M & Dilts P V — Placental transfer of meperidine HCl. *Obstet Gynecol.* 39:254, 1972.
- Langrehr D — Propanidid in obstetric anaesthesia. *Acta Anaesth Belg* 25:5, 1974.
- Lurie A D & Weiss J B — Blood concentration of mepivacaine and lidocaine in mother and baby after epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 106:850, 1970.
- Marshall J R — Human antepartum placental passage of methohexital sodium. *Obstet Gynecol* 23:589, 1964.
- Martin Jr C J — Uterine blood flow and placental circulation. *Anesthesiology* 26:447, 1965.
- Marx G F — Placental transfer of drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* 22:294, 1961.
- Marx G F — *Parturition and Perinatology* F A Davis Co, Philadelphia, 1973.
- Marx G F, Joshi C W & Orkin L R — Placental transmission of nitrous oxide. *Anesthesiology* 32:429, 1970.
- Mather L E, Long G J & Thomas J — The binding of bupivacaine to maternal and foetal plasma proteins. *J Pharmacol* 23:359, 1971.
- Moore D C, Bridenbaugh L D, Bridenbaugh P O & Tucker G T — Caudal and epidural blocks with bupivacaine for childbirth: report of 657 parturients. *Obstet Gynecol.* 37:667, 1971.
- Morishima H O, Daniel S S, Finster M, Poppers P J & James S L — Transmission of mepivacaine hydrochloride (Carbocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 27:147, 1966.
- Moya F & Kvisselgaard N — Placental transmission of succinylcholine. *Anesthesiology* 22:1, 1961.
- Moya F & Margolies L — Hydrolysis of succinylcholine by placental homogenates. *Anesthesiology* 22: 11, 1961.
- Moya F & Smith B E — Uptake, distribution and placental transport of drugs and anesthetics. *Anesthesiology* 26:465, 1965.
- Moya F & Thorndike V — Passage of drugs across the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 84:1778, 1962.
- Neeld Jr J B — A clinical comparison of pancuronium and tubocurarine for cesarean section anesthesia. *Anesth Analg (Clev)* 53:7, 1974.
- Page E W — Physiology of the human placenta at term. *Clin Obstet Gynecol.* 3:279, 1960.
- Petrie R H, Paul W L, Miller F C, Arce J J, Paul R H, Nakamura R M & Hon E H — Placental transfer of lidocaine following paracervical block. *Am J Obstet Gynecol.* 120:791, 1974.
- Plantevin O M — *Analgesia & Anaesthesia in Obstetrics*, Butterworths, London, 1973.
- Poppers P J — Practical and theoretical considerations on the use of prilocaine in obstetrics. *Acta Anaesth. Scandinav Suppl* 25:385, 1966.
- Reis Jr A dos — Anestesia regional em obstetrícia. *Rev Bras Anest* 23:286, 1973.
- Reis Jr A dos, Pessoa de Souza A A L, Lee J M, Montoanelli J B, Souza J T & Passoni M A — Ketamina: avaliação clínica de sua utilização durante o período expulsivo do parto. *Rev Bras Anest* 23:456, 1973.
- Reynolds F — The influence of adrenaline on maternal and neonatal blood levels of local analgesic drugs. *Proceedings of the Symposium on Epidural Analgesia in Obstetrics*, H K Lewis & Co td, London, 1972.

- Reynolds F & Taylor G — Maternal and neonatal blood concentration of bupivacaine: a comparison with lignocaine during continuous extradural analgesia. *Anaesthesia* 25:14, 1970.
- Reynolds F & Taylor G — Plasma concentrations of bupivacaine during continuous epidural analgesia in labour: the effect of adrenaline. *Brit J Anaesth* 43:436, 1971.
- Shnider S M — Serum cholinesterase activity during pregnancy, labor and the puerperium. *Anesthesiology* 26:335, 1965.
- Shnider S M — *Obstetrical Anesthesia: Current Concepts and Practice*. The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1970.
- Shnider S M & Way E L — The kinetics of transfer of lidocaine (Xylocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 29:944, 1968.
- Shnider S M & Way E L — Plasma levels of lidocaine (Xylocaine) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia: clinical applications. *Anesthesiology* 29:951, 1968.
- Smith B E, Gaub M L & Moya F — Teratogenic effects of anesthetic agents: nitrous oxide. *Anesth Analg (Clev)* 44:726, 1965.
- Steffenson J L, Shnider S M & Lorimier A A — Transarterial diffusion of mepivacaine. *Anesthesiology* 32:459, 1970.
- Teramo K & Rajamaki A — Foetal and maternal plasma levels of mepivacaine and foetal acid base balance and heart rate after paracervical block during labor. *Brit J Anaesth* 43:300, 1971.
- Thomas J, Climie C R, Long G & Nighjoy L E — The influence of adrenaline on the maternal plasma levels and placental transfer of lignocaine following lumbar epidural administration. *Brit J Anaesth* 41:1029, 1969.
- Usubiaga J E, Iuppa M L, Moya F, Wikinski J A & Velazco R — Passage of procaine hydrochloride and para-aminobenzoic acid across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 100:918, 1968.