

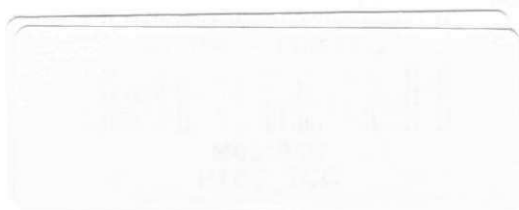
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DA INTERAÇÃO MATERNO-CONCEPTO E SUA
RELAÇÃO COM A UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS
(Revisão de Literatura)

ISLAINE DE SOUZA SALVADOR

PATOS – PB
2007





UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS – PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

MONOGRAFIA

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DA INTERAÇÃO MATERNO-CONCEPTO E SUA
RELAÇÃO COM A UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS
(Revisão de Literatura)

ISLAINE DE SOUZA SALVADOR
Graduanda

Profª. Drª. Norma Lúcia de Souza Araújo
Orientadora

PATOS – PB
2007

15
P100.14



Biblioteca Setorial do CDSA. Maio de 2022.

Sumé - PB

FICHA CATALOGADA NA BIBLIOTECA SETORIAL DO
CAMPUS DE PATOS - UFCG

S182a
2007

Salvador, Islaine de Souza.

Aspectos fisiológicos da interação materno – conceito e sua relação com a utilização de fármacos – Revisão de Literatura. / Islaine de Souza Salvador – Patos: CSTR/UFCG, 2007.

38 p.: il.

Inclui bibliografia.

Orientadora: Norma Lúcia de Souza Araújo.

Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) – Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande.

1 – Reprodução Animal – Monografia. I - Título

CDU: 636.082.4

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAUDE E TECNOLOGIA RURAL
CAMPUS DE PATOS-PB
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

ISLAINE DE SOUZA SALVADOR

Graduanda

Monografia submetida ao Curso de Medicina Veterinária como requisito parcial
para obtenção do grau de Médico Veterinário.

APROVADO EM/...../.....

MÉDIA: _____

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Norma Lúcia de Souza Araújo

ORIENTADOR



Prof. Dr. Carlos Henrique Peña Alfaro

EXAMINADOR



Profa. Dra. Sara Vilar Dantas Simões

EXAMINADORA

9,5 (nove e meio)

Nota

9,5 (nove e meio)

Nota

9,5 (nove e meio)

Nota

“Dedico não só este trabalho, mas toda a minha vida, aos meus pais, por todo amor, apoio que sempre me deram, e principalmente por nunca ter medido esforços para que eu pudesse alcançar os meus sonhos. Dedico também a dois anjos, Aline Salvador e Armando Simões (in memorian).”

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora, que por diversas vezes, nas horas em que pensei em desistir, me deram força e coragem pra chegar até aqui.

À minha mãe e meu pai, por sempre lutarem por mim, e por meus irmãos. E pela confiança e todo amor, que depositaram em mim todos esses anos em que estive longe, me ajudando dessa forma a realizar um dos meus sonhos.

Aos meus irmãos, Anarita e Armando Neto que sempre estiveram ao meu lado me apoiando em todas as minhas decisões.

Aos meus avós, tios, tias, padrinhos e primos pelo amor e apoio dedicado.

Aos meus amigos irmãos: Manuel Cláudio, Maria, Marta, Fabiana, Mellina, Silvano, Vasconcelo, João Marcos, Ricardo, Salomão, Cêça, Clarice, Sthefani, Aléssio, Diego Gorro, Wladimir, Macaiba, Eduardo, Patrícia, Jamilton, Isaias, Amanda, Daniele, Juciana, Cheila, Andreza, Kênia, Marielle, Orlando, Júnior, Tolentino, Hudson e Rafael, que em vários momentos foram uma verdadeira família.

A Kézia, mais que companheira de quarto, uma amiga e irmã.

Obrigada aos meus amigos, por todos os momentos que passamos juntos, vocês moram no meu coração. Nunca vou esquecer de vocês.

À minha orientadora Prof. Dra. Norma Lúcia, pela amizade, dedicação e paciência que demonstrou por mim .

Aos professores da UFCG, Campus de Patos, pelos conhecimentos que me passaram e, acima de tudo, pela amizade.

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Unidade materno-fetal-placentária	13
2.1 Placenta e Anexos Fetais	13
2.1.1 Classificação da placenta por espécies	17
2.1.2 Funções da placenta	18
2.2 Fluxo sanguíneo e transporte placentário	19
2.3 Maturação Placentária	21
3. Propriedades físico-química das drogas.....	23
3.1 Solubilidade em lipídios e grau de ionização	23
3.2 Ligação Protéica	23
3.3 Peso Molecular	24
3.4 pH do sangue do cordão umbilical	25
3.5 Efeitos da drogas	25
3.6 Outras considerações sobre ligação protéica	28
3.7 Glicoproteína-P	28
3.8 Derivados do Ácido Barbitúrico	29
3.8.1 Tiobarbitúricos	29
3.8.2 Outros Barbirúricos	29
3.9 Morfina	30
3.10 Lidocaína	31
3.11 Meperidina	32
4. Considerações Finais	33
5. Referências Bibliográficas:	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 01- Classificação da placenta por espécies	17
Tabela 02- Aumento da massa uterina com feto durante a prenhez em bovinos	23
Tabela 03- Duração da formação da mórula e do blastócito, tempo de transporte do embrião e momento da implantação (em dias) em diferentes espécies animais	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 01- Diagrama esquemático da placenta, observar a relação entre a circulação fetal, a vilosidade corial, o espaço interviloso e as arterias endometriais	14
Figura 02- Membranas extra-embrionárias (ectoderma, mesoderma e endoderma)	14
Figura 03- Representação esquemática da circulação fetal. O ducto venoso, a crista dividens, o forame oval e o ducto arterioso desviam o sangue oxigenado, evitando a passagem pelo fígado, ventrículo direito e pulmões afuncionais, respectivamente	20
Figura 04- Acesso das drogas ao embrião através de diversos mecanismos de transferência placentária	21
Figura 05- Desenho esquemático da estrutura da placenta	22

SALVADOR, ISLAINE DE SOUZA. Aspectos fisiológicos da interação materno-concepto e sua relação com a utilização de fármacos. 2007. p. 39. (Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária) – UFCG, Patos, 2007.

RESUMO

A maioria dos fármacos administrados durante a prenhez tem capacidade de atravessar a placenta e expor o embrião e o feto em desenvolvimento a seus efeitos farmacológicos e teratogênicos. A placenta é derivada tanto dos tecidos fetais quanto dos maternos e é perfundida tanto por sangue fetal quanto por sangue materno. Os vasos sanguíneos do feto e da mãe são separados por diversas camadas de tecidos, que compõem coletivamente a barreira placentária. A transferência de drogas através da placenta pode ser considerada como um caso bastante típico de transporte através de qualquer membrana biológica. Os fatores críticos que afetam a transferência placentária das drogas e seus efeitos sobre o feto incluem: as propriedades físico-químicas da droga, a velocidade com que o fármaco atravessa a placenta e a concentração que alcança o feto, a duração de exposição ao fármaco, às características de distribuição da droga em diferentes tecidos do feto, o estágio de desenvolvimento placentário e fetal por ocasião da exposição ao fármaco e os efeitos de fármacos utilizados.

Palavras-chaves: Prenhez. Fármacos. Barreira placentária.

SALVADOR, ISLAINE DE SOUZA. Drugs that cross the barrier placental. 2007. p. 39. (Work of course conclusion in Veterinary Medicine) - UFCG, Patos, 2007.

ABSTRACT

Most of the drugs administered during the pregnancy ones has capacity to cross the placenta and to expose the conceptus in development to their pharmacological effects and cancerous. The placental is derived as much of the fetal tissues as of the maternal ones and it is so much perfusion for fetal blood, as for maternal blood. The blood vessels of the fetus and of the mother they are separate for several layers of tissues, that they compose collectively the placental barrier. The transfer of drugs through the placental can be considered as a quite typical case of transport through any biological membrane. the critical factors that affect the transfer placental of the drugs and their effects on the fetus include: the physiochemical properties of the drug, the speed with that the drug crosses the placental and the concentration that it reaches the fetus, the exhibition duration to the drugs, the characteristics of distribution of the drug in different tissues of the fetus, the stages of placental development and fetal per occasion of the exhibition to the drugs and the effects of drugs used.

key words – Pregnant. Drugs. Barrier placental.

1. INTRODUÇÃO

Em nenhuma outra fase fisiológica os riscos terapêuticos são tão grandes quanto durante a prenhez. Enquanto nos adultos os efeitos colaterais são, na maioria, reversíveis, o mesmo não ocorre na fase embrionária. O embrião caracteriza-se, sobretudo pelas contínuas mudanças celulares, no que diz respeito a divisão, migração e diferenciação. Devido a estes aspectos, alguns efeitos danosos podem determinar malformações congênitas, defeitos morfológicos irreversíveis ou até outros efeitos bioquímicos ou comportamentais, que só possam se expressar numa fase mais avançada da vida. (SILVA, 1994).

Para o desenvolvimento, o embrião utiliza os nutrientes e as substâncias que chegam até ele através da placenta, que funciona como um filtro e que também secreta hormônios fundamentais para a manutenção da gravidez. (SILVA, 1994).

A transferência de drogas através da placenta pode ser considerada como um caso bastante típico de transporte através de qualquer membrana biológica (CRAING, 1994).

Devido á carência de informações sobre o assunto, objetivou-se com este estudo revisar e esclarecer aspectos gerais ligados aos fármacos que atravessam a barreira placentária.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características da unidade materno-fetal-placentária

2.1.1 Placenta e Anexos Fetais

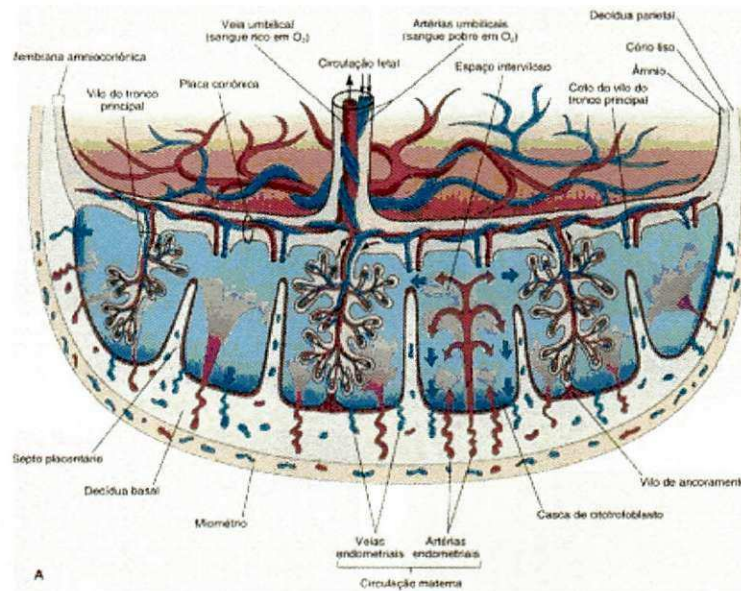
A placenta é um órgão, no qual a circulação materna e fetal faz as trocas, permanecendo independentes uma da outra, separadas por membranas que agem como um filtro formado por camadas celulares distintas (STAINKI, 2003).

A placenta pode ser verdadeira ou semi-verdadeira. A placenta verdadeira ocorre nos animais carnívoros que possuem decíduas (aderências entre a mucosa uterina e os envoltórios fetais), enquanto que a placenta semi-verdadeira ocorre nos suínos, eqüinos e ruminantes, os quais são aciduados e, não havendo uma conexão íntima das mucosas, a placenta é descolada sem acarretar lesões na mucosa uterina (STAINKI, 2003).

Mies Filho (1977) afirma que nos animais deciduados, a placentação se faz simultaneamente à nidação, pois muito cedo o embrião agride o útero e nele se aprofunda, enquanto que nos animais indeciduados ou aciduados, a fixação se faz depois de formada a placenta fetal, permanecendo o embrião livre na cavidade uterina, até que isto se realize. Devido a esse fato deve-se evitar qualquer manejo inadequado (toque retal) que possa acarretar o descolamento placentário, levando à morte embrionária com reabsorção ou expulsão do útero (STAINKI, 2003).

O desenvolvimento de membranas extra-embrionárias é conhecido como placentação e o grupo de membranas fetais é denominado de placenta fetal, que consiste de córion, alantóide e âmnion (Figura 01) (REECE, 1996).

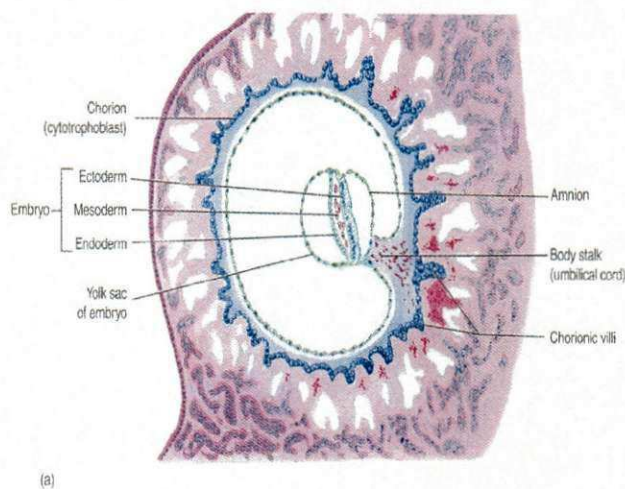
O sinciotrofoblasto, durante a implantação do blastocisto, expande-se formando estruturas digitiformes, primórdios das vilosidades placentárias, e em seguida lacuniza-se. Durante este processo, o citotrofoblasto (Figura 01) e o mesoderma extra-embrionário primitivo se projetam em direção ao sinciotrofoblasto, onde se formam gradativamente diversas vilosidades que contém as três estruturas, ectoderma, mesoderma e endoderma (Figura 02), ao mesmo tempo em que as lacunas sinciciais sofrem invasão de sangue materno, estabelecendo assim uma circulação útero-placentária (ALMEIDA, 1999).



Fonte: CALLEN, 2000.

Figura 01: Diagrama esquemático da placenta, no qual pode-se observar a relação entre a circulação fetal, a vilosidade corial, o espaço intervilloso e a artéria endometrial.

A separação dos dois sangues (fetal e materno) (Figura 01), ocorre devido ao desenvolvimento de algumas vilosidades e no final desta, uma barreira se estabelece permitindo um intercâmbio inicial entre a mãe e o embrião (ALMEIDA, 1999), e este intercâmbio entre as duas circulações é feito por osmose, onde os nutrientes do sangue materno passam para o sangue fetal (STAINKI, 2003).



Fonte: CALLEN, 2000.

Figura 02: Membranas extra-embriônicas. Observar as três estruturas (ectoderma, mesoderma e endoderma).

O mesoderma extra-embriônico ocorre a partir do trofoblasto e migra entre o trofoectoderma e o endoderma e ainda se divide e combina com o trofoectoderma para formar o saco vitelino, o qual regride durante a segunda ou terceira semana de gestação à medida que o alantóide se expande para se fundir com o córion. Essa lâmina mesodérmica ainda contribui para a formação do âmnio e do alantóide, o qual é formado a partir de um brotamento do intestino caudal do embrião (HAFEZ, 2004).

O córion frondoso é uma estrutura que se forma na região voltada para o pólo embriônico e se dá devido ao desenvolvimento tão intenso das vilosidades no endométrio uterino (ALMEIDA, 1999).

O córion (Figura 01) está intimamente associado ao endométrio, sendo, portanto o anexo mais externo (REECE, 1996), e o mesmo é constituído pelo trofoblasto e pela camada mais externa do alantóide, sendo essa camada dupla chamada de alantocóron (PALHANO, 2003). Durante a fase inicial de seu desenvolvimento é vascular e faz troca com o endométrio em toda a extensão de sua superfície, mas com a evolução da gestação essa troca se limitará aos placentomas (ruminantes), estabelecendo uma comunicação vascular entre a mãe e o feto em áreas específicas (PALHANO, 2003).

O alantóide é formado por uma camada externa e outra interna. A camada externa se funde com o córion, formando o alantocóron e como já foi dito é vascular em toda sua extensão, já a camada interna é avascular e se funde ao âmnio formando a membrana alantoamniótica (PALHANO, 2003). O espaço que se forma entre as duas camadas do alantóide é chamado de saco alantóide, o qual é contínuo à extremidade cranial da bexiga urinária através do úraco que passa através do cordão umbilical (REECE, 1996). Reece (1996) ainda afirma que o líquido alantóide se origina da urina fetal e da atividade secretória da membrana alantóide, e que o mesmo leva a membrana corioalantóide a uma íntima aposição contra o endométrio durante a fixação, como também estoca os produtos secretórios fetais. São distribuídos entre as camadas mais externas do alantóide e do córion os ramos das artérias e veias umbilicais (REECE, 1996).

O âmnio (Figura 02) funde-se com a face interna do alantóide envolvendo assim completamente o feto. Forma uma cavidade, a qual é chamada de cavidade amniótica e a mesma é preenchida pelo líquido amniótico (PALHANO,

2003), o qual é derivado da urina, de secreções do trato respiratório e cavidade oral, e da circulação materna. Algumas funções desse líquido é o de proteger o feto de choques externos, prevenir a adesão da pele fetal à membrana amniótica e auxiliar na dilatação da cérvix e lubrificar o canal do parto no momento deste (REECE, 1996). A união do alantoâmnio com o alantocórion e com os vasos umbilicais forma o cordão umbilical, sendo ele o responsável por manter a comunicação do feto com os seus envoltórios (PALHANO, 2003).

A vesícula vitelínica origina a primeira circulação fetal (circulação onfalomesentérica) que é formada por duas artérias e duas veias, porém é um anexo transitório, exercendo sua função até a sexta semana de vida embrionária, aproximadamente, quando então, o fígado embrionário começa a exercer a mesma função. Ao involuir, deixa um vestígio na porção final do ílio, recebendo o nome de divertículo de Meckel (PALHANO, 2003).

A decídua é a camada funcional do endométrio gravídico, ou seja, do endométrio onde está sendo desenvolvido o feto. No parto ela se separa do resto do útero. As células da decídua são produzidas graças ao aumento de progesterona. Com a gravidez ocorre modificações nas células e vasos do endométrio. Essas alterações são conhecidas como reação decidual. As células da decídua possuem como reserva glicogênio e lípidos que nutrirão o feto. Elas também impedem uma invasão descontrolada do sinciciotrofoblasto no útero materno. A decídua basal (Figura 01) é derivada do endométrio (TABSH, 1982), sendo a sua camada mais profunda (FRANCISCO, 2006), está implantada à frente do embrião, e dará origem ao componente materno da placenta (BERKOW, 2004), situada entre o saco coriônico e o miométrio (HIB, 2003). A decídua possui três regiões conforme o local de implantação do blastocisto: decídua capsular que é a parte do endométrio oposta ao pólo de implantação e o resto do endométrio que recobre o embrião é chamada de decídua parietal. Como essas regiões podem ser vistas em uma ultra-sonografia, representam um sinal precoce de gravidez (BERKOW, 2004).

2.1.1.1 Classificação da placenta por espécie

O desenvolvimento da placenta difere nas diversas espécies de animais domésticos, podendo processar-se a seguinte divisão com base na intensidade da penetração dos vilos coriônicos e na dissolução da mucosa uterina da mãe (KOLB, 1984):

Tabela 01: Classificação da placenta por espécies.

Espécie	Padrão das vilosidades coriônicas	Barreira materno fetal	Perda de tecido materno no parto
Porca	Difusa incompleta	Epitélio-corial	Nenhuma (não deciduada)
Égua	Difusa completa	Epitélio-corial	Nenhuma (não deciduada)
Ruminantes	Zonária - cotiledonar	Sinepitélio-corial	Nenhuma(semi deciduada)
Cadela/gata	Zonária – circular	Endotélio-corial	Moderada (deciduada)
Primatas	Zonária - Discoidal	Hemocorial	extensa (deciduada)

Fonte: LEISER, 1997.

A placenta difusa ocorre em suínos e eqüinos, e nela a justaposição do córion fetal com a mucosa uterina ocorre em diversos pontos do útero, contendo poucas vilosidades. A placenta multicotiledonária ocorre nos ruminantes possuindo vários placentomas, que são a união do cotilédone fetal com a carúncula materna. Os placentomas são responsáveis pelas trocas de nutriente entre mãe e filho, e a sua quantidade varia, sendo de 70-120 na vaca e de 90-100 na ovelha. A placenta zonária, por sua vez ocorre nos carnívoros, apresentando uma forma circular na superfície interna do útero (STAINKI, 2003).

De acordo com as barreiras materno-fetal ou do ponto de vista histológico a placenta tem as seguintes classificações: epitélio-corial, é quando a superfície do córion está em contato com a superfície epitelial do útero. Do sangue materno ao sangue fetal há seis obstáculos, o endotélio, o tecido conjuntivo e epitélio maternos, epitélio, tecido conjuntivo e endotélio fetais. Esse tipo de placenta é encontrado em porca, égua e jumenta; a placenta sinepitélio-corial, é quando o córion mantém relações geralmente com o tecido conjuntivo subepitelial, pois o

mesmo agride o útero, mas isso não se verifica em toda a superfície do útero e sim em partes isentas de glândulas (carúnculas uterinas). Esse tipo é encontrado nos ruminantes; a placenta endotélio-corial, é quando o endotélio dos vasos maternos é atingido devido à intensa atividade do epitélio do córion, mantendo assim uma relação de contigüidade. Esse tipo de placenta é encontrado na gata e na cadela; já na placenta hemocorial, as vilosidades coriais chegam a penetrar os vasos maternos. Esse tipo de placenta ocorre nos roedores e primatas (MIES FILHO, 1977).

2.1.1.2 Funções da Placenta

As funções realizadas pela placenta substituem o trato gastrintestinal, os pulmões, os rins, o fígado e as glândulas endócrinas do feto, além disso, ela assegura o desenvolvimento do feto isoladamente, pois a mesma separa o organismo materno do fetal (HAFEZ, 2004).

Hafez (2004) afirma também que o sangue da mãe e do feto nunca entra em contato, entretanto, as duas circulações ficam muito próximas na união do córion com o endométrio, permitindo assim a passagem de nutrientes e de oxigênio do sangue materno para o fetal e de resíduos na direção oposta.

A troca de gases feita pela placenta é muito semelhante com a realizada pelos pulmões, porém a diferença principal é que na placenta o sistema de troca é de líquido para líquido, enquanto nos pulmões o sistema é de gás para líquido. O sangue não-oxigenado do feto é levado pelas artérias umbilicais para a placenta, enquanto o sangue oxigenado é levado pelas veias umbilicais em direção oposta. A passagem do oxigênio materno ao feto se verifica através de uma oxidase produzida pelo epitélio das vilosidades coriais, a qual libera o oxigênio do sangue arterial materno, fazendo-o alcançar uma grande tensão (HAFEZ, 2004).

O transporte placentário de nutrientes se baseia no fluxo da mãe para o feto ou na direção oposta. As vitaminas que atravessam rapidamente a barreira placentária são as hidrossolúveis (B e C), já as vitaminas lipossolúveis (A, D e E) e os polipeptídios atravessam lentamente a barreira placentária (HAFEZ, 2004).

A produção de progesterona (P_4) é uma das mais importantes funções placentárias (CUNNINGHAM, 1999). Esta função é estabelecida precocemente na

gestação de primatas, pois é provável que a placenta possa manter a gestação dentro de 2 a 3 semanas após a implantação. Já nos animais domésticos isso ocorre mais tarde, na ovelha com 50 dias em 150 dias de gestação; na égua com 70 dias em 340 dias de gestação; na gata com 45 dias em 65 dias de gestação e em espécies como a vaca, cabra e porca a placenta nunca produz progesterona suficiente para manter a gestação (CUNNINGHAM, 1999). Nestas espécies, os corpos lúteos são essenciais durante toda a gestação (SWENSON, 1996).

2.1.2 Fluxo sanguíneo e transporte placentário

A circulação placentária tem seu início com as artérias umbilicais, que tem suas origens nas artérias hipogástricas e que na placenta, se distribuem numa grande região capilar (KOLB, 1984).

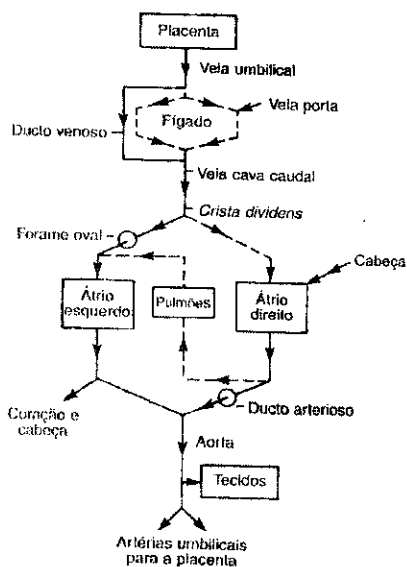
Por sua vez, a circulação fetal possui vários desvios que direcionam o sangue oxigenado para os tecidos (HAFEZ, 2004), distribuídos da seguinte forma:

a- O ducto venoso, que desvia a maior parte do sangue da veia umbilical para a veia cava caudal, evitando sua passagem pelo fígado e seu metabolismo. No porco e no cavalo o ducto venoso não se desenvolve e o sangue da veia umbilical passa para os sinusóides hepáticos.

b- A crista dividens, que é uma projeção de bordos do forame oval e separa a circulação da veia cava caudal em duas correntes antes de alcançar o átrio.

c- O forame oval guia o fluxo sanguíneo do ducto venoso para o átrio esquerdo, levando o sangue oxigenado para a cabeça e desenvolvendo o ventrículo esquerdo no período pré-natal.

d- O ducto arterioso desvia a maior parte do fluxo sanguíneo arterial pulmonar, evitando sua passagem pelos pulmões ainda não-funcionantes. As duas artérias umbilicais originais da aorta caudal descendente levam o sangue para a placenta (HAFEZ, 2004).



Fonte: Hafez, 2004

Figura 03: Representação esquemática da circulação fetal. O ducto venoso, a crista dividens, o forame oval e o ducto arterioso desviam o sangue oxigenado, evitando a passagem pelo fígado, ventrículo direito e pulmões afuncionais, respectivamente.

Alterações no fluxo sanguíneo placentário podem ser causadas por contrações uterinas induzidas pelo trabalho de parto espontâneo, pela remoção do fluido amniótico ou drogas oxitócicas (ALMEIDA, 2005).

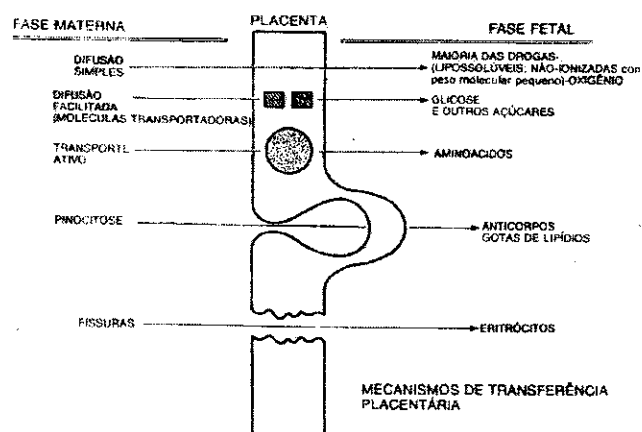
Por difusão simples as moléculas ultrapassam a membrana fosfolipídica (CUNHA, 2006) ou por participação ativa da membrana (BENET, 1996). O gradiente é descendente, sem gasto de energia, até o equilíbrio de concentrações, gases, moléculas hidrofóbicas, benzeno, uréia, etanol, pequenas moléculas sem carga elétrica são assim transportados (CUNHA, 2006).

Para difusão facilitada as moléculas necessitam de auxílio de proteínas de transporte para ultrapassar a camada fosfolipídica. Proteínas de transporte, canais protéicos ou iônicos são regulados por estímulos e transportam açúcares, nucleosídeos e íons (CUNHA, 2006).

O transporte ativo é realizado por proteínas transportadoras dependentes de energia (ATP), contra o gradiente de concentração (ascendente): são as chamadas bombas iônicas (PACIFICI, 1995).

Outras formas de transporte são as bombas classe P que transportam íons, as classes V e F que transportam prótons e a grande família ABC que transporta aminoácidos e moléculas complexas (AUDUS, 1999).

Por fim temos a endocitose, em que ocorre invaginação da membrana da superfície celular, formando vesículas que transportam o conteúdo por meio do sincitiotrofoblasto. A captação elétrica de macromoléculas ocorre através da ligação com receptores específicos de membrana. Este mecanismo é responsável pelo transporte de IgG materno para o feto (AUDUS, 1999).



Fonte: Silva, 1994.

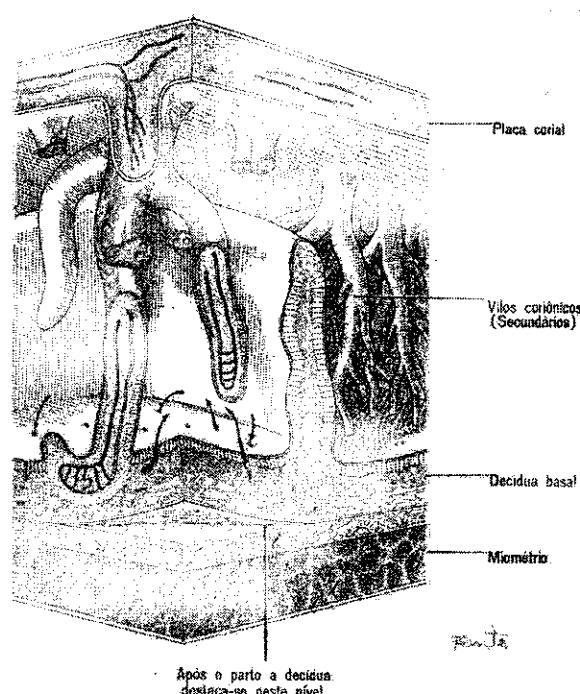
Figura 04: Acesso das drogas ao embrião através de diversos mecanismos de transferência placentária.

A maioria das drogas atravessa a placenta por difusão simples. Todavia, deve-se ter em conta que uma droga que não atravessa a placenta, pode atuar de forma indireta, modificando a pressão arterial, o equilíbrio eletrolítico, a contratilidade uterina (CERMIGNANI, 1986).

2.1.3 Maturação Placentária

À medida que se desenvolve o conceito, a placenta vai progressivamente adaptando-se às novas solicitações funcionais e circulatórias até atingir o estágio referido como de plena maturidade, coincidente com o tempo da parturição (SILVA, 1994).

O grau de difusão de uma droga é paralelo às mudanças na função placentária que ocorrem durante o tempo de vida desse órgão. A espessura do epitélio trofoblástico diminui no último trimestre em humanos, assim como a largura na camada de tecido interposta entre os capilares fetais e fluxo sanguíneo materno, diminuindo de 25μ no início da gestação para 2μ ao nascimento (MELLO, 1989).



Fonte: JUNQUEIRA, 1974.

Figura 05: Desenho esquemático da estrutura da placenta. As setas indicam o fluxo sanguíneo das artérias da decídua basal para as lacunas e desta para as veias.

O crescimento dos fetos leva, lentamente, ao aumento de tamanho do útero, cujas fibras musculares aumentam em comprimento e espessura. No estado não-prenhe, as fibras musculares lisas do miométrio em bovinos apresentam um comprimento de cerca de $50-150\mu\text{m}$, tendo em média $3\mu\text{m}$ espessura. No quinto mês da prenhez elas alcançam um comprimento de 700 a $800\mu\text{m}$ e de diâmetro de $5 - 6\mu\text{m}$ (KOLB, 1984).

Tabela 02: Aumento da massa uterina com feto durante a prenhez em bovinos.

Mês da prenhez	Aumento de massa em Kg
1	1
2	2
3	3
4	4,5
5	16
6	27
7	33
8	50
9	75

Fonte: KOLB, 1984.

3. Propriedades físico-química das drogas

3.1 Solubilidade em lipídios e grau de ionização

As drogas lipofílicas tendem a sofrer rápida difusão através da placenta, penetrando na circulação fetal (KATZUNG, 2001). Por sua vez, as drogas altamente ionizadas atravessam lentamente a placenta e alcançam o feto com concentração muito baixa (KATZUNG, 2001), portanto substâncias polares atravessam facilmente a barreira placentária e as substâncias apolares, não (SPINOSA, 1996).

3.2 Ligação Protéica

O grau de ligação de uma droga às proteínas plasmáticas também pode afetar a velocidade de transferência e quantidade do fármaco transferido. Entretanto, se o composto for muito lipossolúvel, este não será potencializado pela ligação às proteínas. A transferência desses fármacos mais lipossolúveis e sua

velocidade global de equilíbrio dependem mais do fluxo sanguíneo placentário. Esse aspecto decorre da rápida difusão dos fármacos muito lipossolúveis através das membranas placentárias, de modo que suas taxas globais de equilíbrio não dependem do fato de as concentrações do fármaco livre se tornarem iguais em ambos os lados. Se determinado fármaco for pouco lipossolúvel, porém ionizado, sua transferência será lenta e provavelmente será impedida pela sua ligação às proteínas maternas. A ligação diferencial às proteínas também é importante, visto que alguns fármacos exibem maior ligação às proteínas no plasma materno do que no plasma fetal, devido à menor afinidade de ligação das proteínas fetais (KATZUNG, 2001).

A drogas livres atravessam a placenta para atingir o equilíbrio entre a circulação materna e fetal. Os agentes que atravessam as membranas mais lentamente são dependentes de ligação protéica (SILVA, 1994).

A ligação de uma droga às proteínas plasmáticas restringe sua distribuição, que é limitada pela quantidade de receptores o que pode influenciar a distribuição da droga no organismo. A ligação à proteína é uma interação reversível, implicando que o complexo droga-proteína funcione como reservatório circulante da droga potencialmente ativa (ADAMS, 2003).

Entre os fatores que podem afetar o equilíbrio entre a droga livre, e a ligada estão, a concentração protéica, a afinidade da droga pelos locais de ligação e a presença de outras drogas (ADAMS, 2003).

3.3 Peso Molecular

Os fármacos com pesos moleculares de 250-500 têm a capacidade de atravessar facilmente a placenta, dependendo de sua lipossolubilidade e do grau de ionização: os que possuem pesos moleculares de 500-1.000 atravessam a placenta com mais dificuldade; e por fim, os que apresentam peso molecular superior a 1.000 atravessam muito pouco a placenta (KATZUNG, 2001).

3.4 pH do sangue do cordão umbilical

O pH relativo das circulações materno e fetal modifica a transferência placentária de drogas. O pH do sangue do vaso umbilical é normalmente 0,10 a 0,15 unidades de pH abaixo do sangue sistêmico materno. Ficando o sangue fetal com o pH em torno de 7,3 e o sangue materno com pH em torno de 7,44 e, conseqüentemente, a concentração das drogas básicas ionizadas será maior no sangue materno do que no sangue fetal (CRAIG, 1994).

3.5 Efeitos da drogas

- Considerações Históricas

No início dos anos sessenta, a talidomida, um tranqüilizante que produziu centenas de crianças defeituosas, causou um aumento da preocupação dos toxicologistas, farmacologistas e obstetras quanto à necessidade de pesquisar a ação teratogênica das drogas, antes de permitir seu uso em pacientes grávidas (SILVA, 1994).

Até aquela época, os testes de toxicidade exigidos para liberação de um medicamento, compreendiam apenas estudos em uma única geração e em apenas uma espécie animal, em geral um roedor. Até então, a maioria dos medicamentos eram testado em ratos ou até camundongos. Foi este fato que colaborou para a tragédia da talidomida, pois embora os testes de toxicidade perinatal tenham sido executados com este medicamento o animal-teste empregado foi o rato, o qual não é sensível aos efeitos teratogênicos da talidomida, enquanto os camundongos o são. A partir destes acontecimentos, os órgãos responsáveis pela liberação de medicamentos passaram exigir testes perinatais bem mais complexos, com estudos multigeracionais e, no mínimo, empregando três espécies animais, sendo pelo menos uma não roedora (SPINOZA, 1996). A FDA (Food and Drugs Administration) recomenda testes em mamíferos, realizados em roedores (ratos, camundongos e coelhos) e não roedores (cães e primatas) não obstante as diferenças de estrutura e tamanho

relativo da placenta, o porco também serve aos mesmos estudos, por sua alta fertilidade e suscetibilidade às drogas (SILVA, 1994).

De acordo com o tempo de decorrência das malformações, designam-se os efeitos como ocorridos no:

- a) Período pré-concepcional (gametopatias), quando a droga atua sobre os gametas ensejando o aparecimento de conceito com defeitos;
- b) Tempo ovular (ovopatias), sucedendo desde a formação do blastocisto e seu período de pré-implantação, até a formação dos sômitos.
- c) Tempo embrionário (embriopatias);
- d) Tempo fetal (fetopatias) (SILVA, 1994).

Tabela 03: Duração da formação da mórula e do blastócito, tempo de transporte do embrião e momento da implantação (em dias) em diferentes espécies animais.

	Formação de Morúla	Formação do Blastócito	Entrada no Útero	Época da Implantação
Coelho	2 – 3	3 – 4	3 – 4	7 – 8
Gato	-	5 – 6	4 – 8	13 – 14
Porco	3 – 4	5 – 6	2 – 3	10 – 12
Ovelha	4 – 5	6 – 7	2 – 4	14 – 18
Bovino	6 – 7	8 – 9	3 – 4	20 – 35

Fonte: KOLB, 1984.

Segundo, (BEELEY e MILLER, 1981), o tipo de reação produzida pelo feto depende do estágio de desenvolvimento do mesmo no qual a droga atua, podendo ocorrer nas seguintes etapas:

- a) Pré-implantação: aproximadamente 12 dias desde a concepção ou fertilização até a nidação do ovo (SILVA, 1994). O transporte do embrião através da trompa leva aproximadamente 2 – 4 dias na maioria

das espécies mamíferas, e ocorre com auxílio de fracos movimentos peristálticos da trompa, apoiados, apoiados por movimentos ondulares dos cílios das células epiteliais (KOLB, 1984).

A fase da nidação ocorre contando a partir da época da ovulação em diferentes intervalos de tempo: no cavalo aproximadamente a partir do 35^o – 40^o dia; nos ruminantes, aproximadamente a partir do 25^o – 30^o dia; no porco, a partir do 10^o dia; no cão, do 10^o – 12^o dia e no gato a partir do 12^o dia (KOLB, 1984).

- b) Organogênese, no intervalo de 13 a 56 dias (nestes dois tempos ou períodos se intensifica a ação teratogênica das drogas);
- c) Tempo fetal, onde o fator principal é o desenvolvimento do concepto (SILVA, 1994).

O momento ou tempo de uso das drogas é de grande importância na determinação das alterações na formação e desenvolvimento do feto. Sem dúvida, as anormalidades anatômicas mais pronunciadas ocorrem na fase da organogênese. Certas drogas impedem ou alteram o curso da diferenciação embrionário. O uso crônico de determinada droga, atuando nos vários momentos da organogênese, pode provocar malformações múltiplas (SILVA, 1994).

As malformações anatômicas, portanto, têm seu risco de aparecimento aumentado, quando determinadas drogas são administradas na fase de organogênese (SILVA, 1994).

Em humanos, o uso crônico de opióides pela mãe pode provocar dependência no feto e no neo-nato. Essa dependência pode manifesta-se após o parto na forma de síndrome de abstinência neonatal. O uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina durante a gravidez provoca toxicidade fetal, cujo mecanismo ainda não está bem esclarecido. Esses fármacos podem resultar em lesão renal significativa e irreversível no feto, de modo que seu uso é contraindicado para mulheres grávidas. Os efeitos adversos também podem ser tardios, como no caso de fetos do sexo feminino expostos ao dietilestibestrol (DES), que pode estar associado a um risco aumentando de adenocarcinoma da vagina após a puberdade (KATZUNG, 2001).

Os mecanismos pelos quais diferentes fármacos produzem efeitos teratogênicos ainda não estão bem elucidados e provavelmente são multifatoriais.

Por exemplo, os fármacos podem exercer um efeito direto sobre os tecidos maternos, com efeitos secundários ou indiretos nos tecidos do feto. Os fármacos também podem interferir na passagem de oxigênio ou de nutrientes através da placenta, exercendo assim, efeitos sobre os tecidos do feto com metabolismo mais rápido. Os fármacos podem exercer importantes ações diretas sobre o processo de diferenciação nos tecidos em desenvolvimento (KATZUNG, 2001).

3.6 Outras considerações sobre ligação protéica

A placenta expressa transportadores em sua membrana (YOUNG, 2003), especialmente as proteínas transportadoras da família ABC (ATP-binding protein), como as glicoproteínas (PGP), as MRP1-3 (multidrug resistance-associated proteins) e a BCRP (breast câncer resistance protein), são fortemente expressas no tecido placentário (UNADKAT, 2004).

Acredita-se que esses transportadores possam limitar consideravelmente a transferência placentária de drogas, pois fazem o transporte de algumas substâncias, que atravessam 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 (CAVALLI, 2006).

3.7 Glicoproteína-P

A placenta expressa múltiplos processadores de drogas incluindo a proteína-P esses transportadores contribuem para proteção do feto após exposição da mãe a xenobióticos ou a drogas utilizadas em terapias durante a gestação (FROMM, 2004).

A Glicoproteína-P é uma proteína de 170Kda, que funciona como uma bomba de fluxo trans-membrana ATP-dependente. A referida proteína é responsável pela alta tolerância dos mamíferos aos vários tipos de drogas. A Glicoproteína-P, juntamente com a proteína 1 associada à resistência (MRP1) auxilia na manutenção de baixas concentrações intratesticulares de muitos

compostos citotóxicos, apesar dos mesmos possuírem moléculas pequenas e lipofílicas. A Glicoproteína-P é expressa no epitélio capilar do testículo, da barreira placentária e da barreira hemato-encefálica (FROMM, 2004).

3.8 Derivados do Ácido Barbitúrico

3.8.1 Tiobarbitúricos

São substâncias altamente lipossolúveis com o início de sua ação mais rápida e com a duração do seu tempo de ação ultracurta (SPINOSA, 1999). Segundo, ADAMS (2003), após 10 a 20 segundos da administração da dose padrão do tiopental, observa-se perda da consciência e relaxamento muscular adequado, o que permite fácil intubação traqueal em cães e equinos. Seus principais representantes são tiopental e o tiamilal. Os barbitúricos não interferem significativamente nas contrações uterinas, atravessando a barreira placentária causando efeitos depressores no feto, sendo estes efeitos dose-dependentes. O recém-nascido normalmente apresenta-se com depressão respiratória de grau moderado a severo em humanos (SPINOSA, 1999).

Acredita-se que doses anestésicas completas, com base nos estudos *in vitro*, deprimam as contrações uterinas durante o parto (ADAMS, 2003).

A maior parte dos barbitúricos estudados pode atravessar a placenta com relativa facilidade (MIRKIN, 1975). Estando inicialmente presentes em concentrações muito elevadas nos tecidos altamente perfundidos (ex. cérebro), resultam em indução rápida na anestesia geral. Em seguida, redistribuem-se para os tecidos corpóreos moderadamente perfundidos (como o músculo). Essa redistribuição diminui a concentração cerebral a um nível que permite ao animal recuperar a consciência (ADAMS, 2003).

3.8.2 Outros Barbitúricos

A concentração dos barbitúricos no sangue fetal após a administração, é semelhante à do sangue materno, com um potencial real para depressão respiratória do feto (SOARES, 1991).

O pentobarbital e o tiopental em concentrações insuficientes para produzir anestesia materna inibirão completamente os movimentos respiratórios fetais sem que a hipoxia materna prevaleça. Todavia, o tiopental não é tão depressor para o feto quanto o pentobarbital. Estudos revelaram que no fígado do neo-nato ocorre a ausência do sistema enzimático microsomal necessário para biotransformar ou metabolizar drogas como os barbitúricos. Esse mecanismo enzimático importante geralmente começa a desenvolver-se durante a primeira semana após o nascimento e não atinge o máximo desenvolvimento até as oito semanas de idade ou mais. Sem esse importante mecanismo enzimático para auxiliar a degradação dos barbitúricos, o animal deve depender primariamente da eliminação renal das drogas. Mesmo essa via representa um problema, porque a função renal no recém-nascido é menos eficiente de que no animal adulto (ADAMS, 2003).

Após a injeção intra-venosa, o pentobarbital no plasma atinge equilíbrio de distribuição no cérebro dentro de 3 - 4 minutos (ADAMS, 2003). Por sua vez, o uso do fenobarbital na gestação humana foi relacionado ao aumento na incidência de malformações congênitas maiores, particularmente cardiopatias (PINZON, 2001).

3.9 Morfina

Sertürner, em 1816, conduziu uma série de experimentos audaciosos em seu laboratório farmacêutico, incluindo uma série de testes fisiológicos, onde com a morfina narcótico do ópio, ele mesmo e seus três melhores amigos atuavam como cobaias. Nesses testes, extraiu-se da papoula, *Papaver somniferum*, seu suco que era tomado por via oral na forma de "tintura de láudano", sendo, posteriormente, aplicada por via endovenosa, na metade do século XIX, quando a dependência de opiáceos começou a ser preocupante (WAISMANN, 1996).

A morfina passou a ser amplamente utilizada durante a Guerra Civil Americana, como um anestésico, sendo enviada, juntamente com os soldados feridos, para a casa de milhares de Americanos como um analgésico para a dor (WAISMANN, 1996).

É um fármaco com propriedades hidrofílicas, por isso, altas concentrações são observadas na circulação sistêmica, após sua administração (BONATH, 1985), de qualquer forma os opióides hidrofílicos são mais lentos, que os opióides lipofílicos, mas em compensação o efeito é mais prolongado (VALADÃO, 2002).

Os analgésicos opióides podem prolongar o trabalho de parto. O mecanismo dessa ação não foi esclarecido, porém, tanto os efeitos centrais quanto os efeitos periféricos dos opióides podem diminuir o tônus uterino (KATZUNG, 2001).

O principal efeito adverso da morfina é a depressão respiratória (COUSINS & MATHER, 1984) e no trabalho de parto, a morfina provoca depressão respiratória neonatal (SILVA, 1994) e nos neonatos, verifica-se uma ausência efetiva da barreira hematoencefálica para opióides. Como os analgésicos opióides atravessam facilmente a placenta, seu uso para analgesia obstétrica pode levar ao nascimento de um lactente com depressão respiratória (KATZUNG, 2001).

Em mulheres grávidas em uso crônico de opióides, o feto pode tornar-se fisicamente dependente *in útero* e apresentar sintomas de abstinência no início do período pós-parto (KATZUNG, 2001).

3.10 Lidocaína

A lidocaína, droga anestésica, que tem sido extensivamente utilizada em obstetrícia tem a sua presença facilmente detectada no sangue do cordão umbilical uma vez administrado. No entanto, a concentração e a distribuição fetal, após a administração materna, são mais difíceis de serem determinadas (KENNEDY, 1990).

Estudos demonstram que o uso em doses anestésicas, da lidocaína apresenta taxa de transferência placentária em torno de 50% (CAVALLI, 2006).

A lidocaína, na dose de 400 mg, que corresponde a 20 mL da droga a 2%, administrada por via perineal para bloqueio locorreional em pacientes submetidas a parto via vaginal, apresentou tempo para a concentração na circulação sanguínea (Tmax) 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 nascimento (CAVALLI, 2004).

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 concentrações tóxicas (SAWYER, 2002). Em relação ao feto não se conhece a concentração 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 concentração plasmática elevada (DOWNING, 1997).

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%, sendo, associado ao perfil tóxico desta droga, poderá causar toxicidade ao conceito, portanto, é necessário alertar para os cuidados com o uso da lidocaína, que não devem exceder a dose de 400 mg mesmo que por diferentes vias de administração (CAVALLI, 2004).

3.11 Meperidina

Estudos farmacocinéticos na ovelha prenhe indicam que as concentrações de meperidina no sangue fetal atingem o pico, em menos de 10 segundos após uma injeção intra-venosa (MIRKIN, 1975).

As concentrações séricas da referida droga no feto geralmente são mais elevadas do que aquelas nas amostras correspondentes nas mães (ADAMS, 2003).

No parto a meperidina, produz depressão respiratória e reduz a frequência cardíaca fetal (SILVA, 1994).

4. Considerações finais

Estudos sobre a farmacocinética das 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 realizados, no intuito de valorizar o bem estar materno-fetal e a assistência obstétrica adequada.

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. Dessa forma, ao escolher alguma droga para uso de uma fêmea prenhe, a indicação clínica deve ser avaliada criteriosamente, bem como o fator risco-benefício deve ser adequadamente considerado.

5. Referências Bibliográficas:

- SILVA, P. **Farmacologia**. 4ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1994. p.1352
- SPINOZA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNADI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 2ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1996, p. 626.
- KOLB, E. GÜRTLER, H. KETZ, H. A. SCHRÖDER, L. SEIDEL, H. **Fisiologia Veterinária**. 4ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. p.397-403. 1984
- HAFEZ, B.; HAFEZ, E. S. E. **Reprodução Animal**. 7ª ed. São Paulo: Manole. 2004.
- ALMEIDA, T. C. A.; SÁ, R. A. M.; LOPES, L. M. **Monitoração Fetal Intraparto**. In: **Centro Pré-Natal de Diagnóstico e Tratamento - CPDT**. 2007. Rio de Janeiro. Disponível em <<http://www.cpd.com.br/sys/interna.asp>>. Acesso em 08/06/2007.
- MELLO, R. A. **Embriologia Comparada e Humana**, São Paulo. Atheneu, cap.10, p. 259-281, 1989.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Veterinária**. 3ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1974.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 8ª ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan. 2001.
- SANCHO, J. M.; MONLEÓN, J. Avances em el diagnóstico y consecuencias neonatales de la pérdida de bienestar fetal. In: **XIX Congresso Español de Medicina Veterinária Perinatal, Hospital Universitario "LaFe". Maternidad**. Anais... Valencia, 2003.
- BEELEY, L. Adverse effects of drug in later pregnancy. **Clinica. Obstetricia and Gynecology**. Cap. 8, p. 275-289, 1981.
- PACIFICI, G.N., NOTTOLI, R. Placental transfer of drugs administered to the mother. **Clinica Pharmacokinet**. v. 28, n. 3, p. 235-269, 1995.
- MILLER, R. K. **Drugs during pregnancy: therapeutic dilemma**. Ration Drug. Ther. Cap.15, p. 1-9, 1981.
- YOUNG, A.M., ALLEN, C.E., AUDUS, K.L.; Efflux transporters of the human placenta. **Adv Drug Deliv Rev**. v. 55, n. 1, p. 125-132, 2003.
- KENNEDY, R. L.; BELL, J. U.; MILLER, R. P.; DOSHI, D.; SOUZA, de H.; KENNEDY, M. J. **Uptake and distribution of lidocaine in fetal lambs**. **Anesthesiology**. v. 72, n. 3, p. 483-489, 1990.

CAVALLI, R. C.; BARALDI, C. O.; CUNHA, S. P. **Pharmacokinetics and transplacental transfer of lidocaine and its metabolite for perineal analgesic assistance to pregnant women.** *European Journal of Clinique Pharmacologic.* v. 60, n.8, p. 569-574, 2004.

SAWYER, R. J., VON, S. H. Temporary bilateral blindness after acute lidocaine toxicity. *Anesth Analg.* V. 95, n. 1, p. 224-226, 2002.

DOWNING, J. W.; JOHNSON, H. V.; GONZALES, H. V.; ARNEY, T. L.; HERMAN, N. L.; JOHNSON, R. F. The pharmacokinetics of epidural lidocaine and bupivacaine during cesarean section. ***Anesthesiology and Analgesy.*** v. 84, n. 3, p. 527-532, 1997.

CAVALLI, R. C.; BARALDI, C. O.; CUNHA, S. P. Transferência placentária de Drogas. ***Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia.*** v. 28, n. 9, p. 557-564, 2006. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/rbgo/v28n9/09.pdf> . Acesso em 30/06/2007.

ADAMS, H. R. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2003.

CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de Fisiologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap.49, p. 413-414, 1992.

BENET, L. Z.(ed). GOODMAN AND GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics.** 9 th ed. p. 3 New York: Mc Graw-Hill. 1996.

MIRKIN, B. L. **Anesthesiology.** In: ADAMS, H. R. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.* 8ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2003.

AUDUS, K. L. **Controlling Drugs delivery across the placenta.** *Eur J Pharm Sci.* v. 8, n.3, p. 161-165, 1999.

UNADKAT, J. D.; DAHLIN, A.; VIJAU, S. **Placental drugs transporteres.** *Curr Drug Metab.* v. 1, n. 1, p. 125-131, 2004.

TABSH, K. M.; BRINKMAN, C. R.; KING, W. **Ultrasound diagnosis of placenta increta.** *Clinica Ultrasound.* V. 10, n. 6, p. 288-290, 1982.

FRANCISCO, V. V.; GOLDAN, S. M.; FARIA, J; SZEJNFELD, J. Valor da ressonância magnético no diagnóstico antenatal do acretismo placentário. ***Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.*** São Paulo. 2006.

CARDEÑA, P. A. R.; CAÑIBANO, I. F. **Estructura y Fisiologia de la placenta.** Escuela Universitaria Ingenieria Técnica Agrícola. INEA, 2001. Disponível em: <www.inea.uva.es> , acesso em 10/07/2007.

ALMEIDA, M. J. **Embriologia Veterinária Comparada.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 176.

PALHANO, B. H. **Reprodução em Bovinos**. Porto Alegre: A Hora Veterinária, 2003, p. 160.

REECE, W. O. **Fisiologia de Animais Domésticos**. São Paulo. Roca, 1996, p.351.

SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996, p. 842.

MIES FILHO, A. **Reprodução dos Animais e Inseminação Artificial**. 4. ed. Porto Alegre: Sulina, v. 1, 1977, p. 652.

STAINKI, R. D. **Membranas fetais ou placenta**. Disponível em: <<http://www.pucrs.campus2.br>>. Acesso em: Junho 2007.

BONATH, K.; SALEH, A.S. **Long-term pain treatment in the dog by peridural morphine**. In: International Congress of Veterinary Anesthesia, Sacramento, California, p. 7-10, 1985.

VALADÃO, C. A. A. Administração epidural de opióides em cães. Santa Maria. **Ciência Rural** v.32, n.2. p.79-100. 2002 – Universidade Federal de Santa Maria.

COUSINS, M.J., MATHER, L.E. **Intrathecal and epidural administration of opioids**. *Anesthesiology*, v.61, p. 276-310, 1984.

WAISMANN, A. **Ações da Morfina no Sistema Nervoso Central**. Instituto Israelita de Tratamento Avançado e pesquisa em Dependência de Opióides – MEGANE. 1996. p. 1-16. Disponível em: <www.megane.com>, acessado em: 16/07/2007.

BERKOW, R.; BEERS, M. H.; BOGIN, R. M.; FLETCHER, A. J. Uso de Drogas durante a Gravidez. Manual Merck. cap. 247. 2004. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mmm_sec22_247.htm>, Acessado em: 11/07/2007.

CALLEN, P. W. **Ultrasonography in obstetrics and gynecology**. 4 ed. Saunders Copmany. Philadelphia. 2000.

LEISER, R. **Morfologia da Placenta dos animais domésticos**. 2001. Disponível em: <www.fmvz.usp.br>. Acessado em: 10/06/2007.

FROMM, M. Importance of P-Glycoprotein at blood-tissue barriers. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 25, n. 8, p. 423-429, 2004.

CRAING, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 4ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. p. 30-31. 1994.